

Náuseas y vómitos: evaluación y manejo

Gonzalo Pizarro J.^{1,2}

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios.

²Servicio de Gastroenterología, Clínica Tabancura.

Recibido: 17 de mayo de 2015

Aceptado: 4 de junio de 2015

Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Pizarro Jofré
Servicio de Gastroenterología,
Huérfanos 3255,
Santiago, Chile.
Teléfono: (+56 9)90008060
gonzalo.pizarro.jofre@gmail.com

Nausea and vomiting: assessment and management

Vomiting is a reflex action of motor and autonomous responses, resulting in violent expulsion of gastric contents through the mouth, triggered by humoral and neural stimuli. It must be distinguished from regurgitation or gagging. Nausea, on the other hand, is a subjective uncomfortable feeling that most people have experienced and is generally described as an imminent need to vomit, felt in the epigastrium and throat. These can be symptoms of a series of pathologies, and represent a reason for frequent consultation at emergency health care units. Both acute and chronic occurrence must be assessed carefully to identify its etiological agent in order to administer proper treatment focused on the symptoms. Nausea and vomiting during pregnancy, after chemotherapy, and cyclic vomiting syndrome will be further developed. In addition, nausea and vomiting treatment in the emergency room is reviewed.

Key words: Nausea; vomiting.

Introducción

El vómito es un reflejo coordinado de respuestas motoras y autonómicas que resulta en la expulsión violenta del contenido gástrico por la boca, activado por estímulos humorales o neuronales; debe distinguirse de regurgitación o arcadas. La regurgitación es el regreso de contenido esofágico a la hipofaringe con poco esfuerzo; las arcadas pueden considerarse un vómito no exitoso, debido a la ausencia de contenido gástrico o el cierre del esfínter esofágico superior¹. La náusea, por otro lado, es una sensación subjetiva desagradable, que la mayoría de las personas experimentan durante la vida, reconocida como una sensación de inminente vómito, en el epigastrio o garganta².

Los mecanismos que determinan la estimulación de náuseas y vómitos son diferentes; las náuseas se producen debido a una vía hacia el cerebro anterior, el vómito se producen debido a un generador central de patrones, en el cerebro posterior. Diversos estímulos activan un centro emético localizado en la médula: señales de los nervios aferentes viscerales en todo el tracto gastrointestinal, zona de activación de los quimiorreceptores (CTZ), corteza cerebral superior, cerebelo, y el aparato vestibular. En particular, la CTZ, situada en el cuarto ventrículo del tronco cerebral, fuera de la barrera hematoencefálica, está expuesta a diferentes fármacos, tales como anestésicos inhalatorios y opioides³.

La consulta por vómitos es un problema importante en el mundo. En un estudio realizado en Estados Uni-

dos (EE.UU), dan cuenta de 3,7% del total de visitas al servicio de urgencia. Las mujeres embarazadas se ven particularmente afectadas, hasta 56% de ellas presenta vómitos durante el embarazo¹.

El presente manuscrito tiene por objetivo, revisar algunas de las causas, y respectivo manejo, de aquellas patologías que deben ser evaluadas en su fase aguda por un gastroenterólogo, cuyo principal síntoma de presentación son náuseas y vómitos (NV).

Causas

En la práctica clínica podemos diferenciar la presentación aguda (menos de una semana de evolución² y crónica (recurrente). En la forma aguda es necesario establecer con rapidez la etiología para brindar tratamiento específico y oportuno. Los pacientes con vómitos crónicos tienden a ser consulta frecuente y reiteradamente en atención primaria (medicina ambulatoria) consulta con especialista (gastroenterología) y en servicios de urgencia (Tabla 1).

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

NVIQ es un efecto adverso del tratamiento del cáncer, pudiendo ocurrir dentro de unos minutos hasta 24 h después de la administración (NVIQ agudo), o 24 h después del tratamiento (tardío), y pudiendo extenderse hasta por 7 días⁴. Se describen factores

Tabla 1

Causas abdominales
Obstrucción mecánica
Obstrucción al tracto de salida gástrico
Obstrucción intestinal
Trastornos de motilidad
Pseudo-obstrucción intestinal crónica
Gastroparesia
Otras causas intra-abdominales
Apendicitis aguda
Colecistitis aguda
Hepatitis aguda
Úlcera gastro-duodenal
Pancreatitis
Fármacos
Antiinflamatorios no esteroideos
Hipoglucemiantes orales
Antimicrobianos
Eritromicina
Aciclovir
Anti TBC
Tetraciclina
Quimioterapia
Cardiovasculares
Inhibidores de canal del calcio
Beta bloqueadores
Digoxina
Diuréticos
Acción en SNC
Anti parkinsonianos
Anticonvulsivantes
Gastroenterológicos
Azatioprina
Sufasalazina
Causas infecciosas
Gastroenteritis aguda
Sepsis
Causas metabólicas y endocrinas
Porfiria aguda
Cetoacidosis diabética
Hipercalcemia
Embarazo
Causas en SNC
Lesiones intra-cerebrales-edema
Tumores
Hemorragia
Infarto
Enfermedades laberínticas
Meningitis
Migraña
Otras
Ansiedad y depresión
Enfermedad cardíaca
Insuficiencia cardíaca congestiva
Infarto agudo al miocardio
Síndrome de vómito cíclico
Cannabis
Trastornos alimentarios
Alcohol
Post operatorio
Síndrome para neoplásico

Adaptado de Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 9th ed.²

de riesgo paciente-específicos para el desarrollo de NVIQ: sexo femenino, consumo de alcohol, edad menor de 50 años, antecedente de NVIQ; sin embargo, el factor de riesgo más importante es el potencial emetogénico del propio esquema de quimioterapia (QT)⁵. Hasta 90% de los pacientes con QT altamente emetogénica (QTAE) desarrollará NVIQ sin un esquema profiláctico⁵, logrando reducir la incidencia hasta 30%⁶.

Los esquemas profilácticos se basan principalmente en la utilización de antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃); diferentes guías de manejo de NVIQ de sociedades oncológicas recomiendan palonosetrón como antiemético de elección⁶⁻⁸.

Una revisión sistemática indica que palonosetrón, aunque de mayor costo, reduce la utilización de medicamentos de rescate, re-hospitalización y consultas en servicios de urgencia, al ser comparado con otros antagonistas 5-HT₃⁴.

Entre los medicamentos de segunda línea utilizados como rescate se incluyen metoclopramida, lorazepam, difenhidramina, olanzapina, proclorperazina, y dexametasona.

Síndrome de vómito cíclico (SVC)

Patología caracterizada por episodios recurrentes e incapacitantes de NV y dolor abdominal, intercalados con intervalos relativamente libres de síntomas, que pueden durar desde unos pocos días hasta varios meses⁹. Inicialmente descrito en población pediátrica, su reconocimiento en población adulta ha ido en aumento¹⁰. Se estima como la causa de hasta 3-14% de los casos de NV de etiología no explicada, referidos a hospitales docentes en EE.UU^{11,12}. Existe un predominio en pacientes caucásicos y una tendencia a afectar mayormente a hombres^{11,13}.

Los episodios son estereotipados para cada individuo, presentando cuatro fases: 1) fase asintomática; 2) fase pre-emética; caracterizado por palidez, intensas náuseas y sudoración; 3) vómito intenso, 20-30 episodios de vómitos o arcadas por día, durante 1 a 7 días y 4) fase de recuperación, con disminución de los vómitos, mejoría de las náuseas y tolerancia de ingesta por boca¹⁰.

Los criterios diagnósticos según Roma III, incluyen: 1) episodios de vómitos estereotipados respecto a su inicio (aguda) y duración (menos de 1 semana); 2) tres o más episodios en el año anterior y 3) ausencia, o poca frecuencia de NV entre episodios. Lo anterior en los últimos tres meses, con el inicio de los síntomas al menos 6 meses previo al diagnóstico; se considera el antecedente personal o familiar de migraña como un criterio de apoyo¹⁴. Existen otras formas de presentación de SVC: náuseas-vómitos

Artículos de Revisión

matinales y las náuseas-vómitos relacionados con el ejercicio⁹.

Los factores desencadenantes propuestos incluyen estrés psicológico, excitación, mareos, falta de sueño, infecciones, agotamiento físico, ciertos alimentos (por ejemplo: chocolate, queso y glutamato monosódico) y los ciclos menstruales^{15,16}. Entre las comorbilidades asociadas al SVC se incluyen: migraña (en adultos hasta 25%^{11,13,17}), patología psiquiátrica (depresión y ansiedad¹¹), consumo habitual de marihuana¹⁸⁻²⁰, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome de intestino irritable (hasta 32%²¹) y diabetes mellitus⁹.

Existen diferentes hipótesis respecto de la fisiopatología: activación, mediada por estresores, del sistema de señalización relacionado con el factor de liberación de corticotropina (CRF), el cual determina alteraciones autonómicas (activación simpática e inhibición vagal) que tendrían impacto en la motilidad intestinal²²; evidencia imagenológica de alteraciones a nivel de la corteza del cíngulo y corteza ínfero-frontal²³; aumento del tono simpático²⁴; disfunción mitocondrial^{25,26}; vaciamiento gástrico alterado, rápido en la mayoría de los pacientes con SVC al medirlo fase 1 (factor discriminador de gastroparesia)²⁷ y lento, o inhibido, en fase 3²¹; y niveles promedio elevados de grelina en ayuno²⁸. No existe claridad respecto de qué determina la abolición repentina del vaciamiento rápido y cómo las náuseas y el dolor inician un nuevo ciclo de vómitos.

El tratamiento tiene tres objetivos: identificar y evitar gatillantes, profilaxis y tratamiento en crisis. La profilaxis farmacológica con antidepresivos tricíclicos (ATC) ha demostrado ser efectiva en múltiples estudios^{13,17,21}, siendo amitriptilina el fármaco más estudiado, con dosis que varían entre los 1 y 2 mg/kg/día⁹. En pacientes pediátricos que asocian migraña se ha demostrado efecto beneficioso al agregar beta-bloqueadores (propranolol) y antagonistas de receptores de histamina/serotonina (ciproheptadina)²⁸; para adultos se recomienda la asociación con topiramato. En casos de asociación con ansiedad y crisis de pánico, se recomienda agregar dosis bajas de benzodiazepinas e inhibidores de la bomba de protones en RGE⁹.

En crisis los objetivos son: prevenir la deshidratación, terminar el ciclo de NV y manejo del dolor abdominal. Como terapia antiemética se recomienda el uso de antagonistas 5-HT₃, particularmente ondansetron, en dosis altas vía intravenosa (iv).

A largo plazo, los ATC tienen efecto positivo en más de 80% de los pacientes¹³; siendo factores de riesgo de no respuesta: la coexistencia de migraña mal controlada, la patología psiquiátrica, y el uso crónico de narcóticos y/o marihuana¹¹. Existen nuevas terapias dirigidas a mejorar la disfunción mitocondrial: L-carnitina y co-enzima Q10⁹.

Hiperémesis gravídica (HG)

La forma más grave de NV asociada al embarazo, caracterizada por vómitos persistentes, pérdida de peso de más de 5%, cetonuria, alteraciones electrolíticas (hipokalemia), y deshidratación^{29,30}; frecuentemente requieren hospitalización y tratamiento médico para evitar complicaciones serias³¹. La etiopatogenia es multifactorial, asociada a niveles altos de gonadotropina coriónica (hCG), estradiol y progesterona, factores inmunológicos, así como factores personales (deficiencia de vitamina B o aumento de peso corporal)^{32,33}. Existen diversas publicaciones que indican un potencial rol de la infección por *Helicobacter pylori* (HP)^{34,35}; existen metaanálisis que concluyen que la infección por HP debe ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de HG, especialmente en países en desarrollo³⁶⁻³⁸.

Se estima una incidencia de 0,3 a 2%³⁹, con un *peak* entre las 8 y 12 semanas, y una tendencia generalizada a resolver entre las 16 y 18 semanas⁴⁰.

Es importante determinar el impacto de la deshidratación y el ayuno en pacientes con sospecha de HG. Las pruebas de laboratorio a solicitar incluyen: cetonuria (cuestionado en la actualidad como criterio diagnóstico³⁸), electrolitos plasmáticos, nitrógeno ureico en sangre, creatinemia, perfil hepático, lipasa/amilasa, y función tiroidea.

El tratamiento se basa fundamentalmente en soporte y corrección de alteraciones hidroelectrolíticas y terapia antiemética. Existe evidencia limitada como para establecer guías de manejo farmacológico⁴¹, a nivel local no hay publicaciones. Las recomendaciones actuales incluyen, como tratamiento de primera línea, metoclopramida (categoría B), prometazina (categoría C) u ondansetron (Categoría B). En casos de refractariedad metilprednisolona (categoría C; solamente luego de la 10ª semana de gestación)³³. Recientemente la *Food and Drug Administration (FDA)* ha nuevamente aprobado el uso terapéutico de doxilamina-piridoxina (categoría A) durante el embarazo⁴². No existe evidencia suficiente para recomendar la erradicación de HP como parte del tratamiento de la HG³⁸.

Manejo en servicio de urgencia

Como ya se ha señalado, los diagnósticos diferenciales son variados (Tabla 1), siendo las causas más frecuentes gastroenteritis aguda, enfermedades sistémicas febriles y efectos adversos de fármacos⁴³.

No existen guías de manejo de NV indiferenciados; se cuenta con una recomendación emitida por la *American Gastroenterological Association (AGA)* en 2001, basada en tres pasos pragmáticos: 1) corrección de complicaciones asociadas; 2) identificación de etiología para inicio de terapia dirigida y 3) inicio de tratamiento para suprimir síntomas⁴⁴.

Terapia farmacológica

Antagonistas de dopamina

Metoclopramida, una benzamida con potente efecto bloqueador D_2 , y débil sobre receptores H_1 y $5-HT_3$. A nivel del tracto gastrointestinal bloquea receptores D_2 y facilita la actividad $5-HT_4$, determinando un efecto procinético³. Ampliamente estudiada, existen diversos estudios randomizados (ER) realizados en servicios de urgencia, que la comparan con fenotiazinas (acción central en CTZ) y antagonistas H_1 , con resultados contradictorios¹.

Antagonistas de serotonina

Bloquean periféricamente los aferentes vagales intestinales y, centralmente, sus receptores en el área postrema. El más utilizado en occidente, y mejor estudiado, es ondansetrón. Actualmente la FDA aprueba la utilización de ondansetrón, granisetron y dolasetron, todos ellos con similar efectividad y tolerancia³. Destaca palonosetrón, el que posee una característica farmacodinámica única al determinar un cambio conformacional del receptor mediante una unión alostérica, que determina un efecto más potente y prolongado⁴⁵.

Patanwala y cols., en un artículo de revisión que evalúa la evidencia que avala el uso de droperidol (con un *Black box warning* por la FDA en 2001), prometazina, proclorpromazina, metoclopramida y ondansetrón, concluye que este último, en base a su seguridad y eficacia, debiese ser usado como terapia de primera línea en el servicio de urgencia⁴⁶.

Barrett y cols., condujo un ER, placebo-controlado, con ondansetrón, metoclopramida y prometazina, en adultos atendidos en un servicio de urgencia por

NV indiferenciados. El estudio concluyó que una dosis iv de ondansetrón no es superior los otros dos fármacos; tampoco se demostró una diferencia estadística significativa en comparación con una dosis de solución salina⁴⁷. Egerton-Warburton y cols., publica en 2014 un ER comparando ondansetrón (4 mg iv), metoclopramida (20 mg iv) y placebo; encontrando que la disminución de la gravedad de NV fue similar en los tres grupos, solo existiendo una tendencia a una mayor reducción y menor utilización de terapia de rescate con ondansetrón⁴⁸.

Resumen

El vómito es un reflejo coordinado de respuestas motoras y autonómicas que resulta en la expulsión violenta del contenido gástrico por la boca, activado por estímulos humorales o neuronales. Debe distinguirse de regurgitación o arcadas. La náusea, por otro lado, es una sensación subjetiva desagradable que la mayoría de las personas han experimentado en algún momento de su vida y, por lo general, reconocen como una sensación de inminente vómito, en el epigastrio o garganta. Son un síntoma de una pléyade de diversas patologías, y corresponde a un motivo de consulta frecuente en servicios de urgencia. Tanto su presentación aguda, como crónica deben ser evaluadas en forma integral de modo de identificar la etiología y poder brindar un tratamiento, tanto sintomático como dirigido. Las náuseas y vómitos en el embarazo, en relación a quimioterapia, y el síndrome de vómito cíclico serán abordados en profundidad. Del mismo modo se realiza una revisión del tratamiento de náuseas y vómitos indiferenciados, en el servicio de urgencia.

Palabras clave: Náuseas; vómitos.

Referencias

- 1.- Getto L, Zeserson E, Breyer M. Vomiting, Diarrhea, Constipation, and Gastroenteritis. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 211-37.
- 2.- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, 9th ed. 2010.
- 3.- Moon YE. Postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67: 164-70.
- 4.- Broder MS, Faría C, Powers A, Sunderji J, Cherepanov D. The impact of $5-HT_3RA$ use on cost and utilization in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review of the literature. *Am Health Drug Benefits* 2014; 7: 171-82.
- 5.- Wickham R. Best practice management of CINV in oncology patients: II. Antiemetic guidelines and rationale for use. *J Support Oncol* 2010; 8: 10-5.
- 6.- Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): antiemesis. Version 2. 2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. [Consultado el 6 de mayo de 2014].
- 7.- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v232-43.
- 8.- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-98.
- 9.- Hejazi RA, McCallum RW. Review article: cyclic vomiting syndrome in adults- rediscovering and redefining an old entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 263-73.
- 10.- Abell TL, Adams KA, Boles RG, Bousvaros A, Chong SK, Fleisher DR, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 269-84.

Artículos de Revisión

- 11.- Hejazi RA, Lavenbarg TH, Foran P, McCallum RW. Who are the nonresponders to standard treatment with tricyclic antidepressant agents for cyclic vomiting syndrome in adults? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 295-301.
- 12.- Zamora A, Álvarez A, Badillo R. Etiology of nausea and vomiting in a predominantly hispanic population at a gastrointestinal motility clinic in a tertiary center in El Paso. *J Invest Med* 2011; 59: 483.
- 13.- Hejazi RA, Reddymasu SC, Namin F, Lavenbarg T, Foran P, McCallum RW. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: a two-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 18-21.
- 14.- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.
- 15.- Chepyala P, Svoboda RP, Olden KW. Treatment of cyclic vomiting syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 273-82.
- 16.- Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2832-40.
- 17.- Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2855-60.
- 18.- Jones MP, Crowell MD, Olden KW, Creed F. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist. *Psychosomatics* 2007; 48: 93-102.
- 19.- Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twardz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004; 53: 1566-70.
- 20.- Williamson JE, July M, González LM, Amin HH, Chaudhari S. Cannabinoid hyperemesis syndrome: cyclical vomiting behind the cloud of smoke. *Am J Med* 2014; 127: e1-2.
- 21.- Namin F, Patel J, Lin Z, Sarosiek I, Foran P, Esmaili P, et al. Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 196-202.
- 22.- Tache Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 79s-86s.
- 23.- Namin FPJ, Lin Z, Dusing RW, Foran P, McCallum RW. Recognizing abnormal patterns on PET brain images in adult patients with cyclic vomiting syndrome (CVS). *Gastroenterology* 2006; 125: A124.
- 24.- Hejazi RA, Lavenbarg TH, Pasnoor M, Dimachkie M, Foran P, Herbelin L, et al. Autonomic nerve function in adult patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 439-43.
- 25.- Boles RG, Adams K, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133a: 71-7.
- 26.- Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A, et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 131: 50-8.
- 27.- Hejazi RA, Lavenbarg TH, McCallum RW. Spectrum of gastric emptying patterns in adult patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1298-302.
- 28.- Hejazi RA, Lavenbarg T, McCallum R. Elevated serum ghrelin level in adult patients with cyclic vomiting syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1858-9.
- 29.- Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.
- 30.- Bashiri A, Neumann L, Maymon E, Katz M. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 135-8.
- 31.- Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 755-69.
- 32.- Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 527-39.
- 33.- Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363: 1544-50.
- 34.- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
- 35.- Mansour GM, Nashaath EH. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 843-7.
- 36.- Li L, Li L, Zhou X. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 278905.
- 37.- Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1190-200.
- 38.- Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 150.
- 39.- Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35: 401-17.
- 40.- Sonkusare S. The clinical management of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1183-92.
- 41.- Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 87-93.
- 42.- Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med* 2014; 370: 1081-3.
- 43.- Heilenbach T. Nausea and vomiting. In: Marx JA, editor. *Rosens's emergency medicine concepts and clinical practice*. 5th edition. St. Louis (MO): Mosby 2002.
- 44.- Quigley EM HW, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001; 120: 263-86.
- 45.- Horn CC WW, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 55-66.
- 46.- Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department. *J Emerg Med* 2010; 39: 330-6.
- 47.- Barrett TW, DiPersio DM, Jenkins CA, Jack M, McCain NS, Storrow AB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 247-55.
- 48.- Egerton-Warburton D, Meek R, Mee MJ, Braitberg G. Antiemetic use for nausea and vomiting in adult emergency department patients: randomized controlled trial comparing ondansetron, metoclopramide, and placebo. *Ann Emerg Med* 2014; 64: 526-32.