

# Patofisiología y principios terapéuticos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

JUAN BAYO CALERO, MARTA AMÉRIGO GÓNGORA, VICTORIA GARCÍA SAMBLAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## RESUMEN

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) representan una complicación frecuente en el paciente oncológico. Actualmente su fisiopatología no está esclarecida por completo. Parece ser que la emesis puede estar relacionada con distintos neurotransmisores que se liberan predominantemente en el tracto gastrointestinal ejerciendo su acción en áreas del tronco encefálico encargadas del reflejo emético. Hay tres tipos de NVIQ: agudos, tardíos y anticipatorios; saber reconocerlos es fundamental para su correcto manejo y prevención. La probabilidad de aparición de NVIQ está determinada por factores que van a depender del paciente (edad, sexo, alcohol...) y factores que están más relacionados con el tratamiento antineoplásico (tipo de fármaco, velocidad y formas de administración). En la actualidad disponemos de una gran variedad de fármacos antieméticos entre los que destacan los antagonistas del receptor de la serotonina y de la neurocinina-1 (NK1).

**PALABRAS CLAVE:** Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Neurotransmisor.

## INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) representan una complicación frecuente en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico. Se ha descrito que en más del 50 % de pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena (QAE) experimentan NVIQ (1). Como consecuencia de este conocido

## ABSTRACT

*Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) represent a frequent complication in cancer patients. Its pathophysiology is currently not fully understood. It seems that emesis may be related to different neurotransmitters that are released predominantly in the gastrointestinal tract, working in areas of the brains who are responsible for the emetic reflex. There are three types of CINV: acute, late and anticipatory; knowing how to recognize them is essential for their correct management and prevention. The probability of the appearance of CINV is determined by factors that will depend on the patient (age, sex, alcohol...) and factors that are more related to antineoplastic treatment (type of drug, speed and forms of administration). We currently have a wide variety of antiemetic drugs, among which serotonin receptor antagonists and neurokinin-1 (NK1) stand out.*

**KEYWORDS:** Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Neurotransmitter.

efecto secundario, es posible la aparición de complicaciones (deshidratación, alteraciones electrolíticas, desnutrición y/o insuficiencia renal secundaria) (2). Por tanto, supone un gran reto la prevención y el tratamiento adecuado de las náuseas y vómitos para conseguir un correcto cumplimiento terapéutico y asegurar la calidad de vida del paciente (1).

FISIOPATOLOGÍA

NEUROANATOMÍA

MECANISMO

Sigue siendo difícil comprender con precisión los mecanismos por los que la quimioterapia induce la emesis. Los fármacos quimioterapéuticos pueden causar náuseas y vómitos al activar los receptores de neurotransmisores en el intestino delgado. Las fibras aferentes transmiten los estímulos al tronco encefálico, que luego envía señales eferentes a través del nervio vago para inducir el vómito. Parece que el daño celular intestinal producido por la quimioterapia inicia la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), y otros agentes neuroactivos de las células enterocromafines. Estos agentes se unen al receptor 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) y otros receptores en las fibras aferentes vagales y espláncnicas dentro de la pared del tracto gastrointestinal que cuando se estimulan se proyectan al área postrema (AP) y al núcleo del tracto solitario (NTS), lo que da como resultado la activación del arco reflejo emético.

Algunos agentes quimioterápicos o sus derivados pueden interactuar directa o indirectamente con los receptores dentro del AP/NTS, con la subsiguiente activación del centro del vómito. Otras áreas superiores del sistema nervioso central también pueden ser una fuente de algunos tipos de estímulos eméticos.

Teniendo en cuenta lo que hay hasta ahora publicado, cabe sugerir que la respuesta emética a la quimioterapia está mediada por neurotransmisores a través de una vía central y otra periférica (3,4):

- La *vía central* está mediada principalmente por los receptores de la sustancia P y NK1. Se localizan principalmente en el cerebro. Se asocian principalmente a NVIQ tardíos (24 horas posteriores a la quimioterapia).
- La *vía periférica* se caracteriza por estar mediada predominantemente por los receptores 5-HT y 5-HT<sub>3</sub> en el tracto intestinal. Es la responsable mayoritariamente de NVIQ aguda que es la que ocurre en las primeras 24 horas tras la quimioterapia.

Para comprender el complejo mecanismo del NVIQ, es necesario detallar los diferentes sistemas implicados. En el sistema nervioso encontramos tres zonas del tronco encefálico, especialmente relacionadas con el reflejo emético: el centro del vómito (hoy en día también conocido como generador central de patrones o GCP) y dos áreas situadas en el tronco del encéfalo dorsal (NTS y AP) (5). Podemos verlo de forma esquemática en la figura 1.

- El *centro del vómito o GCP* es un conjunto de estructuras anatómicas que consta de núcleos receptores y efectores ubicados en la médula encargado

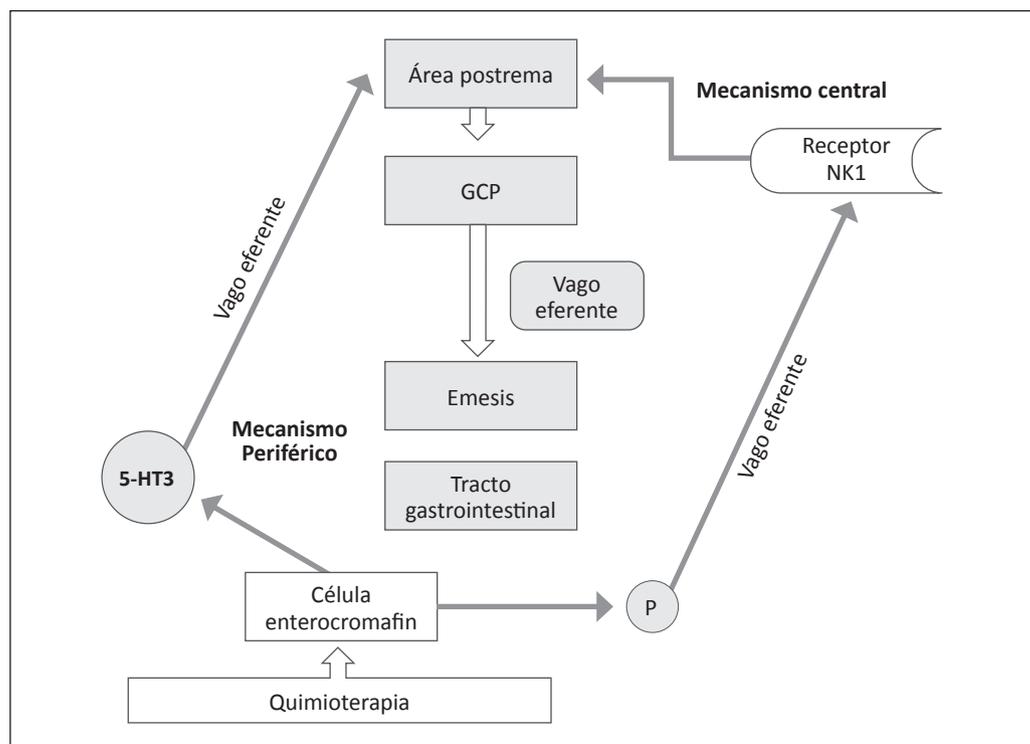


Fig. 1. Mecanismo de emesis inducida por quimioterapia.

de coordinar el reflejo emético. Es responsable de coordinar actividades eferentes como la respiratoria, gastrointestinal y autonómica asociada con náuseas y vómitos, así como funciones aferentes procedentes de diferentes partes del organismo (tracto gastrointestinal, corteza cerebral y zona de activación de receptores) que implican una amplia variedad de estímulos que pueden desencadenar la emesis (6,7). El AP y NTS se localizan en el suelo del cuarto ventrículo. En esta zona la barrera hematoencefálica (BHE) está poco desarrollada y es fácilmente accesible a sustancias proeméticas de la circulación sistémica. Es una fuente importante de entrada aferente al GCP y es un sitio de unión característico de receptores muscarínicos (M1), dopaminérgicos (D2), así como de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), neuroquinina-1 (NK1), y de receptores de histamina (H1) (8,9).

- Por otro lado, se encuentra el denominado *complejo vagal dorsal*, muy relacionado con la emesis anticipatoria. Se trata de estructuras corticales y del tronco encefálico superior, así como de información procedente del tracto gastrointestinal, transmitida por los nervios vago y esplácnico, cuyas fibras aferentes terminan muy próximas a las áreas NTS y AP (10).

#### NEUROTRANSMISORES

Aunque se han descrito más de treinta neurotransmisores relacionados con NVIQ (11), los de mayor relevancia clínica y terapéutica son:

- El más importante a tener en cuenta es la serotonina (12). Es liberada por las células enterocromafines en el tubo digestivo como respuesta a la quimioterapia. La serotonina se une a los receptores tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) que se sitúan en terminaciones aferentes vagales del tubo digestivo que estimulan a las áreas AP y NTS como ya hemos explicado anteriormente. De esta forma, el bloqueo de dichos receptores se ha convertido en un pilar fundamental en la terapia antiemética de las NVIQ.
- Otro neurotransmisor a tener en cuenta es la sustancia P13, que también es liberada por las células enterocromafines anteriormente mencionadas. Su importancia radica en que se uno a los receptores conocidos como neurocinina- 1 (NK1), localiza-

dos predominantemente a nivel cerebral y cuya antagonización selectiva ejerce un potente efecto antiemético.

- La dopamina, es una catecolamina que actúa como neurotransmisor en el SNC como simpaticomimético. La estimulación de los receptores de dopamina situados en el AP también puede desencadenar emesis. La inactivación de los receptores D2 mediante un mecanismo antagónico es otra herramienta fundamental en la terapéutica antiemética.

#### TIPOS DE EMESIS

Se han establecido tres tipos de NVIQ: agudos, tardíos y anticipatorios. Saber reconocer los distintos tipos es fundamental para realizar una adecuada prevención y un correcto manejo de los mismos (Tabla I).

- *Emesis aguda*: es aquella que ocurre en las primeras 24 horas en las que se administra la quimioterapia (14). Generalmente tiene lugar a las 2 horas posteriores a la administración de quimioterapia en ausencia de profilaxis antiemética. Suele alcanzar su máximo punto entre las 4 y 6 horas posteriores a la administración.
- *Emesis tardía*: suele aparecer pasadas las 24 horas tras la administración de quimioterapia (14). Si no se realiza una adecuada profilaxis antiemética, puede alcanzar su punto máximo a las 72 horas de la administración de tratamiento para ir disminuyendo paulatinamente en los 2-3 días posteriores. Aunque la frecuencia y el número de episodios eméticos puede ser menor en este tipo de emesis en comparación con la emesis aguda, cabe destacar que en esta fase las NVIQ se controlan menos eficazmente con los medicamentos antieméticos actuales.
- *Emesis anticipatoria*: se trata de una respuesta condicionada en aquellos pacientes que han presentado NVIQ en ciclos previos (15). Como explicamos anteriormente, esta puede estar relacionada con una variedad de estímulos en asociación con ciclos posteriores de quimioterapia. Gracias al desarrollo progresivo de la terapéutica antiemética que ha permitido un control de la emesis durante el ciclo inicial de tratamiento, la emesis anticipatoria se ha convertido en un problema menos significativo.

Tabla I  
CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

<i>Aguda</i>	<i>Retardada</i>	<i>Anticipatoria</i>
Durante las primeras 24 horas posquimioterapia	24 h posquimioterapia y pueden durar hasta 5-7 días	Antes del 2.º ciclo o siguientes ciclos de quimioterapia

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Existen distintos factores que pueden aumentar la probabilidad de aparición de NVIQ en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico (16-18). Es importante evaluarlos de forma sistemática e individual con cada paciente.

#### FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- *Sexo femenino*: es uno de los factores de riesgo con mayor aceptación. Se ha identificado como factor independiente en múltiples estudios. El más relevante es el trabajo de Suji y cols. (19), que incluía a 825 pacientes bajo tratamiento con cisplatino y triple terapia antiemética.
- *Edad*: es otro ítem importante a tener en cuenta. Si bien el límite de edad varía entre 55 y 60 años, existe evidencia según diversos estudios de que en pacientes menores de 60 años el riesgo aumenta.
- *Status performance*: medido por la escala ECOG. A mayor ECOG (mayor de 0-1) mayor riesgo de NVIQ. Sin embargo, este hallazgo se ha demostrado solo en NVIQ retardada (20).
- El consumo crónico de *alcohol* paradójicamente, para ser factor protector en la emesis inducida por quimioterapia retardada. Se cree que este hecho está relacionado con un daño crónico presente en el tronco encefálico.

#### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

- La emesis presentada en tratamientos quimioterápicos previos, aumenta el riesgo de NVIQ.
- Los metabolizadores rápidos de ciertos antagonistas del receptor de serotonina, son más susceptibles a NVIQ graves (21) y ciertos polimorfismos en el receptor 3 de serotonina también pueden estar relacionados con un mayor riesgo de NVIQ (22).
- Aquellos pacientes que presentan emesis aguda con quimioterapia tienen una probabilidad significativamente mayor de emesis tardía.
- Una historia previa de cinetosis se ha demostrado en múltiples estudios como factor de riesgo independiente (20).

#### ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE EMESIS DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Por otro lado, es importante resaltar que el manejo de las NVIQ se ha visto facilitado gracias al desarrollo de esquemas de clasificación que reflejan la probabilidad de emesis después de la administración de un agente

en particular (23). Así, los tratamientos antineoplásicos se clasificaron en cuatro categorías (Tabla II):

- Riesgo alto: > 90 % de probabilidad de emesis.
- Riesgo moderado: 30-90 % de probabilidad de emesis.
- Bajo: 10-30 % de probabilidad de emesis.
- Mínimo: < 10 % de probabilidad de emesis.

Hay que resaltar que, para cualquier tipo de fármaco, la vía y velocidad de administración, así como la dosis pueden estar relacionadas con la emetogenicidad (24,25). Cuando se administran varios agentes quimioterápicos de manera conjunta es importante identificar en primer lugar el fármaco con mayor riesgo de emesis y posteriormente evaluar la contribución relativa de los otros fármacos.

#### TERAPIA ANTIEMÉTICA

En la actualidad disponemos de una variedad de fármacos identificados como antieméticos. Los más empleados, se identifican dentro de los grupos que se exponen a continuación.

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA SEROTONINA

El mecanismo de acción en este grupo de fármacos radica en el bloqueo de receptores tipo 5-HT<sub>3</sub>, que podemos encontrarlos tanto a nivel central como en fibras aferentes vagales del tracto gastrointestinal (26,27).

A este grupo pertenecen ondansetrón, granisetron, dolasetron y palonosetrón. Suelen emplearse sobre todo en la emesis aguda. Los principales efectos secundarios a tener en cuenta son la cefalea, estreñimiento y la prolongación del intervalo QT corregido (28-30).

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROKININA (NK1)

Estos fármacos inhiben selectivamente los receptores de la sustancia P que se encuentran en el tronco encefálico. Relacionados con eventos de emesis tardía (31). En este grupo encontramos fármacos como aprepitant, fosaprepitant, netupitant y rolapitant.

#### DEXAMETASONA

Los glucocorticoides son antieméticos efectivos y bien tolerados para la emesis inducida por quimioterapia. queda por dilucidar su mecanismo de acción. La dexametasona demostró aumentar el efecto de los antagonistas de receptores tipo 5-HT<sub>3</sub>. No debemos olvidar que en combinación con antagonistas de NK1, las concentraciones de dexametasona pueden aumentar (32).

TABLA II  
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE EMESIS

<i>Riesgo emético de los agentes antineoplásicos</i>				
	<i>Alto (&gt; 90 %)</i>	<i>Moderado (30-90 %)</i>	<i>Bajo (10-30 %)</i>	<i>Mínimo (&lt; 10 %)</i>
<i>Intravenoso</i>	Antraciclina	Alemtuzumab	Aflibercept	Atezolizumab
	Ciclofosfamida	Trióxido de arsénico	Bortezomib	Avelumab
	Carmustina	Azaticidina	Brentuximab	Bevacizumab
	Cisplatino	Bendamustina	Cabacitaxel	Bleomicina
	Ciclofosfamida > 1500 mg/m <sup>2</sup>	Carboplatino	Cetuximab	Daratumumab
	Dacarbazina	Ciclofosfamida < 1500 mg/m <sup>2</sup>	Docetaxel	Durvalumab
	Estreptozaocina	Ifosfamida	Eribulina	Fludarabina
		Irinotecán	Etopósido	Ipilimumab
		Doxorrubicina	Fluorouracilo	Nivolumab
		Epirubicina	Gemcitabina	Pembrolizumab
		Idarubicina	Metotrexate	Ramucirumab
		Oxaliplatino	Mitomicina	Rituximab
		Tiotepa	Nab-paclitaxel	Trastuzumab
			Paclitaxel	Vinblastina
			Panitumumab	Vincristina
			Pemetrexed	Vinorelbina
			Pertuzumab	
			Temsirolimus	
			Topotecán	
			Trastuzumab-emtansina	
		Vinflunina		
<i>Oral</i>	Abemaciclib		Gefitinib	
	Cabozantinib		Glasdegib	
	Ceritinib		Hidroxiurea	
	Crizotinib		Ibrutinib	
	Ciclofosfamida		Idelalisib	
	Imatinib		Lapatinib	
	Lenvatinib		Lenalidomida	
	Lomustina		Lorlatinib	
	Niraparib		Melfalán	
	Procarbacina		Metotrexate	
	Ribociclib		Neratinib	
	Rucaparib		Nilotinib	
	TAS-102		Olaparib	
	Temozolamida		Osimertinib	
	Vinorelbina		Palbociclib	
			Pazopanib	
			Regorafenib	
			Sorafenib	
			Sunitinib	
			Talazoparib	
			Tegafur-uracilo	
			Vandetanib	
		Vemurafenib		
		Venetoclax		
		Vismodegib		

TABLA III  
USO COMBINADO DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

<i>Esquema de manejo propuesto. Uso combinado de fármacos (36-38)</i>	
<i>Riesgo alto</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antagonista del receptor de NK1</li> <li>2. Antagonista de 5-HT3</li> <li>3. Dexametasona</li> <li>4. Olanzapina</li> </ol>
<i>Riesgo moderado</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antagonista del receptor de NK1</li> <li>2. Antagonista de 5-HT3</li> <li>3. Dexametasona</li> </ol>
<i>Riesgo bajo</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antagonista de 5-HT3</li> <li>2. Dexametasona</li> </ol>

A pesar de los múltiples efectos secundarios derivados del uso de corticoides, el más limitante en este caso sería el insomnio dadas las dosis necesarias para esta indicación (33).

#### ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA

Su efecto viene determinado por el bloqueo de los receptores de dopamina, más concretamente de los tipos 2 o D2 localizados en el centro del vómito. La metoclopramida y domperidona pertenecen a este grupo de medicamentos (34). Si bien, la metoclopramida no suele usarse en profilaxis puesto que las dosis necesarias para la misma, pueden producir efectos extrapiramidales.

#### OTROS FÁRMACOS

Disponemos de una serie de fármacos que, aunque en monoterapia presentan un efecto moderado, en las NVIQ en combinación con otros regímenes terapéuticos (principalmente anti-5-HT3 e inhibidores de NK1) contribuyen a potenciar de modo global el efecto antiemético. Pertenecen a este grupo diversos fármacos como las benzodiazepinas y los antipsicóticos, entre ellos destacan la olanzapina y el haloperidol (35).

#### USO COMBINADO DE FÁRMACOS

En la tabla III proponemos el uso combinado de los diferentes tipos de fármacos antieméticos en función del riesgo emético.

#### EMESIS ANTICIPATORIA Y REFRACTARIEDAD

No debemos olvidar la emesis anticipatoria, dado que de manera indirecta también ocasiona NVIQ. Este tipo de emesis, puede afectar entre el 8 % y el 14 % de

los pacientes según el número de ciclos de quimioterapia evaluados. Los factores de riesgo más relevantes en este tipo de náuseas son la aparición de NVIQ en ciclos anteriores, así como la presencia de ansiedad (38). Dado su mecanismo fisiopatológico suelen ser resistentes a los grupos de antieméticos mencionados anteriormente. De esta manera, el enfoque principal para la prevención de la emesis anticipatoria es la prevención de las NVIQ en cada ciclo de quimioterapia que se va a iniciar por primera vez. Se recomienda, para aquellos pacientes que la desarrollan, el uso de hipnosis, terapia conductual con desensibilización sistémica como métodos no farmacológicos, así como el uso de benzodiazepinas (principalmente lorazepam [39] y alprazolam [40]).

Por último, debemos tener en cuenta aquellos casos refractarios. En esta situación es importante investigar aquellos factores de riesgo dependientes tanto del paciente como del agente quimioterápico que puedan desempeñar algún rol en la refractariedad. En caso de que el paciente no esté bajo un régimen de combinación de cuatro fármacos, debe considerarse añadir fármacos como olanzapina al esquema de profilaxis puesto que se ha demostrado que su adición a un régimen de triple terapia puede lograr una eficacia de hasta el 70 % de NVIQ refractarios. Si a pesar de esto, o si el paciente ya presenta un esquema basado en cuatro fármacos, se recomienda realizar la rotación de los antagonistas de 5-HT3 y NK1 (37,39).

*Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

CORRESPONDENCIA:  
Juan Bayo Calero  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez  
Ronda Norte, s/n  
21005 Huelva  
e-mail: juanbayo@yahoo.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clark-Snow R, Affronti ML, Rittenberg CN. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Support Care Cancer* 2018;26(2):557-64.
2. Ferretiz López G, Cuéllar Guzmán LF, Cárdenas Herrera N. Clasificación y tratamiento de náusea y vómito postoperatorio en el paciente oncológico sometido a cirugía. *Revista Chilena de Anestesia* 2020;49(2):223-36.
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.
4. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):757-66.
5. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994;15(4):301-20.
6. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68(2):230-6.
7. Miller AD, Wilson VJ. 'Vomiting center' reanalyzed: an electrical stimulation study. *Brain Res* 1983;270(1):154-8.
8. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* 1992;43(3):295-315.
9. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, Jordan CC, Kilpatrick GJ, Twissell DJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996;53(Suppl 1):102-9.
10. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5(2):193-230.
11. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985;7(2):191-211.
12. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(9):613-20.
13. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions. *Eur J Pharmacol* 1999;375(1-3):51-60.
14. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol* 2020;38(9):905-14.
15. Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting - a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud* 2017;70:27-37.
16. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989;64(5):1117-22.
17. Pater J, Slamet L, Zee B, Osoba D, Warr D, Rusthoven J. Inconsistency of prognostic factors for post-chemotherapy nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 1994;2(3):161-6.
18. Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Stern RM, Pierce HI, King DB, et al. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(3 Suppl 4):32-7.
19. Suji D, Suzuki K, Kawasaki Y, Goto K, Matsui R, Seki N. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer* 2019(3):1139-47.
20. Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, Miyoshi T, Toriyama Y, Yokota C, et al. Risk factors for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting with low-emetic-risk chemotherapy: a prospective, observational, multicenter study. *Cancer Manag Res* 2018;10:4249-55.
21. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2805-11.
22. Remblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2147-55.
23. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity - state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S43-7.
24. Oliver IN, Simon RM, Aisner J. Antiemetic studies: a methodological discussion. *Cancer Treat Rep* 1986;70(5):555-63.
25. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A, Nightingale C, Golub G, Martin RS, et al. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1985;3(4):559-61.
26. Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Agarwal S, Nag S, Patil P, et al. Expert Consensus on Effective Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: An Indian perspective. *Front Oncol* 2020;10:400. DOI: 10.3389/fonc.2020.00400
27. Viale PH. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: updates and recommendations. *J Adv Pract Oncol* 2018;9(2):150-2.
28. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2003;37(9):1276-86.
29. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010;5(1):105-11.
30. Turner S, Mathews L, Pandharipande P, Thompson R. Dolasetron-induced torsades de pointes. *J Clin Anesth* 2007;19(8):622-5.
31. Jordan K, Blättermann L, Hinke A, Müller-Tidow C, Jahn F. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy? - a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018;26(1):21-32.
32. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4614. Epub 2011 Sep 26. Erratum in: *J Clin Oncol* 2014;32(19):2117.
33. Szmyd B, Rogut M, Biafasiewicz P, Gabryelska A. The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality. *Sleep Med Rev* 2021;55:101380.
34. Masiongale AJ, Garvin JT, Murphy MJ, Hooper VD, Odom-Forren J, Masiongale JJ, et al. Reexamining metoclopramide's role in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a secondary analysis. *AANA J* 2018;86(3):213-9.
35. Storz E, Gschwend JE, Retz M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current recommendations for prophylaxis. *Urologe A* 2018;57(5):532-42.
36. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240.
37. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:v119-v133.
38. Umar RM. Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients. *J Oncol Sci* 2018;4(3):142-6.
39. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18(2):170-5.
40. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1384-90.