

Náusea y vómito inducidos por quimioterapia: un enfoque pediátrico

Chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pediatric approach.

Daniel Ortiz Morales,¹ Itzel Lizbeth Flores Márquez,² Iris Yael Gallardo Gallardo³

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer en niños ha alcanzado tasas de supervivencia global mayores al 80% en países de ingresos altos, esto debido a las estrategias de tratamiento eficaces como la quimioterapia; sin embargo, estos agentes tienen efectos a corto, mediano y largo plazo.¹

La náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia tienen una repercusión física y emocional nociva, reportada incluso hasta en el 80% de los pacientes² en quienes afecta su calidad de vida porque altera el equilibrio hidroelectrolítico, induce desnutrición, daña el aparato gastrointestinal y disminuye o discontinúa el tratamiento.

La indicación de agentes antieméticos es útil para prevenir y tratar la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia. La consideración de los factores propios del paciente y del esquema de quimioterapia prescrito mejoran el control de su efecto; para esto se requieren estrategias uniformes que eviten las diferencias en las experiencias de los pacientes y perspectivas de los profesionales de la salud.³

Fisiopatología

El vómito es la parte final de una secuencia de eventos coordinados por el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo. Puede activarse por vías nerviosas aferentes de órganos digestivos y no digestivos y por

¹ Candidato a doctor en ciencias médicas.

² Médico pasante del Servicio Social en Medicina.

³ Médico subespecialista.

Área de Oncología Pediátrica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 5 de junio 2023

Aceptado: 26 de julio 2023

Correspondencia

Daniel Ortiz Morales
dr.ortiz_morales@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Ortiz-Morales D, Flores-Márquez IL, Gallardo-Gallardo IY. Náusea y vómito inducidos por quimioterapia: un enfoque pediátrico. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (5): 399-407.

la acción de la quimioterapia.⁴ La vía periférica se origina en la vía gastrointestinal, en las células enterocromafines cuando liberan principalmente neurocinina-1 (NK1) y colecistocinina-1 que, a través de sus receptores, envían estímulos mediante las ramas aferentes del nervio vago hasta el núcleo del fascículo solitario, el área postrema (zona gatillo quimiorreceptora) del piso del cuarto ventrículo. Esta vía es la que más se asocia con la emesis aguda.⁵

En la vía central, el centro del vómito del cerebro recibe estímulos colinérgicos e histamínicos de la corteza por medio de información sensorial: sabores, olores o dolor; o factores emocionales como el miedo o la ansiedad. O, bien, a través de las ramas aferentes del nervio vestibulococlear. El sistema vestibular puede desencadenar estos estímulos por movimiento. El centro del vómito del cerebro recibe estímulos de la zona postrema en respuesta a toxinas endógenas o estímulos químicos, como la quimioterapia. En esta vía intervienen la serotonina, la sustancia P, el NK1, la dopamina y sus respectivos receptores.⁴ Esta vía se relaciona con la náusea y emesis tardía. La fisiopatología de la náusea es menos clara, pero se sospecha que participan los mismos neurotransmisores.⁶ La **Figura 1** es un esquema de la fisiopatología de las náuseas y vómitos.

Clasificación⁷

Aguda: las náuseas y los vómitos se inician en el transcurso de las 24 horas siguientes a la administración de la quimioterapia. Esta fase aguda está mediada por el 5-HT₃ (antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 y antagonista del receptor de serotonina tipo 3). Con profilaxis antiemética se reportan: 35% de pacientes con náusea y 13% con vómito.⁸

Tardía: inicio entre el segundo y quinto día luego del inicio de la quimioterapia. Aquí la mediación es la unión de la sustancia P al re-

ceptor de NK1 en el sistema nervioso central. La incidencia es del 20 al 50% después de profilaxis.⁸

Irruptivas o intercurrentes: son las náuseas y vómitos que sobrevienen a pesar de un adecuado tratamiento profiláctico; los padecen, incluso 44% de los pacientes. Se requiere tratamiento de rescate.⁹

Anticipatorias: se inician antes de la quimioterapia como respuesta condicionada en pacientes con emesis en ciclos previos. En este caso, la mediación es por mecanismos fisiológicos y psicológicos. La padecen 8 a 14% de los pacientes, porcentaje que se incrementa en cada ciclo subsecuente.¹⁰ El tratamiento puede incluir hipnosis, desensibilización sistemática o técnicas de relajación.¹¹

Resistentes: se denominan de esta manera cuando son recurrentes en ciclos subsiguientes de terapia, excepto náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia anticipatoria. Quienes son resistentes son poco sensibles a la intervención y persistentes.⁹

Evaluación

Los fármacos antineoplásicos tienen un riesgo inherente de emesis, conforme a este riesgo debe proponerse una estrategia antiemética profiláctica. Los agentes quimioterapéuticos se clasifican según su potencial emetogénico en ausencia de profilaxis, en: mínima cuando originan náusea y vómito inducidos por la quimioterapia en menos del 10% de los casos, leve del 10 al 30%, moderado del 30 al 90% y alto mayor del 90%.^{12,13} (**Cuadro 1**) La tasa previsible de desaparición completa de náuseas y vómito inducidos por la quimioterapia en los niños que reciben profilaxis con antieméticos (antagonistas del receptor 5-hidroxitriptamina-3 [5-HT₃] con dexametasona o sin esta) es mayor del 70%. La incidencia de emesis aguda con

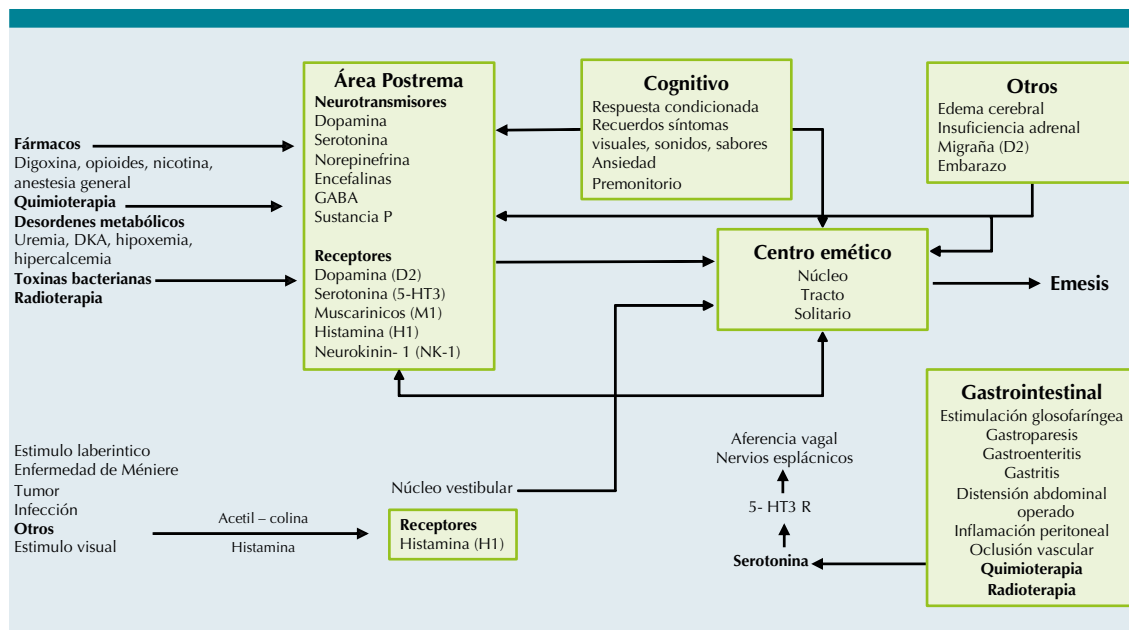


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la náusea y vómito. DKA: cetoacidosis diabética, GABA: ácido gamma amino butírico, D2: dopamina, 5-HT3: serotonina, 5-HT3 R: receptor de serotonina, M1: muscarínicos, H1: histamina, NK-1: *neurokinin 1*. Figura 1. Modificado de Shane E. P, Kathy J. S. *Pain Management and Antiemetic Therapy in Hematologic Disorders*. Elsevier. *Hematology Basic Principles and Practice*. 7th Edition. Philadelphia; 2018. p.1473-1487.

profilaxis es menor del 10%. Cuando supera este porcentaje debe considerarse falla de la profilaxis.¹² **Cuadro 1**

De acuerdo con el potencial emetogénico de los agentes quimioterapéuticos indicados debe prescribirse profilaxis:¹⁴

- **Quimioterapia de alta emetogenicidad:** se recomienda la indicación de un antagonista del receptor de 5-HT3 más otro del receptor de NK1 o dexametasona.^{15,16} El aprepitant se recomienda en niños mayores de 12 años, su interacción con los agentes quimioterapéuticos es consecuencia del aumento de los efectos tóxicos de los fármacos antineoplásicos por inhibición de CYP450, CYP3A4, 2C9/8 y 2C19.¹⁷ En pacientes con contraindicación a la dexametasona y

aprepitant puede considerarse la olanzapina. Palonosetrón es el antagonista del receptor de 5-HT3 preferido para este grupo de pacientes con alto riesgo de emesis tardía.¹⁸ Algunos autores consideran equivalente indicar palonosetrón como agente único con el uso de antagonistas de los receptores 5HT-3 más dexametasona.¹² En pacientes mayores de un año con emesis resistente, a pesar de la adecuada profilaxis, se recomienda agregar metoclopramida para evitar los efectos extrapiramidales.¹⁹

- **Quimioterapia de emetogenicidad moderada:** lo indicado es un antagonista del receptor de 5-HT3 y dexametasona. En pacientes con contraindicación para dexametasona puede indicarse aprepitant.²⁰

Cuadro 1. Clasificación de emetogenicidad de los agentes quimioterapéuticos utilizada en pacientes pediátricos

Alta > 90%	Moderado 31-90%	Bajo 10-30 %	Mínimo < 10%
Agente único:	Trióxido de arsénico	Citarabina (<200 mg/m ²)	Desatinib
Carboplatino	Azacitidina	Etopósido	Dexrazoxano
Cisplatino	Bendamustina	5-Flurouracilo	Fludarabina
Ciclofosfamida (>1000 mg/m ²)	Busulfán	Gemcitabina	Gemtuzumab ozogamicina
Citarabina (>3000 mg/m ²)	Ciclofosfamida (<1000 mg/m ²)	Metotrexato (>50 a <250 mg/m ²)	Mercaptopurina
Dacarbazina	Citarabina (200–300 mg/m ²)	Mitoxantrona	Metotrexato (<50 mg/m ²)
Dactinomicina	Daunorrubicina	Paclitaxel	Nelarabina
Metotrexato (>12.000 mg/m ²)	Doxorrubicina	Topotecán	Rituximab
Tiotepa (>300 mg/m ²)	Ifosfamida		Temsirolimus
	Imatinib		Tioguanina
Múltiples agentes:	Irinotecán		Vinblastina
Antraciclina +	Melfalán (>50 mg/m ²)		Vincristina
Ifosfamida/Ciclofosfamida	Metotrexato (250 a <12000 mg/m ²)		Vinorelbina
Ifosfamida + Etopósido	Temozolamida		

Esta tabla muestra la quimioterapia común utilizada en el tratamiento del cáncer pediátrico y su riesgo asociado (alto, moderado, bajo, mínimo) según la guía del *Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)* para la prevención de náuseas y vómitos agudos inducidos por la quimioterapia. El porcentaje indicado para cada uno es la incidencia de náuseas y vómitos de estos agentes cuando se administran sin antieméticos profilácticos.¹³ mg: miligramos, m²: metro cuadrado superficie corporal.

- **Quimioterapia de emetogenicidad baja:** se indica el antagonista del receptor de 5HT-3.²⁰
- **Quimioterapia con potencial emetogénico mínimo:** se desaconseja la profilaxis farmacológica.

Para describir el grado de náusea y vómito inducidos por la quimioterapia durante o después de su administración puede recurrirse a los criterios de terminología común de los efectos adversos,²¹ que también pueden ayudar a evaluar la eficacia del tratamiento antiemético profiláctico o de rescate. (**Cuadro 2**) La administración de cannabinoides (nabilona) mejora el control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en comparación con proclorperazina, metoclopramida, domperidona y haloperidol. Los efectos adversos más común-

mente reportados con estos fármacos fueron mareo y somnolencia, que disminuyeron con la reducción de la dosis.²²

Si bien los antagonistas del receptor de 5-TH3 y de NK1 son los agentes farmacológicos más indicados, hay otros medicamentos útiles para el control de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, en especial para la emesis intercurrente o resistente, con sus indicaciones y precauciones en pacientes pediátricos.^{23,24,25}

Cuadro 3

Tratamiento no farmacológico

Algunos estudios han demostrado cierto beneficio con las terapias no farmacológicas (relajación, medicina complementaria,²⁶ acupuntura²⁷ y herbolaria^{28,29}) para el control de los diferentes tipos de náusea y vómito inducidos

Cuadro 2. Grados de vómito y náusea. Criterios de terminología común de los efectos adversos.²⁰

CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Náusea	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios	Disminución de la ingesta vía oral sin pérdida significativa de peso deshidratación o desnutrición	Ingesta oral insuficiente de Líquidos o calórica; o hay indicación de alimentación por sonda, nutrición parenteral u hospitalización.	-	-
Definición. Son la experiencia subjetiva de una sensación desagradable en forma de onda que se siente en la parte posterior de la garganta o el epigastrio, y que a veces culmina en vómito (emesis).					
Vómito	Sin intervención médica	Hidratación intravenosa ambulatoria; o intervención médica	Indicación de alimentación por sonda, nutrición parenteral u hospitalización	Consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Definición. El vómito (emesis) es la expulsión forzosa del contenido del estómago, el duodeno o el yeyuno por la cavidad oral.					

Cuadro 3. Principales fármacos antieméticos y dosificación pediátrica utilizados frecuentemente en pediatría (continúa en la siguiente página)

Medicamento	Dosis (Vía de administración)	Efectos secundarios	Comentarios
Antagonistas de dopamina: Fenotiazinas			
Clorpromazina	0.5 mg/kg/dosis c/ 6 hrs; hasta 1 mg/kg/dosis cada 6 hrs. D.máx 50 mg (IV)	Hiperprolactinemia, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, ansiedad, somnolencia, prolongación del QT.	Como antagonista con receptor 5 – HT3 en caso de contraindicación de corticoesteroide. Ajustar dosis según eficacia.
Prometazina	> 2 años de edad: 0.25 - 1 mg/kg/dosis cada 6 hrs. D.máx: 25 mg (VO, IM, IV)	Somnolencia, síntomas extrapiramidales (SEP), mareos	Indicación: rescate, refractario. Difenhidramina para reducir síntomas extrapiramidales.
Benzamidas			
Metoclopramida	IV 0.1 - 0.15 mg/kg/dosis, una vez antes de QT, luego 0.0375 mg/kg/dosis. VO cada 6 hrs.(22) (VO, IM, IV)	Somnolencia, diarrea, astenia, síntomas extrapiramidales (SEP), acatisia, depresión, hipotensión.	Los SEP se relacionan con las dosis más altas; el tratamiento previo con benztropina o difenhidramina previene SEP; mejora vaciamiento gástrico. (23)
Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT3)			
Granisetron	Niños > 2 años: IV 20 - 40 mcg/kg/día cada 8 hrs.D.máx: 3mg/dosis (IV,VO)	Insomnio, cefalea, constipación intestinal, fatiga, prolongación del intervalo QT, aumento transitorio de enzimas hepáticas	Prevención para MEC, HEC, LEC.
Ondasetron	Niños < 3 años: VO 5mg/m2/dosis. Niños > 4 años: VO 4 mg/dosis; IV años: 0.15 mg/kg/dosis. Administrar prequimioterapia. (VO, IV)	Cefalea, constipación intestinal, sensación de calor	Evitar dosis IV > 16 mg debido a la prolongación del QT. Edad > 12 años: seguir la dosificación para adultos. D.máx: VO 24 mg/día

Cuadro 3. Principales fármacos antieméticos y dosificación pediátrica utilizados frecuentemente en pediatría (continúa en la siguiente página)

Medicamento	Dosis (Vía de administración)	Efectos secundarios	Comentarios
Palonosetrón	Niños 1 mes – 17 años: 20 mcg/kg/dosis única prequimioterapia. Niños > 17 años: 0.25mg/dosis IV o 0.5mg VO dosis única prequimioterapia. (IV, VO)	Cefalea, mareos, constipación intestinal, diarrea	Vida media en niños 30 hrs, se administra cada 2 – 3 días durante quimioterapia prolongada. D.máx:1.5mg/dosis
Tropisetron	Niños <20kg: 5mg.>20kg: 10 mg;8-12mg/m ² o 0.2mg/kg dosis diaria. (IV, VO) Bolo IV lento o infusión de 15 min	Alargamiento del segmento QTc, cefalea, constipación, hipotensión	Pocos estudios en niños.
Dolasetron	Niños de < 2 años: seguridad no establecida. Niños 2-16 años: 1.8mg/kg VO. D.máx:100mg/dosis VO, 12.5mg IV (VO, IV)	Cefalea, diarrea, mareo, bradicardia, hiper/hipotensión, fiebre, retención urinaria	Ajustar en caso de daño renal. Se debe evitar la infusión IV por riesgos de alargamiento de QTc
Antagonistas de la sustancia P (antagonistas del receptor NK-1)			
Aprepitant	Capsula: < 12 años de edad. Administrar 125 mg antes de quimioterapia en día 1, luego 80 mg cada día durante 2 días. Suspensión oral: 6 meses – 12 años. Administrar 3 mg/kg antes de quimioterapia en el día 1, luego 2mg/kg cada día los días 2 y 3. (VO)	Fatiga, hipotensión, diarrea, constipación intestinal, anemia, neutropenia, aumento transitorio de ALT, mareos, hipo	Inhibidor enzimático de CYP3A4, inductor enzimático de CYP2C9, por lo que influye en la farmacocinética de ciclofosfamida, docetaxel, erlotinib, etopósido, ifosfamida, irinotecan, imatinib, paclitaxel y alcaloides de la vinca, dexametasona, oxicodona, quetiapina, etinilestradiol y warfarina (24). Suspensión oral: D. máx del día 1: 125 mg; dosis máxima durante los días 2 y 3: 80 mg
Fosaprepitant	13-17 años: 150 mg. (IV)	Fatiga, hipotensión, diarrea, constipación intestinal, anemia, neutropenia, aumento transitorio de ALT, mareos, hipo	Inhibidor enzimático de CYP3A4, inductor enzimático de CYP2C9.
Rolaprepitant	180 mg VO en el día de la quimioterapia. (VO)		Se administra en conjunto con 0.5 mg de palonosetrón el primer día de la quimioterapia
Netupitant	300mg (VO)		Se administra en conjunto con 0.5mg de palonosetrón el primer día de la quimioterapia

Cuadro 3. Principales fármacos antieméticos y dosificación pediátrica utilizados frecuentemente en pediatría (continuación)

Medicamento	Dosis (Vía de administración)	Efectos secundarios	Comentarios
Corticoesteroides			
Dexametasona	HEC: 6mg/m ² /dosis cada 6 hrs. MEC: ASC < 0.6 m ² : 2 mg cada 12 horas. ASC > 0.6 m ² : 4 mg cada 12 horas. Dosis máxima: 20 mg/dosis. (VO,IV)	Gastritis, úlceras pépticas, hiperglucemia, retención de sodio, Síndrome de Cushing, bradicardia, insomnio	Algunos protocolos contraindican la dexametasona, principalmente en leucemia y tumores cerebrales, debido a la inquietud de su potencial para interferir con la apoptosis, infecciones fúngicas y la distribución de la quimioterapia a través de la barrera hemato-encefálica. (25) Si se usa concomitante con aprepitant se puede reducir la dosis 50%. (21) No hay suficiente evidencia para apoyar una dosis con efecto antiemético. (25)
Metilprednisolona	0.5-1mg/kg (VO, IV). D. max 4mg/kg/d	Gastritis, úlceras pépticas, hiperglucemia, retención de sodio, Síndrome de Cushing, bradicardia, insomnio	Administrar con un antagonista del receptor 5-HT ₃
Benzodiazepinas			
Lorazepam	Anticipatorios: 0.02-0.05 mg/kg/dosis cada 24 hrs. D.máx: 2 mg/kg/dosis. Intercurrentes (episódicos): 0.02-0.05 mg/kg/dosis IV cada 6 horas. D.máx: 2 mg/kg/dosis. (VO, SL, IM, IV)	Sedación, depresión respiratoria, mareos, amnesia, hipotensión.	Fármaco más empleado de esta clase. Recomendado en cualquier edad. Indicación: anticipación y avance
Antipsicóticos atípicos			
Olanzapina	Administrar 0.1-0.14 mg/kg/dosis al día. D.máx: 10 mg. (VO)	Hipotensión ortostática, edema periférico, mareo, somnolencia, debilidad, leucopenia	Edad recomendada > 4 años

mg: miligramo, kg: kilogramo, mcg: microgramo hrs: horas, D. máx: dosis máxima, m²: metro cuadrado de superficie corporal, VO: vía oral, IV: intravenosa, IM: intramuscular, SL: sublingual, ALT: alanina amino transferasa, QTc: QT corregido, ASC: área de superficie corporal, SEP: síntomas extrapiramidales, HEC: *highly emetogenic chemotherapy*, MEC: *moderately emetogenic chemotherapy*, LES: *low emetogenic chemotherapy*.

por la quimioterapia. Gran parte de los estudios con esas opciones no incluyen pacientes pediátricos.

La modificación en la dieta también ha demostrado disminuir los efectos gastrointestinales. Algunas recomendaciones son: ingesta de dieta

blanda en pequeñas porciones, incluidos pan tostado y galletas saladas, y evitar alimentos fritos, grasosos, condimentados o muy dulces. También se aconsejan: mantequilla, aceites y lácteos para aumentar la ingesta calórica, y comer alimentos fríos o a temperatura ambiente para disminuir los olores y el gusto y minimizar las náuseas.⁴

CONCLUSIONES

A pesar de la mejoría en las estrategias de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, estos siguen siendo un efecto indeseado común reportado en niños que reciben tratamiento oncológico que repercuten en la morbilidad y calidad de vida pero que pueden atenuarse con una adecuada evaluación, profilaxis y tratamiento farmacológico, sobre todo el fundamentado en guías estandarizadas.

REFERENCIAS

- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (1): 35-47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5)
- Navari RM. Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (4): 629-44. <https://doi.org/10.1517/14656560902731894>
- Aapro M, Ruffo P, Panteri R, Costa S, Piovesana V. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey. *Cancer Rep* 2018; 1 (4): e1127. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1127>
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021; 26:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>
- Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer*. 2018; 26 (S1): 5-9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>
- Balaban CD, Yates BJ. What is nausea? A historical analysis of changing views. *Auton Neurosci*. 2017; 202: 5-17. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.07.003>
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Longo DL, editor. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1356-67. doi: 10.1056/NEJMra1515442
- Escobar Y, Cajaraville G, Virizueta JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer* 2015; 23 (9): 2833-40. doi:10.1007/s00520-015-2809-3
- Navari RM. Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/595894>
- Molassiotis A, Lee PH, Burke TA, Dicato M, Gascon P, Roila F, et al. Anticipatory Nausea, Risk Factors, and Its Impact on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results From the Pan European Emesis Registry Study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51 (6): 987-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.317>
- Patel P, Robinson PD, Devine KA, Positano K, Cohen M, Gibson P, et al. Prevention and treatment of anticipatory chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell recipients: Clinic <https://doi.org/10.1002/psc.28947> practice guideline update. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (5): e28947.
- Paw Cho Sing E, Robinson PD, Flank J, Holdsworth M, Thackray J, Freedman J, et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (5): e27646. <https://doi.org/10.1002/psc.27646>
- Dupuis LL, Robinson PD, Boodhan S, Holdsworth M, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients: Anticipatory Nausea and Vomiting. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (8): 1506-12. <https://doi.org/10.1002/psc.25063>
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38 (24): 2782-97.
- Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 385-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70061-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70061-6)
- Bakhshi S, Batra A, Biswas B, Dhawan D, Paul R, Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23 (11): 3229-37. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2714-9>
- Haidar C, Jeha S. Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncology* 2011; 12 (1): 92-97.
- Doggrell SA. Granisetron in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) - is there still a role after comparison with palonosetron? *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18 (10): 1019-26. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1342809>
- Flank J, Robinson PD, Holdsworth M, Phillips R, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer: Breakthrough and Refractory Nausea and Vomiting. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1144-51. <https://doi.org/10.1002/psc.25955>
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 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: v119-33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw270>

21. US Department of Health and Human Services, & US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events. [Internet] National Cancer Institute, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm
22. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients: Antineoplastic-Induced Nausea and Vomiting in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1073-82. <https://doi.org/10.1002/pbc.24508>
23. Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, Sung L, Dupuis LL. The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2016; 39 (7): 675-87. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0418-9>
24. Schoffelen R, Lankheet AG. Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *Neth J Med* 2018; 76 (3).
25. Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.008>
26. Patel P, Olteanu A, Cabral S, Santesso N, Robinson PD, Dupuis LL. Dexamethasone dosing for prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12).
27. Sheikhi MA, Ebadi A, Talaeizadeh A, Rahmani H. Alternative Methods to Treat Nausea and Vomiting from Cancer Chemotherapy. *Chemother Res Pract.* 2015; 2015:1-6.
28. Ma TT, Zhang T, Zhang GL, Dai CF, Zhang BR, Wang XM, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with acupuncture: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18828.
29. Marx W, McCarthy A, Ried K, McKavanagh D, Vitetta L, Sali A, et al. The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(8):867.
30. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(7):1479-89.