

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, n.º 5 • octubre - diciembre 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Toxicidad a largo plazo de los tratamientos antineoplásicos durante la infancia
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Toxicidad a largo plazo de los tratamientos antineoplásicos durante la infancia ■

La supervivencia de los niños con cáncer ha mejorado de manera notable en las últimas décadas gracias a los avances en el tratamiento antineoplásico. Actualmente, se calcula que en los niños menores de 15 años tratados por un cáncer, la supervivencia pasados cinco años tras cualquier tipo de neoplasia supera el 80%. Esta mejora de la supervivencia se ha traducido en un incremento del número de personas que han sobrevivido a un cáncer en la infancia o la adolescencia.¹ No obstante, estos supervivientes en la edad adulta tienen que hacer frente a las secuelas de la enfermedad y a los efectos adversos a largo plazo de los tratamientos antineoplásicos, como la radioterapia y la quimioterapia (véase el cuadro). Estos efectos adversos difieren según los medicamentos, las posologías, los protocolos de radioterapia y los órganos irradiados, y la edad durante el tratamiento, entre otros.²

Por otra parte, la necesidad de información es frecuente en estos pacientes. La indicación sobre los posibles efectos tardíos, estilos de vida saludables y el seguimiento de estos pacientes pueden ayudar a hacer frente a las necesidades de información no satisfechas.³ Además, a pesar de las recomendaciones, solo algunos de estos supervivientes asisten a las visitas de seguimiento; una mayor duración desde el diagnóstico se asocia a una menor asistencia. Hay que insistir en la importancia y la eficacia de la atención de seguimiento a largo plazo.⁴

En este número revisamos los principales efectos adversos a largo plazo que hay que contemplar para realizar un seguimiento en estos adultos.

■ Los niños: una población vulnerable

Dada la corta edad en el momento del tratamiento, los niños son más vulnerables a los efectos perjudiciales a largo plazo del tratamiento antineoplásico. La revisión sistemática del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), a partir de estudios de cohortes y de datos de seguimiento europeos y norteamericanos, con un total de más de 100.000 adultos supervivientes de un cáncer infantil cuando tenían menos de 15 o menos de 21 años en el momento del diagnóstico del cáncer, ha aportado datos sobre esta cuestión.⁵

Las **tasas de hospitalización** en supervivientes de un cáncer en la infancia son mayores que en la población general, hasta al menos treinta años después del diagnóstico primario, con unas mayores tasas entre cinco y diez años y entre veinte y treinta años después del cáncer primario. El sexo femenino, la radioterapia (sobre todo craneal y/o de cuello) y la cirugía se asocian a unas mayores tasas de ingreso. En un estudio holandés, la tasa media de ingresos era de 172 por 1.000 años-persona, comparado con 79 por 1.000 en el grupo de control. Los supervivientes de un cáncer en la infancia también tenían unas mayores tasas de ingreso por neoplasias, trastornos endocrinos, nutritivos y metabólicos, y enfermedades oculares y circulatorias.⁶

Los resultados de una cohorte de base poblacional nacional de 34.489 supervivientes al cabo de cinco años de un cáncer durante la infancia, durante el periodo comprendido entre 1940 y 2006, muestran que los

Cuadro. Principales efectos adversos que hay que seguir a largo plazo en los supervivientes de un cáncer durante la infancia

- Miocardiopatía por antraciclinas y radioterapia.
- Esterilidad, prematuridad y complicaciones de la gestación por citotóxicos y radioterapia.
- Trastornos tiroideos por irradiación cervical, craneal o craneoespinal.
- Retraso del crecimiento por radioterapia craneal o craneoespinal.
- Osteoporosis por dosis elevadas de corticoides, metotrexato y radioterapia craneal.
- Segundas neoplasias por quimioterápicos antineoplásicos y por radioterapia.
- Secuelas neuropsiquiátricas por radioterapia craneal.
- Toxicidad renal por sales de platino e ifosfamida.

cambios en los tratamientos antineoplásicos y la vigilancia y la gestión de los efectos tardíos han reducido las muertes tanto por recidiva como por progresión y por causas no neoplásicas entre las personas tratadas más recientemente. Entre los supervivientes de 60 años o mayores, el exceso del número de muertes por causas circulatorias (37%) supera el de las causadas por neoplasias primarias subsiguientes (31%).⁷

■ Cardiotoxicidad

Los resultados de una gran cohorte de más de 200.000 supervivientes a los cinco años de haberse diagnosticado un cáncer entre los 15 y los 39 años, con un seguimiento prolongado, muestran que la **edad en el momento del diagnóstico** es un determinante importante del riesgo de muerte cardíaca varias décadas después.⁸ Para todos los cánceres combinados, la razón de mortalidad estandarizada por todas las enfermedades cardíacas combinadas era mayor en los diagnosticados de 15 a 19 años (4,2; IC95%, 3,4-5,2) y disminuía en 1,2 (IC95%, 1,1-1,3) en los de 35 a 39 años. Los riesgos absolutos y la mortalidad por cardiopatía isquémica, valvulopatía cardíaca y miocardiopatía mostraron un patrón similar. Este efecto de la edad era más evidente en los supervivientes de un linfoma de Hodgkin, quienes también presentaban el mayor riesgo global (de 3,8 veces, en comparación con la población general). Entre los supervivientes de un linfoma de Hodgkin de más de 60 años, casi un 30% del número total de exceso de muertes observadas fueron debidas a cardiopatías. Los resultados del estudio cardíaco del proyecto europeo PanCareSurFup aportarán datos de la mayor cohorte de supervivientes de cáncer infantil con datos sobre episodios cardíacos.⁹

La cardiotoxicidad asociada a las **antraciclinas**, como la doxorubicina y la daunorubicina, utilizadas en los tratamientos de la leucemia linfoblástica aguda, es una complicación grave en niños y adultos jóvenes y puede dar lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva. El riesgo aumenta con las **dosis altas acumuladas**, una **edad inferior a los 5 años** en el momento de la exposición, la asociación con otras sustancias como la ciclofosfamida, o una **irradiación mediastínica asociada**.¹⁰ Las niñas también tendrían un mayor riesgo.¹¹ Distintos estudios

de seguimiento a largo plazo de niños expuestos a las antraciclinas han mostrado que el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica aumenta con el tiempo transcurrido desde la quimioterapia: cerca de un 2% tras dos años y un 5,5% tras veinte años. Recientemente, se han identificado algunas variantes genéticas implicadas en el estrés oxidativo y en el metabolismo y transporte de las antraciclinas que predispondrían a esta cardiotoxicidad. En los niños, el **umbral de dosis acumulada** de antraciclina a partir del cual se ha observado insuficiencia cardíaca se sitúa en torno a la dosis equivalente de daunorubicina de 250 mg/m² a 300 mg/m². Según dos estudios de cohortes, en los pacientes expuestos durante la infancia a una dosis acumulada superior a este umbral, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva parece multiplicarse por 5.

La mayoría de los estudios sobre niños o adultos que recibieron **radioterapia torácica** durante la infancia muestran un aumento de los efectos adversos cardiovasculares que depende de la dosis, con una frecuencia acumulada de entre el 0,3% y el 22,8%. En algunos estudios se ha observado un aumento de la mortalidad cardiovascular, hasta el 3,5%. Una irradiación mediastínica en niños con un linfoma de Hodgkin ha ido seguida de un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, valvulopatía y alteración del pericardio. Este riesgo aumenta mucho con dosis superiores a 30 Gy y en los niños más jóvenes.⁵

Por lo tanto, en los supervivientes de un cáncer durante la infancia que recibieron antraciclinas o radiación torácica, sería necesario **evaluar la función cardíaca y hacer un seguimiento a largo plazo** a través de ecocardiografía para determinar la fracción de eyección.

■ Fertilidad y gestación

Las gónadas son sensibles a los efectos de la radioterapia y de los quimioterápicos antineoplásicos. El grado de afectación depende sobre todo de la sustancia y de la dosis.

En los hombres, los citotóxicos, una irradiación corporal total o una irradiación directa de los testículos pueden producir esterilidad. No se ha establecido el umbral de irradiación a partir del cual se produce azoospermia. Los efectos pueden variar según las dosis, si estas son fraccionadas, o las características individuales. Además, durante el periodo anterior o posterior a la pubertad, los quimioterápicos antineoplásicos y las radiaciones pueden actuar de manera variable sobre las diferentes células de las gónadas. Las células de Leydig, que aseguran la función endocrina del testículo, son menos sensibles a los quimioterápicos o a las radiaciones que las células de Sertoli y las células germinales.

Los alquilantes, como la ciclofosfamida y la procarbazona, y las radiaciones ionizantes son los más agresivos sobre el tejido de la gónada. Los tratamientos de acondicionamiento previos a un trasplante de médula ósea (sea por quimioterapia a base de alquilantes o por irradiación corporal total) exponen a un riesgo

elevado de esterilidad: un 70% de los jóvenes adultos expuestos se pueden convertir en azoospermicos. Después de varios años, algunos pacientes presentan una espermatogénesis reducida: cerca de un 90% de los pacientes expuestos a ciclofosfamida no combinada; un 50% de los que habían recibido ciclofosfamida y busulfán o tiotepa, y un 17% de los pacientes que habían recibido ciclofosfamida e irradiación total o toracoabdominal. Una radioterapia a dosis altas (24 Gy) localizada en el cráneo antes de los diez años se ha asociado a una reducción de la fertilidad.⁵

En las mujeres, la infertilidad es frecuente después de quimioterapia a dosis elevadas y de irradiación pelviana. Los citotóxicos durante la infancia exponen a una insuficiencia ovárica por alteración del stock de folículos primarios que contienen los oocitos. La cantidad de oocitos afectados por la radioterapia depende de la edad y de la dosis. En caso de irradiación, se ha descrito insuficiencia ovárica en un 97,5% de las pacientes: cerca del nacimiento, con 20,3 Gy; a los 10 años, con 18,4 Gy; a los 20 años, con 16,5 Gy.⁵ Un estudio de cohortes con 5.149 mujeres supervivientes de cáncer en la infancia mostró una reducción de la tasa de gestación, sobre todo a partir de 30 Gy en el caso de radioterapia craneal, o a partir de 5 Gy en el útero o en los ovarios. Una quimioterapia a base de alquilantes (lomustina y ciclofosfamida) se asocia a un mayor riesgo de infertilidad.⁵

En un estudio de cohortes retrospectivo con 3.390 mujeres supervivientes de cáncer durante la infancia, cerca de un 6,3% no habían tenido la **menstruación** o esta se había detenido en los cinco años siguientes al tratamiento, sobre todo después de dosis de irradiación de los ovarios de más de 10 Gy o de una exposición a la procarbazona o a la ciclofosfamida.⁵

Se pueden proponer medidas para preservar la fertilidad antes de instaurar el tratamiento antineoplásico, como la congelación del esperma o de los oocitos, o la recogida y la conservación del tejido testicular u ovárico.¹²

Después de una quimioterapia única a dosis convencionales, habitualmente la pubertad es normal. No obstante, una **radioterapia craneal o cerebroespinal** se asocia a la **pubertad precoz**, sobre todo en las niñas, y es causa de una talla definitiva baja.²

En las mujeres, la **radioterapia abdominopélvica** durante la infancia se ha asociado a un aumento significativo de **abortos tardíos, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte intrauterina, y de hemorragias neonatales y del parto**. Este efecto es más importante en caso de irradiación en una edad precoz. Así, un 50% de las criaturas de mujeres irradiadas en la matriz (>5 Gy) durante la infancia nacieron prematuramente, en comparación con el 20% en el grupo de supervivientes no irradiadas, con un riesgo relativo de 3,5. La incidencia de bajo peso al nacer fue de 36,2%, comparada con el 7,6%, y la de retraso del crecimiento intrauterino de 18,2%, comparada con el 7,7%. No parecen asociarse dosis más bajas a un parto prematuro o bajo peso al nacer.⁵

La mayoría de estudios han mostrado que la quimioterapia antineoplásica aplicada a las mujeres durante la infancia no afectó a los resultados de la gestación, excepto un mayor riesgo de aborto en caso de transcurrir poco tiempo después de la quimioterapia.⁵

En tres estudios de cohortes con un total de unos 9.000 niños, **no se observaron diferencias en el riesgo de malformaciones congénitas** cuando uno de los padres había sido expuesto a una quimioterapia citotóxica o a una radioterapia durante la infancia, en comparación con la población general o el grupo de control.⁵

En los **niños**, aunque la irradiación pelviana hace prever secuelas en los órganos genitales (atrofia glandular, eyaculación retrógrada, disfunción eréctil), en general no se ha observado ningún aumento de **disfunciones sexuales** en supervivientes de cáncer durante la infancia.⁵

■ Trastornos endocrinos

En niños con enfermedad de Hodgkin, la **irradiación cervical** se ha asociado a un aumento de **trastornos tiroideos y nódulos de la tiroides**, en comparación con los tratados solo con quimioterapia. Los trastornos tiroideos parecen más frecuentes durante los dos primeros años después del tratamiento y son reversibles. Algunas décadas más tarde se puede producir un hipotiroidismo. La **radioterapia craneoespinal** también puede producir trastornos tiroideos. Muchos de los niños expuestos a irradiaciones corporales totales pueden presentar trastornos tiroideos durante los dos primeros años después del tratamiento, que son generalmente transitorios. Este riesgo parece menos frecuente en los niños que habían recibido dosis muy fraccionadas que en el caso de protocolo de radioterapia clásica. Por lo tanto, en los supervivientes de un cáncer en la infancia que recibieron radioterapia del cuello, espinal o craneal hay que **controlar la función tiroidea** después de finalizar el tratamiento, y de manera regular después, probablemente de por vida.²

Los niños supervivientes de un cáncer tienen mayor riesgo de **retraso del crecimiento**, antes, durante o después del tratamiento, por la enfermedad o por los efectos adversos del tratamiento, sobre todo por infección, anorexia y vómitos o trastornos endocrinos. Un hipogonadismo o un hipotiroidismo también les altera el crecimiento. La **radioterapia craneal o craneoespinal** induce a una **deficiencia de hormona del crecimiento** y a veces puede alterar también otras hormonas hipofisarias, como la FSH, la LH, la TSH o la corticotropina. Cuando la irradiación es precoz durante la infancia, el riesgo de pubertad precoz es mayor y causa una talla definitiva baja. Distintos estudios han mostrado que cerca de la mitad de los niños tratados por una leucemia aguda linfoblástica tenían una deficiencia de hormona del crecimiento. No obstante, la mayoría alcanzó una talla adulta similar a la talla media de la población general. Los trastornos del crecimiento son más frecuentes con dosis de 24 Gy que de 18 Gy.²

Los niños con un neuroblastoma sometidos a un trasplante de médula ósea asociado a una radioterapia abdominal están expuestos a un mayor riesgo de retraso en el crecimiento. No se puede excluir que la quimioterapia sola produzca retraso del crecimiento.

Se conocen poco las consecuencias de los tratamientos del cáncer en la infancia con respecto a la aparición de **trastornos metabólicos**, como la diabetes, la obesidad o la hipertensión arterial. Un estudio con cerca de 1.700 niños supervivientes de una leucemia aguda linfoblástica mostró un aumento de la frecuencia de obesidad en los niños expuestos a una irradiación craneal de 20 Gy o superior, sobre todo en las niñas.⁵

■ Osteoporosis y osteonecrosis

Durante la infancia, la masa ósea aumenta rápidamente para alcanzar un punto máximo a los 30 años. En los niños tratados por un cáncer durante el periodo de crecimiento, este pico se puede alterar. Algunos tratamientos pueden **reducir la densidad mineral ósea (DMO)**, como dosis altas acumuladas de **corticoides** (> 9 g/m² de equivalente de prednisona) o de **metotrexato** (> 25 g/m²), o una **irradiación craneal** con dosis acumuladas de más de 24 Gy.

Los resultados de una cohorte de más de 7.000 niños supervivientes seguidos durante veintitrés años **no han mostrado ningún aumento del riesgo de fracturas**, en comparación con el grupo de control. Los resultados de varios estudios epidemiológicos en niños, cinco años después de un cáncer (leucemia aguda linfoblástica, linfoma de Hodgkin, tumores sólidos), han sido discordantes en términos de reducción de la DMO total o vertebral. Algunos estudios epidemiológicos parecen mostrar un aumento de la DMO en los años siguientes a la suspensión del tratamiento.²

Uno de los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos es la **osteonecrosis avascular**, sobre todo en caderas y rodillas. Aparecen a menudo durante la quimioterapia o en los primeros años después de esta. Cursan con dolor y pueden limitar —a veces totalmente— la movilidad de la articulación afectada. No se conoce su mecanismo, pero las elevadas dosis de corticoides son un conocido factor de mayor riesgo.

■ Segundas neoplasias

Años después de una primera neoplasia, los niños que habían recibido una quimioterapia antineoplásica o una radioterapia a veces se ven afectados por otra neoplasia, histológicamente diferente a la de la infancia. Las segundas neoplasias malignas son uno de los efectos adversos más graves del tratamiento antineoplásico. La frecuencia y el tipo de cáncer secundario pueden variar según el diagnóstico inicial (tipo de cáncer primario), el tratamiento administrado y la predisposición genética.¹³

Según los datos de estudios epidemiológicos y registros de población de centros de tratamiento del cáncer,

entre 1940 y 2008, con cerca de 120.000 niños, el riesgo relativo de padecer un segundo cáncer después de un cáncer durante la infancia era de entre el 2,1 y el 11,2, comparado con el de la población general. La incidencia total, no obstante, podría ser superior. A partir de los datos recogidos entre 1980 y 2008 de un registro alemán, el periodo medio de aparición de una segunda neoplasia fue de **siete años para los tumores sólidos, y de dos años y medio para los linfomas y las leucemias**.⁵

Las segundas neoplasias fueron, por orden de frecuencia, tumores del sistema nervioso central, neoplasias de piel diferentes al melanoma, neoplasias digestivas, genitourinarias, de mama u óseas. Las neoplasias digestivas y genitourinarias han sido especialmente frecuentes en los supervivientes de más de 40 años. El seguimiento de los supervivientes de cáncer en la infancia ha mostrado un aumento del riesgo de segunda neoplasia más allá de los 65 años.

Varios estudios epidemiológicos y metaanálisis han mostrado un **incremento del riesgo de segunda neoplasia en caso de exposición a una radioterapia**, en comparación con la quimioterapia antineoplásica sola. Los resultados sobre los riesgos de la combinación de radioterapia y quimioterapia son contradictorios, pero parecen a menudo más frecuentes que los de la radioterapia sola. Así, un metaanálisis de 9.312 pacientes de diferentes edades tratados por una enfermedad de Hodgkin mostró un aumento significativo del riesgo de segunda neoplasia después de radioterapia que después de radioterapia y quimioterapia, y un riesgo más elevado después de RT y QT que después de QT sola. En los niños con enfermedad de Hodgkin, la irradiación de la región del cuello se asoció a un aumento del riesgo de cáncer de tiroides, en comparación con los niños tratados solo con QT. El riesgo de cáncer tiroideo fue más elevado y se estima en cerca de un 1%.²

La radioterapia craneal aumenta el riesgo de meningioma, a menudo benigno, pero la localización del tumor puede dificultar el tratamiento y se puede asociar a complicaciones graves.

El riesgo de aparición de un segundo cáncer y el aumento de la mortalidad por un segundo cáncer puede aumentar con los **agentes alquilantes o el etopósido**, de manera proporcional a la dosis, en comparación con otros supervivientes de cáncer y después de un seguimiento de treinta años.

■ Otras secuelas: neuropsiquiátricas, renales y fatiga

La **irradiación craneal** intensa se ha asociado a trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo. Cuanto más joven es el niño y más altas sean las dosis acumuladas de irradiación craneal o de irradiación total, más frecuentes son las alteraciones de las funciones cognitivas y las anomalías estructurales del cerebro. En un metaanálisis de 18 estudios sobre el estado neuropsicológico postratamiento de niños diagnosticados de cáncer hematológico y tratados con **quimioterapia**, se observaron deficiencias en la capacidad de atención, lo

cual tiene repercusiones sobre los resultados académicos de estos niños.¹⁴ Aunque hay pocos datos sobre las consecuencias psicosociales a largo plazo de los tratamientos antineoplásicos, algunos datos indican una relación con trastornos psíquicos, como la ansiedad o la depresión. Vistas las posibles estrategias para paliar dichas deficiencias, la evaluación neuropsicológica puede ser un aspecto integral de los planes de atención a largo plazo de los supervivientes de cáncer infantil.

Las **sales de platino** (el cisplatino y, en menor medida, el carboplatino y el oxaliplatino) tienen una toxicidad renal que depende de la dosis y es acumulativa. La **ifosfamida** a dosis elevadas puede causar lesiones renales a menudo irreversibles, a veces después de la primera administración.

Por otra parte, entre un 17% y un 29% de los supervivientes de un cáncer pueden presentar **fatiga**, que puede afectar a la calidad de vida. Un programa de ejercicios estructurado y moderado, como caminar, puede ser útil para mejorar la fatiga y reducir la ansiedad.¹⁵

■ Conclusión

En los últimos años, la mejora de los tratamientos antineoplásicos ha alargado la supervivencia de los niños con cáncer, y cada vez se conocen más los efectos adversos a largo plazo. En los supervivientes de un cáncer durante la infancia, la posibilidad de aparición de estos efectos adversos justifica que se mantenga una vigilancia especial hasta la edad adulta, con el fin de adaptar el cuidado de los pacientes y detectar y notificar problemas todavía desconocidos. El enfoque en la mejora de la salud y la calidad de vida es una prioridad. El conocimiento de los efectos adversos tardíos de los tratamientos oncológicos en los niños puede ayudar a orientar la elección hacia los tratamientos menos per-

judiciales a largo plazo, o a buscar los medios para poder prevenirlos, al menos en parte.

Bibliografía

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:271-89.
2. Traitements des cancers de l'enfance : effets indésirables à long terme. *Rev Prescrire.* 2015; 35(379):348-52.
3. Vetsch J, Fardell JE, Wakefield CE, Signorelli C, Michel G, McLoone JK, et al; ANZ-CHOG survivorship study group. "Forewarned and forearmed": long-term childhood cancer survivors' and parents' information needs and implications for survivorship models of care. *Patient Educ Couns.* 2016; 22 set.
4. Vetsch J, Rueegg CS, Mader L, Bergstraesser E, Rischewski J, Kuehni CE, et al; Swiss Paediatric Oncology Group. Follow-up care of young childhood cancer survivors: attendance and parental involvement. *Support Care Cancer.* 2016; 24:3127-38.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long term follow up of survivors of childhood cancer. A national clinical guideline. SIGN 132; March 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/132/>
6. Sieswerda E, Font-Gonzalez A, Reitsma JB, Dijkgraaf MG, Heinen RC, Jaspers MW, et al. High hospitalization rates in survivors of childhood cancer: a longitudinal follow-up study using medical record linkage. *PLoS One.* 2016; 11:e0159518.
7. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ.* 2016; 354:i4351
8. The teenage and young adult cancer survivor study. Cardiac mortality among 200 000 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age. *Circulation.* 2016; 134:1519-31.
9. Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Late cardiac events after childhood cancer: methodological aspects of the pan-European study PanCareSurFup. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0162778.
10. Fresneau B, Fayeche C, Butel T, Haddy N, Valteau-Couanet D, Ou P. Treatment-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors: risk factors and follow-up. *Rev Med Interne.* 2016; 14 set.
11. Hutchins KK, Siddeek H, Franco VI, Lipshultz SE. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 4 set.
12. Anderson RA, Davies MC. Preserving fertility in girls and young women with cancer. *BMJ.* 2016; 355:i6145.
13. Kebudi R, Özdemir GN. Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 14 nov.
14. Pierson C, Waite E, Pykkonen B. A meta-analysis of the neuropsychological effects of chemotherapy in the treatment of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:1998-2003.
15. Ahmad SS, Reinius MAV, Hatcher HM, Ajithkumar TV. Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: managing long term side effects. *BMJ.* 2016; 354:i4567.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretad/alertes/seguretad/>

■ Antivirales de acción directa en la hepatitis C: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular

En el mes de diciembre la AEMPS informó del riesgo de reactivación de hepatitis B y de recurrencia de hepatocarcinoma en pacientes tratados con antivirales

de acción directa (AAD) para la hepatitis C, a raíz de la evaluación de estos riesgos realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europea (PRAC).

Se ha concluido que existen datos suficientes sobre el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados, tratados con AAD; mientras que para analizar el impacto sobre la recurrencia de hepatocarcinoma son necesarios nuevos estudios. De acuerdo con esto, la AEMPS recomienda:

- Realizar serología del VHB antes del inicio del tratamiento con AAD, así como en los pacientes actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con los virus de la hepatitis B y C se debe hacer según las guías de práctica clínica actuales.
- En los pacientes sin hepatocarcinoma previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, y respuesta viral sostenida después de un tratamiento antiviral, hay que mantener la monitorización ecográfica cada seis meses para vigilar la aparición de un hepatocarcinoma.

- En los pacientes infectados por VHC con un hepatocarcinoma que hayan conseguido una respuesta radiológica completa y sean candidatos a someterse a un tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, como medida de precaución, se recomienda considerar individualmente la relación

beneficio-riesgo, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

Más información

[Alerta seguridad referencia 2016109](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>