



- ¿QUÉ QUEREMOS DECIR CON LOS PORCENTAJES DE EFICACIA DE LAS VACUNAS CONTRA EL COVID?
- JUEGO PATOLÓGICO Y ARIPIPRAZOL
- CLOZAPINA Y SIALORREA
- OPIODES, QUÉ DEBES SABER. NUEVA FICHA DE I-BOTIKA
- SUPRESIÓN DEL VISADO DE INSPECCIÓN DE CLOZAPINA
- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS: ¿ACLARADO POR FIN?
- ANTIPSICÓTICOS Y CONDUCTA CRIMINAL
- EL PAPEL DE LOS PSIQUIATRAS PARA UNA VACUNACIÓN EXITOSA
- EL CASO DEL USO DE ANTIEPILÉPTICOS FUERA DE INDICACIÓN: TOPIRAMATO Y ZONISAMIDA
- RECORDATORIO: USO SEGURO DE AGOMELATINA
- PSICOFARMACOLOGIA JURÁSICA: NEFAZODONA

### ¿QUÉ QUEREMOS DECIR CON LOS PORCENTAJES DE EFICACIA DE LAS VACUNAS CONTRA EL COVID?

El artículo se publica en un medio no profesional, en este caso en la sección de tecnología de El Confidencial. Pero nos ha parecido digna de mayor divulgación, dada la confusión generada en torno a todo lo que tiene que ver con el COVID y las vacunas, y que muchas veces se alimenta por información sesgada, mala comunicación o simple ignorancia. Por si acaso hemos mirado quien es el autor, César de la Fuente, y hemos visto que es un investigador con un CV de impresión y que trabaja en la Universidad de Pennsylvania. De hecho, firma como *catedrático de Bioingeniería, Ingeniería Química y Biomolecular, Microbiología y Psiquiatría de la Universidad de Pensilvania*. Desde luego, curiosa mezcla de disciplinas.

**C**

*Tribuna*

Por César de la Fuente

### ¿Qué queremos decir con los porcentajes de eficacia de las vacunas contra el covid-19?

El público escucha que la de AstraZeneca tiene un 70% frente al 95% de Pfizer, ¿pero son comparables? Este investigador explica en qué se traducen realmente estas cifras





Cuando nos dicen que una vacuna tiene una eficacia del 70% o del 95%, ¿qué significa exactamente? La mayoría lo que entendemos a bote pronto es que solo protege al 70% de la población vacunada, o que protege al 95% de la población vacunada. Y de ahí deducimos rápidamente que el 30% de la población vacunada, por ejemplo, con la vacuna de Astra Zeneca, está desprotegida y se contagiará del virus. O que lo hará el 5% de la población que se vacune con la de Pfizer. La efectividad se mide, como en todo medicamento, en ensayos clínicos; un grupo recibe la vacuna, el otro recibe el placebo. Y la eficacia se calcula sobre la diferencia de infectados en cada grupo, es decir:  $100 * (1 - \text{infectados vacunados} / \text{infectados placebos})$ . Es decir, una efectividad del 95% quiere decir que, si en el grupo placebo la probabilidad de infectarse es del 1%, en el grupo de vacunados la probabilidad de infectarse es del 0,05%, es decir, 20 veces menos. La realidad sin embargo es que la incidencia de la infección está más cercana al 10%, situación en la que el 90% de la población no vacunada no sufriría la infección. Pero entre los vacunados, con un 95% de eficacia, la población protegida sería del 99,5%.

En todo caso es muy posible que esta manera de medir la eficacia sea poco aplicable a su efectividad en la vida real, en la que lo que verdaderamente importa es la capacidad de las vacunas de evitar no tanto infecciones y contagios, sino casos graves, hospitalizaciones, estancias en UCI y fallecimientos. Esta sería, a nuestro juicio, la verdadera prueba de la efectividad de las vacunas. El caso de Israel es un buen ejemplo para poder comprobar esa eficacia; con el 63% largo de población ya vacunada completamente, los casos sintomáticos, los graves y la mortalidad se ha desplomado de manera radical. En este estudio que publicaba el mes pasado el New England se encuentran tasas de protección tras completar todo el ciclo de vacunación del 92% sobre la infección documentada, del 94% en la prevención de COVID sintomático, del 87% para las hospitalizaciones y del 92% para los casos más graves.

ORIGINAL ARTICLE

### BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A., Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D., Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

En nuestro caso, con una tasa de vacunaciones muy inferior, dos estudios preliminares realizados por el Centro Nacional de Epidemiología muestran una reducción de entre el 82 y el 88% en las infecciones, un 77% en las hospitalizaciones y un 87% en la mortalidad en centros sanitarios y sociosanitarios, en la población que ha completado el ciclo completo de vacunación.



### JUEGO PATOLÓGICO Y ARIPIPAZOL

El tratamiento con aripiprazol se ha asociado con la aparición o agravamiento de conductas impulsivas, incluyendo juego patológico, aunque la evidencia al respecto es poco concluyente. La hipótesis es que este efecto secundario estaría mediado por su acción agonista parcial sobre receptores D3, algo similar a lo descrito con agonistas dopaminérgicos como ropinirole o pramipexole. Este estudio, que publica *CNS Drugs*, busca evidencia de tal asociación específicamente en pacientes jóvenes tratados por un primer episodio psicótico. Los resultados parecen soportar que sí, que en este caso el riesgo de involucrarse en conductas de juego impulsivas y problemáticas se incrementa, especialmente en las personas que previamente habían mostrado cierta afición, problemática o no, al juego.

➤ *CNS Drugs*. 2021 Mar 13. doi: 10.1007/s40263-021-00801-4. Online ahead of print.

## Problem Gambling Associated with Aripiprazole: A Nested Case–Control Study in a First–Episode Psychosis Program

Olivier Corbeil <sup>1 2</sup>, Stéphanie Corbeil <sup>3 4</sup>, Michel Dorval <sup>3 5 6</sup>, Pierre-Hugues Carmichael <sup>7</sup>,  
Isabelle Giroux <sup>8 9</sup>, Christian Jacques <sup>8 9</sup>, Marie-France Demers <sup>3 10 11</sup>,  
Marc-André Roy <sup># 10 11 12</sup>

### CLOZAPINA Y SIALORREA

Este artículo revisa las estrategias de manejo de la sialorrea inducida por clozapina, un efecto secundario muy frecuente, a menudo extremadamente molesto y en ocasiones peligroso por el riesgo de neumonía por aspiración. No existe ningún tratamiento con indicación aprobada para esto, pero sí algunas estrategias que pueden ayudar a su control. Por cierto, tal y como comentan los autores, el mecanismo fisiopatológico subyacente a este efecto secundario no es bien conocido.

## Management of clozapine-induced sialorrhoea

Published online by Cambridge University Press: **10 October 2019**

Sumeet Gupta , Udayan Khastgir, Matthew Croft and Sefat Roshny

Desde el punto de vista farmacológico las estrategias pasan primero por intentar ajustar la dosis de clozapina, aunque la relación entre la severidad de la sialorrea y la dosis de clozapina no está bien establecida. La otra opción es añadir otras medicaciones con efectos anticolinérgicos, antihistaminérgicos y adrenérgicos o añadir amisulpride. También se ha ensayado el uso de toxina botulínica inyectada localmente en las glándulas salivares.



El uso de hioscina oral o en parches es una de las opciones recomendadas, aunque hasta donde sabemos no está comercializada en nuestro país. El uso de colirio de atropina, administrado de forma sublingual, es otra opción, en este caso disponible. Incluso la combinación de atropina sublingual con amisulpride, especialmente para pacientes con respuesta parcial a clozapina.

Esta tabla resume las estrategias farmacológicas con algún soporte de evidencia (más bien de experiencia):

Drug	Dosage	Comments
Hyoscine hydrobromide oral tablet	300–900 µg/day Divided doses can be used for daytime hypersalivation	The tablet must be sucked or chewed for optimal effect Half-life is around 4 h Worsens anticholinergic adverse effects of clozapine
Hyoscine patches	1.5 mg/72 h	Easier to use than the tablet form
Atropine eye drops (sublingually) 1%	1–2 drops sublingually, initially at bedtime, and if needed up to three times a day Recommend that patients swish and spit to spread the medication around the mucosa	Less likely to cause systemic anticholinergic effects Short half-life and risk of rebound hypersalivation The bitter taste can be a limiting factor
Trihexyphenidyl	5–15 mg day	Worsening of anticholinergic adverse effects
Amitriptyline	10–100 mg at night	Additive anticholinergic adverse effects, postural hypotension and seizure
Ipratropium bromide nasal spray 0.03%	2 puffs sublingually at night or twice daily	Easier to use than sublingual atropine drops
Glycopyrrolate	2–4 mg at night Divided doses can be used for daytime hypersalivation	Longer-lasting effect than atropine and hyoscine Half-life is around 4 h Has no central anticholinergic effect but can increase peripheral anticholinergic effects Expensive
Pirenzepine	25–100 mg at night or divided dose	Mild diarrhoea; less likely to cause central anticholinergic adverse effects
Propantheline	30–120 mg at night or divided dose	Constipation, drowsiness and dry mouth
Diphenhydramine	100–200 mg at night	Sedation and dry mouth
Alpha-2 agonist, e.g. clonidine	Clonidine 100–500 µg/day	Sedation, dry mouth, depression and hypotension
Amisulpride	Up to 400 mg/day	May improve psychotic symptoms Likely to cause hyperprolactinemia



### OPIOIDES, QUÉ DEBES SABER. NUEVA FICHA DE I-BOTIKA

i-botika, el boletín de información ciudadana sobre medicamentos, dedica su último número a informar acerca del uso de medicamentos opioides, incluyendo la propia morfina, pero también otros de uso extendido como el tramadol, el fentanilo, la codeína, la buprenorfina, la oxicodona, el tapentadol y la hidromorfona. En este caso se centra en evitar un uso inadecuado con instrucciones sencillas.



<https://www.euskadi.eus/informacion-medicamentos-ibotika/>

Nº 44 / 2021

# Opioides, qué debes saber

### SUPRESIÓN DEL VISADO DE INSPECCIÓN DE CLOZAPINA

Por resolución de la DG de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad, desde el 1 de febrero de 2021 se suprime la reserva singular de inspección actualmente vigente para Clozapina (visado CPD). Es decir, ya no es preciso el visado de inspección para su prescripción. Y esto implica además que su prescripción queda abierta, sin seguir restringida a neurólogos y psiquiatras. Curiosamente, a diferencia de lo que ocurre con otros antipsicóticos atípicos parece que no está previsto que requiera de visado para su prescripción en personas mayores de 75 años, aunque estamos todavía a la espera de una confirmación oficial. No puede decirse que la clozapina sea un fármaco de “segunda



generación”, dada su vetustez, pero desde luego es con seguridad el más atípico de todos. Esperamos que las modificaciones oportunas en Presbide para que la prescripción sea libre, para todos los facultativos y sin necesidad de visado, sean efectivas a primeros de abril.



### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS: ¿ACLARADO POR FIN?**

El artículo, publicado en la prestigiosa *Cell*, ha recibido bastante atención, no solo en círculos estrictamente científicos o médicos. Quizás en nuestro caso, la presencia de Rafael Moliner, un español, entre los autores del mismo, ha animado a que aparezcan reseñas de algo bastante complejo en medios de comunicación y divulgación como éste.

UN ESPAÑOL ENTRE LOS AUTORES

## Así funcionan los antidepresivos: el 'paper' que echa por tierra 50 años de psiquiatría

Millones de personas con depresión, ansiedad o estrés dependen de fármacos cuyo funcionamiento en el cerebro no se comprendía. Un nuevo estudio revoluciona la disciplina

El titular parece quizás excesivo, la verdad es que no vemos a nuestro alrededor demasiada revolución, así que vamos a ver qué es lo que dice en concreto el artículo. Si nos atenemos a su propio resumen y los hallazgos que resalta:

- Los antidepresivos, incluyendo los ISRS y la ketamina, se unen a receptores TrkB (Tyrosine Kinase receptor-2 protein). Estos receptores se activan al unirse a las neurotrofinas o factores neurotróficos, como el BDNF, proteínas que por decirlo de forma simple favorecen la supervivencia, el desarrollo y la función neuronal.
- La TrkB en la zona o región transmembrana conforma un punto de unión para la fluoxetina y otros antidepresivos.
- La unión de los antidepresivos a la TrkB facilita las acciones neurotróficas del BDNF y la plasticidad.
- Mutaciones puntuales en la región transmembrana de la TrkB bloquean los efectos de los antidepresivos.



ARTICLE | VOLUME 184, ISSUE 5, P1299-1313.E19, MARCH 04, 2021

## Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors

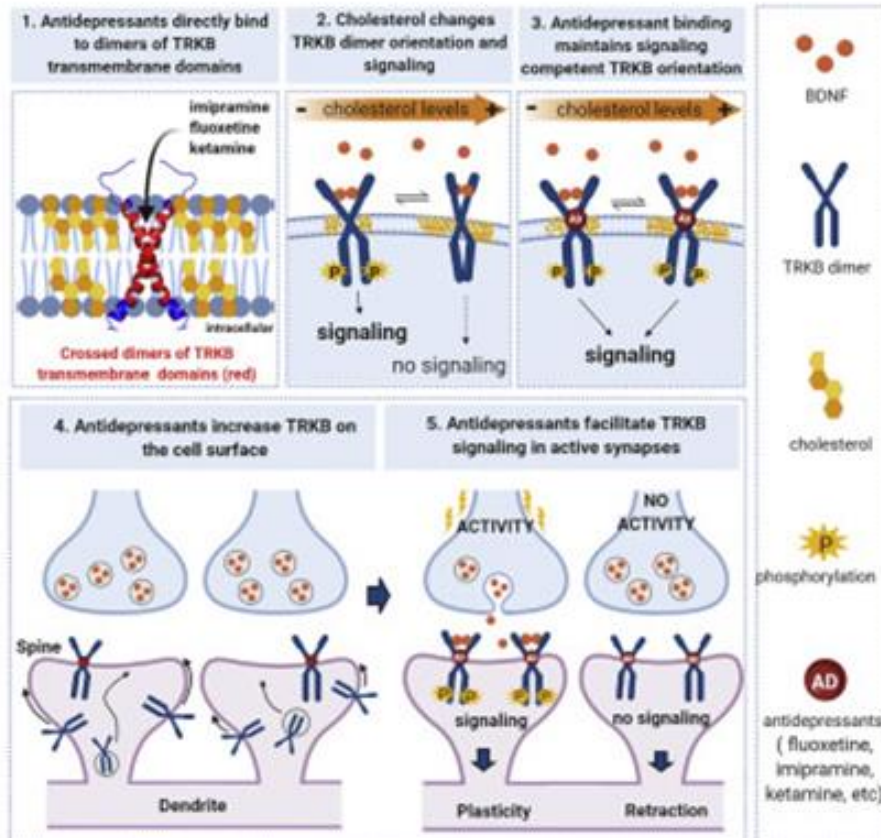
Plinio C. Casarotto • Mykhailo Girych • Senem M. Fred • Vera Kovaleva • Rafael Moliner • Giray Enkavi • Caroline Biojone • Cecilia Cannarozzo • Madhusmita Priyadrashini Sahu • Katja Kaurinkoski • Cecilia A. Brunello • Anna Steinzeig • Frederike Winkel • Sudarshan Patil • Stefan Vestring • Tsvetan Serchov <sup>16</sup> • Cassiano R.A.F. Diniz • Liina Laukkanen • Iseline Cardon • Hanna Antila • Tomasz Rog • Timo Petteri Piepponen • Clive R. Bramham • Claus Normann • Sari E. Lauri • Mart Saarma • Ilpo Vattulainen • Eero Castrén <sup>15, 17</sup>  • [Show less](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: February 18, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.034>

En resumen, parece que la teoría monoaminérgica, incluyendo su versión serotoninérgica más popular desde los años 80-90 del siglo pasado, se ha quedado anticuada, aunque la verdad es que más allá de su utilidad para el mensaje sencillo del marketing de los antidepresivos, hace ya muchos años que, al menos en sus versiones más simplistas, estaba ya ampliamente desacreditada.

Así que estos investigadores, liderados por un equipo de la Universidad de Helsinki, lo que han descubierto es que la proteína TrkB actúa como receptor del factor neurotrófico BDNF, que promueve la plasticidad neuronal y los efectos antidepresivos y además dispone de una función de detección, de “sensor” de los niveles de colesterol que media sus efectos sinápticos. Y que los antidepresivos se unen directamente a la TrkB, facilitando su localización sináptica y su activación por el BDNF. Lo que sugieren es que el mecanismo de acción de los antidepresivos es ese, su unión con la TrkB y la (literal) facilitación alostérica de la activación del BDNF, algo que a su vez explica la lenta acción de los antidepresivos y la manera en la que los efectos moleculares se trasladan a la acción clínica antidepresiva.

A decir verdad, en los últimos años la idea de que los factores neurotróficos como el BDNF podrían estar implicados en la depresión, ha estado en cierto auge, aunque el mecanismo por el que los antidepresivos incrementan la activación del BDNF es básicamente (o era) desconocido. Otra de las cosas que el artículo revela es que una de las funciones de la proteína TrkB es la de servir como sensor de los niveles de colesterol, que además de ser un conocido obstructor de arterias, es un elemento esencial de las membranas celulares. En el cerebro, además, actúa también como regulador de la plasticidad neuronal y es un importante componente de la mielina y la sustancia blanca cerebral.



Los autores muestran que cuando la proteína TrkB forma un dímero en la membrana celular, se conforma un lugar de unión para moléculas de pequeño tamaño. Y que una larga lista de fármacos antidepresivos, incluyendo a la fluoxetina, la imipramina, la venlafaxina, la ketamina o la esketamina se unen a ese lugar. Todos ellos producen efectos similares sobre la interacción TrkB-BDNF, incluyendo el de promover el tráfico transmembrana de la propia proteína TrkB. Una cuestión interesante es la del conocido efecto de los antidepresivos sobre el número de receptores AMPA en la membrana celular, un efecto que se ha asociado a los efectos antidepresivos de la ketamina y sus derivados. Pues este efecto es anulado por inhibidores de la TrkB, por lo que parece que ese efecto sobre receptores AMPA estaría mediado por su unión previa con la TrkB. Y que la forma y tamaño del lugar de unión a las pequeñas moléculas se modifica por las funciones detectoras de colesterol del dominio transmembrana de la TrkB. Una predicción es que esta unión sería más favorable en las zonas de la membrana celular más ricas en colesterol, es decir, las sinapsis. Algo que confirma la hipótesis es que mutaciones inducidas en la proteína TrkB pueden alterar la función de detección del colesterol, el enlace o punto de unión para las moléculas de pequeño tamaño y los efectos del BDNF. Y que, de hecho, las mutaciones de la TrkB anulan los efectos antidepresivos en ratones que expresan dichas proteínas alteradas.



Una cuestión curiosa es la de la relación entre los niveles bajos de colesterol, el uso de estatinas, la depresión y el suicidio, relación que se ha hipotetizado pero no confirmado, o incluso descartado como en [este reciente estudio publicado en Lancet](#). En el estudio, si entendemos bien, se observó que los efectos antidepresivos en ratones se perdían cuando se daba de forma aguda un dosis elevada de pravastatina, reduciendo el colesterol en la membrana y afectando al enlace para moléculas de pequeño tamaño de la TrkB. Sin embargo, es posible que este efecto solo sea transitorio, al menos en humanos y a las dosis en que se usan las estatinas habitualmente. En todo caso, sigue siendo un tema abierto.

No me digáis cómo algo tan complicado llega a dar lugar a titulares en medios no especializados como el que abre esta entrada. Por otro lado, tampoco sabemos bien como casa todo esto con la realidad clínica, que sigue sin resolverse. Por qué la respuesta clínica a los tratamientos antidepresivos es tan manifiestamente mejorable, hasta el punto de que sea difícil distinguirla del mero placebo.

### ANTIPSIÓTICOS Y CONDUCTA CRIMINAL

[Artículo reciente en Psychological Medicine](#) que explora la posible asociación entre el uso de distintos antipsicóticos y el riesgo de sufrir arresto o condena por conductas criminales. El estudio se realiza en población sueca; de hecho, utiliza la información de toda la población sueca nacida entre 1961 y 1990 entre la que identifica a todas las personas que han recibido una prescripción de una medicación antipsicótica o un estabilizador del humor. Y cruzan esos datos con los registros nacionales de criminalidad, todos los arrestos y condenas desde 1973. Al final, una muestra de casi 75000 pacientes.

## **Associations between individual antipsychotics and the risk of arrests and convictions of violent and other crime: a nationwide within-individual study of 74 925 persons**

Published online by Cambridge University Press: 11 March 2021

Amir Sariaslan , Stefan Leucht, Johan Zetterqvist , Paul Lichtenstein  and Seena Fazel  [Show author details](#) ▾

El propio autor explica muy bien el estudio y sus resultados en [este hilo de twitter](#). Uno de los resultados encontrados es que los pacientes tienen un considerable menor riesgo de cometer delitos, incluyendo actos violentos, tráfico de drogas, arrestos y condenas, cuando están tomando medicación antipsicótica que cuando no la toman. Y que este efecto se produce de forma más marcada con antipsicóticos concretos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina.



 **Amir Sariaslan**  
@AmirSariaslan

En respuesta a @AmirSariaslan

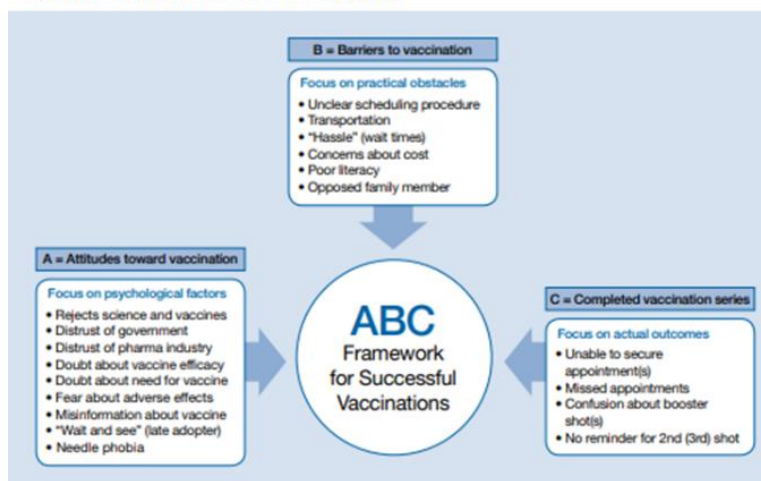
This is my first pharmacoepidemiological study and it's been very interesting learning from my expert coauthors. A truly international effort between Finland (@helsinkiuni 🇫🇮), United Kingdom (@UniofOxford 🇬🇧), Sweden (@karolinskainst 🇸🇪) and Germany (@TU\_Muenchen 🇩🇪). Thanks!

2:01 p. m. · 11 mar. 2021 · Twitter Web App

### EL PAPEL DE LOS PSIQUIATRAS PARA UNA VACUNACIÓN EXITOSA

En este asunto todo el mundo queremos nuestro pequeño protagonismo (o grande), y los psiquiatras no íbamos a ser menos. Esta pequeña reseña que publica *Current Psychiatry* anima a los psiquiatras a colaborar en el éxito de la campaña de vacunación para el COVID. Según el autor, los psiquiatras vemos con frecuencia a nuestros pacientes, somos una fuente fiable de información médica y estamos versados en herramientas motivacionales para animar al personal a que no le de miedo ponerse, digamos como ejemplo, “la de Astra Zeneca”. El autor

#### The ABCs of successful vaccinations



propone una especie de matriz con tres factores, las Actitudes ante la vacunación, las Barreras para la vacunación, y las series de vacunación Completadas. En inglés sí que sale ABC.

No sabemos en otros lugares, pero desde luego aquí tiene mucho más efecto lo que diga Alaska o las alarmistas e infundadas noticias de los telediarios, que lo que diga no un psiquiatra, sino cualquier premio nobel. Si el autor de esta bienintencionada recomendación se piensa que la gente va a hacernos más caso a los psiquiatras que al facebook o al Sálvame, que



el señor le conserve la inocencia. Y sin olvidarnos que hasta los rusos hacen juego sucio con este asunto...

### The New York Times

irus > | Vacunas: lo que debes saber | La vacuna de Sinovac | ¿Me debo preocupar por los trombos? | Así funciona la Sputnik V | ¿

## ***Una campaña rusa promueve en español la vacuna Sputnik y perjudica a las rivales***

Medios de comunicación rusos vinculados al Kremlin publicaron notas engañosas en castellano contra las vacunas hechas en Estados Unidos y Europa, según investigadores.

### **EL CASO DEL USO DE ANTIEPILÉPTICOS FUERA DE INDICACIÓN: TOPIRAMATO Y ZONISAMIDA**

Reproducimos aquí el documento de recomendaciones al respecto distribuido entre los prescriptores de la RSMB.

#### **ACERCA DEL USO FUERA DE INDICACION (*OFF LABEL*) DE CIERTOS ANTIEPILEPTICOS: PRESCRIPCIÓN DE TOPIRAMATO Y ZONISAMIDA EN PSIQUIATRÍA Y RIESGOS TERATOGÉNICOS**

##### **Uso *off label* de medicamentos en psiquiatría**

Cuando un medicamento se usa fuera de las indicaciones terapéuticas incluidas en su ficha técnica o se prescriben dosis del mismo por encima de las autorizadas en dicha ficha, es preciso cumplir una serie de requisitos, ya que estas situaciones están reguladas legalmente (Real Decreto 1015/2009).

En psiquiatría es habitual que los prescriptores nos veamos en esta situación. Unos ejemplos pueden ser:

- Cualquier uso de topiramato, zonisamida u oxcarbazepina (hoy día, sin indicación psiquiátrica autorizada en ninguno de ellos)
- Uso de lamotrigina en depresiones no bipolares.
- Empleo de ciertos antipsicóticos como hipnóticos o ansiolíticos.



- Uso de clonazepam en crisis de pánico.

El uso en indicaciones no autorizadas requiere de una especial prudencia; no será igual justificar el uso no autorizado de fármacos que cuenten con el refrendo de guías y protocolos internacionales de uso (ej: clonazepam en crisis de pánico) que aquellos en lo que esto no suceda (ej: uso de zonisamida en los trastornos de alimentación).

GOVERNMENT & LEGAL

### What to Consider When Prescribing Off-Label

ALLISON FUNICELLI, M.P.A., C.C.L.A., A.R.M.

Published Online: 10 Jul 2019 | <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2019.7b21>



*Though common, off-label prescribing could increase your risk of malpractice. Do you know the keys to reducing that risk?*

**Es altamente aconsejable dejar constancia en la historia clínica en ambos casos, cuando el uso es fuera de indicación y cuando el uso es de dosis por encima de las autorizadas, para lo que puede utilizarse este texto pre redactado:**

***Justificación de la necesidad del uso del medicamento en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada (indicación no recogida)***

1. *Informo al paciente, en términos comprensibles para él, de la justificación del tratamiento fuera de ficha técnica, su importancia, las ventajas e inconvenientes y los potenciales beneficios y riesgos que conlleva.*
2. *Le informo también de que me comprometo a notificar las sospechas de reacciones adversas relevantes que puedan suceder*
3. *Tras todo ello, me otorga su consentimiento verbal para el procedimiento mencionado*

***Justificación de la necesidad del uso del medicamento en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada (uso de dosis por encima de las autorizadas)***

1. *Informo al paciente, en términos comprensibles para él, de la justificación del tratamiento fuera de ficha técnica, su importancia, las ventajas e inconvenientes y los potenciales beneficios y riesgos que conlleva.*
2. *Le informo también de que me comprometo a notificar las sospechas de reacciones adversas relevantes que puedan suceder*
3. *Tras todo ello, me otorga su consentimiento verbal para el procedimiento mencionado*



## **EL CASO DEL USO NO AUTORIZADO DE ANTIEPILÉPTICOS: ZONISAMIDA Y TOPIRAMATO Y POTENCIAL TERATOGÉNICO**

El uso de medicamentos fuera de indicación puede ser aún más comprometido en determinadas situaciones en las que el balance riesgo/beneficio puede ser desfavorable. Es el caso de medicaciones antiepilépticas en mujeres en edad fértil. El caso del valproato es bien conocido, y aunque sí cuenta con indicaciones aprobadas en trastornos psiquiátricos, su uso está regulado y precisa un consentimiento por escrito por sus riesgos teratogénicos. Esto no es todavía así con el uso de otros antiepilépticos (topiramato, zonisamida, etc.), que, además de tener potencial teratogénico, no tienen ninguna indicación psiquiátrica autorizada. Esto implicaría, en buena práctica, que su uso no autorizado debería conllevar no solo el dejar constancia en la historia clínica de lo que se ha señalado anteriormente, sino que si además y dado que este uso es en mujeres en edad fértil (por tanto, con potencial riesgo de embarazo), debería conllevar una información y consentimiento análogos a los que se formalizan con el valproato, si bien en estos casos no es estrictamente obligatorio el consentimiento escrito y bastaría con que el mismo fuera verbal.

Una revisión de los tratamientos prescritos en la RSMB muestra que, en marzo de 2021, 174 mujeres menores de 50 años estaban recibiendo tratamiento con topiramato y 63 con zonisamida. Conjuntamente suponen un número ampliamente superior a las mujeres menores de 50 años que siguen tratamiento con valproico, 83 en el momento actual.

### **Como recomendaciones generales:**

- Debe evitarse la administración de antiepilépticos para patologías psiquiátricas a mujeres embarazadas o con capacidad de gestación, salvo en casos muy extremos en los que otras terapéuticas no hayan sido toleradas o hayan resultado ineficaces.
- Antes de usar el fármaco se aconseja la realización de una prueba de embarazo, así como su repetición en casos de necesidad.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con antiepilépticos deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento. En el caso del topiramato debe tenerse en cuenta la posible reducción en la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos orales (ver extracto ficha técnica)
- Se les explicará lo más detalladamente posible los riesgos que puede correr el feto en caso de embarazo.

**La información para las pacientes en las que se usen antiepilépticos (distintos al valproico) en mujeres en edad fértil**, para obtener posteriormente su consentimiento verbal, debe tener



en cuenta la siguiente evidencia acerca de los riesgos generales en niños/as expuestos a tratamiento antiepiléptico durante el embarazo:

*Entre los antiepilépticos usados en monoterapia, el valproato se asocia con tasas muy altas de malformaciones, la fenitoína y el fenobarbital con tasas altas y la carbamazepina, el topiramato y la zonisamida con tasas moderadas. La lamotrigina, el levetiracetam y la oxcarbazepina tienen las tasas más bajas, similares a las de la población general. La escasa información disponible para otros antiepilépticos (pregabalina, gabapentina...) impide obtener conclusiones sobre su posible riesgo teratogénico*

Fuente:

*Boletín INFAC sobre fármacos y teratogenicidad, Vol. 27 Nº7, 2019.*

[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2019/es\\_def/adjuntos/INFA\\_C\\_Vol\\_27\\_7\\_farmacos\\_teratogenicos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFA_C_Vol_27_7_farmacos_teratogenicos.pdf)

**Con Topiramato:** *fisuras orales: incremento del riesgo de 1-2 por 1000 nacimientos en población no expuesta a 4-29 por 1000 expuestos. El riesgo parece hasta cierto punto dosis dependiente. Riesgo mayor de retraso en el crecimiento fetal y bajo peso al nacer: 18% de neonatos expuestos, 5% en no expuestos.*

**Con Zonisamida:** *Riesgo de malformaciones del 1,5% en expuestos. 12% de retraso en crecimiento fetal (prevalencia de bajo peso para la edad gestacional) en expuestos comparado con 5% en no expuestos.*

Fuente:

*Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. UpToDate:*

### **Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period**

Authors: [Page B Pennell, MD, Thomas McElrath, MD, PhD](#)

Section Editors: [Steven C Schachter, MD, Charles J Lockwood, MD, MHCM](#)

Deputy Editor: [John F Dashe, MD, PhD](#)

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: **Feb 2021**. | This topic last updated: **Feb 23, 2021**.

### **Extracto Ficha Técnica Topiramato**

*El topiramato puede causar daño fetal y restricción en el crecimiento fetal (pequeño para la edad gestacional y bajo peso al nacer) cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces superior de*



*malformaciones congénitas significativas (4,3%), en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs (1,4%). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAEs en terapia combinada. Antes de iniciar el tratamiento con topiramato en mujeres en edad fértil, se deben realizar pruebas de embarazo y se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces. El paciente debe estar plenamente informado de los riesgos asociados con el uso de topiramato durante el embarazo.*

*Anticonceptivos orales: se debe tener en cuenta la posibilidad de que la eficacia anticonceptiva se vea disminuida y aumente la hemorragia intermenstrual en pacientes que estén tomando anticonceptivos orales combinados junto con topiramato. Se debe solicitar a los pacientes que estén tomando anticonceptivos que contengan estrógenos que notifiquen cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede verse disminuida aún en ausencia de sangrado intermenstrual.*

#### **Extracto Ficha Técnica Zonisamida**

*Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos efectivos mientras dure el tratamiento con zonisamida y durante un mes después de interrumpir el tratamiento*

*Zonisamida no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.*

*Se debe proporcionar asesoramiento especializado a las mujeres en edad fértil con respecto a los posibles efectos de zonisamida en el feto y estos riesgos deben discutirse con el paciente en relación con los beneficios antes de comenzar el tratamiento*

*Las mujeres que están planeando un embarazo deben consultar a su médico para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas. Los médicos que tratan a pacientes que toman zonisamida deberán asegurarse de que las pacientes están completamente informadas sobre la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz y deberán seguir el juicio clínico al valorar si los anticonceptivos orales (AOs) o las dosis de los componentes de los AOs, son adecuados en función de la situación clínica de la paciente individual.*

Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando antiepilépticos se le aconsejará contactar con su psiquiatra a la mayor brevedad posible y se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente la paciente decidiese continuar con el tratamiento, se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños/as prenatalmente expuestos a estos fármacos, acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles



retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

### **RECORDATORIO: USO SEGURO DE AGOMELATINA**

Aunque es una información ya transmitida previamente, os la recordamos por su importancia para una prescripción segura. Aunque es un medicamento de uso relativamente escaso, su prescripción no es anecdótica, en la actualidad tenemos 155 pacientes en tratamiento con agomelatina, de los que 10 tienen más de 75 años. Así que igual no está de más recordar las recomendaciones de la AEMPS, por mucho que estén vigentes desde su nota informativa de setiembre de 2014:



### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS**

### **AGOMELATINA (THYMANAX<sup>®</sup>, VALDOXAN<sup>®</sup>) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO**

#### **Información para profesionales sanitarios**

**(Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC)**

*Tras la revisión de los datos disponibles de alteraciones hepáticas en el contexto del uso terapéutico de agomelatina, se recomienda a los profesionales sanitarios:*

- *No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes de estas edades que estén ya en tratamiento, revisar en la próxima consulta la idoneidad de continuar el tratamiento.*
- *En todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones sobre monitorización de la función hepática establecidas en la ficha técnica\* de Thymanax<sup>®</sup> y Valdoxan<sup>®</sup>.*
- *No iniciar el tratamiento, o suspenderlo, en aquellos pacientes que presenten un valor de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite superior de la normalidad.*
- *Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, indicándoles que busquen asistencia médica en el caso de que estos se presenten. Dejar constancia en la HC de dicha información, de la necesidad de controles analíticos periódicos y del consentimiento verbal del paciente.*

\*Según ficha técnica:



- Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas periódicamente tras aproximadamente 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.
- El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

### PSICOFARMACOLOGIA JURÁSICA: NEFAZODONA

Hacia el año 1997 se comercializó un nuevo antidepresivo y en España lo hizo bajo tres marcas comerciales distintas: Dutonin® (Laboratorios Bristol-Myers Squibb). Menfazona® (Laboratorios Menarini) y Rulivan® (Laboratorios Boehringer Ingelheim).

Se presentaba en comprimidos, cremos recordar que en envases de 100 y 200 mg., aunque en la ficha técnica de alguna de las marcas comerciales se señalaba también la presentación de 50 mg., como veremos después.

**Menfazona**  
MENAFONINA  
NEFAZODONA

Inhibidor de la recaptación de serotonina  
**Algo más que un Antidepresivo**  
Bloqueante de los receptores 5-HT<sub>2</sub>

- Eficacia similar a un ISRS o ATC. (1,2)
- Disminuye la ansiedad y agitación provocados por los ISRS. (3,4)
- Reduce la ansiedad asociada a la depresión. (5,6)
- Mejora la calidad del sueño. (4)
- No altera el peso del paciente. (7)
- Respecta la función sexual. (8)

Dosis inicial: 200 mg/día.  
Repóñese en 100 mg por la mañana y 100 mg por la noche.  
Dosis habitual: 400 mg/día.  
Repóñese en 200 mg por la mañana y 200 mg por la noche.

LABORATORIOS MENARINI, S. A.

**Dutonin**  
NEFAZODONA

Una nueva referencia de eficacia y calidad de vida en el tratamiento de la depresión

- Eficacia antidepresiva comparable a la de los ATC o ISRS (1)
- Mejora la calidad del sueño, sin producir sedación (2,4)
- Reduce los síntomas de ansiedad asociados a la depresión (2)
- Presenta menor incidencia de síntomas de activación (ansiedad, agitación e insomnio) que los ISRS (3)
- No modifica el peso del paciente (7)
- Preserva la función sexual (8)

SNC  
Grupo Bristol-Myers Squibb

**RULIVAN**  
NEFAZODONA

La confianza en un completo tratamiento antidepresivo

- Excelente perfil de seguridad
- Menor irritación serotoninérgica que ATCs e ISRSs
- Mejora la ansiedad asociada a la depresión
- Mínima afectación de la actividad sexual tanto en hombres como en mujeres
- Facilita la continuidad del sueño sin causar sedación

Rulivan 100 mg  
Rulivan 200 mg

Innovación Terapéutica Antidepresiva

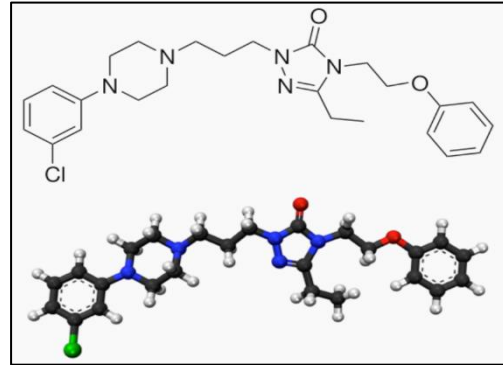
Europharma, S.A.  
Grupo Boehringer Ingelheim  
Boehringer Ingelheim  
Europharma

Publicidad de Nefazadona: Dutonin®, Menfazona® y Rulivan®



Químicamente se trataba de un antidepresivo derivado de la fenilpiperazina, estructuralmente relacionado con la trazodona.

*Estructura química de la nefazodona*



Actuaba inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, aunque esta última en menor medida. También presentaba una acción antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, y una débil actividad bloqueante alfa-1 adrenérgica, con leve afinidad por los receptores alfa-2 adrenérgicos. Presentaba una mínima actividad anticolinérgica, sin aparentes efectos antagonistas dopaminérgicos. En los ensayos clínicos había mostrado una eficacia similar a la imipramina en el tratamiento de la depresión mayor, pero presentando un perfil de efectos adversos más favorable. Respecto al paso hepático resultaba ser un potente inhibidor del CYP3A4, lo que desaconsejaba su uso con otros psicofármacos como, por ejemplo, la pimozida.

Entre los efectos secundarios en algunos trabajos se describían sequedad de boca (25%), somnolencia (25%), náuseas (22%), vértigo (17%), estreñimiento (14%), astenia (11%), mareos (10%) y visión borrosa (9%); mientras que en su publicidad se hacía mención expresa a que no producía sedación, no alteraba el peso, preservaba la función sexual y tenía un “excelente” perfil de seguridad.

Según su ficha técnica, estaba indicado en el tratamiento sintomático de la depresión. La dosis inicialmente recomendada era de 100-200 mg/d (50-100 mg dos veces al día) y posteriormente debía aumentarse en 100-200 mg/d en dos tomas, siendo la dosis terapéutica habitual la de 400 mg/d., con un rango de dosis efectivo de 300-600 mg/d.

**FICHA TÉCNICA**

**Rulivan®**  
(Nefazodona)  
50 mg, 100 mg y 200 mg

1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.**  
Rulivan®
2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**  
Rulivan® 50 mg, 100 mg, y 200 mg: cada comprimido contiene 50, 100 y 200 mg de Nefazodona (DCI) clorhidrato, respectivamente.
3. **FORMA FARMACÉUTICA.**  
Comprimidos.
4. **DATOS CLÍNICOS.**
  - 4.1 **Indicaciones terapéuticas.**  
Nefazodona está indicada en el tratamiento sintomático de la depresión.
  - 4.2 **Posología y forma de administración.**  
**Adultos:** La dosis terapéutica habitual es de 400 mg/día. La dosis inicial recomendada de nefazodona es de 100-200 mg/día (50-100 mg dos veces al día). Posteriormente la dosis debe incrementarse en 100-200 mg/día, repartida en dos tomas, con intervalos de una semana aproximadamente, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia. Pueden ser necesarias varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico completo. En estudios clínicos controlados el rango de dosis efectivo fue de 300- 600 mg/día.  
**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.  
**Ancianos o Pacientes Debilitados:** La dosis inicial recomendada en ancianos o pacientes debilitados es de 100 mg/día (50 mg dos veces al día). En estos pacientes es frecuente que el aclaramiento de nefazodona esté disminuido y/o que aumente la sensibilidad a las reacciones adversas de los medicamentos con actividad sobre el SNC. Puede ser necesario modificar la escalada de dosis siguiendo una cuidadosa valoración para alcanzar una respuesta clínica del paciente con una adecuada tolerancia.

*Ficha técnica del Rulivan® (Menfazona) en 1999*

El perfil de seguridad de nefazodona había sido evaluado en España y en Europa en 1999, incluyéndose modificaciones en la ficha técnica de las especialidades autorizadas e informando a los profesionales sanitarios respecto al riesgo de hepatotoxicidad de este antidepresivo. [La revista \*Annals of Internal Medicine\* lo recogió en este artículo de 1999.](#)

## Nefazodone-induced liver failure: Report of three cases

Article in *Annals of Internal Medicine* · March 1999

DOI: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00013 · Source: PubMed

Se recogían tres casos de fracaso hepático tras tratamiento con nefazodona, además con mala evolución (dos pacientes hubieron de ser sometidas a trasplante, a pesar de lo cual una falleció). Los datos existentes apuntaban a que el fármaco fue el causante real del problema y por ello los autores sugerían que se realizase rutinariamente una analítica hepática antes de iniciar tratamiento con este fármaco, así como la monitorización a los usuarios para detectar precozmente posibles problemas.

El 20 de junio de 2001, Bristol-Myers Squibb Canada y Linson Pharma Inc. enviaron una advertencia de seguridad a los clínicos canadienses en la que señalaban "informes muy raros de graves lesiones hepáticas asociadas temporalmente con el uso del antidepresivo nefazodona", indicando que "la experiencia mundial en materia de seguridad posterior a la



comercialización (1994) había dado lugar a la identificación de 109 eventos adversos hepáticos graves en la asociación temporal con la nefazodona, incluidos 23 casos de insuficiencia hepática en todo el mundo, de los cuales 16 dieron lugar a un trasplante y/o a la muerte", además de que "entre una cifra estimada de 650.000 pacientes tratados con nefazodona en el Canadá, se habían notificado cuatro casos de insuficiencia hepática, de los cuales dos requirieron un trasplante de hígado". El 8 de enero de 2002 la FDA obligó a modificar el prospecto del producto, advirtiendo del riesgo de marcada hepatotoxicidad, que fue estimado en un caso mortal (o con requerimiento de trasplante) por cada 250.000-300.000 pacientes tratados. Ese mismo año, en un estudio de la revista Canadian Journal Psychiatry se recogieron todos los casos notificados de daño hepático por nefazodona en Canadá, desde su comercialización hasta el mes de junio de 2001, obteniendo los siguientes resultados:

- 32 pacientes desarrollaron hepatotoxicidad por nefazodona, de los cuales en 26 casos (81,3%) se consideró daño grave.
- El 68,8% de los casos de daño hepático fue en mujeres.
- El 88% de los casos desarrolló daño hepático en los primeros 6 meses de tratamiento.
- 17 pacientes se recuperaron sin secuelas, en 12 casos no se había restablecido la función hepática hasta este momento y en 3 casos se desconocía su evolución.  
3 casos de fallo hepático: uno de degeneración hepatocelular, uno de necrosis hepática y un caso de hepatitis fulminante.

Tras todo ello, el medicamento fue suspendido en España a principios de 2003. Desde el 2 de enero de dicho año no podían iniciarse más tratamientos con nefazodona y a partir el 1 de marzo no se dispondría del producto en las oficinas de farmacia. Para cuando salió la nota de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Aemps), la marca comercial Menfazona® ya había sido retirada por el laboratorio que la comercializaba, de manera que la normativa afectó a Rulivan® y Dutonin®.



				<b>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS</b>	
La AEMPS	Medicamentos de uso humano	Medicamentos veterinarios	Productos sanitarios	Cosméticos e higiene	Industria
<p>Inicio &gt; La AEMPS informa &gt; Notas informativas &gt; Medicamentos de uso humano &gt; Seguridad</p> <p>&gt; Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre suspensión de comercialización</p>					
Última actualización: 07/01/2003					
<b>COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS</b>					
Ref: 2003/01					
<b>SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>					
<b>SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN NEFAZODONA, EFECTIVA EL 1 DE MARZO DE 2003</b>					
Especialidades Farmacéuticas:					
Dutonin® Rulivan®					
Principio activo:					
Nefazodona					

*Nota informativa de la AEMPS en enero de 2003, informando de la suspensión de nefazodona*

## El Ministerio de Sanidad y Consumo retira el antidepresivo Nefazodona

MADRID, 7 Ene. (EUROPA PRESS) -

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha suspendido la comercialización del principio activo Nefazodona, un antidepresivo autorizado en España desde 1997 para el tratamiento sintomático de la depresión, después de que se haya comprobado que favorece reacciones "raras, pero graves", de toxicidad hepática, según una alerta de la Agencia Española del Medicamento que recoge Europa Press.

La Nefazodona es un principio activo presente en las especialidades farmacéuticas "Dutonin" y "Rulivan" de las compañías Bristol Meyers y Princeton Pharmaceuticals respectivamente.

*Noticia de la  
agencia Europa  
Press, de 7 de  
enero de 2003*

Sin embargo, parece que no fue hasta junio de 2004 cuando Bristol-Myers Squibb interrumpió la venta de su producto (Serzone®) en los EE.UU. y Canadá, si bien también hemos leído que algunas formulaciones genéricas continuaron en el mercado al menos hasta 2006.

¿Justifica una incidencia de 1/250.000 casos tratados, aunque el resultado sea grave, la suspensión de un fármaco. En este sentido y en una revisión superficial de otros fármacos, hemos encontrado, por ejemplo, incidencias de 1 caso de hemorragia digestiva grave por cada



833 pacientes tratados durante un año con ácido acetilsalicílico a dosis bajas y 1/247 pacientes por año cuando las dosis eran altas (superiores a 1.500 mg/d.)

O que se calculan 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco

O, finalmente y en relación a la hepatotoxicidad, se ha señalado que el antiarrítmico amiodarona puede producir elevación de las transaminasas en el 15-80% de los pacientes expuestos, y que esta puede ser clínicamente significativa hasta en el 3% de los casos, siendo uno de los fármacos que con mayor frecuencia se asocia a esteatohepatitis no alcohólica, la cual puede progresar a cirrosis en un 15-50%, incluso tras la retirada del fármaco.

En todo caso es posible que, habiendo alternativas terapéuticas eficaces y seguras, la suspensión ante acontecimientos adversos raros, pero potencialmente fatales, sea sensata. Al final siempre es el famoso balance riesgo/beneficio.

### RSMB2021

**Equipo editor:** Anuntze Arana, Luis Pacheco, Juan Medrano, Pablo Malo, Jose J Uriarte

*Si quieres participar en el boletín puedes enviar contenidos, noticias o información para su publicación a: [josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus](mailto:josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus)*

### ARCHIVO

*Todas las imágenes, vínculos a páginas y referencias utilizadas en este boletín tienen como objetivo la divulgación de información relevante para la práctica asistencial, en el marco del principio de uso razonable y en ningún caso suponen ánimo de lucro. Sin embargo, estamos dispuestos a retirarlas en caso de cualquier reclamación por posible infracción de las leyes de propiedad intelectual*