



ORIGINAL

## Utilización de antidepresivos y prescripción fuera de ficha técnica en atención primaria en España (2013-2018)



Cristina Espín Martínez, Diego Pablo Sánchez Martínez\* y Julián Jesús Areñe Gonzalo

Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Murcia, España

Recibido el 4 de noviembre de 2021; aceptado el 27 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2022

### PALABRAS CLAVE

Farmacoepidemiología;  
Utilización de medicamentos;  
Antidepresivos;  
Uso fuera de ficha técnica;  
Registro médico computarizado

### Resumen

**Introducción:** Estudios recientes muestran un aumento del uso de antidepresivos en menores de 18 años, aunque pocos de ellos cuentan con indicación en este grupo de edad. El objetivo de este estudio es calcular la prevalencia anual del uso de antidepresivos en niños y adolescentes y revisar la adecuación de la prescripción a las indicaciones actuales.

**Métodos:** Estudio de prevalencia de la utilización de antidepresivos en menores de 18 años a partir de los registros de la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) durante el periodo 2013-2018, considerando al menos una prescripción por año para un mismo paciente.

**Resultados:** La prevalencia de prescripción de antidepresivos entre los pacientes de la cohorte BIFAP ha aumentado de 2013 (7,97 prescripciones/1.000 pacientes) a 2018 (8,87 prescripciones/1.000 pacientes) en la mayoría de los grupos y en ambos sexos. El sexo femenino suma la mayoría de las prescripciones, superando al masculino en hasta 2,5 puntos en las tasas generales. En menores de 13 años la tendencia se invierte y los antidepresivos predominan en los chicos. La prevalencia de las prescripciones aumenta con la edad de los pacientes, igual que la proporción de tratamientos fuera de ficha técnica. El empleo de fármacos sin indicación disminuye con el transcurso del tiempo.

**Conclusiones:** Observamos un aumento gradual en la prevalencia de prescripción de antidepresivos en menores de 18 años, preponderante en el sexo femenino. La elevada proporción de uso de estos fármacos sin indicación autorizada exige profundizar en el balance beneficio-riesgo y en alternativas de tratamiento más seguras.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [diegopablo.sanchez@um.es](mailto:diegopablo.sanchez@um.es) (D.P. Sánchez Martínez).

**KEYWORDS**

Pharmacoepidemiology;  
Drug utilization;  
Antidepressant agents;  
Off-label use;  
Electronic medical record systems

**Antidepressant use and off-label prescribing in primary care in Spain (2013–2018)****Abstract**

*Introduction:* Recent studies show an increase in the use of antidepressants in minors (younger than 18 years), although few antidepressants are indicated for this age group. The aim of our study was to calculate the annual prevalence of antidepressant use in children and adolescents and to review the adherence of prescription to current indications.

*Methods:* Study of the prevalence of antidepressant use in minors based on the records of the Electronic Database for Pharmacoepidemiologic Studies in Primary Care (BIFAP) of Spain for the 2013–2018 period, considering at least one prescription per year for each patient.

*Results:* The prevalence of antidepressant prescription in patients from the BIFAP cohort increased between 2013 (7.97 prescriptions per 1000 patients) and 2018 (8.87 prescriptions per 1000 patients), in most groups and in both sexes. In this period, female patients received the most prescriptions, surpassing prescriptions in male patients by up to 2.5 points in the overall rates. In patients younger than 13 years, this trend was inverted and antidepressant use was higher in male patients. The prevalence of prescription rose with increasing patient age, as did the proportion of off-label prescriptions. The use of off-label medication decreased over time.

*Conclusions:* There was a gradual increase in the prevalence of antidepressant prescription in minors younger than 18 years, with a predominance of the female sex. The high proportion of unapproved medication use in this age group calls for more thorough investigation of the risk–benefit balance of these treatments and of safer treatment alternatives.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

Estudios recientes han demostrado incrementos en el uso de antidepresivos en niños y adolescentes en los últimos años<sup>1–4</sup>. Estos medicamentos fueron desarrollados para su administración en adultos y muy pocos tienen indicación para el tratamiento en estos grupos de edad<sup>5</sup>.

Actualmente solo siete antidepresivos cuentan en España con indicación en menores de 18 años. Cada una de ellas se ha autorizado bajo unas condiciones muy concretas a partir de una edad determinada<sup>1,6</sup>. Es importante recordar que, aunque ha incrementado el número de ensayos clínicos con antidepresivos a estas edades, siguen apareciendo prescripciones fuera de ficha técnica que suelen conllevar un aumento de las reacciones adversas por falta de rangos de dosificación seguros o contraindicaciones<sup>7–9</sup>. Si bien el uso fuera de ficha técnica es frecuente en pediatría, el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría considera que es necesario mejorar la información existente sobre medicamentos en población pediátrica<sup>10</sup>.

Aparte de las reacciones adversas y efectos secundarios que logran desencadenar los antidepresivos<sup>11</sup>, es conveniente considerar el riesgo de comportamiento suicida que pueden conllevar<sup>11–15</sup>. El cada vez mayor recelo a nivel mundial acerca del uso de antidepresivos a estas edades ha promovido la realización de una revisión por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano para valorar el balance beneficio-riesgo de los antidepresivos en estos pacientes<sup>16</sup>. Los resultados mostraron que estos medicamentos no deben utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas y, en los casos aislados en los que el médico tomase la

decisión de establecer un tratamiento, deberá realizarse un seguimiento estrecho del paciente.

Por todo lo expuesto anteriormente, es importante conocer la situación actual de la prescripción de antidepresivos en la población infantil y adolescente. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia anual del uso de antidepresivos en niños y adolescentes entre los años 2013 y 2018 y determinar las tendencias temporales durante este periodo, revisando también la adecuación de la prescripción a las indicaciones actuales.

**Materiales y métodos**

Se realiza un estudio observacional retrospectivo referido a las prescripciones de antidepresivos en menores de 18 años desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018, a partir de los registros médicos computerizados por Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) (<http://www.bifap.org>)<sup>17</sup>, que contiene información de cerca de 12 millones de pacientes de 10 Comunidades Autónomas de España actualizados desde 2001. Esta investigación forma parte del Estudio ANSIONIA (Farmacoepidemiología del tratamiento ANSIOlítico y antidepresivo en Niños y Adolescentes), autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, con referencia DPS-ANS-2019-01.

Los datos recogidos para este estudio incluyen un código numérico de identificación del paciente, que permite su anonimización, sexo, fecha de entrada y salida en la cohorte, año de nacimiento e información de prescripción, según su código *Anatomical, Therapeutic Chemical Classification System* (ATC). La [tabla 1](#) muestra todos los principios activos

**Tabla 1** Clasificación e indicaciones de los antidepresivos autorizadas en España para menores de 18 años

Código ATC	Principio Activo	Indicación
<i>Antidepresivos tricíclicos (ADT)</i>		
N06AA02	Imipramina	Enuresis nocturna en mayores de 5 años
N06AA04	Clomipramina	TOC y enuresis nocturna en mayores de 5 años.
N06AA06	Trimipramina	Estado depresivo y de ansiedad y alteraciones del sueño en mayores de 12 años.
N06AA09	Amitriptilina	Enuresis nocturna persistente en mayores de 6 años cuando no responde a otras alterativas.
N06AA10	Nortriptilina	Tratamiento de la depresión, enfermedad bipolar y depresiones atípicas en mayores de 6 años.
N06AA12	Doxepina	No debe utilizarse en menores de 18 años.
<i>Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)</i>		
N06AB03	Fluoxetina	Episodios depresivos moderados a graves en mayores de 8 años si no hay respuesta a la psicoterapia.
N06AB04	Citalopram	No debe utilizarse en menores de 18 años.
N06AB05	Paroxetina	No debe utilizarse en menores de 18 años.
N06AB06	Sertralina	TOC en mayores de 6 años.
N06AB08	Fluvoxamina	No debe utilizarse en menores de 18 años.
N06AB10	Escitalopram	No debe utilizarse en menores de 18 años.
<i>Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)</i>		
N06AF04	Tranilcipromina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
N06AG02	Moclobemida	No debe utilizarse en menores de 18 años.
<i>Inhibidores duales de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IDRNS)</i>		
N06AX16	Venlafaxina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
N06AX21	Duloxetina	No se ha evaluado la seguridad y eficacia en menores.
N06AX23	Desvenlafaxina	No se ha evaluado la seguridad y eficacia en menores.
<i>Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)</i>		
N06AX12	Bupropion	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)</i>		
N06AX18	Reboxetina	No debe utilizarse en menores de 18 años.
<i>Antidepresivos atípicos</i>		
N06AA21	Maprotilina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
N06AX03	Mianserina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
N06AX05	Trazodona	No se recomienda su uso en menores de 18 años.

Tabla 1 (continuación)

Código ATC	Principio Activo	Indicación
<i>Otros antidepressivos</i>		
N06AX01	Oxitriptán	No debe utilizarse en menores de 18 años.
N06AX11	Mirtazapina	No debe utilizarse en menores de 18 años.
N06AX14	Tianeptina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
N06AX22	Agomelatina	No se ha evaluado la seguridad y eficacia en menores
N06AX26	Vortioxetina	No se recomienda su uso en menores de 18 años.
Elaboración propia		

incluidos en este estudio con su indicación autorizada en España para menores de 18 años.

Con el objetivo de calcular la prevalencia del uso de antidepressivos en cada año estudiado y su tendencia, se han contabilizado todas las prescripciones de un mismo paciente (en el caso de tener más de una) en las que el fármaco fuera distinto. La población de referencia para dichos cálculos estaba compuesta por todos los individuos que formaban parte de la cohorte BIFAP en un ejercicio concreto. Además, para analizar las diferencias de prescripción entre sexos, se han analizado el total de prescripciones de antidepressivos tanto en chicos como en chicas para los distintos grupos de antidepressivos. De la misma manera se han examinado las diferencias en función de la edad de los pacientes, excluyendo los registros de menores de seis años, ya que ninguno de los principios activos estudiados cuenta con indicación en dichos pacientes. El total de prescripciones por grupo de antidepressivos se obtuvo sumando las de los principios activos integrantes de dichos grupos.

Finalmente, para revisar si la prescripción de antidepressivos se adapta a las recomendaciones actuales, se han dividido los registros en dos categorías distintas: existencia de indicación para los principios activos en las condiciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y ausencia de ésta.

## Resultados

El número de prescripciones de antidepressivos ha ido incrementándose a lo largo del tiempo, desde las 7,97 prescripciones/1.000 pacientes en 2013 hasta las 8,87 prescripciones/1.000 pacientes constatadas en 2018, salvo entre los años 2014 y 2015 y entre el 2017 y el 2018. El año de estudio con el mayor número de prescripciones fue 2016, siendo el 2013 el que tuvo menos registros. La [tabla 2](#) muestra la prevalencia anual de la prescripción de antidepressivos en el periodo analizado (2013-2018).

Si se presta atención a la evolución de prescripciones durante el estudio, se puede constatar un aumento en el número de prescripciones por cada 1.000 pacientes incluidos en BIFAP en casi todos los grupos de antidepressivos. Los

inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) se han mantenido durante los seis años estudiados como el grupo más prescrito con tasas de prevalencia de hasta 5 puntos por encima del segundo grupo, los antidepressivos tricíclicos (ADT), alcanzando el máximo en 2016 ([fig. 1](#)). La única excepción se encuentra en los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA), en los que han disminuido las prescripciones desde 2013 hasta 2018, siendo el grupo menos utilizado. Algo similar se observa en los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), cuyas prescripciones han caído entre 2013 y 2016 para volver a su valor inicial en 2017 y superarlo en 2018.

Por un lado, atendiendo al sexo de los pacientes, se observa que la tendencia en el número de recetas es la misma. Cabe destacar la tasa de prescripción por cada 1.000 pacientes es mayor para el sexo femenino que para el masculino en cada uno de los años analizados ([fig. 2](#)). La prescripción según el grupo de antidepressivos es la misma en ambos casos y coincide con la tendencia general.

Por otro lado, la tasa de prescripciones cada 1.000 pacientes incluidos en BIFAP va aumentando progresivamente con la edad, siendo dicho incremento más acentuado a partir de la adolescencia ([fig. 3](#)). Esto supone que, aunque en menores de 13 años no se aprecian diferencias por sexo ([fig. 4](#)), las tasas generales de prescripción (sin tener en cuenta la edad de los pacientes) sean superiores para el sexo femenino. Asimismo, se muestra una disminución en las tasas de prescripción en pacientes de entre seis y 13 años a lo largo del periodo de estudio.

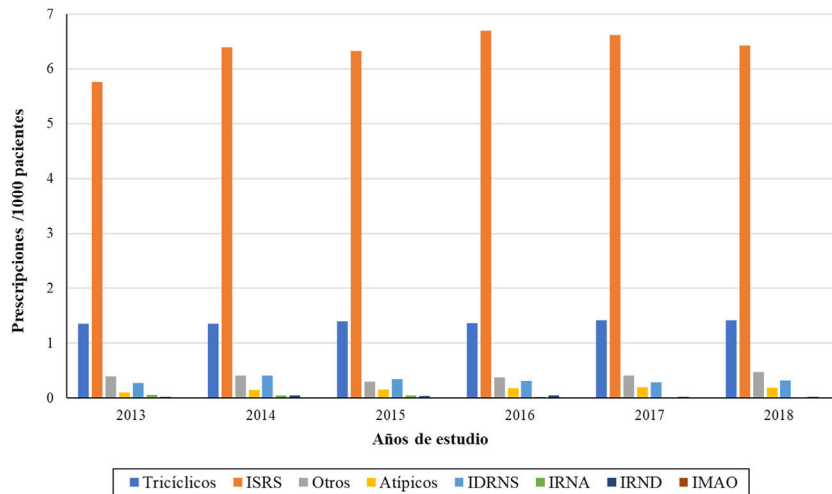
La [figura 5](#) representa la variación de la prescripción de antidepressivos con relación a la indicación para los principios activos tanto en chicos como en chicas, pudiendo observarse un aumento en el porcentaje de recetas para los fármacos que están indicados en estos pacientes. Aquí se encuentra otra diferencia entre sexos ya que, a pesar de ser el sexo femenino poseedor del mayor número de prescripciones, el porcentaje para los fármacos indicados es en todo momento entre un 2 y un 4% inferior al del masculino.

La proporción de antidepressivos prescritos fuera de ficha técnica va aumentando con la edad y en consecuencia disminuye la de antidepressivos con indicación, predominando

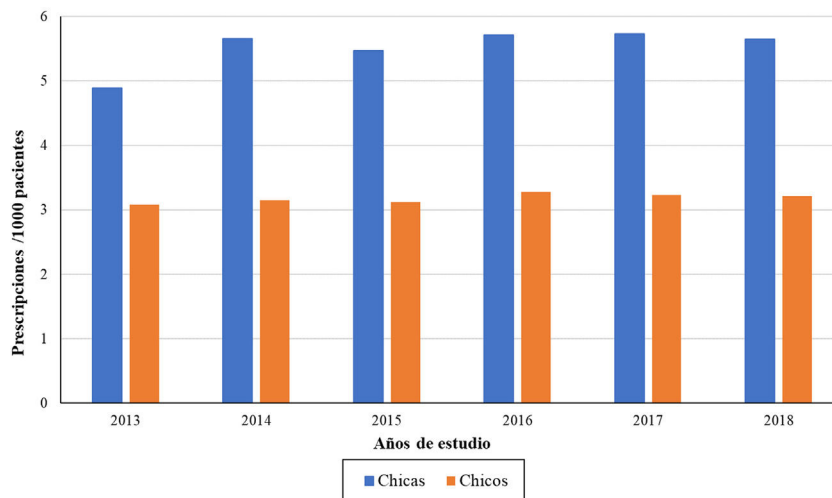
**Tabla 2** Prevalencia anual de la prescripción de antidepresivos (AD) por cada 1.000 pacientes de la cohorte BIFAP en función del sexo y el grupo terapéutico

GRUPO	2013				2014				2015			
	Chicas (n)		Chicos (n)		Chicas (n)		Chicos (n)		Chicas (n)		Chicos (n)	
	435.805		458.324		445.562		469.847		445.190		469.676	
	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000
ADT	411	0,943	186	0,406	424	0,952	188	0,400	438	0,984	192	0,409
ISRS	1.483	3,403	1.080	2,356	1.781	3,997	1127	2,399	1.745	3,920	1.129	2,404
Otros	119	0,273	57	0,124	128	0,287	55	0,117	90	0,202	46	0,098
Atípicos	30	0,069	16	0,035	43	0,097	23	0,049	44	0,099	27	0,057
IDRNS	75	0,172	49	0,107	128	0,287	55	0,117	103	0,231	50	0,106
IRNA	8	0,018	17	0,037	8	0,018	15	0,032	6	0,013	14	0,030
IRND	5	0,011	6	0,013	8	0,018	15	0,032	11	0,025	6	0,013
IMAO	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000
TOTAL	2.131	4,890	1.411	3,079	2.520	5,656	1478	3,146	2.437	5,474	1.464	3,117
TASA ANUAL	7.968				8.801				8.591			
Grupo	2016				2017				2018			
	Chicas (n)		Chicos (n)		Chicas (n)		Chicos (n)		Chicas (n)		Chicos (n)	
	436.326		460.773		427.566		451.185		433.312		457.013	
	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000	n	/1.000
ADT	424	0,972	179	0,388	421	0,985	194	0,430	435	1,004	191	0,418
ISRS	1.800	4,125	1.185	2,572	1.765	4,128	1.123	2,489	1.720	3,969	1.124	2,459
Otros	117	0,268	48	0,104	116	0,271	58	0,129	137	0,316	71	0,155
Atípicos	45	0,103	35	0,076	52	0,122	34	0,075	49	0,113	35	0,077
IDRNS	93	0,213	43	0,093	88	0,206	38	0,084	97	0,224	42	0,092
IRNA	2	0,005	10	0,022	3	0,007	4	0,009	3	0,007	1	0,002
IRND	11	0,025	9	0,020	5	0,012	6	0,013	7	0,016	6	0,013
IMAO	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000
TOTAL	2.492	5,711	1.509	3,275	2.450	5,730	1.457	3,229	2.448	5,650	1.470	3,217
TASA ANUAL	8.986				8.959				8.866			

ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IDRNS: inhibidores duales de la recaptación de noradrenalina y serotonina; IRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; IRND: inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.



**Figura 1** Prevalencia anual de la prescripción de antidepresivos por cada 1.000 pacientes de la cohorte BIFAP por grupo de terapéutico.



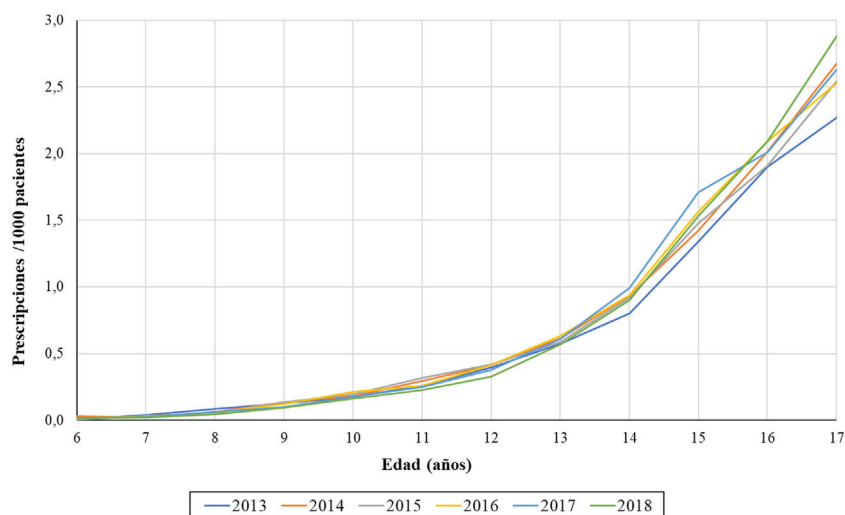
**Figura 2** Prevalencia anual de la prescripción de antidepresivos por cada 1.000 pacientes de la cohorte BIFAP por sexo.

el uso de los primeros en los individuos de 14 o más años (fig. 6).

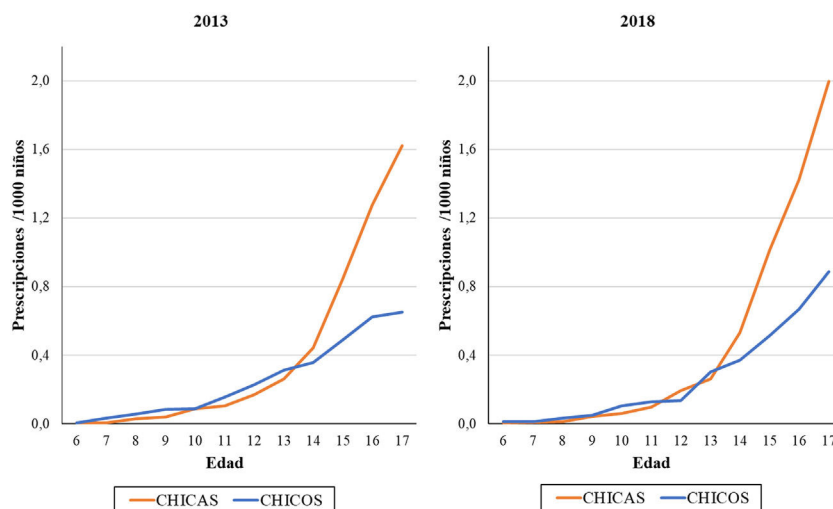
## Discusión

Los resultados de este trabajo constatan un aumento gradual en la prevalencia de prescripción de antidepresivos en niños y adolescentes en el periodo de estudio analizado. Dicho aumento concuerda con lo expuesto con anterioridad por otros autores para el uso de antidepresivos y otros medicamentos psicotrópicos. En las últimas décadas se ha observado un crecimiento continuado de las prescripciones de antidepresivos en distintos países, incluyendo el oeste de Europa y los Estados Unidos. Los resultados obtenidos para las tasas de prevalencia en la base de datos BIFAP son mayores en comparación con los datos reflejados para Dinamarca, Alemania, los Países Bajos y Francia, sin embargo, son inferiores a las cifras registradas en Estados Unidos, Noruega y Reino Unido<sup>1,3,7,8,19-22</sup>. Revet et al.<sup>7</sup> hallaron un aumento

del 3,9% en la prevalencia de las prescripciones de antidepresivos entre 2009 y 2016 en Francia, pasando del 0,51 al 0,53%. Este es un valor muy pequeño si se compara con los resultados expuestos por Hoffmann et al.<sup>8</sup> que, tras estudiar la prevalencia en Alemania, Dinamarca, Países Bajos, Reino Unido y los Estados Unidos entre los años 2005 y 2012, se observaron incrementos que oscilaron desde el 17,6% en los Países Bajos, hasta un 60,5% en Dinamarca, que pasó del 0,61 al 0,98%. De entre los cinco países, Alemania es el país que cuenta con una prevalencia inferior (0,48% en 2012). Hoffmann et al.<sup>8</sup> mostraron también este aumento en Alemania, donde la prevalencia ascendió del 0,32% en 2005 al 0,48% en 2012. Resultados similares son los expuestos por Sarginson et al.<sup>1</sup> en Reino Unido, donde la prevalencia de prescripción fue del 0,47% en 2002 y del 0,49% en 2015. Por otra parte, John et al.<sup>21</sup> analizaron este fenómeno usando la incidencia en lugar de la prevalencia, obteniéndose la misma tendencia en los datos, con 5,26 prescripciones nuevas por cada 1.000 individuos de entre seis y 18 años, siendo en 2013 de 7,69 por cada 1.000 individuos.



**Figura 3** Prevalencia anual de la prescripción de antidepresivos por cada 1.000 pacientes de la cohorte BIFAP en función de la edad.



**Figura 4** Prevalencia de las prescripciones de antidepresivos en función de la edad y el sexo para los años 2013 y 2018.

Los distintos grupos de antidepresivos han aumentado a lo largo de estos seis años a excepción de los IRNA y los IRND. La disminución para la reboxetina podría deberse a la controversia acerca de su efectividad en comparación con un placebo, una menor tasa de respuesta que los ISRS e índices de abandono superiores a los de los fármacos más modernos<sup>23,24</sup>. No sucede lo mismo en el caso de Francia, Alemania o Reino Unido, donde los ADT y otros antidepresivos no-ISRS han contado cada vez con menos prescripciones. En esta comparación hay que tener en cuenta que en España cinco de los siete fármacos cuyo uso está aprobado en menores pertenecen al conjunto de los ADT. El patrón de predominio de los ISRS sobre el resto de los fármacos coincide con el existente en otros países europeos y Estados Unidos. El principio activo predominante entre los pacientes de BIFAP ha sido la sertralina, seguida por la fluoxetina, en todos los años de estudio. Esto concuerda con lo que se ha descrito en países como Suecia<sup>2</sup> y Francia<sup>7</sup>, mientras que en Alemania y Reino Unido la

fluoxetina y el citalopram obtuvieron el mayor número de prescripciones<sup>1,3,8,21</sup>.

Las diferencias de prescripción encontradas para ambos sexos no son un caso aislado en esta cohorte, sino que se han evidenciado previamente en repetidas ocasiones. Se ha observado una preponderancia en el sexo femenino para los antidepresivos, en contraposición a los hallazgos de Steinhilber et al.<sup>18</sup>, Hartz et al.<sup>19</sup> y Steffenak et al.<sup>24</sup> en el tratamiento con otros fármacos psicotrónicos como los estimulantes. Atendiendo únicamente al uso de antidepresivos, los autores citados obtuvieron la misma tendencia que en el presente trabajo.

La edad de los pacientes es un factor importante en el estudio pues la mayor parte de los antidepresivos no se deben usar en menores de 18 años (sólo siete de los fármacos analizados poseen una indicación en su ficha técnica en niños y adolescentes de edades determinadas). Si bien la tasa de prescripción aumenta con la edad, no hace de forma lineal. El incremento más importante se da

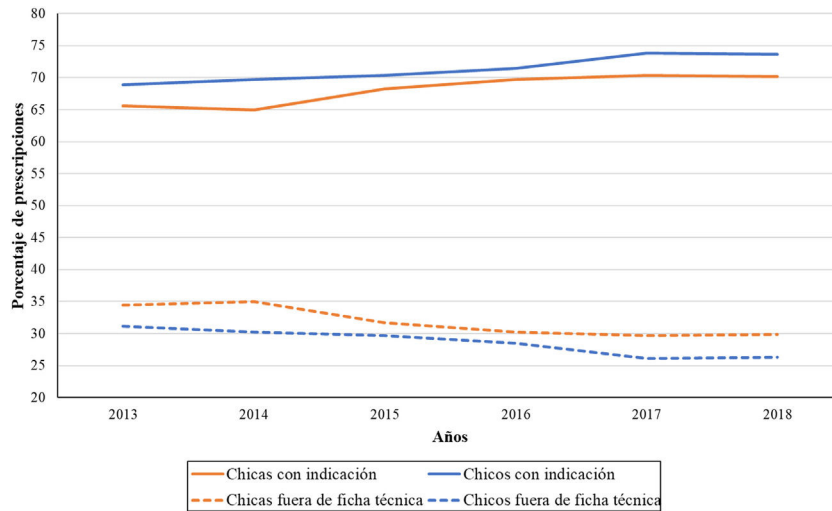


Figura 5 Proporción de prescripciones en función de si están o no indicados para menores de ocho años según sexo.

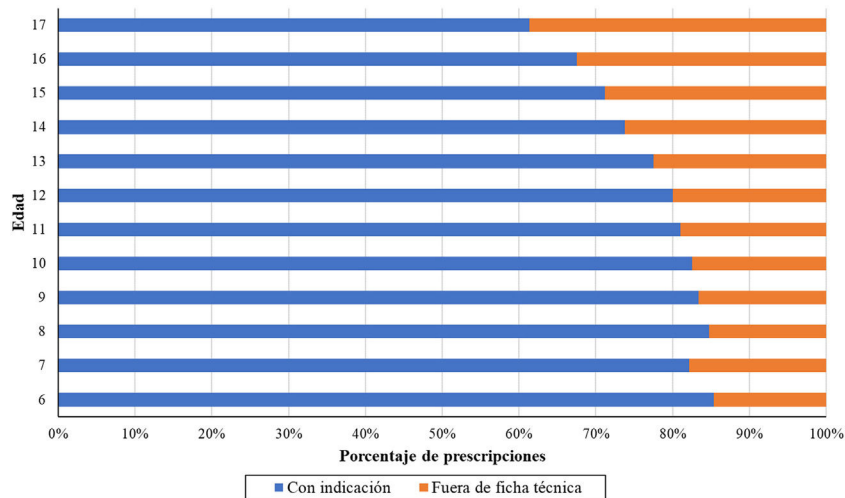


Figura 6 Proporción de prescripciones en función de si están o no indicados para menores de 18 años según edad.

alrededor del inicio de la adolescencia donde cambia la tendencia obteniendo el sexo femenino cifras superiores a las del masculino, lo cual concuerda con la afirmación de que la mayoría de los trastornos del ánimo y de ansiedad tienen su inicio en esta etapa del desarrollo<sup>5,25</sup>. Entre 2013 y 2018 las tasas han sido cada vez más altas en el conjunto de pacientes, mientras que, en los individuos de entre seis y 13 años ha tenido lugar una disminución, coincidiendo con lo expuesto por Revet et al.<sup>7</sup> para Francia, donde hay un ligero aumento en la población general y entre los 12 y 17 años, pero se redujo entre los seis y los 11. Resultados parecidos fueron encontrados por Sarginson et al.<sup>1</sup> y Hoffmann et al.<sup>8</sup> en Reino Unido y Alemania respectivamente. Otros trabajos en varios países han revelado aumentos para todos los grupos de edad<sup>2,19,26</sup>.

A pesar de los inconvenientes existentes para tratar a niños y adolescentes con antidepresivos, tanto a nivel de aprobación de uso por las Autoridades Sanitarias como de su relación beneficio-riesgo, atendiendo sobre todo a los comportamientos agresivos y el riesgo de suicidio<sup>27,28</sup>, se

muestra en este análisis una gran proporción de pacientes con prescripciones de principios activos que no cuentan con una indicación en su ficha técnica en estas edades. En el año 2013 suponían el 33,12% de los tratamientos, lo cual contrasta con los datos presentados por Lagerberg et al.<sup>2</sup>: en el mismo ejercicio solo el 10% de las prescripciones de antidepresivos en Suecia se correspondía con moléculas sin aprobación en estas edades, siendo una vez más la proporción superior en adolescentes. Aunque a lo largo del periodo de estudio el uso fuera de dicha técnica ha ido disminuyendo, en 2018 el 28,50% de los individuos contaban con prescripciones de este tipo. Revet et al.<sup>7</sup> encontraron también un descenso en la proporción de prescripciones fuera de dicha técnica para la población general (seis-17 años). Aquí aparecen de nuevo diferencias entre sexos pues en el sexo masculino el porcentaje de principios activos fuera de ficha técnica es en torno a un 2-4% inferior a la del femenino en el conjunto de pacientes, sin embargo, estas disparidades entre sexos son casi inexistentes en las distintas edades. La relación existente entre la edad y



el uso fuera de dicha técnica es directamente proporcional.

El presente estudio de la cohorte BIFAP, al igual que sucede en otros trabajos de bases de datos, están asociadas a una serie de limitaciones. En primer lugar, cabe mencionar que la mayor parte de los registros se corresponden con prescripciones de un antidepresivo y en pocos casos se conoce la dispensación. Esto supone que los datos no reflejen cuál es el uso real de estos fármacos porque se desconoce si finalmente han sido consumidos. En segundo lugar, hay que recordar que el aumento en la prevalencia de prescripción no tiene por qué deberse a un aumento en la prevalencia de uno o varios trastornos en concreto porque no están recogidas las indicaciones ni los diagnósticos que impulsan la prescripción de los antidepresivos. Además, es probable que las tasas de prevalencia presentadas sean una subestimación de la verdadera prevalencia en el total de la población, pues los datos son referentes únicamente a las prescripciones realizadas por médicos de atención primaria adscritos a la base de datos de 10 de las 17 Comunidades Autónomas. Todo ello supone que no se pueda extrapolar los resultados obtenidos al conjunto de la población española menor de 18 años.

Como conclusión podemos constatar que, a lo largo de los seis años de estudio, se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de prescripción entre los niños y adolescentes de la cohorte BIFAP para la mayoría de los grupos de antidepresivos. Dicho incremento es más notable en el sexo femenino, cuyas tasas generales de prevalencia se encuentran en todo momento por encima de las del sexo masculino. En los sujetos más jóvenes la prevalencia de prescripción se ha ido reduciendo con el tiempo. Además, estos cuentan con tasas muy inferiores a las de los adolescentes y con proporciones menores de principios activos empleados fuera de ficha técnica. Esto no excusa los altos porcentajes de tratamientos con fármacos cuyo uso no está autorizado en menores o incluso está desaconsejado. Teniendo en cuenta los efectos negativos asociados al tratamiento con antidepresivos y los resultados extraídos de este estudio, pensamos que sería aconsejable realizar más estudios acerca del balance beneficio-riesgo de estos fármacos en menores y buscar alternativas de tratamiento más seguras.

## Bibliografía

- Sarginson J, Webb RT, Stocks SJ, Esmail A, Garg S, Ashcroft DM. Temporal trends in antidepressant prescribing to children in UK primary care, 2000-2015. *J Affect Disord.* 2017;210:312–8.
- Lagerberg T, Molero Y, D'Onofrio BM, Fernández de la Cruz L, Lichtenstein P, Mataix-Cols D, et al. Antidepressant prescription patterns and CNS polypharmacy with antidepressants among children, adolescents, and young adults: a population-based study in Sweden. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28:1137–45.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Kalverdijk LJ, Petersen I, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:411–9.
- Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:581–601.
- Vitiello B, Ordóñez AE. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:2273–9.
- Sarginson J, Webb RT, Stocks SJ, Esmail A, Garg S, Ashcroft DM. Temporal trends in antidepressant prescribing to children in UK primary care, 2000-2015. *J Affect Disord.* 2017;210:312–8.
- Revet A, Montastruc F, Raynaud JP, Baricault B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:327–35.
- Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Trends in antidepressant prescriptions for children and adolescents in Germany from 2005 to 2012. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:1268–72.
- Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1440–55.
- Piñeiro R, Núñez E, Rodríguez B, Escrig R, Gil MA, Manzano S, et al. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2021;94:e1–188.e9.
- Westergren T, Narum S, Klemp M. Adverse effects information in clinical guidelines on pharmacological treatment of depression in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10:e036412.
- Högberg G, Antonuccio DO, Healy D. Suicidal risk from TADS study was higher than it first appeared. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27:85–91.
- Healy D, Le Noury J, Jureidini J. Paediatric antidepressants: Benefits and risks. *Int J Risk Saf Med.* 2019;30:1–7.
- Cardwell G, Findling R, Robb A. Psychiatric Diseases in Children and Adolescents. En: Kiess W, Schwab M, Van den Anker J, editores. *Pediatric Pharmacotherapy. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer, Cham; 2019.
- Zhou X, Cipriani A, Furukawa TA, Cuijpers P, Zhang Y, Hetrick SE, et al. Comparative efficacy and tolerability of new-generation antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: Protocol of an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:1–7.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación serotoninina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. 2005 Abr 26. Ref: 2005/09.
- Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:1236–45.
- Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Mar;129:221–31.
- Hartz I, Skurtveit S, Steffenak AKM, Karlstad Ø, Handal M. Psychotropic drug use among 0-17 year olds during 2004-2014: a nationwide prescription database study. *BMC Psychiatry.* 2016;12:1–10.
- Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1001–10.
- John A, Marchant AL, Fone DL, McGregor JI, Dennis MS, Tan JOA, et al. Recent trends in primary-care antidepressant prescribing to children and young people: an e-cohort study. *Psychol Med.* 2016;46:3315–27.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished

- placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4737.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746–58.
  24. Steffenak AK, Wilde-Larsson B, Nordström G, Skurtveit S, Hartz I. Increase in psychotropic drug use between 2006 and 2010 among adolescents in Norway: a nationwide prescription database study. *Clin Epidemiol*. 2012;4:225–31.
  25. McGorry PD, Purcell R, Goldstone S, Amminger GP. Age of onset and timing of treatment for mental and substance use disorders: implications for preventive intervention strategies and models of care. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:301–6.
  26. Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Fegert JM, Safer DJ, Janhsen K, et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:793–8.
  27. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65.
  28. Gordon MS, Melvin GA. Do antidepressants make children and adolescents suicidal? *J Paediatr Child Health*. 2014;50:847–54.