

**Uso de fármacos de actuación
sobre el sistema nervioso central durante el embarazo**

Estudio de Real World Data en la base de datos de SIDIAP (Catalunya)

Lucía Bellas Fernández

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Uso de fármacos de actuación sobre el sistema nervioso central durante el embarazo

**Tesis Doctoral
Estudio de Real World Data en la base de
datos de SIDIAP (Catalunya)**

Lucía Bellas Fernández

**Directoras:
Dra. M. Antonieta Agustí
Dra. Lina Camacho
Dra. Maria Giner**

Lucía Bellas Fernández

**Uso de fármacos de actuación sobre el sistema nervioso central durante el
embarazo**

Estudio de Real World Data en la base de datos de SIDIAP.

TESIS DOCTORAL

Dirigida por las Dras. M. Antonieta Agustí Escasany, Lina Camacho Arteaga y Maria
Giner Soriano



Barcelona
2025

Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology Dr. M. Antonieta Agustí Escasany, full professor of the Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology at the Autonomous University of Barcelona, Dr. Lina Camacho, associate professor of the Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology at the Autonomous University of Barcelona, and Dr. Maria Giner Soriano

CERTIFY: That the present doctoral thesis, submitted by Lucía Bellas Fernández with the title: "Uso de fármacos de actuación sobre el sistema nervioso central en embarazadas - Estudio de Real World Data (RWD) en la base de datos de Atención Primaria de Catalunya (SIDIAP)" has been conducted under their supervision.

For the appropriate legal purposes, they sign this certificate in Barcelona,

Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology

Report presented by Lucía Bellas Fernández for the doctoral degree at the Autonomous University of Barcelona.

The work "Uso de fármacos de actuación sobre el sistema nervioso central en embarazadas - Estudio de Real World Data en la base de datos de SIDIAP" has been conducted at the Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology, of Vall d'Hebron, under the supervision of Dr. M. Antonieta Agustí Escasany, Dra Lina Camacho Arteaga and Dra Maria Giner Soriano.

For the appropriate legal purposes, this certificate is signed in Barcelona.

Doctoral Candidate,

Lucía Bellas Fernández

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

*Á miña nai e ó meu pai:
Por me ensinaren o privilexio e a gran
ferramenta de cambio social que supón a
educación, por non dubidar en investir
-física, emocional i económicamente- na
miña, e porque, chegue onde chegue, non
esquezo de onde veño (grazas a vos).*

*“Y si, alguna vez negociamos un mundo nuevo,
queremos café para todos y todas,
que ya van muchos siglos fregando las tazas” - Gata Cattana*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi profundo agradecimiento a mis directoras oficiales; Antonia, Maria y Lina, y a mi directora extraoficial, Cristina. Lo menciono cada vez que tengo ocasión, pero insisto en que es un orgullo y un privilegio poder trabajar con mujeres cuyo conocimiento y saber hacer no solamente abarca lo puramente científico (y una experiencia de un valor incalculable), sino que también incluyen el cuidar, enseñar y guiar entre sus habilidades más destacadas. Particular mención a Lina, mi consejera y madre doctoral. Gracias a todas, por hacerme el camino fácil, transmitirme la pasión por una especialidad y temática de tesis tan bonitas y por confiar en mi (cuando aún era una tierna residente de segundo año) para desarrollarla. Y por supuesto, a los autores y colaboradores de los artículos, por su visión innovadora y acompañamiento, en especial a Albert, que me ha tenido que sufrir bastante a menudo.

En paralelo, no puedo dejar de estar agradecida a los compañeros del Servicio de Farmacología Clínica de Vall d'Hebron e IDIAP, que han seguido todo este proceso de cerca. Especialmente a aquellas que han servido de ejemplo cercano de superación y entrega: Carla Sans, Elena Guillén, Emilie Anderssen y Lucía Carrasco. Sabéis de sobra que no sólo sois compañeras.

A su vez, agradecer la presencia a lo largo de este recorrido a las personas que han hecho posible que esté aquí a día de hoy: mi familia. A mi madre, la más divertida, ocurrente y vivaracha, que sufre mi carrera como si fuese suya e intenta siempre sacarme una sonrisa en los momentos difíciles (aunque yo no siempre me deje). A mi padre, la persona más curiosa y previsor que conozco: siempre con preguntas y lecciones bajo la manga a partes iguales. A mis abuelas, mis tíos y tías y sobre todo, a mi “primito” y mis Paulas: sueño con que esto sirva de inspiración, de alguna manera, para los años que os esperan. A los que hoy no pueden estar aquí conmigo, aunque sé que les hubiera encantado verlo.

Por último, no puedo dejar a un lado el agradecimiento a la familia elegida. Tengo la suerte de haber crecido al lado de amigas y amigos que no solo tienen una calidad humana sin parangón, sino que también son un modelo a seguir en el ámbito profesional y académico: mis amigas pontesas, coruñesas, madrileñas y el equipo Bristol. Fortuna no es sólo coincidir, sino aprender a tiempo a cuidar lo que de verdad vale al tenerlo delante. A Álida, Xavi, Roger, Anna y Laura, por hacer de Barcelona mi casa durante cuatro años. A mi pequeño amigo de cuatro patas, que durante estos

meses ha sido el mayor testigo de las horas de redacción. Y a todo lo bueno que está por venir.

Colaboraciones

Esta tesis doctoral se ha llevado a cabo en colaboración con las siguientes instituciones:



Doctorate school, Department of
Pharmacology, Therapeutics and Toxicology,
Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.



Sistema de Información para el Desarrollo de la
Investigación en Atención Primaria



Pharmaco - and Device Epidemiology Department,
Health Data Sciences, Botnar Research Centre,
University of Oxford

Índice

- **Lista de abreviaturas - 1**
- **Lista de publicaciones - 3**
- **Abstract - 5**
- **Introducción - 7**
 - Uso de fármacos en el embarazo - 7
 - Seguridad farmacológica durante el embarazo - 9
 - Embarazo y epilepsia. Peculiaridades del tratamiento - 14
 - Salud mental. Consideraciones específicas y tratamiento durante el embarazo - 18
- **Justificación del estudio - 20**
- **Hipótesis y objetivos - 22**
 - Estudio 1: Uso de valproato durante el embarazo- 23
 - Estudio 2: Uso de antidepresivos durante el embarazo - 23
 - Estudio 3: Uso de benzodiacepinas durante el embarazo - 25
- **Métodos - 26**
 - Estudio 1: Uso de valproato durante el embarazo - 27
 - Estudio 2: Uso de antidepresivos durante el embarazo - 29
 - Estudio 3: Uso de benzodiacepinas durante el embarazo - 32
- **Resultados - 35**
 - Estudio 1: Uso de valproato durante el embarazo - 37
 - Estudio 2: Uso de antidepresivos durante el embarazo - 49
 - Estudio 3: Uso de benzodiacepinas durante el embarazo - 67
- **Discusión - 73**
 - Estudio 1: Uso de valproato durante el embarazo - 75
 - Estudio 2: Uso de antidepresivos durante el embarazo - 81
 - Estudio 3: Uso de benzodiacepinas durante el embarazo - 91
 - Discusión global - 97
 - Aplicabilidad en práctica clínica e investigación - 100
 - Limitaciones - 101
 - Fortalezas - 103
 - Propuestas de mejora - 105
 - Conclusiones - 107
- **Bibliografía - 113**
- **Anexos - 129**

Lista de abreviaturas

- **ADT:** Antidepresivos Tricíclicos
- **APS:** Atención Primaria de Salud
- **ASSIR:** Atención a la Salud Sexual y Reproductiva
- **ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
- **EMA:** European Medicines Agency
- **FUM:** Fecha de Última Menstruación
- **HCE:** Historia Clínica Electrónica
- **ITS:** Interrupted Time Series
- **PRAC:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- **RMM:** Risk Minimisation Measures
- **RMM SIDIAP:** Risk Minimisation Measures en la base de datos SIDIAP
- **SIDIAP:** Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

Lista de publicaciones

- Bellas L, Camacho-Arteaga L, Giner-Soriano M, Prats-Urbe A, Aguilera C, Vedia Urgell C, Agustí A. **Women's health in focus: Real-world data on valproate prescriptions during pregnancy - a cohort study in Catalonia (Spain)**. BMJ Open. 2024 Aug 12;14(8):e085167. doi: 10.1136/bmjopen-2024-085167. PMID: 39134441; PMCID: PMC11337672.
- Bellas, L., Camacho-Arteaga, L., Giner-Soriano, M. et al. **Real-World Data Insights into Antidepressant Prescription and Adherence During Pregnancy in Catalonia (Spain)**. Drug Saf (2025). <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01576-z>
- Bellas, L. (2025). Estudio de uso de benzodiacepinas durante el embarazo. Universitat Oberta de Catalunya (UOC). <http://hdl.handle.net/10609/152319>

Abstract

This study analyzes the use of medications acting on the nervous system in a cohort of pregnant patients selected from the SIDIAP database (Information System for Research in Primary Care), a tool for electronic health records in Catalonia. An algorithm was developed to identify 327,865 pregnancy episodes. The analysis focused on the period from January 2011 to June 2020, selecting 99,605 pregnancy episodes for detailed study.

The objective of this doctoral thesis is to describe the use of group N drugs (according to the ATC classification), with a particular focus on the use of antiepileptics, antidepressants and benzodiazepines during pregnancy.

The results reveal a significant decline in the prescription of these drugs during pregnancy. For benzodiazepines and antidepressants, dispensations also decreased, highlighting a marked discrepancy between dispensations and prescriptions in these two cases. Additionally, regarding valproate, the study concludes that the measures implemented by the EMA have had a notable impact on reducing its prescription.

For antidepressants, differences in persistence with prescribed medication were observed between prevalent and incident users, raising new questions and potential research avenues.

In summary, this study provides valuable insights into the current use of valproate, antidepressants, and benzodiazepines during pregnancy in the Catalan population. The findings may serve as a reference for the rest of the country and facilitate comparisons with other regions.

Resumen

En el presente estudio, se ha analizado el uso de medicamentos con actuación sobre el sistema nervioso en una cohorte de pacientes embarazadas seleccionadas a partir de la base de datos de registros electrónicos de salud de Cataluña, SIDIAP (Sistema

de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria). Para llevar a cabo dicha selección, se desarrolló un algoritmo, el cual permitió identificar 327,865 episodios de embarazo. Se seleccionó el periodo de enero de 2011 a junio de 2020 para desarrollar nuestros análisis, contando, de esta forma, con 99,605 episodios de embarazo para el análisis.

El objetivo de esta tesis doctoral es describir el uso de fármacos del grupo N (según la clasificación ATC) y en particular, se ha analizado el uso de antiepilépticos, antidepresivos y benzodiazepinas.

Los resultados nos muestran que las prescripciones de estos fármacos disminuyen o se reducen de forma notable durante el embarazo. En el caso de las benzodiazepinas y los antidepresivos, también disminuyen las dispensaciones. En estos dos últimos grupos de medicamentos, destaca la diferencia marcada entre dispensaciones y prescripciones. Además, en el caso del valproato pudimos concluir, a través de nuestro estudio, un impacto notable de las medidas impulsadas por la EMA para reducir su prescripción.

En el caso de los antidepresivos, se describe una diferencia importante de persistencia con la medicación pautada entre mujeres prevalentes e incidentes, lo cual abre nuevos interrogantes y posibles líneas de estudio.

En definitiva, nuestro estudio brinda información relevante sobre la situación actual del uso de valproato, los antidepresivos y las benzodiazepinas durante el embarazo en la población catalana. Los resultados de este estudio pueden servir también como referencia respecto a la población del resto del país, así como ser útiles para llevar a cabo comparaciones con otras regiones.

Introducción

Uso de fármacos en el embarazo

Durante el embarazo, se producen una serie de cambios fisiológicos, metabólicos y anatómicos que afectan de manera multiorgánica a las embarazadas. Dichas alteraciones fisiológicas pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos¹, sobre cuyo uso contamos con poca información durante este periodo.

Entre los motivos para esta falta de información, destaca el hecho de que muchas mujeres quedan excluidas de la participación en los ensayos clínicos durante su embarazo¹. De esta forma, se crea una brecha de conocimiento científico y equidad que afecta de forma directa a las pacientes.

La exclusión de los ensayos clínicos durante el embarazo deriva, principalmente, de posibles problemas éticos y médico-legales, así como de posibles efectos adversos fetales relacionados con la exposición a medicamentos²⁻⁴. De esta manera, los posibles efectos teratogénicos de los medicamentos suelen extrapolarse de estudios en animales, lo que añade incertidumbres adicionales. En cuanto a las dosis, regímenes y efectos secundarios esperables, a menudo se equiparan a los de estudios realizados en poblaciones de mujeres no embarazadas¹. Todo ello impide que en algunos casos podamos establecer un adecuado balance beneficio-riesgo, a pesar de saber que durante el periodo gestacional las mujeres pueden precisar el uso de medicamentos. De hecho, según algunos estudios, la mayoría de ellas toman al menos un medicamento durante el embarazo⁵.

En un estudio americano⁵ se estimó que el riesgo teratogénico durante el embarazo humano fue “indeterminado” para el 97,7 % de los tratamientos farmacológicos aprobados entre 2000 y 2010. Además, la información disponible sobre la seguridad en el embarazo fue calificada como “ninguna” para el 73,3 % de estos fármacos. Dicha falta de información, que resulta necesaria para evaluar la seguridad de los

tratamientos farmacológicos durante el embarazo, sigue constituyendo un grave problema de salud pública⁵.

Las mujeres embarazadas, por tanto, son una población vulnerable que se ve perjudicada por la falta de información sobre los medicamentos. Además, la posibilidad de que los prescriptores no tengan en cuenta los datos relativos a la seguridad de los medicamentos, puede afectar en especial a esta población⁵.

En este contexto, además, es importante que el tratamiento de las enfermedades crónicas durante el embarazo no se detenga o suspenda o interrumpa por las preocupaciones sobre los peligros planteados por el uso de medicamentos, ya que el riesgo de daño a la madre y su descendencia podría ser mayor si no se tratan⁶. La toma de decisiones en este marco resulta especialmente compleja, teniendo en cuenta que la mayor parte de prescriptores cuentan con pocos datos para guiar su práctica, haciendo que se basen solamente en resultados provenientes de estudios farmacoepidemiológicos, en ocasiones con sesgos metodológicos importantes³.

A continuación, nos centraremos en las peculiaridades de este tipo de estudios, su papel durante el embarazo y la información que los mismos pueden proporcionar.

Seguridad farmacológica durante el embarazo: El papel de la farmacoepidemiología y las bases de datos.

Como ha sido referido anteriormente, existen pocos datos provenientes de ensayos controlados aleatorizados durante el embarazo, por lo que los prescriptores dependen en gran medida de literatura basada en farmacoepidemiología para elaborar guías⁷ y apoyar las decisiones de prescripción en pacientes embarazadas³.

Este tipo de estudios presentan diversas limitaciones, especialmente aquellas relacionadas con la precisión y calidad y fin de los datos disponibles en las bases de datos utilizadas. Entre las ventajas de los estudios farmacoepidemiológicos, destaca que los de enfoque analítico permiten evaluar la posible asociación entre diferentes medicamentos y un resultado de salud³, ya sea en gestantes o en recién nacidos. Por otra parte, los estudios farmacoepidemiológicos descriptivos, permiten informar sobre la frecuencia o distribución del uso de diversos fármacos, a menudo a lo largo del tiempo o en diferentes áreas geográficas³ lo cual resulta especialmente interesante a la hora de conocer y comparar las características de una población concreta.

De esta forma, cuando existe sospecha clínica sobre la asociación de un medicamento con un resultado adverso, los estudios farmacoepidemiológicos pueden proporcionar información sobre el uso relativo de un medicamento o a lo largo de un período³. Entre los ejemplos de estudios farmacoepidemiológicos de tipo descriptivo se halla el artículo de Mitchell et al., que analiza el uso de diferentes medicamentos en mujeres embarazadas a lo largo del tiempo⁸.

Estos estudios también son útiles para rastrear el impacto de las medidas de agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Por ejemplo, el artículo de Abhati et al.⁹ estudia longitudinalmente la prescripción a nivel europeo del ácido valproico (un fármaco teratogénico, en el cual profundizaremos en las próximas páginas) en mujeres en edad fértil. Los autores también exploran el impacto de las medidas regulatorias impuestas sobre este fármaco por la EMA en 2018. Estos estudios, por tanto, son una fuente útil para generar hipótesis sobre las asociaciones

entre medicamentos y resultados, las cuales pueden posteriormente examinarse en estudios analíticos³.

En cuanto a las limitaciones de los estudios farmacoepidemiológicos, es crucial considerar la calidad de la medición de exposición a medicamentos³. Estos estudios a menudo se basan en registros de prescripción o datos de dispensación en farmacias, los cuales pueden presentar incertidumbres. Por ejemplo, los registros de prescripción ofrecen escasa información sobre la adherencia del paciente al tratamiento, ya que el hecho de que se prescriba un medicamento no garantiza que el paciente lo haya adquirido o utilizado³. Los datos de dispensación proporcionan un paso adicional, ya que indican que el medicamento fue adquirido, pero tampoco aseguran que se haya consumido realmente. A todo ello se suma que la investigación sobre la adherencia entre mujeres embarazadas es escasa. Los estudios disponibles sugieren que varios factores complejos e interrelacionados influyen en la adherencia, como la edad, el nivel socioeconómico y la relación entre el paciente y el profesional de la salud¹⁰. Esta limitación es especialmente relevante, ya que, como se ha mencionado anteriormente, las mujeres embarazadas pueden tener reticencias a tomar medicamentos, lo que incrementa las posibilidades de no ser adherentes a la prescripción a pesar de que la misma haya sido dispensada en la farmacia ^{11,12}.

Además de la calidad de los datos, estos estudios presentan limitaciones en cuanto a la determinación precisa del momento de exposición al medicamento durante el embarazo. Los sistemas de registro de las prescripciones, a menudo, dificultan saber si la paciente verdaderamente estaba tomando el medicamento durante el embarazo. Otros ejemplos de datos que no suelen estar disponibles son la dosis, la frecuencia de uso y el motivo de prescripción específico del medicamento³.

Por último, el proceso de extracción de datos también influye en la calidad de los mismos: las extracciones automatizadas mediante códigos y algoritmos suelen reducir ciertos sesgos, pero limitan el nivel de detalle y pueden generar un alto porcentaje de datos faltantes³.

En nuestro caso, a partir de la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria)^{13,14}, base de datos de registros

electrónicos de salud de Catalunya, se desarrolló un algoritmo de detección de episodios de embarazo de cara a facilitar la detección del uso de medicación durante el mismo¹⁵. Existen ejemplos del desarrollo de algoritmos similares en la literatura para llevar a cabo estudios de uso de fármacos durante el embarazo¹⁶⁻¹⁸.

Por lo tanto, dicha base de datos permite el estudio referido previamente, ya que cuenta con la información clínica de aproximadamente 5,8 millones de ciudadanos catalanes (alrededor del 80% de la población catalana). Esta información es recogida y pseudonimizada a partir de diversas fuentes de datos:

- **La Historia Clínica Electrónica (HCE) en Atención Primaria de Salud (APS) del Instituto Catalán de la Salud**, que incluye características sociodemográficas, comorbilidades registradas mediante códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)¹⁹, derivaciones a especialistas, parámetros clínicos, hábitos tóxicos, bajas médicas, fecha de defunción, datos de pruebas de laboratorio y prescripciones de medicamentos emitidas en APS, registradas según los códigos del sistema de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (ATC)²⁰.
- **Registros de asistencia en salud sexual y reproductiva (ASSIR)**, que es el módulo de HCE utilizado por ginecólogos y matronas para registrar variables relacionadas con la salud sexual y reproductiva de las mujeres y el seguimiento de embarazos, como la fecha de la última menstruación (FUM), semana gestacional, fecha de parto o de interrupción del embarazo (basado en resultados de ecografía) o los resultados de la interrupción.
- **Datos de facturación de farmacia** correspondientes a las dispensaciones (facturaciones/reembolsos de recetas prescritas y dispensadas en oficinas de farmacia) de medicamentos clasificados de acuerdo con la clasificación ATC²⁰.

Para desarrollar el algoritmo de detección de episodios de embarazo¹⁵ en la base de datos de SIDIAP, se identificaron inicialmente aquellas mujeres que tuvieran entre 12 y 50 años entre 2011 y 2020. Posteriormente, se emplearon códigos CIE-10 relacionados con el embarazo y los registros de ASSIR. Este algoritmo cuenta con tres pasos escalonados (Anexo: Figura 1A):

- Paso 1. Identificación de embarazos potenciales: Se llevó a cabo una búsqueda jerárquica y mutuamente excluyente en nuestra fuente de datos de registros relacionados con la gestación. Se empleó el registro específico de la Fecha de Última Menstruación (FUM) para identificar un embarazo potencial registrado en ASSIR. Si la FUM no estaba disponible, el algoritmo buscaba los siguientes registros: prueba de embarazo positiva, semana gestacional, muerte fetal y diagnósticos en APS que indicaran embarazo o aborto (códigos CIE-10).
- Paso 2. Duración del embarazo: Se determinó la duración del embarazo utilizando la FUM, la fecha de finalización del episodio de embarazo (parto o aborto), las fechas de los códigos de diagnóstico que sugerían el final del embarazo y los registros de semanas de gestación en ASSIR. Si las fechas eran desconocidas, se imputaron según los criterios establecidos. Se excluyeron los episodios de embarazo con una duración menor a 4 semanas o mayor a 43 semanas.
- Paso 3. Resultado del embarazo: Los resultados del embarazo fueron identificadas mediante la etiqueta de finalización en ASSIR y completadas con diagnósticos CIE-10 relacionados con el parto o el puerperio. Imputamos un resultado para los episodios con un resultado desconocido y duración conocida: aborto para una duración menor a 24 semanas y nacimiento vivo si era de 24 semanas o más (umbral de viabilidad/posibilidad fetal).

Dicho algoritmo fue capaz de detectar 327,865 episodios de embarazo en 250,910 mujeres (1.3 episodios por mujer). Cabe destacar que de las conclusiones del estudio se extrae que al menos 274,799 (83.4%) de los episodios de embarazo estuvieron expuestos a al menos un medicamento¹⁵. Además, respecto a las comorbilidades más comunes en el momento de la fecha de inicio del embarazo, destaca que casi el 25%

de las mujeres presentaron un diagnóstico de ansiedad, condición que se describe frecuentemente en mujeres en edad fértil junto con otros trastornos mentales concomitantes, como la depresión²¹, que también mostró una prevalencia significativa en la cohorte (5.7%)¹⁵.

El estudio de estos problemas de salud y sus respectivos tratamientos durante el embarazo, junto a otras condiciones como la epilepsia, han sido y son objeto de análisis de diferentes proyectos europeos que también se basan en la farmacoepidemiología para su desarrollo. Algunos ejemplos son el proyecto EUROMEDICAT⁶ o ConcePTION²³. Por tanto, la posibilidad de realizar un análisis de condiciones de salud a raíz de los medicamentos recetados o dispensados puede resultar de especial interés para comprender mejor los matices específicos de nuestra cohorte.

Embarazo y epilepsia. Peculiaridades del tratamiento.

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas más comunes, afectando a más de 70 millones de personas en todo el mundo²⁴. La fisiopatología de la enfermedad es el resultado de un desequilibrio entre la actividad excitatoria e inhibitoria neuronal, que comienza a funcionar de manera excesiva e hipsincrónica²⁵. Esto interrumpe el procesamiento neuronal normal y puede alterar otras redes neuronales. La epilepsia conlleva numerosas consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales. Para la mayoría de las personas que la padecen, los medicamentos antiepilépticos constituyen el principal tratamiento, con el objetivo de detener las crisis lo antes posible sin causar efectos secundarios que puedan afectar la calidad de vida²⁴.

El caso de las mujeres en edad fértil o con capacidad reproductiva que padecen epilepsia merece especial interés. Las crisis epilépticas no controladas durante el embarazo suponen un riesgo tanto para la madre como para el feto y, por lo tanto, muchas veces los fármacos constituyen la única opción de tratamiento²⁶. Además, en las pacientes que toman tratamiento antiepiléptico existe el riesgo de que se produzca un embarazo no planeado, factor que parece influir negativamente en el resultado del embarazo en este tipo particular de pacientes²⁷.

El uso de algunos fármacos antiepilépticos, como la lamotrigina y el levetiracetam, se ha descrito como relativamente seguro²⁸. Sin embargo, en el caso del valproato, la teratogenia fue ya descrita en los años 80²⁹, documentándose malformaciones congénitas graves y trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de gestantes que lo tomaron. Dicha teratogenia se produce tanto cuando se consume en monoterapia como cuando se toma en politerapia²⁸.

Las malformaciones congénitas descritas con mayor frecuencia son los defectos del tubo neural, pero puede producir también otros tipos de malformaciones³⁰. Entre ellas, según se han identificado: dismorfia facial, estrabismo, hipertelorismo, tetralogía de Fallot, catarata bilateral, traqueomalacia, hipoplasia pulmonar o hipoplasia laríngea³¹.

Por los motivos anteriormente expuestos, las autoridades sanitarias, han emitido varias advertencias sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil. Inicialmente, en 2001 en el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC³².

Posteriormente, en octubre de 2014, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió recomendaciones para la prescripción de valproato (RMM: Risk Minimisation Measures). Estas recomendaciones indicaron que el valproato no debe utilizarse para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar en mujeres embarazadas o mujeres que puedan quedar embarazadas, a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren. Las mujeres para quienes el valproato es la única opción tras probar otros tratamientos deben usar anticoncepción efectiva, y el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en estas afecciones. Las mujeres a quienes se les haya prescrito valproato no deben interrumpir el medicamento sin consultar primero a su médico. En los países en los que el valproato está autorizado para la prevención de migrañas, no debe ser utilizado para prevenir migrañas durante el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento para la migraña, se debe descartar el embarazo y las mujeres deben utilizar anticoncepción efectiva. El PRAC también recomendó que los médicos que prescriban valproato proporcionen a las mujeres toda la información para asegurar la comprensión de los riesgos y apoyar sus decisiones³³. Una revisión realizada por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA en 2018 mostró que, a pesar de la emisión RMM de 2014, muchas pacientes aún no estaban informadas sobre los riesgos de emplear medicación con valproato durante el embarazo. Además, evidenciaron un alto nivel de exposición entre las mujeres en edad fértil y no se cumplieron las condiciones de prescripción, especialmente en la indicación del trastorno bipolar. Por dicho motivo, el PRAC recomendó una actualización de las RMM, incluida la introducción de un programa de prevención del embarazo (PPP), restringiendo las indicaciones de uso de dicho fármaco³⁴.

Algunos estudios se han centrado en la evaluación del cumplimiento de las RMM de la Unión Europea (UE) para valproato en 2014 y 2018. Encuestas realizadas a nivel

europeo posteriores a la instauración de las RMMs, estimaron que el conocimiento sobre los riesgos relacionados con el uso de valproato era relativamente alto tanto entre profesionales como pacientes³⁵.

En cuanto a los estudios farmacoepidemiológicos que han evaluado dichas medidas en mujeres en edad fértil, destacan, por ejemplo, el estudio longitudinal con múltiples bases de datos realizado por Abtahi et al.⁹, que abarcó desde enero de 2010 hasta diciembre de 2020. A pesar de que en el estudio se documentó una reducción de la prevalencia del uso de valproato (en cuanto a prescripciones), no se observó una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de uso en mujeres en edad fértil. Se observó una baja adherencia a la anticoncepción durante el tratamiento con valproato y altas tasas de embarazo durante la prescripción. Las medidas implementadas tuvieron un impacto limitado, según los datos de cinco bases de datos europeas. En la misma línea, en el informe elaborado por Jödicke et al para la EMA, se analizó la información de 6 bases de datos a nivel europeo³⁶. Ambos estudios sugieren una disminución de la prevalencia del uso de valproato entre mujeres en edad fértil, con un aumento en el uso de tratamientos alternativos, como lamotrigina y levetiracetam, entre otros fármacos.

Existen otros estudios que han evaluado el uso de medicación antiepiléptica tomando como referencia a mujeres embarazadas e implicando diversos países (con sus respectivas bases de datos). Entre ellos, destaca el llevado a cabo en el Reino Unido, Italia y Francia, que engloba el periodo de 2007 a 2016³⁷. Los autores concluyeron que existía mayor margen de reducción en cuanto a las prescripciones de antiepilépticos durante el embarazo, en particular de valproato. En este estudio, se reportó un aumento en la prescripción de pregabalina o gabapentina, cuyos riesgos no se conocen bien, lo cual resulta también un motivo de preocupación. Dicho estudio, a diferencia de los anteriormente expuestos, no evalúa el impacto de las RMMs.

Además, existen también diversos estudios farmacoepidemiológicos analíticos que han evaluado el impacto del uso de diferentes fármacos antiepilépticos en la descendencia^{38,39} y otros que evalúan el impacto de la evolución de la gestación (sin tener en cuenta la exposición a fármacos) en la misma población que nos compete⁴⁰.

Finalmente, cabría destacar que rara vez la epilepsia se presenta de manera aislada, siendo la presencia de comorbilidades la norma: más del 50% de las personas con epilepsia tienen uno o varios problemas de salud adicionales. Las afecciones psiquiátricas (como la depresión o el trastorno de ansiedad) se han asociado durante mucho tiempo con la epilepsia²⁴. Por ello, ahondar en el conocimiento de ambas patologías y su respectivo tratamiento, puede aportar información útil para elaborar herramientas de abordaje de esta problemática en esta población de embarazadas.

Salud mental: Consideraciones específicas y tratamiento durante el embarazo

Los trastornos afectivos, en particular la depresión, impactan significativamente en las mujeres en edad fértil, con tasas de prevalencia más altas en comparación con los hombres^{41,42}. Durante el embarazo, alrededor del 70% de las mujeres experimentan síntomas depresivos, y un porcentaje notable cumple con los criterios del trastorno depresivo mayor (10-16%)⁴³. Además, la ansiedad resulta ser una comorbilidad frecuente de la depresión durante el embarazo y, de hecho, según algunos estudios, hasta un 15% de las mujeres embarazadas podrían tener un trastorno de ansiedad^{44,45}.

La psicoterapia se recomienda como el primer enfoque para el manejo o tratamiento de la depresión moderada durante el embarazo, y se reserva el tratamiento con fármacos antidepresivos para los casos de trastorno depresivo mayor, especialmente aquellos con ideación suicida⁴⁶.

Según algunos estudios, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) se encuentran entre los antidepresivos más prescritos durante el embarazo debido a sus perfiles de seguridad y efectividad para manejar los síntomas depresivos⁴⁷. No obstante, algunos ISRS, como la paroxetina o la fluoxetina, se han asociado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas graves y defectos de nacimiento específicos, como defectos cardíacos congénitos⁴⁸. De manera similar, para la venlafaxina (un IRSN) se han descrito asociaciones con ciertos defectos de nacimiento que requieren mayor investigación^{49,50}.

La depresión, junto con la ansiedad, son frecuentes en mujeres en edad fértil. Para ambas, algunos de los tratamientos de primera línea suelen ser psicoterapia y antidepresivos⁵¹. Sin embargo, en el caso de la ansiedad, los ansiolíticos pueden jugar también un papel esencial. Este hecho, puede agravar el riesgo del embarazo expuesto, ya que la toma de benzodiacepinas durante el embarazo presenta también numerosos riesgos. Cuando se usan durante el embarazo, las benzodiacepinas y sus derivados atraviesan fácilmente la placenta, con mayor transferencia en el último

trimestre⁵². Se han observado asociaciones con resultados adversos en el nacimiento, como mayor riesgo de aborto espontáneo⁵³ y parto prematuro⁵⁴. Además, el uso materno de estos fármacos durante el tercer trimestre se asocia con el síndrome del niño hipotónico⁴³ y los síntomas de abstinencia pueden persistir durante varios meses en el recién nacido⁵⁵.

Una limitación notable de los estudios que establecieron los riesgos asociados a estos fármacos es su incapacidad para descartar completamente la confusión por indicación. Esta limitación dificulta diferenciar las contribuciones de los trastornos afectivos subyacentes y los comportamientos asociados, que pueden actuar como variables de confusión⁴⁵. Además, el análisis se complica aún más por la presencia de mujeres a quienes se les recetan antidepresivos para indicaciones desconocidas^{45,55}.

Los trastornos afectivos durante el embarazo se han asociado con resultados adversos, tales como menor adherencia a la atención obstétrica, mayor consumo de sustancias como alcohol y tabaco, parto prematuro, bajo peso al nacer y otras complicaciones fetales^{42,56}. A pesar de ello, la adherencia al tratamiento durante el embarazo varía, lo que impacta su efectividad para manejar la patología materna y reducir el riesgo de recaída⁵⁷. Los factores que influyen en la adherencia incluyen el estatus socioeconómico y las relaciones paciente-profesional^{58,59}.

En resumen, aunque estos fármacos juegan un importante papel durante el embarazo, su uso requiere una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios para la salud materna y fetal. Por lo tanto, es relevante conocer qué fármacos para el tratamiento de los trastornos afectivos se prescriben, los patrones de prescripción (mono o politerapia) y los diferentes tipos de concomitancia.

Justificación del estudio

La mayor parte de la información disponible sobre el impacto del uso de fármacos durante el embarazo proviene de estudios farmacoepidemiológicos basados en registros electrónicos de salud. En nuestro entorno, se ha logrado, a través de un algoritmo específico, identificar una población de mujeres embarazadas que puede ser objeto de un estudio exhaustivo sobre la utilización de medicamentos en esta cohorte. Generar conocimiento acerca del uso de medicación crónica en mujeres gestantes resulta crucial para los profesionales de la salud, ya que les puede proporcionar información valiosa para optimizar su práctica clínica.

Entre los fármacos más comúnmente prescritos a mujeres en edad fértil se encuentran los medicamentos para el tratamiento de trastornos afectivos. En el caso de los antiepilépticos, al tratarse de una medicación crónica, preocupa especialmente su uso durante el embarazo. Ambos grupos de fármacos presentan un riesgo adicional cuando las pacientes experimentan embarazos no programados, lo que incrementa la necesidad de evaluaciones cuidadosas de su seguridad y efectividad durante el embarazo.

En el caso de los antiepilépticos, algunos de estos fármacos, como el valproato, se asocian claramente con un mayor riesgo teratogénico. En estudios previos se ha reportado una prevalencia más elevada de lo esperable del uso de este fármaco en poblaciones de mujeres en edad fértil o embarazadas, a pesar de haberse emitido medidas (RMMs) para limitar su uso.

Habiendo establecido el riesgo teratogénico del valproato y teniendo en cuenta que otras medicaciones antiepilépticas alternativas se han considerado relativamente más seguras, resulta significativo conocer las características de nuestra población en esta dirección. A su vez, analizar el impacto de las RMMs es esencial para determinar prácticas más seguras en el manejo de la epilepsia durante la gestación.

Por otro lado, los trastornos afectivos, como la depresión y la ansiedad, son más prevalentes en mujeres en edad fértil, y su tratamiento farmacológico durante el embarazo plantea desafíos adicionales. Estos trastornos se asocian con resultados

adversos tanto para la madre como para el feto. A pesar del importante papel relativo a la salud mental materna de los fármacos utilizados para tratar estas condiciones, su administración durante el embarazo debe sopesarse cuidadosamente, evaluando tanto los beneficios como los posibles riesgos. Es fundamental, por tanto, conocer cuáles son los fármacos más prescritos para el tratamiento de estos trastornos en nuestra cohorte, los patrones de prescripción (monoterapia o politerapia) y las combinaciones de medicamentos que se utilizan en nuestra población de mujeres embarazadas.

En conclusión, la epilepsia y los trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad, a menudo coexisten en muchas mujeres embarazadas, lo que hace aún más relevante estudiar el tratamiento conjunto de estas patologías. El conocimiento detallado sobre la medicación prescrita, su efectividad y los riesgos asociados en nuestra población de embarazadas, podría contribuir a la elaboración de herramientas locales que permitan optimizar el abordaje de estas condiciones durante el embarazo, mejorando tanto la salud materna como la fetal.

Hipótesis y objetivos.

Hipótesis

Las hipótesis del planteamiento de la presente tesis doctoral se describen a continuación:

- El análisis de la cohorte de embarazadas generada a partir de la base de datos SIDIAP permite describir la utilización de fármacos del sistema nervioso (grupo N de la clasificación ATC) durante el embarazo.
- A la mayoría de las mujeres se les suspende el tratamiento con valproato o se sustituye durante el embarazo.
- En nuestra cohorte:
 - La prescripción de valproato en embarazadas podría haber disminuido tras la implantación de las medidas de minimización de riesgo.
 - Al igual que en estudios previos, se esperan mayores tasas de prescripción de antiepilépticos alternativos considerados seguros.
- A la mayoría de las mujeres, se les retira o sustituye el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo, reintroduciéndolo tras la finalización de este.
 - Existen diferencias entre la prescripción y la dispensación de dichos fármacos.
- A la mayoría de las mujeres, se les retira o sustituye el tratamiento con benzodiacepinas durante el embarazo, reintroduciéndolo tras la finalización de este.

Objetivos

El objetivo de la presente tesis doctoral es describir el uso de fármacos del sistema nervioso (grupo N ATC, excepto N01 y N02) durante el embarazo y en particular, analizar el uso de antiepilépticos, antidepresivos y benzodiacepinas durante el embarazo. Para llevar a cabo la descripción de este uso, se diseñaron tres estudios:

Objetivos por estudio:

Estudio 1: Uso del valproato en una población de embarazadas.

- Objetivo general: Caracterizar la prevalencia y la incidencia acumulada de las prescripciones de valproato, así como las prescripciones alternativas, en una cohorte de mujeres embarazadas utilizando una base de datos de registros electrónicos de salud de Cataluña desde enero de 2011 a junio de 2020.
- Objetivos específicos:
 - Descripción de las comorbilidades, las características socioeconómicas de las gestantes y el resultado del embarazo de las gestaciones que presentarán una prescripción durante el periodo de estudio.
 - Describir la prevalencia y la incidencia de las prescripciones de valproato durante el embarazo, en total, por trimestres y a lo largo de los años del período de estudio (enero de 2011- junio de 2020)
 - Evaluar el impacto de las RMMs, emitidas por la EMA en 2014, en lo referente a mujeres embarazadas de nuestra población.
 - Evaluar el empleo de medicaciones alternativas (lamotrigina y levetiracetam) tras la emisión de dichas medidas.

Estudio 2: Uso de antidepresivos en una población de embarazadas

- Objetivo general: Caracterizar la prevalencia de las prescripciones, dispensaciones, adherencia y persistencia de la medicación antidepresiva en

una cohorte de mujeres embarazadas utilizando una base de datos de registros electrónicos de salud de Cataluña desde enero de 2011 hasta junio de 2020.

- Objetivos específicos:

- Describir las comorbilidades, características socioeconómicas de las gestantes y resultado del embarazo de las gestaciones que presentarán una prescripción durante el periodo de estudio
- Describir la prevalencia de prescripciones y dispensaciones de antidepresivos durante el embarazo, en total, por trimestres y a lo largo de los años del período del estudio (enero de 2011- junio de 2020)
- Describir la persistencia con un tratamiento antidepresivo durante el embarazo.
- Describir las tasas de reintroducción tras el parto, así como la toma de medicación concomitante.

Estudio: TFM – Uso de benzodiacepinas durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

- Objetivo general: Caracterizar la prevalencia de las prescripciones y dispensaciones de las benzodiacepinas y sus derivados en una cohorte de mujeres embarazadas utilizando una base de datos de registros electrónicos de salud de Cataluña desde enero de 2011 hasta junio de 2020.
- Objetivos específicos:
 - Describir las comorbilidades, características socioeconómicas de las gestantes y el resultado del embarazo de las gestaciones que presentarán una prescripción durante el periodo de estudio
 - Describir la prevalencia de prescripciones y dispensaciones de ansiolíticos durante el embarazo, en total y por trimestres. Describir la dispensación conjunta de antidepresivos y benzodiacepinas y derivados.
 - Describir las prescripciones más frecuentes de las sustancias activas relacionadas con las benzodiacepinas.

Métodos

Para describir el uso de fármacos del sistema nervioso (grupo N ATC) durante el embarazo y la lactancia, se diseñaron tres estudios. Se tratan de estudios observacionales de cohortes de utilización de medicamentos, desde enero de 2011 hasta junio de 2020 en la base de datos de Atención Primaria SIDIAP. Estos estudios se basan en *real-world data* (RWD), es decir, datos procedentes de la práctica clínica habitual, obtenidos a partir de registros electrónicos de salud. El uso de RWD permite evaluar el uso de medicamentos en contextos no experimentales, facilitando el análisis de patrones de prescripción y consumo en poblaciones reales.

Para los estudios mencionados, a partir de los episodios de embarazo detectados por el algoritmo -327,865 en 250,910 mujeres-, se seleccionaron aquellos cuya fecha de inicio y fecha de fin estuviese entre enero de 2011 y junio de 2020, que resultaron ser 99,605. Todos los análisis se llevaron a cabo en el Hospital Universitario Vall d'Hebron por parte del Servicio de Farmacología Clínica con la colaboración de dos instituciones: IDIAP Jordi Gol y Oxford University (Pharmaco- and Device Epidemiology Group).

A continuación, se resume el diseño y los métodos de cada uno de los estudios:

Estudio 1: Uso del valproato en una población de embarazadas.

Cada episodio de embarazo se consideró expuesto e incluido en la cohorte si tenía al menos una prescripción activa de valproato durante ese episodio de embarazo. A partir de ello, se estudiaron las siguientes características asociadas:

Características sociodemográficas:

Se calculó la edad mediana de las mujeres en cada episodio de embarazo y la clase social se estudió basándonos en el índice MEDEA ⁶⁰.

Antecedentes patológicos:

Los problemas de salud corresponden a los problemas de salud (diagnósticos codificados mediante CIE-10) registrados por el médico/a de familia durante las visitas regulares. Por otro lado, en cuanto al hábito tabáquico, se clasificó a las pacientes como no fumadora, fumadora activa y paciente con historia previa de hábito tabáquico.

Resultados del embarazo:

En cuanto a los resultados del embarazo, evaluamos la duración de cada uno de los episodios, así como el resultado diagnóstico asociado con todos los episodios expuestos. Estos diagnósticos podían incluir parto vaginal, aborto (incluyendo aborto inducido y aborto espontáneo), cesárea, prematuridad, muerte fetal, embarazo ectópico o mola hidatiforme.

Exposición durante el embarazo

La exposición en la cohorte se analizó en todo el periodo del estudio, estimando incidencia y prevalencia de las prescripciones. Los embarazos se dividieron en trimestres, incluyendo además un periodo previo de 3 meses y dos periodos posteriores de 3 y 6 meses para analizar la exposición. No se tuvo en cuenta la duración ni la dosis prescrita.

Impacto de las RMMs

Finalmente, la evaluación de las prescripciones a lo largo del periodo de estudio permitió hacer un análisis del impacto de las RMMs (33) en nuestra cohorte, mediante dos análisis diferentes:

- Para estimar el efecto de la intervención del PRAC, se llevó a cabo un análisis de series temporales interrumpidas (ITS) mensualmente. El impacto de las medidas se calculó utilizando los coeficientes beta de los análisis ITS, en forma de diferencia de tasa media postintervención y porcentaje de cambio comparado con el valor contrafactual medio (hipotetizando que no se hubiera producido la intervención).
- Prevalencia de medicamentos antiepilépticos a lo largo del tiempo: Se evaluó la prevalencia mensual de prescripciones a alternativas al valproato, específicamente lamotrigina, levetiracetam.

Análisis estadístico

Por último, para llevar a cabo el análisis estadístico, las características demográficas y clínicas basales de las pacientes y episodios de embarazo se describieron como media y desviación estándar (SD) o mediana y cuartiles para variables continuas, y como porcentajes para variables categóricas. La prevalencia y la incidencia se calcularon por 1000 embarazos con intervalos de confianza (IC) del 95%. Fueron calculadas utilizando el paquete IncidencePrevalence ⁶¹ así como nuestro propio código desarrollado en R (V.4.3.1). Mediante regresión de Poisson y análisis ITS a intervalos mensuales de 96, se evaluaron los cambios en la prevalencia de prescripción de valproato preintervención y postintervención (2011-2014 y 2014-2020).

Estudio 2: Estudio de Real World Data del uso de antidepresivos durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

Cada episodio de embarazo se consideró expuesto e incluido en la cohorte si tenía al menos una prescripción activa de antidepresivos durante ese episodio de embarazo. A partir de ello, se estudiaron las siguientes características asociadas:

Características sociodemográficas:

Se calculó la edad mediana de las mujeres en cada episodio de embarazo y la clase social se estudió basándonos en el índice MEDEA ⁶⁰.

Antecedentes patológicos:

Los problemas de salud corresponden a problemas de salud (diagnósticos codificados mediante CIE-10) registrados por el médico/a de familia durante las visitas regulares. Por otro lado, en cuanto al hábito tabáquico, se clasificó a las pacientes como no fumadora, fumadora activa y paciente con historia previa de hábito tabáquico. Para el hábito alcohólico, se clasificó a las pacientes como no bebedora, paciente con hábito alcohólico moderado y paciente con hábito alcohólico grave.

Resultados del embarazo:

En cuanto a los resultados del embarazo, evaluamos la duración de cada uno de los episodios, así como el resultado diagnóstico asociado con todos los episodios expuestos. Estos diagnósticos podían incluir parto vaginal, aborto (incluyendo aborto inducido y aborto espontáneo), cesárea, prematuridad, muerte fetal, embarazo ectópico o mola hidatiforme.

Exposición a antidepresivos

Para estudiar la exposición a antidepresivos en esta cohorte, analizamos la prescripción y dispensación de antidepresivos. Se calculó la prevalencia general total

y la prevalencia mensual durante el período de estudio para las prescripciones. Se estimó la prevalencia de prescripciones y dispensaciones también por trimestres, así como para dos períodos observacionales de 3 meses antes y después del embarazo. También se estudió la prescripción concomitante de varios antidepresivos dividiéndolos en grupos de prescripción de uno, dos o más de dos agentes. Para estimar las prescripciones de múltiples sustancias activas, se definió una superposición mínima de un mes entre las prescripciones, excluyendo explícitamente las renovaciones de la misma prescripción.

Estudio de persistencia

En cuanto a la persistencia, esta se definió como la no-discontinuación del tratamiento en mujeres. La discontinuación se definió como la falta de dispensación de los medicamentos prescritos en los 2 meses posteriores al último día de suministro de la última dispensación. Se calculó la persistencia para usuarias prevalentes e incidentes. La duración del tratamiento se calculó considerando los días desde la fecha índice hasta la discontinuación. Se excluyeron las mujeres cuya prescripción se hubiera detenido durante más de dos meses, asumiendo que la discontinuación fue ordenada por su médico. Basándonos en dispensaciones, también se estimó la tasa de reintroducción de la medicación en el período posparto, identificando a las mujeres que reanudaron la medicación antidepresiva después de haberla interrumpido durante al menos un trimestre durante el embarazo.

Análisis estadístico

Por último, para llevar a cabo el análisis estadístico, las características demográficas y clínicas basales de los pacientes y episodios de embarazo se describieron como media y desviación estándar (SD) o mediana y cuartiles para variables continuas, y como porcentajes para variables categóricas.

La prevalencia y la incidencia (para el análisis de prescripciones y adherencia) se calcularon por cada 100 embarazos con intervalos de confianza del 95%. Se

calcularon utilizando el paquete Survival ⁶² así como nuestro propio software desarrollado en R (versión 4.4.0). La persistencia se evaluó realizando análisis de supervivencia del tiempo desde la fecha índice hasta la fecha de discontinuación utilizando curvas de supervivencia trazadas mediante el método de Kaplan-Meier.

Tercer estudio: TFM - Estudio de Real World Data del uso de benzodiacepinas durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

Cada episodio de embarazo se consideró expuesto e incluido en la cohorte si tenía al menos una prescripción activa de benzodiacepinas durante ese episodio de embarazo. A partir de ello, se estudiaron las siguientes características asociadas:

Características sociodemográficas:

Se calculó la edad mediana de las mujeres en cada episodio de embarazo y la clase social se estudió basándonos en el índice MEDEA ⁶⁰.

Antecedentes patológicos:

Por otro lado, en cuanto al hábito tabáquico, se clasificó a las pacientes como no fumadora, fumadora activa y paciente con historia previa de hábito tabáquico. El hábito alcohólico, se clasificó a las pacientes como no bebedora, paciente con hábito alcohólico moderado y paciente con hábito alcohólico grave.

Resultados del embarazo:

En cuanto a los resultados del embarazo, evaluamos la duración de cada uno de los episodios, así como el resultado diagnóstico asociado con todos los episodios expuestos. Estos diagnósticos podían incluir parto vaginal, aborto (juntando aborto inducido y aborto espontáneo), cesárea, prematuridad, muerte fetal, embarazo ectópico o mola hidatiforme.

Exposición a benzodiacepinas

Para estudiar la exposición a benzodiacepinas en esta cohorte, se incluyeron los principios activos clasificados en los grupos terapéuticos N05AC (derivados de las benzodiacepinas) y N05CF (benzodiacepinas en combinación) según la clasificación ATC. Se analizaron tanto la prescripción como la dispensación de estos medicamentos a lo largo del embarazo.

Se calculó la prevalencia general de exposición durante la gestación y se estimaron las prevalencias específicas por trimestre. Además, se consideraron dos períodos observacionales adicionales: los tres meses previos al inicio del embarazo y los tres meses posteriores al parto. También se identificaron los ansiolíticos más prescritos durante el embarazo. Por último, se describió la dispensación conjunta de benzodiazepinas y antidepresivos. Para ello, se clasificaron los embarazos en grupos excluyentes en función del tipo de prescripción registrada en la historia clínica electrónica: embarazos con prescripción exclusiva de benzodiazepinas, y embarazos con prescripción concomitante de benzodiazepinas y antidepresivos. En cada grupo, se evaluó además si los medicamentos fueron efectivamente dispensados en la farmacia comunitaria.

Análisis estadístico.

Por último, para llevar a cabo el análisis estadístico, las características demográficas y clínicas basales de los pacientes y episodios de embarazo se describieron como media y desviación estándar (SD) o mediana y cuartiles para variables continuas, y como porcentajes para variables categóricas. La prevalencia (para el análisis de prescripciones y dispensaciones) se calcularon por cada 100 embarazos con intervalos de confianza del 95%. Se empleó el software desarrollado en R (versión 4.4.0)

Resultados

Primer artículo: **Women's health in focus: Real-world data on valproate prescriptions during pregnancy - a cohort study in Catalonia (Spain)**

BMJ Open Women's health in focus: Real-world data on valproate prescriptions during pregnancy – a cohort study in Catalonia (Spain)

Lucía Bellas ^{1,2}, Lina Camacho-Arteaga ^{1,2}, Maria Giner-Soriano ^{3,4},
Albert Prats-Urbe ⁵, Cristina Aguilera,^{1,2} Cristina Vedia Urgell,^{6,7}
Antonia Agustí^{1,2}

To cite: Bellas L, Camacho-Arteaga L, Giner-Soriano M, *et al.* Women's health in focus: Real-world data on valproate prescriptions during pregnancy – a cohort study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2024;**14**:e085167. doi:10.1136/bmjopen-2024-085167

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-085167>).

Received 08 February 2024
Accepted 23 July 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Lina Camacho-Arteaga;
camacho.lina@gmail.com

ABSTRACT

Objectives To characterise the exposure to valproate within a cohort of pregnant women using electronic health records (EHRs) from Catalonia (System for the Development of Research in Primary Care, SIDIAP).

Design Drug-utilisation cohort study covering the period from January 2011 to June 2020. The study included pregnancy episodes of women from Catalonia identified by the algorithm.

Setting Data were sourced from SIDIAP, a comprehensive EHR repository that includes information from various data sources: recorded prescriptions (both hospital and primary care), diagnoses and sociodemographic characteristics identified by primary care physicians, and sexual and reproductive health data from ASSIR (used by gynaecologists and midwives).

Participants Women aged 12–50 with at least one pregnancy episode occurred during January 2011–June 2020 and at least a prescription of valproate during pregnancy.

Primary and secondary outcomes Primary outcomes included valproate exposure, measured through prevalence and cumulative incidence in pregnancy episodes and by trimester. The impact of regulatory measures (risk mitigation measures, RMMs) was assessed, and prescriptions over time were analysed using interrupted time series analysis. Secondary outcomes included health issues, pregnancy outcomes, smoking habits and socioeconomic characteristics.

Results A total of 99 605 pregnancies were identified, with at least 3.03‰ (95% CI 2.69‰ to 3.39‰) exposed to valproate at some point (302 pregnancies, 276 women). The median pregnancy duration was 38.30 weeks (IQR 12.6–40.1), and the median age at pregnancy was 32.37 years (IQR 27.20–36.56). Epilepsy was the most frequent health issue. The prevalence and cumulative incidence of valproate prescriptions decreased during pregnancy and increased postpregnancy. The RMMs implemented in 2014 led to a reduction in monthly valproate prescriptions during pregnancy in this cohort.

Conclusions The study highlights the decline in valproate prescriptions during pregnancy due to RMMs and underscores the need for standardised methodologies in future studies to ensure the safety of pregnant patients and optimise scientific evidence.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ The study benefits from a validated methodology, including the use of a validated database, ensuring the reliability of the data.
- ⇒ The validated database encompasses information from prescriptions uploaded to e-CAP system (out-patient prescriptions from both primary care and hospitals), sociodemographic data from primary care, and sexual and reproductive health modules (ASSIR).
- ⇒ Data are extracted from electronic health records; therefore, these data are not specifically tailored for research purposes.
- ⇒ We used prescription data to assess antiseizure medication exposure, which means that billing data and adherence to medication were not considered.
- ⇒ The present study lacks some clinical aspects of pregnancies that are followed up in hospitals (referred from primary care because of complications) or in private settings.

INTRODUCTION

Valproate and its related compounds are approved in Spain for the treatment of epilepsy, encompassing primary generalised epilepsy, partial epilepsy, secondary generalised seizures and West and Lennox-Gastaut syndrome. Additionally, it holds approval for the treatment of acute mania in select cases among individuals with bipolar disorder.^{1–3} The teratogenic risk associated with the use of valproate in pregnant women is well established.^{4–7} Therefore, its use in women of childbearing age is restricted to prevent valproate exposure during conception and pregnancy. The best-known malformations are neural tube defects, but valproate has been shown to cause neurodevelopmental changes and other congenital malformations.^{8,9}

There have been several warnings regarding the use of valproate in women of childbearing

age: In October 2014, the European Medicines Agency (EMA) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) issued recommendations for valproate prescribing. These recommendations emphasised that valproate and related substances should not be used in girls, women of childbearing potential and pregnant women unless alternative treatments are ineffective or not tolerated. Specifically, they should be contraindicated in prophylaxis of migraine attacks in pregnancy and women of childbearing potential who are not using effective methods of contraception.¹⁰ In March 2018, the PRAC recommended update risk mitigation measures (RMMs), introducing a Pregnancy Prevention Programme (PPP) and advocating for more stringent measures.¹¹

There are several studies which have explored risk awareness, prescription patterns^{12–14} and adherence to the RMMs in different European countries. As an example, the multi-database longitudinal study carried out by Abtahi *et al*,¹⁵ spanning from January 2010 to December 2020, assessed the impact of prevention programmes for valproate-containing drugs. Despite a reduction in valproate prevalence, there was no statistically significant reduction in incident use in women of childbearing age. Poor adherence to contraception during valproate treatment and high rates of concomitant pregnancy were observed. Implemented measures had limited impact, as indicated by data from five European databases. In the same field of study, Jödicke *et al*¹⁶ reported on valproate use in women aged 12–55 in the EU (European Union), analysing data from six electronic healthcare databases. Both studies suggest a decline in valproate use among women of childbearing age in most European databases, with an increase in alternative treatments, such as lamotrigine and levetiracetam among other drugs.

The findings mentioned above, along with other studies,^{17–19} highlight the significance of regulatory measures and electronic healthcare databases in assessing prescription patterns during pregnancy.²⁰ In this context, Lestón *et al* developed an algorithm within the System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) database to identify pregnancy episodes from January 2011 to June 2020, which seems to hold the potential as an efficient database for investigating drug safety during pregnancy and its implications for the offspring.²¹ In this context, assessing valproate prescription patterns during pregnancy has considerable value, due to the lack of drug-safety trials in this population, the well-documented impact on the offspring and the institutional efforts to prevent prescriptions in pregnant women.

Objective

The present study sought to characterise the prevalence and cumulative incidence of valproate prescriptions, along with alternative prescriptions, within a cohort of pregnant women using an electronic health records (EHR) database from Catalonia (SIDIAP).

DESIGN AND METHODS

Study

An observational cohort drug-utilisation study, spanning from January 2011 to June 2020.

Data source

Our dataset originates from the SIDIAP,^{22–23} a comprehensive repository that captures clinical data of around 5.8 millions of people living in Catalonia, constituting around 80% of the regional population. This information is pseudonymised and stems from various data sources, primarily the EHR of the Catalan Health Institute. The EHR includes a wealth of information, encompassing sociodemographic characteristics, health issues recorded using International Classification of Diseases (ICD)-10 codes²⁴ and details on toxic habits. This particular information is recorded by the primary care physician during women's visits. We also assessed drug prescriptions issued in primary healthcare (PHC), categorised under the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Both hospital and primary care prescriptions are consolidated within the same system (e-CAP system).²⁵ Additionally, our database incorporates records from the sexual and reproductive healthcare module (ASSIR: Sexual and reproductive healthcare records), offering a comprehensive overview of pregnancies. This module captures crucial data such as the date of the last menstrual period (LMP), gestational week and details on delivery or pregnancy termination outcomes.

Pregnancies and women

The algorithm developed to detect pregnancy episodes in the SIDIAP database, fully described elsewhere,²¹ identified episodes based on variables like the first day of the LMP, reasons for pregnancy termination and diagnoses recorded in PHC records. Multiple pregnancy episodes could be recorded for each pregnant woman. We only considered full pregnancy episodes (those whose date of onset and date of ending were included in the whole observation period).

Pregnancy outcomes

We evaluated the diagnostic outcome associated with all exposed episodes. These diagnoses could include vaginal delivery, abortion (including induced abortion and miscarriage), caesarean section, prematurity, fetal death, ectopic pregnancy or hydatiform molar.

Health issues, smoking habits and socioeconomic characteristics of pregnancy episodes

We explored diverse characteristics of exposed pregnancy episodes (at least one active prescription during that pregnancy episode) to valproate. Health issues correspond to health problems identified through ICD-10 codes and recorded by the primary care physician during regular visits. In our case, these health issues are not associated with a particular indication but have been studied comprehensively for each patient, considering all the health problems that the woman had active

during the year preceding the pregnancy onset date. The ICD-10 codes are shown in online supplemental table 1S. We excluded pregnancy-related diagnoses. Regarding smoking habit (classified as non-smoker, active smoker and history of smoking habit) and social class based on the MEDEA (Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades socioEconómicas y Ambientales) index—a deprivation index based on five indicators related to work, education, housing conditions calculated at the census tract level and available for urban areas,^{22 26} our criteria also involved selecting those present 1 year prior to the pregnancy onset date as well.

Exposure to valproate

Pregnancy episodes were systematically classified into trimesters (first, second and third trimester). We also evaluated exposure before and after pregnancy, comprising a preceding 3-month observation period and two subsequent phases of 3 and 6 months after the conclusion of the pregnancy (hereafter referred to as ‘pregnancy intervals’). Only those periods having a complete observation span between January 2011 and June 2020 were for analysis. Within the above-mentioned time frame, the prevalence and cumulative incidence of valproate prescriptions were assessed by trimester. For prevalent (or current) users, pregnancy intervals were considered as exposed if they overlapped with a prescription by at least 1 day. Incident (or new) users were identified if they initiated a prescription during that pregnancy interval since the study’s inception in January 2011, incorporating a 1-year washout period (period of time necessary without a prescription to consider a case as new) for incidence calculations from the day of pregnancy onset. Prescription duration and dose were not considered.

Prescriptions over time

► **PRAC intervention:** We assessed the prevalence of prescriptions of valproate throughout the entire study observation period. Given the exclusive inclusion of complete pregnancy episodes, data scarcity was observed at the study’s commencement and conclusion. Consequently, we concentrated our evaluation on the prevalence from January 2012 to January 2020 to ensure a more thorough analysis. We opted to examine the impact of the 2014 measures over those implemented in 2018 due to the scarcity of data within the limited time frame from March 2018 to January 2020. Plus, these measures were launched in March 2018 but only implemented in Spain in December 2018.¹⁴ To assess the impact of the 2014 Risk Management Measures (RMMs) on the prevalence of valproate prescription during pregnancy, interrupted time series (ITS) analyses were conducted monthly. The impact of the measures was calculated using the beta coefficients of the ITS analyses, in the form of mean rate difference postintervention, p value and percentage of change compared with the mean counterfactual value had the intervention not occurred.

► **Prevalence of ASM (antiseizure medication) over time:** We assessed the monthly prevalence of prescriptions over time of the ATC drug groups, namely lamotrigine, levetiracetam and valproate, throughout the entire study observation period. We concentrated our evaluation on the prevalence from January 2012 to January 2020 due to the absence of data at the ending and beginning of the study.

Statistical analysis

► **Baseline demographic, clinical characteristics of patients and pregnancies episodes** were described as mean and SD or median and quartiles for continuous variables, and as percentages for categorical variables.

► **Prevalence and incidence** were calculated per 1000 pregnancies with 95% CIs. They were computed using our custom software developed in R (V.4.3.1) in conjunction with the Incidence and Prevalence package.^{27 28}

► **Employing Poisson regression and ITS analyses** at 96 monthly intervals, we assessed changes in VPA prescription prevalence preintervention and postintervention (2011–2014 and 2014–2020). Following Faraway’s²⁹ recommendation and considering our Akaike information criterion (AIC), favouring the Poisson model (AIC=463.81), we adopted it to calculate the expected prevalence. We assessed autocorrelation by the introduction of lag variables³⁰

Patient and public involvement

Patients and public were not involved in the design, recruitment or conduction of the present study.

RESULTS

Pregnancies and women

The number of pregnancies was 99 605 (which corresponds to 79 564 women), with a median of 39 weeks (IQR 34.5–40.1).

Exposure to valproate

Of 99 605 pregnancies at least 3.03‰ (95% CI 2.69‰ to 3.39‰) were exposed at some point in their pregnancy to valproate (302 pregnancies, 276 women). The median duration of exposed pregnancies was 38.30 weeks (IQR 12.6–40.1).

Health issues, smoking habits and socioeconomic characteristics

The mean age of pregnant women exposed to valproate during pregnancy was 31.68 (±6.83), with a median of 32.37 (IQR 27.20–36.56). The most frequently identified health issues were epilepsy (79.13%, 95% CI 74.54% to 83.71%), anxiety (68.87%, 95% CI 63.64% to 74.99%) and nicotine dependence (37.08%, 95% CI 31.62% to 42.5%). Regarding the smoking habits of the exposed cohort, not many pregnancy episodes had a registry of smoking status. Those who had it corresponded mostly

Table 1 Sociodemographic characteristics of pregnancies exposed to valproate

	N, % (95% CI)
Health issues	
Epilepsy	239, 79.13%, (74.54, 83.71%)
Anxiety disorder	208, 68.87%, (63.64, 74.09%)
Nicotine dependance	112, 37.08%, (31.62%, 42.5%)
Obesity	71, 23.50%, (18.718, 28.28%)
Pruritus	70, 23.17%, (18.41, 27.92%)
Major depressive disorder	58, 19.20%, (14.75, 23.64%)
Chronic obstructive pulmonary disease	45, 14.90%, (10.88, 18.91%)
Smoking habit	
Non-smoker	29, 9.6%, (6.27, 12.92%)
Active smoker	20, 6.62%, (3.81, 9.42%)
History of smoking habit	8, 2.64%, (0.83, 4.46%)
Missing values	245, 81.12%
MEDEA (Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades socioEconómicas y Ambientales) index — quintiles	
High socioeconomic status	25, 8.27%, (5.17, 11.38%)
Moderate socioeconomic status	32, 10.59%, (7.12, 14.06%)
Average socioeconomic status	51, 16.88%, (12.66, 21.11%)
Low socioeconomic status	46, 15.23%, (11.17, 19.28%)
Extreme socioeconomic deprivation	46, 15.23%, (11.17, 19.28%)
Missing values	102, 33.77%
Population	
Urban areas	232, 76.82%, (72.06, 81.58%)
Rural areas	70, 23.17%, (18.41, 27.93%)

to nonsmokers (9.6%). These findings are represented in [table 1](#).

Most of the exposed episodes belonged to the most deprived quintiles in the MEDEA socioeconomic index—U4 and U5 (46 cases, 15.23%). ICD-10 codes and associated diagnoses, as well as MEDEA index are registered in online supplemental tables 1S and 2S.

Pregnancy outcomes

Among women exposed to valproate during pregnancy, There were 164 cases of vaginal deliveries, which

represents a 54.43% of the exposed cases (95% CI 48.68% to 59.92%), 89 cases of abortions (including those classified as ‘abortions’ and those classified as ‘voluntary interruption’), representing 29.47% (95% CI 24.32% to 34.61%) and 49 cases of caesarean delivery (16.22%, 95% CI 12.06% to 20.38%). There were no reported cases of prematurity, fetal death, ectopic pregnancy or hydatiform mole.

Prevalence

Prevalence of valproate use appears to decrease as pregnancy progresses, dropping from 3.13‰ (95% CI 2.80‰ to 3.51‰) in the 3 months before pregnancy interval and 2.92‰ in the first trimester (95% CI 2.60‰ to 3.28‰) to 1.96‰ in the second trimester (95% CI 1.76‰ to 2.29‰) and 1.69‰ in the third trimester (95% CI 1.42‰ to 2.00‰). However, in the 3 months following pregnancy, a spike in prevalence is observed, as it increases again to 2.25‰ (95% CI 1.96‰ to 2.57‰) (see [figure 1](#), online supplemental table 3S).

Incidence

We identified a total of 96880 pregnancy intervals for the first trimester after applying a year of washout, of which 60 had an incident prescription of valproate. The cumulative incidence of valproate prescriptions decreases from 0.80‰ (95% CI 0.63‰ to 1.00‰) in the 3 months before pregnancy, continues to decline during the first (0.61‰, 95% CI 0.47‰ to 0.79‰) and second trimester (0.31‰, 95% CI 0.20‰ to 0.46‰) and experiences a spike in the third trimester (0.42‰, 95% CI 0.29‰ to 0.60‰), which corresponds to 8 cases. Furthermore, it increases even more in the pregnancy interval corresponding to the 3 months following the end of pregnancy (0.83‰, 95% CI 0.66‰ to 1.00‰) ([figure 2](#), online supplemental table 4S).

Prescriptions over time

- PRAC intervention: Post-October 2014 measures led to a 2.73% (95% CI 1.78% to 3.68%) monthly decrease in valproate prescription cases during pregnancy. This finding is illustrated in [figure 3](#). Monthly prevalence of valproate prescriptions is available in online supplemental table 5S.
- Prevalence of ASM over time: We observed a decrease in the monthly prescription prevalence of valproate, along with an increase in prescriptions for lamotrigine and levetiracetam, as shown in [figure 4](#). Monthly prevalence of lamotrigine and levetiracetam prescriptions are available in online supplemental tables 6S and 7S. ATC codes and abbreviations can be found in online supplemental table 8S.

DISCUSSION

This study describes exposure to valproate during pregnancy, as well as the characteristics of the exposed pregnancies. We assessed the prescription of valproate in a cohort of pregnant women in Catalonia, dividing pregnancies by trimesters (pregnancy intervals). Of 99 605 identified

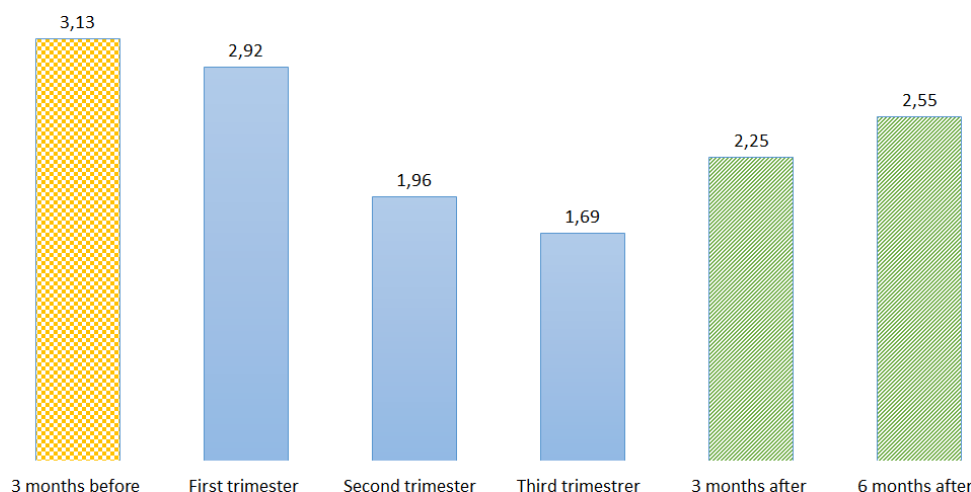


Figure 1 Prevalence of valproate prescriptions during pregnancy (%).

pregnancies (in 76 459 women), at least 302 pregnancy episodes were exposed to valproate (276 women exposed in total). We also evaluated the impact of the RMMs recommended by the EMA.¹⁰

Our study shows a decrease in the prevalence and cumulative incidence of prescriptions of valproate as pregnancy progresses (prescriptions decline along pregnancy intervals). It is noteworthy that there is a subsequent increase in prescriptions after the ending of pregnancy, even though the drug is excreted in breast milk.³

Cumulative incidence by trimester has not been analysed in any other study on record. The notable rise in incident cases (eight cases) during pregnancies entering the third trimester is striking. This increase could be associated with the reintroduction of the drug in patients who have not responded well to alternative medications or even due to the escalation of epileptic seizures in the third trimester.³¹ Furthermore, there might be a misconception that the risk of malformations is primarily linked to exposure in the first trimester, overlooking the potential risk associated with developmental disorders.

Overall prevalence, prevalence by trimesters and prescription patterns, align with findings from research carried out in other countries,^{14 20} especially those corresponding to Italian databases. For instance, during a 10-year analysis of pregnancies with valproate prescriptions in Italian regions such as Tuscany and Emilia-Romagna, there were 172 cases in Emilia-Romagna and 490 cases in Tuscany. In comparison, 353 pregnancies in the UK were exposed to valproate.¹⁴ The similarities and respective differences towards other countries could be related to both the sociodemographic characteristics of the countries but also may be due to the peculiarities of the pregnancy detection algorithms in different databases. Each region in the aforementioned study¹⁴ used a different EHR system and a distinct algorithm to identify pregnancy episodes, which could be a limitation.

Regarding usage patterns, when assessing the prevalence of all ASMs globally, there is a clear decrease in use throughout pregnancy by trimester across all the countries assessed. For instance, the use decreases from 5.9‰ in the first trimester of pregnancy to approximately 2‰

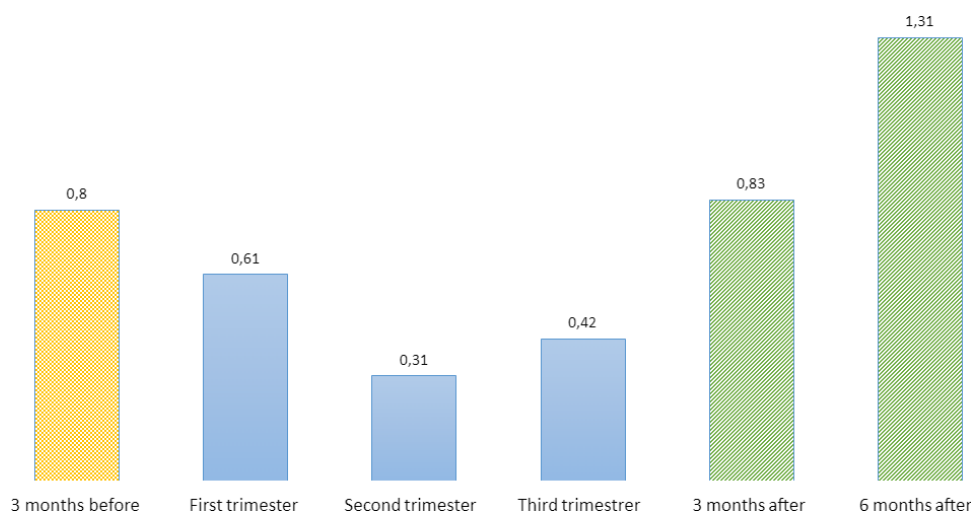


Figure 2 Cumulative incidence of valproate prescriptions during pregnancy (%).

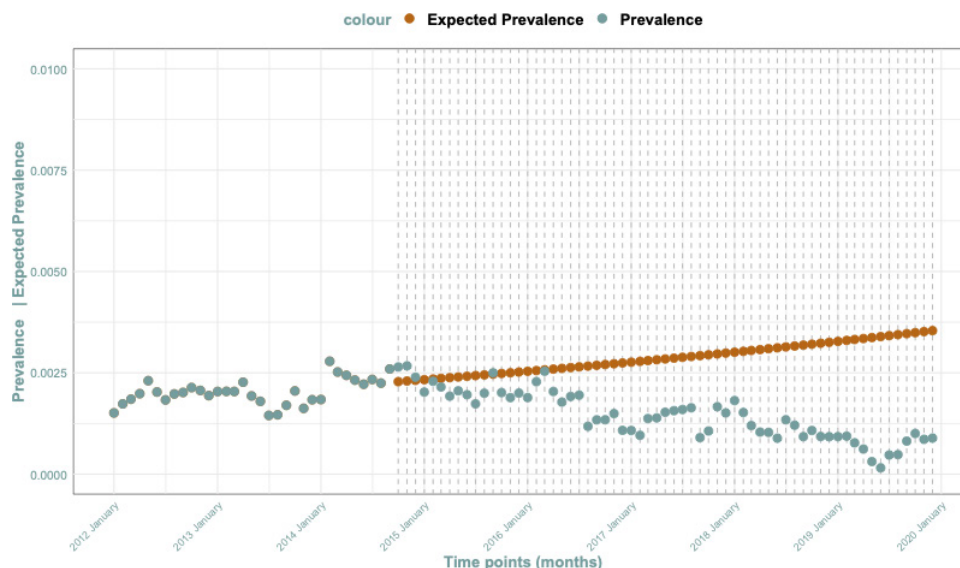


Figure 3 Impact of RMM. RMM, risk mitigation measure.

in the third trimester, being valproate a 28.6% of those prescriptions.¹⁴

However, as opposed to other studies, the overall prevalence of valproate prescriptions differs from the results of studies in other settings such as Denmark.³² Our prevalence results indicate a significantly higher prevalence compared with studies that focus on claims rather than prescriptions.³³

Our research also reveals that the measures imposed by the PRAC of the EMA in 2014 had a significant impact.¹⁰ These measures stipulated that valproate and related substances (valproic acid, valproate and valpromide) should not be used in girls, women of childbearing potential and pregnant women unless alternative treatments are ineffective or not tolerated. Additionally, valproate and related substances should be contraindicated for the prophylaxis of migraine attacks in pregnancy and in women of childbearing potential who are not using

effective contraception. These guidelines were updated in 2018¹¹ to include a PPP. However, the impact of these latter measures could not be assessed in our study due to the lack of sufficient observational time.

Nevertheless, our study's data demonstrate the effects of these regulations. There is evidence indicating a shift in the prevalence of valproate prescriptions during pregnancy after 2014, mirroring findings in similar studies that focus on both pregnancy episodes and women of gestational age.^{14–16} While some investigations¹⁵ concentrated on measures instituted in 2018 (with a different methodology), our study, constrained by limited information and time points, chose to evaluate those implemented in 2014. Consistent with trends observed in preceding studies, the use of alternative antiepileptic medications, such as levetiracetam and lamotrigine, witnessed a concurrent rise.^{20 32}

Because the current database lacks a mother–child link, it was not feasible to analyse the impact of valproate on

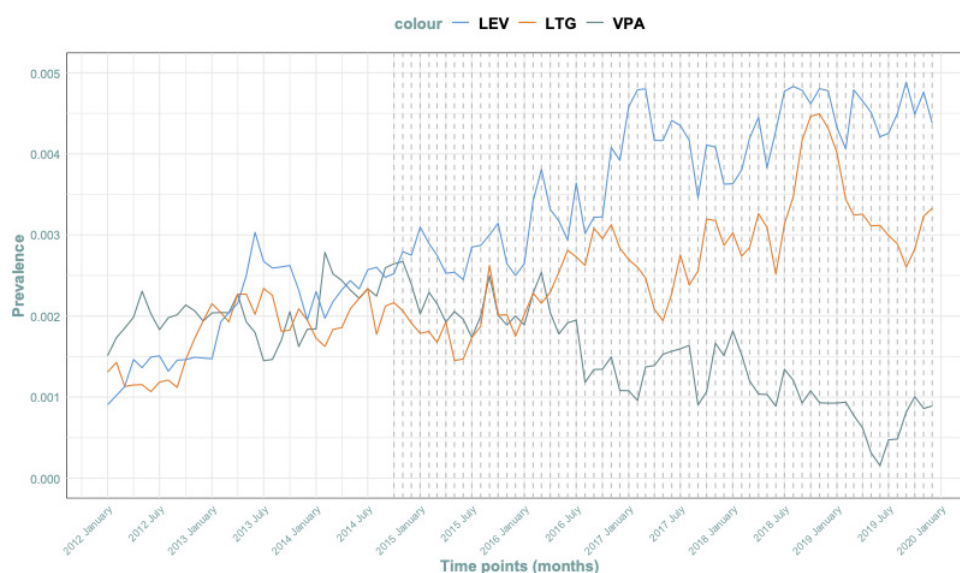


Figure 4 Prevalence of Valproate (VPA), levetiracetam (LEV) and lamotrigine (LGT) over time.

offspring during pregnancy, as done in prior studies.^{34 35} Efforts to conduct this analysis will be made in future research. Despite this limitation, we managed to analyse pregnancy outcomes, revealing a predominant occurrence of vaginal deliveries, followed by abortions (spontaneous and induced). This aspect of the research distinguishes it from other cohort database studies.¹⁴

Concerning health issues (table 1), we should highlight that the most frequent health issue associated with a valproate prescription is epilepsy, followed by anxiety. It is noteworthy, in turn, that 37.08% of pregnancy episodes presented, health issue associated with the year prior to the pregnancy onset, 'nicotine dependence'. This diagnosis would not only affect the health of mothers during pregnancy but could also have implications for the newborn, which should be closely evaluated.

In comparison to similar research conducted in other countries, the health issues identified closely resemble those observed in other European nations such as France and the UK,¹⁴ with a notable prevalence of epilepsy and anxiety disorders. Conversely, in the USA, pregnant women exposed to ASM exhibited a higher prevalence of psychiatric disorders, followed by epilepsy and pain diagnoses.³⁶ It is also noteworthy that migraine does not appear among the associated comorbidities when compared with other studies,¹⁶ but this could be because it is not an indication of valproate in Spain. Nevertheless, there is a considerable quantity of missing information on the health issues, and thus, these results must be evaluated with caution.

The aforementioned limitation is common among studies based on data extracted from EHRs, which were originally designed for clinical purposes. As an additional example, within our dataset, certain instances of Voluntary Interruptions of Pregnancy may be erroneously categorised as spontaneous abortions. Abortion in EHRs is not consistently recorded and different models for its register protecting women's privacy may be difficult. Also, the correct classification of abortion in spontaneous, elective or induced, and the outcome registered in SIDIAP did not specify the abortion type, so cases could be spontaneous abortions or induced/elective ones.³⁷ Consequently, we encounter challenges in accurately distinguishing between these categories, leading us to tally them collectively.

Moreover, the study's reliance on an observational design hinders the establishment of causal relationships, emphasising correlations over direct causation. While the study focuses on prescription data for ASM, potential drawbacks exist, such as overlooking dosage and posology. Additionally, the exclusion of billing data introduces the possibility of information gaps. It is important to note that the present study lacks information on pregnancies that are followed up in hospitals (referred from primary care due to a high risk of complications) or in private settings.

At the time of conducting the present study, data on maternal breast feeding were not available, preventing us from determining whether it occurred in

pregnancy-exposed episodes resulting in a live-born child. The potential impact of parental valproic acid intake on newborns is currently under evaluation in other studies,³⁸ and various regulatory agencies have issued recommendations to healthcare professionals on this matter.^{39 40} Both areas represent intriguing fields for further exploration and investigation.

On the other hand, our study is fortified by a validated methodology, leveraging a validated database^{22 23} and the creation of an algorithm²¹ to ensure the reliability of the data.

It is noteworthy to mention that, globally, there are relatively few studies specifically focused on medication patterns in cohorts of pregnant women. The current study focuses on a cohort of pregnant women in Catalonia and their respective prescriptions for antiepileptic medications. No studies of similar characteristics had been conducted previously in this specific population, and to our knowledge, none have been carried out in Spain. Therefore, this study sheds light on the use of valproate in Spain in pregnant women and allows us to compare our findings with other countries.

Furthermore, considering the impact of the decrease in valproate prescriptions, we can confirm the effectiveness of the strategies employed by local authorities to adhere to RMMs, such as warnings in prescription programmes for medical doctors.⁴¹ Similar strategies could be implemented in other countries or regions if necessary. While these results may seem promising, the RMMs aimed to prevent any pregnant woman or those of childbearing age from being prescribed valproate. However, the challenging management of the condition, unplanned pregnancies and the lack of information regarding the associated risks with such medication hinder the achievement of this goal.

The findings of the present study align with the results of previous studies. An attempt has been made to profile in-depth the characteristics of pregnancies exposed to valproate, but, however, the use of different algorithms for pregnancy detection in each of the databases of other studies,¹⁴ as well as the methodology employed, hinder the comparison and generalisation of the results obtained, to the detriment of available scientific evidence. We should aim for greater consensus in the analysis methodology to maximise the pharmacological safety of pregnant patients, who already have a limitation of evidence of drug use for ethical reasons.

Emphasising the critical nature of decision-making in prescribing medications during pregnancy, our study underscores the need for careful consideration and informed choices. The impact of such decisions influences maternal and fetal health outcomes. It highlights the pivotal role healthcare professionals play and emphasises the importance of a thoughtful and evidence-based approach to prescribing.

Author affiliations

¹Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Medicines Research Unit, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

⁵Nuffield Department of Orthopaedics Rheumatology and Musculoskeletal Science, University of Oxford, Oxford, UK

⁶Unitat de farmàcia. Servei d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme, Institut Català de la Salut, Badalona, Spain

⁷Departament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain

X Lucía Bellas @luciabellas_

Contributors All authors contributed to the study design. LB and AP data analysis. LB tables and figures creation. LB wrote the draft of the manuscript. LB and AA are responsible for the overall content as guarantors. LC-A, MG-S, AA, CVU, CA abd AP-U: supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding This study received funding from the 8th call for SIDIAP grants, 2018–2019, expedient number 4R18/188; and from Health Department of the Generalitat de Catalunya, in the call corresponding to 2021 for the granting of funding of the Strategic Plan for Research and Innovation in Health (PERIS) 2021–2024, modality Research Projects in Primary Care, expedient number SLT/21/000068 (MG-S).

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of IDIAPJGol, ID number 22/102-P, 27 April 2022. This is a database research study which has been conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil 2013), Good Research Practice principles and guidelines, and the Real Decreto 957/2020 (3rd November 2020) which regulates observational studies of medicines for human use. It does not require consent from the people included to participate or for publication. The need for consent was waived by the Research Ethics Committee of IDIAPJGol as it is deemed unnecessary according to European legislation (Regulation (EU) 2016/679).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ORCID iDs

Lucía Bellas <http://orcid.org/0000-0001-8255-9841>

Lina Camacho-Arteaga <http://orcid.org/0000-0001-9609-0394>

Maria Giner-Soriano <http://orcid.org/0000-0003-3750-9233>

Albert Prats-Urbe <http://orcid.org/0000-0003-1202-9153>

REFERENCES

- 1 AEMPS. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. CIMA (Medicines Information Center). Technical data of valproic acid. Spain: Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. 2023. Available: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 2 Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (February 2018). Informative note: Valproic Acid: New measures to avoid exposure during pregnancy. 2018;1–3.
- 3 AEMPS. Spanish agency of medicines and medical devices. Pregnancy prevention program. 2018. Available: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-10_2018-valproato-depakine/
- 4 Schachter SC, Garcia P, Dashe JF. *Antiepileptic medications: mechanism of action, pharmacology, and adverse effects*. Waltham, MA: UpToDate, 2021.
- 5 Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C:175–82.
- 6 Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Quim Clin* 1995;14:339–45.
- 7 Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- 8 Mawhinney E, Campbell J, Craig J, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21:215–8.
- 9 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. In: *Drugs in pregnancy and lactation*. 12th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2022.
- 10 European Medicines Agency. Valproate and related substances article-31 referral assessment report. 2014. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-and-related-substances>
- 11 European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 2018. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf
- 12 Toussi M, Isabelle B, Tcherny-Lessenot S, et al. Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A cross-sectional survey among physicians in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:283–91.
- 13 Leonardo Alves T, Hegger I, Almasdottir AB, et al. Measuring awareness and use of pregnancy prevention measures for valproate and retinoid-containing products among patients, prescribers, and pharmacists across eight European countries. (Submitted). 2022.
- 14 Hurault-Delarue C, Morris JK, Charlton R, et al. Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: A study in three European countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:1510–8.
- 15 Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, et al. Impact of 2018 EU risk minimisation measures and revised pregnancy prevention programme on utilisation and prescribing trends of medicinal products containing valproate: an interrupted time series study. *Drug Saf* 2023;46:689–702.
- 16 Jödicke A, Prats-Urbe A. EMA catalogue DARWIN-EU, study report C1-002. 2023 [Drug utilisation of valproate-containing medicinal products in women of childbearing potential]. Available: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/DARWIN_EU_Study_Report_C1-002_V2.1.pdf Drug utilisation of valproate-containing medicinal products in women of childbearing potential.
- 17 Blotière P-O, Damase-Michel C, Weill A, et al. Dispensing of potentially harmful prescription drugs in 1.8 million pregnant women in France: a nationwide study based on two risk classification systems. *Drug Saf* 2021;44:1323–39.
- 18 Brailon A, Bewley S. Prescribing in pregnancy shows the weaknesses in pharmacovigilance. *BMJ* 2018;361:k2334.
- 19 Cea Soriano L, Asimwe A, Van Hemelrijck M, et al. Feasibility study to identify women of childbearing age at risk of pregnancy not using any contraception in The Health Improvement Network (THIN) database. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20:164.
- 20 Charlton R, Garne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1144–54.
- 21 Lestón Vázquez M, Vilaplana-Carnerero C, Gomez-Lumbreras A, et al. Drug exposure during pregnancy in primary care: an algorithm and observational study from SIDIAP database, Catalunya, Spain. *BMJ Open* 2023;13:e071335.
- 22 Recalde M, Rodríguez C, Burn E, et al. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol* 2022;51:e324–36.

- 23 SIDIAP. Information system for research in primary care. 2022. Available: <http://www.sidiap.org/index.php/en> [<http://www.sidiap.org/index.php/en>]
- 24 WHO. ICD-10 version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. 2019. Available: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- 25 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2022. 2022. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index
- 26 Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, *et al.* Construction of an Index of deprivation from census Data in large Spanish cities (MEDEA Project). *Gac Sanit* 2008;22:179–87.
- 27 Burn E, Raventos B, Catala M. Incidence prevalence: estimate incidence and prevalence using the OMOP common data model. R package version 0.6.0. 2023. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=IncidencePrevalence>
- 28 Raventós B, Català M, Du M, *et al.* IncidencePrevalence: An R package to calculate population-level incidence rates and prevalence using the OMOP common data model. *Pharmacoepidemiol Drug* 2024;33.
- 29 Faraway JJ. *Linear models with R*. CRC Press, 2014.
- 30 Turner SL, Karahalios A, Forbes AB, *et al.* Comparison of six statistical methods for interrupted time series studies: empirical evaluation of 190 published series. *BMC Med Res Methodol* 2021;21:134.
- 31 Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, *et al.* Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:427–45.
- 32 Daugaard CA, Sun Y, Dreier JW, *et al.* Use of antiepileptic drugs in women of fertile age. *Dan Med J* 2019;66:A5563.
- 33 Spoendlin J, Blozik E, Graber S, *et al.* Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w20386.
- 34 Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen MK, *et al.* Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672–81.
- 35 Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, *et al.* Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations. *Ann Neurol* 2023;93:551–62.
- 36 Bobo WV, Davis RL, Toh S, *et al.* Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001–2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:578–88.
- 37 European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring - A population-based retrospective study. 2024. Available: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=105970>
- 38 Gomez-Lumbreras A, Leston Vazquez M, Vilaplana-Carnerero C, *et al.* Drug exposure during pregnancy: a case-control study from a primary care database. *Womens Health Rep* 2024;5:13–21.
- 39 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. 2024. Available: <https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varones-para-evitar-el-posible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-en-sus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/?lang=ca>
- 40 Wise J. Valproate: Men planning a family should seek advice in light of neurodevelopmental disorders risk in children, says regulator. *BMJ* 2024;384:q122.
- 41 Instituto de Salud de Cataluña. Prescripció farmacèutica segura. Generalitat de Catalunya. 2024. Available: https://seguretatdelspace.gencat.cat/ca/detalls/article/Prescripcio_farmaceutica_segura_PREFASEG

Segundo artículo: **Real World Data Insights into Antidepressant Prescription and Adherence During Pregnancy in Catalonia (Spain).**



Real-World Data Insights into Antidepressant Prescription and Adherence During Pregnancy in Catalonia (Spain)

Lucía Bellas^{1,2,3} · Lina Camacho-Arteaga^{1,2,3} · Maria Giner-Soriano^{4,5} · Albert-Prats-Urbe⁶ · Ainhoa Gómez-Lumbreras⁷ · Cristina Aguilera² · Antonia Agusti^{1,2,3}

Accepted: 12 June 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Background Affective disorders, particularly depression, are common among women of childbearing age, and pregnancy often exacerbates symptoms. Antidepressants are often required for treatment, but adherence during pregnancy is variable. Although some studies suggest potential risks to the foetus, many cannot rule out confounding by indication. In this context, understanding real-world patterns of antidepressant prescription and adherence during pregnancy is essential to inform clinical practice and ensure adequate mental healthcare.

Objective The aim of the present study was to characterise the use of antidepressants in a cohort of pregnant women using electronic health records.

Methods This observational cohort drug-utilisation study assessed antidepressant prescription patterns, adherence and persistence among pregnant women using data from the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care) database in Catalonia from January 2011 to June 2020.

Results Among 99,605 pregnancies, 14.9% involved antidepressant prescriptions, but only 5.8% of these were collected from pharmacies. The median pregnancy duration was 38.4 weeks, and the median maternal age was 33.5 years. Anxiety was the most common health issue associated with an antidepressant prescription. Paroxetine was the most frequently prescribed antidepressant, although sertraline usage increased over time. Antidepressant prescriptions and adherence decreased during pregnancy, with an increase in the postpartum period. About 11.6% of pregnancies involved a concurrent prescription of another antidepressant, and 29.2% of women resumed antidepressant use after pregnancy. Women who initiated antidepressants during pregnancy were more likely to persist with treatment than those with pre-existing prescriptions.

Conclusions Our study describes antidepressant use during pregnancy in Catalonia. It is remarkable that there is a notable gap between antidepressant prescriptions and dispensations. Given the risks of untreated maternal depression, strengthening primary care with adequate resources and personalised support is essential for improving perinatal mental healthcare.

1 Introduction

Affective disorders, particularly depression, significantly impact women of childbearing age, with higher prevalence rates compared with men of all ages and postmenopausal women [1, 2]. During pregnancy, around 70% of women experience depressive symptoms and a notable percentage meet criteria for major depressive disorder (10–16%) [3]. Postpartum depression also affects a significant number of women following childbirth [4–6]. Psychotherapy is recommended as the first-line approach for moderate depression during pregnancy, with antidepressant medications reserved for cases of major depressive disorder, especially those with suicidal ideation [5, 7].

According to previous studies, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are the most prescribed type of antidepressants during pregnancy for managing depressive symptoms, followed by tricyclic antidepressants [8]. Despite that, some SSRIs and SNRIs have shown an association with an increased risk of congenital malformations, specific birth defects and pulmonary hypertension in the newborn, among others [8–10]. However, there are conflicting data on congenital malformation with antidepressants. Other studies do not support this association and there seems to be a growing consensus that the risk is minimal, particularly if factors such as confounding by indication are taken into account [11–13].

A notable limitation of the studies that reported these risks is their inability to completely rule out confounding

Extended author information available on the last page of the article

Key Points

The difference between the percentage of prescriptions issued by physicians and the actual dispensation of antidepressant medications at pharmacies is remarkable. This discrepancy underscores the role of the quality of interactions with healthcare professionals in managing decisional conflict and supporting informed decision making in the context of perinatal mental health.

Persistence in incident and prevalent subjects indicated high rates of antidepressant discontinuation during pregnancy.

The most prescribed type of antidepressants in our cohort were selective serotonin reuptake inhibitors. The most frequently prescribed antidepressant globally was paroxetine. Sertraline indicated a monthly prescription increase in the last few years of the observation span. Our research also indicates a decrease in the prevalence of prescriptions, dispensation and primary adherence to antidepressants as pregnancy progresses.

by indication. Consequently, they could not control for the potential effects of a depressive disorder when reporting these risks [10]. This limitation makes it challenging to differentiate the association with underlying mood disorders, which may act as confounding variables [5]. Additionally, the analysis is further complicated by women who are prescribed antidepressants for various uncontrolled indications, such as anxiety disorder [5, 10]. Depression during pregnancy has been associated with adverse outcomes such as poorer adherence to obstetric care, increased use of substances such as alcohol and tobacco, premature birth, low birth weight and other foetal complications [4, 14–16]. However, adherence to antidepressant treatment during pregnancy varies, impacting its effectiveness in managing maternal depression and reducing the risk of relapse [17].

Furthermore, research on adherence among pregnant women is scarce. Available studies suggest that various complex and interlinked factors influence adherence, including age, socioeconomic status and the patient–professional relationship [17]. Moreover, some women stop taking their antidepressants once pregnancy is recognised (by themselves or by their physician) [18], which entails a higher risk of depression recurrence, up to five times higher [19]. Therefore, assessing adherence to prescriptions among pregnant women is of considerable importance. In studies using different methods to measure adherence (e.g. pill counts, questionnaires or pharmacy withdrawal studies), adherence rates to antidepressants

range from 60 to 80% in the general population [20, 21]. Some studies suggest that patients who were previously prescribed the medication show a lower adherence compared with incident users [20]. It has been suggested that adherence varies depending on the type of antidepressant, being higher for SNRIs and SSRIs than to other antidepressants [20, 22]. In summary, while antidepressants play an important role in managing depression during pregnancy, their use necessitates careful consideration of potential risks and benefits to both maternal and foetal health, emphasising the importance of adherence to treatment protocols [2, 4, 8]. Therefore, the aim of the present study was to characterise the use of antidepressants in a cohort of pregnant woman. Antidepressant use was estimated by calculating the prevalence of prescriptions, dispensations and persistence of antidepressant medication using an electronic health record database from Catalonia (Information System for the Development of Research in Primary Care [SIDIAP]).

2 Design and Methods

2.1 Type of Study

We conducted an observational cohort drug-utilisation study, spanning from January 2011 to June 2020.

2.2 Data Source

Our dataset originates from SIDIAP [23, 24], a comprehensive repository that captures clinical data of around 5.8 million people living in Catalonia, constituting around 80% of the regional population. This information stems from various data sources, primarily the electronic health records of the Catalan Health Institute. The electronic health record includes a wealth of information, encompassing sociodemographic characteristics, health conditions recorded using International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) codes [25] and details on toxic habits (smoking and alcohol intake). This information is recorded by the primary care physician during women's visits. It also includes drug prescriptions issued in primary care, categorised under the Anatomical Therapeutic Chemical classification system [26]. Outpatient (primary care and hospital) prescriptions are consolidated within the same system (ECAP). Additionally, our database incorporates records from the sexual and reproductive healthcare module (ASSIR), offering a comprehensive overview of pregnancies. This module captures important data such as the date of the last menstrual period, gestational week, and

details on delivery or pregnancy termination outcomes. Data extraction was completed in November 2021.

2.3 Pregnancies and Women

The algorithm developed to detect pregnancy episodes in the SIDIAP database, fully described elsewhere [27], identified episodes based on variables like the first day of the last menstrual period, reasons for pregnancy termination and diagnoses recorded in primary healthcare records. Out of the total number of pregnancies identified by the algorithm (327,865), we considered pregnancy episodes (99,605) with both a start and end date within the observation period (January 2011–June 2020)—to ensure a more accurate calculation of medication exposure. Different pregnancy episodes could be recorded for each woman and were considered separately. For the present study, out of those 99,605 pregnancy episodes, we considered those with a prescription of an antidepressant, which were classified as exposed (see Fig. 1S of the Electronic Supplementary Material [ESM]).

2.4 Health Conditions, Smoking Habits and Socioeconomic Characteristics of Pregnancy Episodes

We analysed diverse characteristics of pregnancy episodes in which women were prescribed an antidepressant. We identified health conditions using ICD-10 codes shown in Table 1S of the ESM. Toxic habits and economic status based in the MEDEA index [28] were included if present on the year prior to the pregnancy-onset date. The MEDEA socioeconomic index U5 quintile corresponds to the group with the most extreme socioeconomic deprivation. Pregnancy duration was estimated in weeks.

2.5 Pregnancy Outcomes

We classified pregnancy outcomes of the pregnancies prescribed an antidepressant into vaginal delivery, abortion (including induced abortion and miscarriage), caesarean section, prematurity, foetal death, ectopic pregnancy or molar pregnancy.

2.6 Antidepressant Exposure

2.6.1 General Exposure

We studied antidepressant exposure amongst this cohort of women by analysing antidepressant prescription. We also calculated its associated dispensation. We analysed data from prescriptions issued in primary healthcare. We calculated overall prevalence and monthly prevalence over the

study period for prescriptions (only overall prescriptions over 10% were included in the monthly calculation). We estimated the prevalence of prescriptions and dispensations (reflecting primary adherence: dispensation by prescription rate) also by trimesters (first, second and third) as well as for two observational 3-month spans before and after pregnancy, referred to as “pregnancy intervals.”

2.6.2 Multiple Prescriptions

We calculated the number of pregnancies exposed to different antidepressant agents, categorised as prescription to one, two or more than two agents. To estimate multiple active substance prescriptions, we defined a minimum overlap of 1 month between prescriptions, explicitly excluding multiple refills of the same prescription.

2.6.3 Persistence Calculations

Persistence was defined as no discontinuation of treatment in women who initially filled a prescription of antidepressants. Discontinuation rates of antidepressants were defined by a lack of subsequent dispensing of the prescribed drugs within 2 months after the last supply day of the last dispensing and were analysed by calculating the cumulative percentage of the discontinuation rate.

- Treatment duration was calculated considering days from the index date until discontinuation. Right censoring (i.e. when discontinuation occurs after the follow-up, but the exact time is unknown and therefore excluded from the analysis) was applied if the pregnancy duration was less than 40 weeks or if the medication exposure period extended beyond 40 weeks (Fig. 1). Women who were initially adherent (meaning that they filled a previous prescription) but whose prescriptions had been stopped for more than 2 months were excluded, assuming that the discontinuation of their prescriptions was not an issue of persistence but rather an intentional decision to stop the medication, potentially directed by their healthcare provider.
- We calculated persistence for prevalent users (those with a prescription and concurrent claim in the year before pregnancy, where the index date was set to the beginning of pregnancy, assuming they were taking their medication) and incident users (those without a prescription in the year before pregnancy but who were dispensed an antidepressant during pregnancy). The index date was set for them to the beginning of treatment.
- Reintroduction rate: we also estimated the restart of medication in the 3 months after the end of the pregnancy period based on dispensation, identifying women who

were dispensed antidepressant medication after stopping for at least one trimester during pregnancy.

2.7 Statistical Analysis

Baseline demographics, clinical characteristics of patients and pregnancy episodes were described as mean and standard deviation or median and quartiles for continuous variables, and as percentages for categorical variables. Prevalence and incidence (for prescriptions and adherence analysis) were calculated per 100 pregnancies with 95% confidence intervals (CIs). They were computed utilising our custom software developed in R (version 4.4.0) in conjunction with the Incidence & Prevalence package [29, 30]. We assessed changes in patterns in antidepressant prescriptions over the study time calculating monthly prevalence. Persistence was assessed conducting survival analyses of the time from the index date to the discontinuation date using survival curves drawn using the Kaplan–Meier method. Differences between the curves were evaluated using the log-rank test. We used survival functions from the Survival package in R (version 4.4.0) [31]. Figures were created with the same software.

3 Results

3.1 Pregnancies and Women

The total number of pregnancies in the cohort was 99,605 (corresponding to 79,564 women), with a median pregnancy duration of 39 weeks (interquartile range 34.5, 40.1) [see Fig. 1S of the ESM].

3.2 Exposure to Antidepressants

Of the total number of pregnancies, 14.9% (95 CI 14.6, 15.1) were prescribed an antidepressant (14,815 pregnancies). Considering dispensation, at least 5805 (5.8%, 95% CI 5.2, 6.4) out of the total pregnancies collected their medication from the pharmacy. The median duration of pregnancies in which antidepressants were prescribed was 38.4 weeks (interquartile range: 25.2, 40.0).

3.3 Health Conditions, Drinking Habits and Socioeconomic Characteristics

The median age of women exposed to antidepressants during pregnancy was 33.5 years (interquartile range: 29.2, 37.1). The most frequent identified health condition was anxiety (97.2%, 95% CI 97.0, 97.5). Most women were classified as non-drinkers at 71.1% (95% CI 70.3, 71.8). There is a high

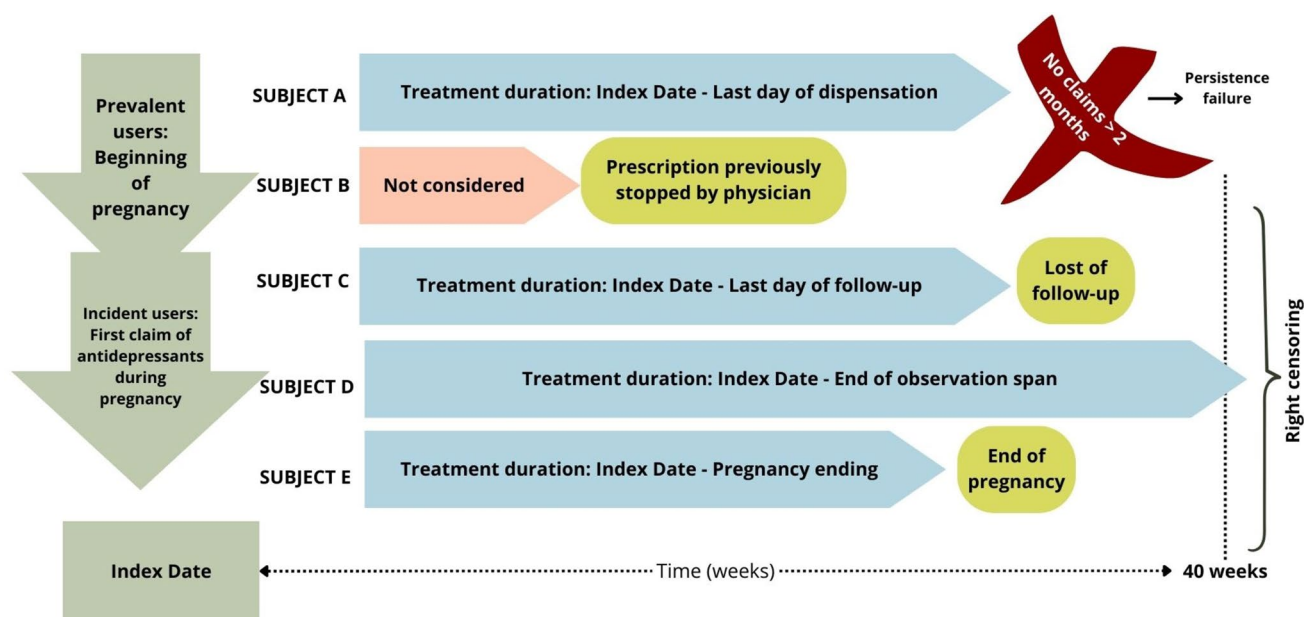


Fig. 1 Treatment duration and persistence calculation: persistence was defined as continued antidepressant use without a gap > 2 months. Discontinuation was assessed by cumulative rates, with treatment duration calculated from index date to discontinuation.

Right-censoring was applied when pregnancies lasted < 40 weeks or exposure extended beyond 40 weeks. Persistence was estimated separately for prevalent users (with prior-year use) and incident users (new use during pregnancy)

number of missing data in the drinking habits, which were already detected by the algorithm [27]. Toxic habits are not normally registered in daily clinical practice. Regarding socioeconomic characteristics, most exposed episodes were from the deprived quartile in the MEDEA socioeconomic index: U5 (18.9%, 95% CI 18.2, 19.5) [Table 1]. For ICD-10 codes and associated diagnoses, as well as MEDEA index, see Tables 1S and 2S of the ESM.

3.4 Pregnancy Outcomes

Amongst women who were prescribed antidepressants during pregnancy (14,815 pregnancies), there were 8725 cases of vaginal deliveries, which represented 58.9% of the exposed cases, (95% CI 58.1, 59.7), 3662 cases of abortions, representing 24.7% (95% CI 24.0, 25.4) and 2335 cases of caesarean delivery (15.8%, 95% CI 15.2, 16.3). There were only 62 cases of prematurity, 19 of foetal death, 8 ectopic pregnancy and 4 molar pregnancies, which represent less than 0.5% each.

3.5 Antidepressant Exposure

3.5.1 General Prescriptions and Prescriptions Over Time

The most frequent type of antidepressant prescribed (among all types of antidepressants) in general and monthly over the study period were SSRIs (67.6%, 95% CI 66.9, 68.3) [see Table 3S of the ESM]. The most prescribed active substance among all was paroxetine. Global prevalence over all of the study period for citalopram, paroxetine, fluoxetine and sertraline was above 10%. Monthly prevalence for those four active substances is shown in Table 4S of the ESM. If we examine prescriptions over time of these four substances, paroxetine, citalopram and fluoxetine showed stable monthly prevalences and sertraline presented a gradual rise first, and then since January 2016 and toward the tail end of the follow-up period, rather sharply (Fig. 2).

3.5.2 Prevalence by Trimester

The prevalence of prescriptions and subsequent dispensation decrease as pregnancy progresses, dropping from 6.7% (95% CI 6.5, 6.8) in the 3 months before the pregnancy interval to 5.1% (95% CI 5.0, 5.3) in the first trimester. It continues to decline to 2.0% (95% CI 1.9, 2.2) in the second trimester and 1.7% (95% CI 1.6, 1.8) in the third trimester. However, in the 3 months following pregnancy, we observed an increase of dispensation prevalence, as it increases again to 3.7% (95% CI 3.6, 3.8) [Fig. 3]. Primary adherence (dispensation by prescription rate) in prevalent users drops from 34.7% in the first trimester to 24.4% in the third trimester, rising again after pregnancy (38.7%). Prescriptions follow a similar trend

Table 1 Sociodemographic characteristics of pregnancies that were prescribed antidepressants

	N, % (95% CI)
Health conditions	
Anxiety disorder	14,405, 97.2% (96.9, 97.4)
Nicotine dependence	5880, 39.6% (38.8, 40.4)
Major depressive disorder	5438, 36.7% (35.9, 37.4)
Pruritus	4024, 27.1% (26.4, 27.8)
Obesity	3770, 25.4% (24.7, 26.1)
Mixed anxiety and depressive disorder	3116, 20.9% (20.2, 21.5)
Drinking habit	
No drinker	10,532, 71.0% (70.3, 71.8)
Low-risk drinker	2758, 18.6% (17.9, 19.2)
High-risk drinker	154, 1.0% (0.8, 1.2)
Missing values	1371 (9.2%)
MEDEA, quintiles	
High socioeconomic status	1228, 8.8% (7.8, 8.7)
Moderate socioeconomic status	1876, 12.6% (12.1, 13.1)
Average socioeconomic status	2124, 14.3% (13.7, 14.9)
Low socioeconomic status	2352, 15.8% (15.2, 16.4)
Extreme socioeconomic deprivation	2797, 18.8% (18.2, 19.5)
Missing values	4438, 29.9%
Population	
Urban areas	11,846, 79.96% (79.3, 80.6)
Rural areas	2951, 19.9% (19.2, 20.5)

CI confidence interval

(prescriptions and primary adherence are detailed in Fig. 3, and in Table 5S of the ESM).

3.5.3 Multiple Prescription

Regarding multiple prescriptions, most women had a prescription of one single antidepressant (86.6%, 95% CI 86.0, 87.2) and up to 11.6% (95% CI 11.0, 12.1) had two prescriptions. Only 1.8% (95% CI 1.5, 2.0) had three or more types of antidepressants prescribed.

3.5.4 Persistence

We calculated persistence amongst women who filled at least one prescription of antidepressants (5805), comparing prevalent users (4099) and incident users (1716). We found that at week 40, persistence was 13.0% and 43.9%, respectively. Median survival time for prevalent users was 26.5 weeks and 38.8 for incident users. The log-rank test, with a statistic of 421.2 and a *p*-value of < 0.001, confirms the significance of differences between the survival curves of the two groups (Fig. 4).

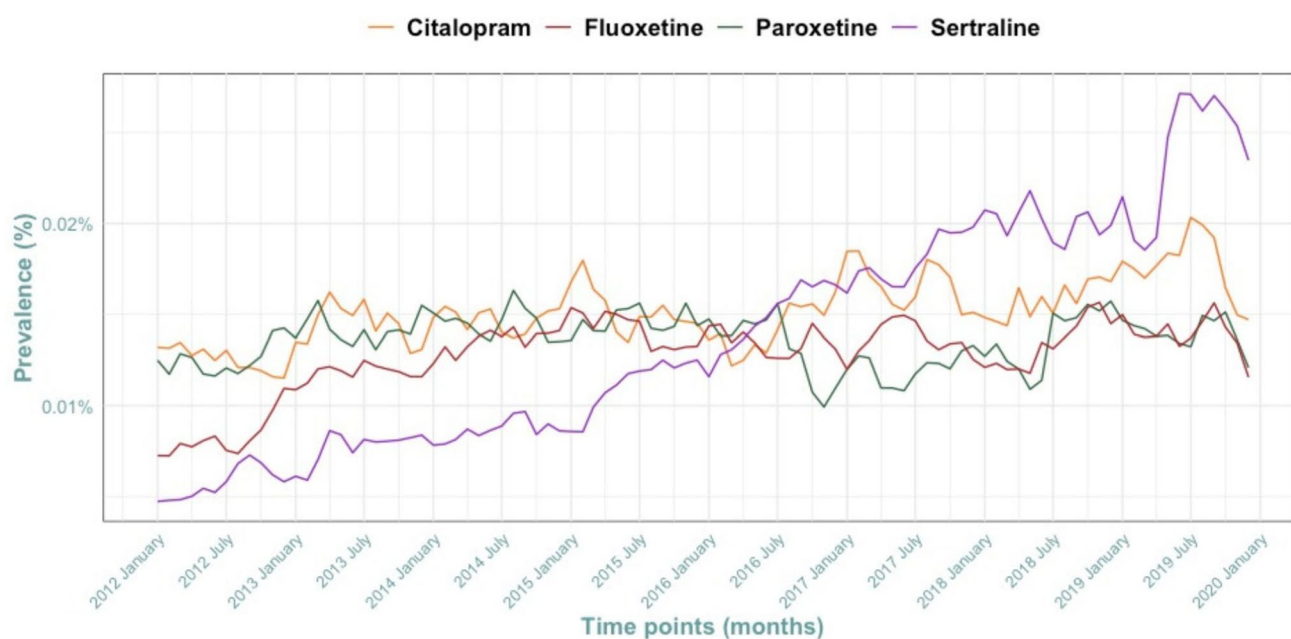


Fig. 2 Monthly prevalence of citalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline over the study period (January 2011–June 2020)

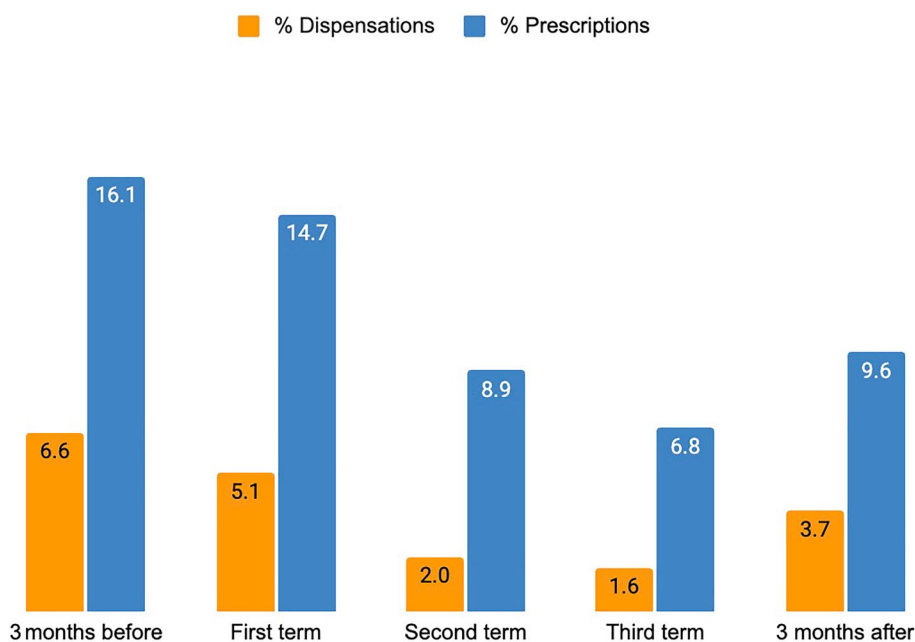
3.5.5 Reintroduction Rate

In what refers to the restart of medication in the 3 months following pregnancy, we estimated a 29.2% (95% CI 27.8, 30.6) rate in women who had discontinued their medication for at least one trimester during their pregnancy.

4 Discussion

The present study describes exposure to antidepressants during pregnancy, and the characteristics of the exposed pregnancies. We assessed the prescription and dispensation of antidepressants in a cohort of pregnant women in Catalonia. Among 99,605 pregnancies identified in 76,459 women, 14,815 pregnancies (14.9%) involved a prescription

Fig. 3 Prevalence (%) of antidepressant prescriptions and dispensation by trimesters



for antidepressants, corresponding to 13,556 women. In at least 5672 of these pregnancies (5.8% of all pregnancies and 38.2% of those who had a prescription), the medication was dispensed at the pharmacy.

Our research indicates a decrease in the prevalence of prescriptions and, by implication, adherence to antidepressants as pregnancy progresses, showing an increase after the end of pregnancy. The most prescribed type of antidepressants were SSRIs, and the most frequently prescribed active substance globally was paroxetine. However, sertraline showed a monthly prevalence prescription increase in the last few years of the observation period, first gradually, and then toward the tail end of the follow-up period, rather sharply. Most women had a prescription of one single antidepressant. The assessment of persistence in incident and prevalent users of antidepressants indicated high rates of antidepressant discontinuation during pregnancy. Specifically, incident users show more stable persistence curves over time and a higher persistence at week 40.

Comparing our results with other studies, antidepressant exposure during pregnancy seems to be much higher than in other European regions. For example, in France, dispensation of antidepressants was estimated at 1.8% during pregnancy, almost four points under the estimation of our cohort [32]. However, the use and prescription of antidepressants parallel the rates of anxiety and depression reported in previous studies in our region: both are the most common mental health conditions during pregnancy, with 12% of women reporting depression and 13% anxiety, often concurrently [33, 34]. Anxiety has also been one of the most frequently associated health conditions with antidepressant prescriptions in previous studies [35], similar to the results of our

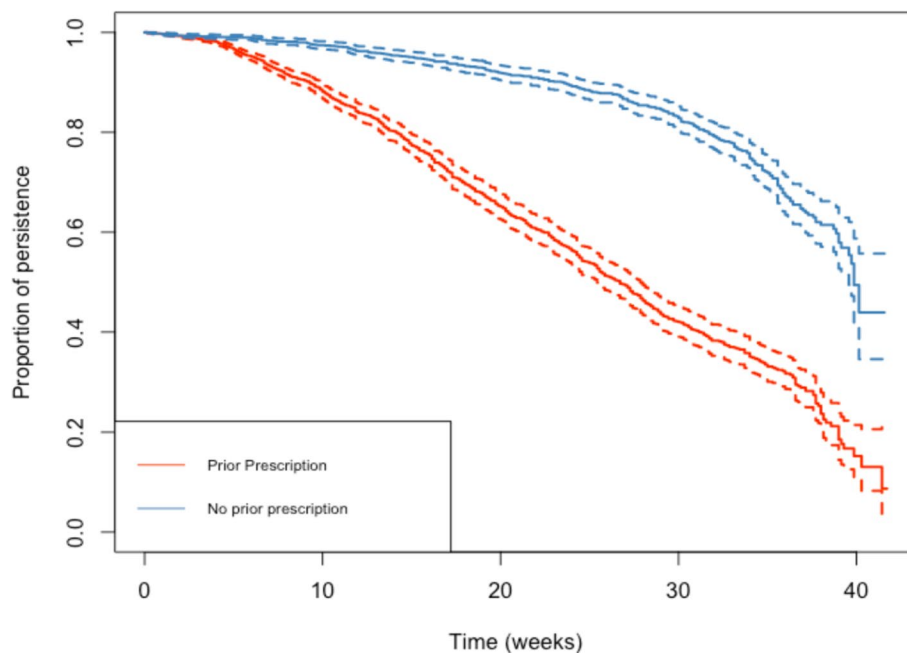
analysis. This fact aligns with indications for certain antidepressants in Spain, which also include treatment of anxiety [36, 37].

When set against other research, the sociodemographic characteristics of mothers in terms of age, toxic habits and socioeconomic context show certain similarities. The distribution of antidepressant prescription seems quite homogeneous among all socioeconomic quartiles in our cohort. Despite this, most of the exposed episodes belonged to the most deprived quartile according to the MEDEA socioeconomic index. Some research identifies low socioeconomic status as a risk factor for developing perinatal depression [38]. Women from wealthier quartiles might receive follow-up care in private settings. While prescriptions from primary care and public psychiatric services are captured in our data, those from private care are not, which may limit our ability to fully record these patients over time accurately.

Because the current database lacks a mother-child link, it was not feasible to analyse the impact of antidepressants on offspring during pregnancy, as done in prior studies [32]. Despite this limitation, we were able to analyse delivery outcomes, revealing that vaginal births were the most common (58.8%), though this percentage was lower than the 63.5% benchmark established by local perinatal health authorities [39], followed by abortions (spontaneous and induced) and 62 cases of prematurity. It should be noted that this later information is obtained either from the ICD-10 code or from the weeks of gestation, with many results imputed, based on the duration of a normal pregnancy.

The most prescribed type of antidepressants were SSRIs. According to the National Institute for Health and Care Excellence guidelines [40], which also inform Spanish

Fig. 4 Persistence with antidepressants in incident and prevalent users



recommendations [41], SSRIs are generally recommended for both mild and severe depression in the general population owing to their good safety profile and tolerability, without specifying any particular SSRI as first-line treatment. Recent studies suggest that while some antidepressants show slightly higher efficacy and adherence rates, no significant differences have been found among SSRIs in terms of effectiveness for treating major depressive disorder [42, 43]. While some SSRIs have been associated with adverse perinatal outcomes [44], it is important to interpret these findings within the broader context of maternal mental health and the methodological limitations of existing studies. In our study, paroxetine was the most frequently prescribed antidepressant, which is notable given earlier reports suggesting an increased risk of congenital malformations [15] and the warning issued by the US Food and Drug Administration in 2005 regarding the potential risk of cardiac malformations in babies when pregnant women were exposed to paroxetine during the first trimester [45]. However, these associations may be influenced by confounding by indication [10, 15], as women prescribed antidepressants may also present with more severe or poorly controlled mood disorders [5]. Our results are in line with those of a Danish study [47] where the increase in prescriptions in the period studied was mainly due to SSRIs.

In contrast, sertraline showed a monthly prevalence prescription increase in the last few years of the observation period. To our knowledge, there are no comparative safety studies demonstrating that sertraline is safer than other antidepressants during pregnancy. However, sertraline is recommended for use during pregnancy by multiple clinical guidelines, based on its overall safety profile, which includes both favourable infant outcome data and low concentrations detected in breast milk during breastfeeding [47, 48]. This fact, along with unfavourable data regarding the risk associated with paroxetine and fluoxetine [49], may have led prescribers to more frequently prescribe sertraline in recent years. Regarding multiple prescriptions, most women in our cohort were prescribed just one type of antidepressant, adhering to expert recommendations [2, 7].

Antidepressant prescription patterns by class group and by trimesters also closely resemble findings from other studies [20, 22, 32, 50]. These findings include the decrease of medication consumption as pregnancy progresses and the frequency of single antidepressant prescriptions [32]. It is noteworthy that there was a rise of prescription, dispensation, and adherence (dispensation by prescription rate) after the end of pregnancy, possibly also correlated to the diagnosis of postpartum depression [4–6]. Although most antidepressants are excreted in breast milk [51], the available evidence is reassuring because of the very low amount of antidepressant drug concentrations to which infants are exposed, and therefore, the observed increase in postpartum

antidepressant use should not be considered concerning. At the time of conducting the present study, data on maternal breastfeeding were not available in our cohort and we do not have data of breastfeeding in our region. This issue should be assessed in future research.

In the case of pregnant women, primary adherence (dispensation by prescription rate) studies are scarce, but some of them indicate that many women discontinue their antidepressant once they become aware of the pregnant status [18]. Reports of the discontinuation of antidepressants during pregnancy over time is around 40% in previous studies [20, 22]. These studies suggest that the discontinuation ratio is higher in patients who were previously prescribed the medication [22]; however, it is important to consider that symptom severity may vary within this population. These observations might point toward a possible pattern: incident users could present with more acute symptoms, whereas prevalent users may have a more stable clinical profile. The discontinuation ratio also varies depending on the type of antidepressant prescribed, indicating a higher persistence for SNRIs and SSRIs compared with other antidepressants [20]. We assessed the above-mentioned hypothesis stated in previous research through persistence calculation. The difference in the Kaplan–Meier curves indicated that persistence was higher in those women defined as incident. This pattern constitutes a field to be addressed and expanded through observational studies and qualitative research.

Persistence to antidepressants throughout pregnancy seems to have been higher in other studies than in ours [22], indicating higher persistence rates in previous research. However, comparability with these studies is limited by various factors. First, the objectives of our article and other previous research differ. The factors that limit comparability also cover inclusion criteria: both studies only included women who had a prior diagnosis of depression. Additionally, definitions of discontinuation during pregnancy vary from one study to another (15 days and 1 month), and the total number of patients in the cohort is more limited than in our study. In those studies that did take 2 months as the definition for discontinuation [46], persistence was not compared between incident and prevalent patients, studying them globally. Discontinuation in our study was around 50%. Other recent investigations carried out in Europe have also reported, through modelling of longitudinal trajectories, different patterns of dispensing and dosing of antidepressants in the period around pregnancy [52].

In our cohort, during the post-partum period, 29.2% of women re-started antidepressant medication after stopping it during pregnancy, though the cause could not be identified. One recent report indicates that 17.6% of women who discontinued SSRIs during pregnancy restarted SSRIs during postpartum [50]. Other studies have reported on the risk of depression relapse in women who discontinue antidepressant

treatment during pregnancy, which ranged from a five-fold increased risk [19] to no increased risk [53]. In a recent study based on data from Denmark and Norway, the authors report a lower probability of initiating psycholeptic agents or having postpartum psychiatric emergencies in those women who discontinued their medication (early or late discontinuation) versus those who continued taking it during pregnancy. The authors state that women who discontinued antidepressants early in pregnancy or discontinued late in pregnancy after short-term use may have less severe underlying disorders and can successfully stop their medications. In contrast, those who discontinued late in pregnancy after long-term use may have had more severe episodes and may benefit from an individual assessment before discontinuation [54]. These results should be further explored in future research, particularly by investigating the underlying reasons for antidepressant discontinuation using more specific methods to better capture women's decision-making processes and clinical profiles.

Our study has several limitations. First, the impact on the offspring could not be estimated. Efforts to conduct this analysis will be made in future research. Second, estimating adherence through dispensation has the drawback of assuming that women who collected their medication took it (this may not reflect true medication usage). Third, our study did not examine concomitant medications such as anxiolytics, unlike other investigations [32]. This is itself a noteworthy point, considering that most women in our cohort had a diagnosis of anxiety. Finally, the differences between algorithms amongst databases to detect pregnancies complicate their comparability.

The strengths in our study include the following. The use of a verified database [24], ensuring the reliability of our data. The inclusion of many participants boosts the statistical power and permits more precise and generalisable results. We focused on describing precisely the sociodemographic characteristics of patients, allowing us to profile in detail our cohort. We estimated prescription, dispensation rates and primary adherence (dispensation by prescription rate) by trimesters. Furthermore, we estimated persistence and the medication reintroduction rate to understand properly the behaviour of prescribers and women in our cohort. No previous studies with similar characteristics have been conducted in this specific population, and to our knowledge, none has been performed in Spain.

Previous European studies have noted the need to identify barriers in healthcare services and prescribing behaviour to improve treatment. Risks of stopping treatment and exploring other options such as psychological interventions should be studied in rigorous trials [53]. The difference between prescriptions and dispensations found in our study is concerning, and it underscores the role of the quality of interactions with healthcare professionals in managing decisional

conflict and supporting informed decision making in the context of perinatal mental health [55]. In this regard, our study highlights the use of large databases to record patient and prescriber behaviour, which could help regulatory authorities implement better prescription practices based on post-authorisation safety studies. The absence of clinical practice guidelines for peripartum depression in most European countries and the inconsistencies in recommendations can lead to disparities in managing peripartum depression [56]. Considering that untreated maternal depression during pregnancy can lead to emotional development disorders in the newborn [2], this factor is of particular interest.

5 Conclusions

We highlight the difference between the percentage of prescriptions issued by physicians and the actual dispensation of antidepressant medications at pharmacies, which is worrying because maternal depression and poor adherence may increase the risk of relapse. This difference underscores the need to advocate for a primary care system that adequately addresses the psychological needs of patients, as well as the provision of sufficient resources—both in terms of economic resources and time in consultations—for primary care physicians and psychiatrists to provide appropriate care and follow-up to patients. This emphasises the importance of healthcare providers to offer clear evidence-based information to facilitate shared decision making and to develop personalised treatment plans for women in the perinatal period who are considering the use of antidepressants during pregnancy.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01576-z>.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona.

Declarations

Funding This study received funding from the 8th call for SIDIAP grants, 2018–19, expedient number 4R18/188, and from the Health Department of the Generalitat de Catalunya, in the call corresponding to 2021 for the granting of funding of the Strategic Plan for Research and Innovation in Health (PERIS) 2021–24, modality Research Projects in Primary Care, expedient number SLT21/21/000068.

Conflict of interest Lucía Bellas, Lina Camacho-Arteaga, María Giner-Soriano, Albert-Prats-Urbe, Ainhoa Gómez-Lumbreras, Cristina Aguilera, and Antonia Agustín have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

Ethics approval The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of IDIAPJGol, ID number 22/102-P, 27 April, 2022. This is a database research study that has been conducted according to

the guidelines of the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil 2013), Good Research Practice principles and guidelines, and the Real Decreto 957/2020 (3 November, 2020) which regulates observational studies of medicines for human use.

Consent to participate The need for consent was waived by the Research Ethics Committee of IDIAPJGol as it is deemed unnecessary according to European legislation (Regulation [EU] 2016/679).

Consent for publication Not applicable.

Availability of data and material A technical Appendix is provided in the ESM.

Code availability The statistical code is available at the GitHub repository: https://github.com/luciabellas/IDIAP_AD.git.

Author contributions All authors contributed to the study design. LB and AP: data analysis. LB: creation of tables and figures. LB: wrote the draft of the manuscript. LC, MGS, AA, AG, CV, CA, AP: supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version. All authors read and approved the final version. Original protocol of the study [57].

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Bałkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol*. 2017;88(1):36–42. <https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0007>.
3. ACOG Committee on Obstetric Practice. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: use of psychiatric medications during pregnancy and lactation (ACOG Practice Bulletin No. 92). *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):1001–20.
4. ACOG Committee on Clinical Practice. Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. *Obstet Gynecol*. 2023;141(6):1262–88. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005202>.
5. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403–13. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.03.002>.
6. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiat*. 2013;70(5):490–8. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.87>.
7. COST Action Riseup-PPD. New guidelines for peripartum depression with Riseup-PPD. 2023. Available from: <https://www.cost.eu/riseup-guidelines-peripartum-depression/>. Accessed 18 June 2025.
8. Desauvay P, Eude LG, Dreyfus M, Alexandre C, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Benefits and risks of antidepressant drugs during pregnancy: a systematic review of meta-analyses. *Paediatr Drugs*. 2023;25(3):247–65. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00561-2>.
9. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, Bobo WV, Mitchell AA, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects. *JAMA Psychiat*. 2020;77(12):1246–55. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2453>.
10. El Marroun H, White T, Verhulst FC, et al. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23:973–92.
11. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population-based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015;350: h1798. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1798>.
12. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA064378>.
13. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(3):159–70. <https://doi.org/10.1002/bdra.20645>.
14. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):557–66. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081170>.
15. Yonkers KA, Blackwell KA, Glover J, et al. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:369–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153731>.
16. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat*. 2016;73(8):826–37. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0934>.
17. Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(5):344–9. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000086>.
18. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:979–85. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06508>.
19. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy and in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499–507. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.499>.
20. Adhikari K, Patten SB, Lee S, Metcalfe A. Adherence to and persistence with antidepressant medication during pregnancy: does it differ by the class of antidepressant medication prescribed? *Can J Psychiatry*. 2019;64(3):199–208. <https://doi.org/10.1177/0706743718802809>.

21. Bosman J, Ter Horst PG, Smit JP, Dijkstra JR, Beekhuis HR, Slingersland RJ, et al. Adherence of antidepressants during pregnancy: MEMS compared with three other methods. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(2):61–9. <https://doi.org/10.1177/2045125313511486>.
22. Wu J, Davis-Ajami ML. Antidepressant treatment persistence in low-income, insured pregnant women. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(6):631–7. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.6.631>.
23. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, et al. Data resource profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51:e324–36. <https://doi.org/10.1093/ije/dyao068>.
24. SIDIAP. Information system for research in primary care. 2022. Available from: <http://www.sidiap.org/index.php/en>. Accessed 18 June 2025.
25. World Health Organization (WHO). ICD-10 version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Accessed 18 June 2025.
26. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2022. 2022. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. Accessed 18 June 2025.
27. Lestón Vázquez M, Vilaplana-Carnerero C, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdu O, Marsal JR, Vedia Urgell C, et al. Drug exposure during pregnancy in primary care: an algorithm and observational study from SIDIAP database, Catalonia, Spain. *BMJ Open*. 2023;13(8): e071335. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071335>.
28. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. Construction of an index of deprivation from census data in large Spanish cities (MEDEA Project). *Gac Sanit*. 2008;22:179–87.
29. Burn E, Raventos B, Català M. IncidencePrevalence: estimate incidence and prevalence using the OMOP common data model. R package version 0.7.4. 2024. Available from: <https://darwin-eu.github.io/IncidencePrevalence/>. Accessed 18 June 2025.
30. Raventós B, Català M, Du M, Guo Y, Black A, Inberg G, et al. IncidencePrevalence: an R package to calculate population-level incidence rates and prevalence using the OMOP common data model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(1): e5717. <https://doi.org/10.1002/pds.5717>.
31. Therneau T. A package for survival analysis in R. R package version 3.7-0. 2024. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Accessed 18 June 2025.
32. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Bénard-Larivière A, Montastruc JL, Pariente A, Damase-Michel C. Antidepressants during pregnancy: a French drug utilisation study in EFEMERIS cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(7):841–9. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0906-2>.
33. Navarro P, García-Esteve L, Ascaso C, Aguado J, Gelabert E, Martín-Santos R. Non-psychotic psychiatric disorders after childbirth: prevalence and comorbidity in a community sample. *J Affect Disord*. 2008;109(1–2):171–6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.007>.
34. Departament de Salut. Protocol de seguiment de l'embaràs. 2018. Available from: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio/embaras-part-puerperi/protocol-seguiment-embaras/>. Accessed 18 June 2025.
35. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication-based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017;356: j603. <https://doi.org/10.1136/bmj.j603>.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Sertralina Pensa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 2023. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68355/68355_ft.pdf. Accessed 18 June 2025.
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Escitalopram Qualigen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 2023. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72554/72554_ft.pdf. Accessed 18 June 2025.
38. Howard LM, Molyneux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61276-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61276-9).
39. Departament de Salut de Catalunya. Indicadors perinatal Catalunya: informe complet 2022. Informe No. 32. Scientia Salut. 2022;32.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline NG222: depression in adults: treatment and management. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>. Accessed 18 June 2025.
41. Consorcio de Salud Mental. Clinical practice guideline for the management of depression in adults [in Spanish]. 2014. Available from: <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCManejoDepresionAdulto.pdf>. Accessed 18 June 2025.
42. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
43. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen FM, Gerds T, Budtz-Jørgensen E. Comparative responses to 17 different antidepressants in major depressive disorder: results from a 2-year long-term nation-wide population-based study emulating a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2024;149(5):378–88. <https://doi.org/10.1111/acps.13673>.
44. Vlenterie R, van Gelder MMHJ, Anderson HR, Andersson L, et al. Associations between maternal depression, antidepressant use during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: an individual participant data meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;138(4):633–46. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004538>.
45. US Food and Drug Administration. FDA advising of risk of birth defects with Paxil. 2005. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108527.html>. Accessed 18 June 2025.
46. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e63034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063034>.
47. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2025;2015(18):139–46. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0505-6>. [Accessed 18 Jun].
48. REPROTOX. 2023. Available from: <https://reprotox.org/login>. Accessed 18 June 2025.
49. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e309–20.
50. Molenaar NM, Lambregtse-van den Berg MP, Bonsel GJ. Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(1):71–9. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-0951-5>.
51. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk:

- comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health*. 2019;22(3):383–90. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0905-3>.
52. Trinh NTH, Nordeng HME, Bandoli G, Palmsten K, Eberhard-Gran M, Lupattelli A. Antidepressant fill and dose trajectories in pregnant women with depression and/or anxiety: a Norwegian registry linkage study. *Clin Epidemiol*. 2022;14:1439–51. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S379370>.
 53. Molenaar NM, Brouwer ME, Kamperman AM, Burger H, Williams AD, Hoogendijk WJG, et al. Recurrence of depression in the perinatal period: clinical features and associated vulnerability markers in an observational cohort. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212964>.
 54. Trinh NTH, Munk-Olsen T, Wray NR, Bergink V, Nordeng HME, Lupattelli A, et al. Timing of antidepressant discontinuation during pregnancy and postpartum psychiatric outcomes in Denmark and Norway. *JAMA Psychiat*. 2023;80(5):441–50. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0041>.
 55. Tauqeer F, Moen A, Myhr K, et al. Assessing decisional conflict and challenges in decision-making among perinatal women using or considering using antidepressants during pregnancy: a mixed-methods study. *Arch Womens Ment Health*. 2023;26:669–83. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01341-0>.
 56. Motrico E, Moreno-Peral P, Uriko K, Hancheva C, Brekalo M, Ajaz E, et al. Clinical practice guidelines with recommendations for peripartum depression: a European systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(4):325–39. <https://doi.org/10.1111/acps.13478>.
 57. European Medicines Agency (EMA). Uso de fármacos en mujeres embarazadas y lactantes. Consecuencias en la salud de estas mujeres y en la de su descendencia (EU PAS número EUPAS47450). 2022. Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3222/administrative-details>. Accessed 18 June 2025.

Authors and Affiliations

Lucía Bellas^{1,2,3}  · Lina Camacho-Arteaga^{1,2,3}  · Maria Giner-Soriano^{4,5}  · Albert-Prats-Urbe⁶  ·
Ainhoa Gómez-Lumbreras⁷  · Cristina Aguilera²  · Antonia Agusti^{1,2,3} 

✉ Lina Camacho-Arteaga
linafernanda.camacho@uab.cat

¹ Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

³ Clinical Pharmacology Research Group, Vall Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain

⁴ Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁵ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

⁶ Pharmacology and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

⁷ College of Pharmacy, The University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

Tercer estudio: **Estudio de uso de benzodiacepinas durante el embarazo.**

Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

Uso de benzodiacepinas durante el embarazo

El número total de embarazos en la cohorte fue de 99.605 (correspondientes a 79.564 mujeres), de las cuales el 11,6% (IC 95%: 11,4, 11,8) recibieron una prescripción de benzodiacepinas (11.587 embarazos).

Características sociodemográficas:

La edad mediana de las mujeres que recibieron una prescripción de benzodiacepinas durante el embarazo fue de 33,76 años (RIQ: 29,54, 37,45). En cuanto a las características socioeconómicas, la mayoría de los episodios de exposición pertenecían al cuartil de mayor privación en el índice socioeconómico MEDEA: U5 (18,9%, IC 95%: 18,2, 19,6).

Antecedentes patológicos:

El antecedente patológico más frecuentemente identificado fue la ansiedad (el 100% de las pacientes con una prescripción de benzodiacepinas contaban con dicho diagnóstico). La variable correspondiente al hábito tabáquico contaba con un gran número de datos faltantes (11.280, un 99,0% de la cohorte). De las pocas pacientes que contaban con la variable, la mayor parte eran fumadoras ☐ (42), un 0,3% (0,2, 0,5%). En cuanto al hábito alcohólico, la mayoría de las mujeres fueron clasificadas como abstemias (71,4%, IC 95%: 70,6, 72,2).

Tabla 1: Características sociodemográficas de las gestantes a las que se prescribieron benzodiazepinas

<u>Condiciones de salud</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>IC 95%</u>
Trastorno de ansiedad	11.578	100%	100, 100 %
Dependencia a la nicotina	4.880	42,1%	41,2 - 43,0%
Trastorno depresivo mayor	4.003	34,5%	33,7- 35,4%
Prurito	3.072	26,5%	25,7 - 27,3%
Obesidad	2.932	25,3%	24,5 - 26,1%
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	2.538	21,9%	21,1 - 22,6%
<u>Hábito alcohólico</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>IC 95%</u>
No bebedora	8.124	71,4%	70,6 - 72,2%
Hábito de bajo riesgo	2.144	18,8%	18,1 - 19,6%
Hábito de alto riesgo	124	1,1%	0,9 - 1,2%
Missing values	975		
<u>MEDEA</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>IC 95%</u>
Estatus socioeconómico alto	949	8,2%	7,7 - 8,7%

Estatus socioeconómico moderado	1.462	12,6%	12,0- 13,2%
Estatus socioeconómico medio	1.606	13,9%	13,2 - 14,5%
Estatus socioeconómico bajo	1.881	16,2%	15,6 – 16,9%
Deprivación máxima de recursos	2.187	18,9%	18,2 –19,6%
Missing values	3.502		
<u>Tipo de población</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>IC 95%</u>
Áreas urbanas	9.210	79,5%	78,8 – 80,2%
Áreas rurales	2.187	20,3%	19,6 – 21,1%

Resultados del embarazo:

La mediana de duración de los embarazos expuestos a benzodiacepinas fue de 38,3 semanas (RIQ: 17,2, 40). Entre las mujeres que recibieron prescripciones de benzodiacepinas durante el embarazo, hubo 6.727 casos de partos vaginales, representando el 58,1% de los casos expuestos (IC 95%: 57,2- 58,9), 2.998 casos de abortos –incluyendo interrupciones voluntarias del embarazo y abortos espontáneos –(25,8%, IC 95%: 25,0-26,6) y 1.782 casos de cesáreas (15,4%, IC 95%: 14,7-16,3). Se registraron sólo 62 casos de prematuridad, 15 de muerte fetal, 9 de embarazos ectópicos y 4 de mola hidatiforme, cada uno representando menos del 0,5%.

Exposición a benzodiacepinas

Del total de mujeres que recibieron una prescripción de benzodiacepinas (11.587, un 11,6% de la cohorte inicial), considerando la dispensación, al menos 4.480 (5,0%, IC 95%: 4,9 - 5,1) recogieron su medicación en la farmacia. Esto representa una adherencia primaria global (es decir, una ratio prescripción/dispensación) del 38,7%.

De todos los embarazos de la cohorte, 6.580 recibieron una prescripción conjunta de benzodiacepinas y antidepresivos, de los cuales 3.960 retiraron la medicación (representando una adherencia primaria a la medicación conjunta del 60,2%).

Exposición general

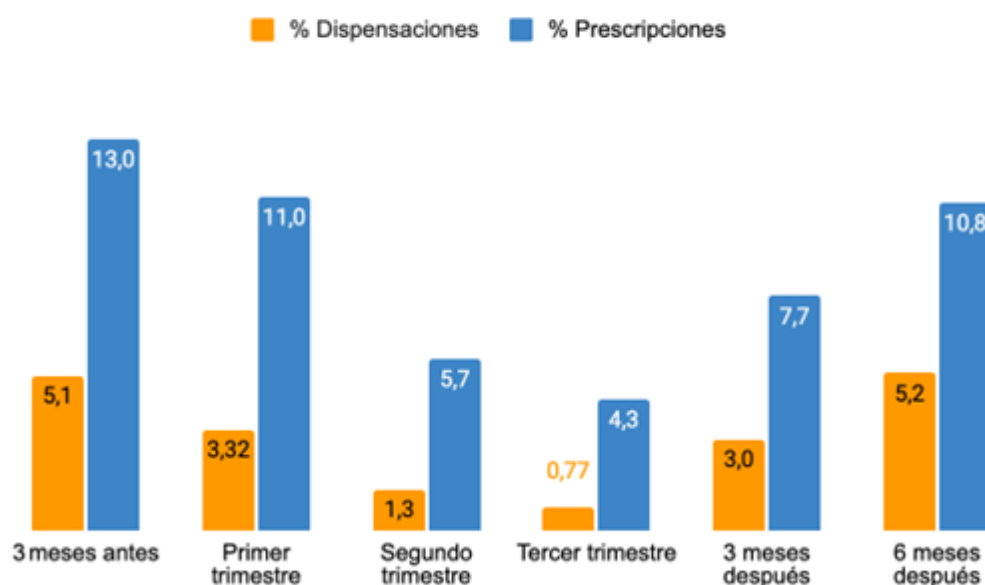
- **Prescripción general:** El principio activo de las benzodiacepinas más prescrito fue el diazepam (38,9%, IC 95%: 38,1- 39,8%). En la siguiente tabla se resumen las benzodiacepinas más prescritas durante el embarazo. Se muestran aquellas con porcentajes superiores al 1%.

Tabla 2: Benzodiacepinas prescritas con mayor frecuencia					
ATC	Principio activo	N	%	IC 95%	
N05BA01	Diazepam	4.963	38,9	38,1	39,8
N05BA06	Lorazepam	3.582	28,1	27,3	28,9
N05BA12	Alprazolam	3.304	25,9	25,1	26,7
N05BA05	Clorazepam	391	3,1	2,8	3,4
N05CF02	Zolpidem	365	2,8	2,5	3,1
N05BA08	Bromazepam	299	2,3	2,1	2,6

- **Prevalencia por trimestre:** La prevalencia de prescripciones y dispensación disminuye a medida que avanza el embarazo, pasando del 5,1% (IC 95%: 5,0-

5,2%) en los tres meses previos al embarazo, al 3,3% (IC 95%: 3,2-3,4%) en el primer trimestre. Continúa descendiendo al 1,3% (IC 95%: 1,2-1,4%) en el segundo trimestre y al 0,8% (IC 95%: 0,7-0,8%) en el tercer trimestre. Sin embargo, en los tres meses posteriores al embarazo, se observa un repunte, aumentando al 3,0% (IC 95%: 2,9-3,1%). La adherencia primaria (tasa de dispensación por prescripción) en usuarias prevalentes disminuye del 30,0% en el primer trimestre al 17,8% en el tercero, aumentando nuevamente tras el embarazo. Las prescripciones siguen una tendencia similar.

Figura 1: Prevalencia de prescripciones y dispensaciones de benzodiacepinas por trimestre



Discusión

Los estudios farmacoepidemiológicos realizados con bases de datos poblacionales son fundamentales para obtener información sobre los fármacos prescritos y dispensados durante el embarazo. Además, permiten extraer conclusiones sobre la efectividad de diversas políticas de salud aplicadas en una comunidad, así como proponer medidas de mejora en ámbitos concretos.

El algoritmo de detección de embarazos desarrollado en la base de datos de SIDIAP¹⁵, permite un estudio exhaustivo de la exposición a fármacos durante el embarazo en la población catalana a partir de registros electrónicos de salud, lo cual nos brinda la oportunidad no solamente de conocer en detalle las características específicas de dicha región, sino también de extrapolar sus resultados al resto de la población española y hacer comparaciones si se llevasen a cabo estudios similares en otras regiones.

La presente tesis doctoral y los estudios realizados suponen los primeros de este tipo llevados a cabo con datos pertenecientes a esta población de embarazadas a día de hoy (de los que tengamos conocimiento). Por tanto, suponen un punto de partida para realizar estudios con metodologías cada vez más precisas y resultados más representativos.

Estudio 1: Estudio de Real World Data de las prescripciones de valproato durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

Los resultados de este primer estudio describen la exposición al valproato durante el embarazo, así como las características de las mujeres expuestas. Evaluamos la prescripción de valproato en una cohorte de mujeres embarazadas en Cataluña, dividiendo los embarazos por trimestres. De los 99.605 embarazos identificados (en 76.459 mujeres), al menos 302 episodios de embarazo estuvieron expuestos al valproato (276 mujeres en total). También evaluamos el impacto de las medidas de minimización de riesgos (RMM) recomendadas por la EMA.

En este estudio, en lo que se refiere a los problemas de salud de las gestantes, destaca que la epilepsia fue el problema más frecuente asociado con la prescripción de valproato, seguido de la ansiedad. También es notable que el 37,1% de los episodios de embarazo presentaron como diagnóstico asociado la "dependencia a la nicotina" en el año previo al inicio del embarazo, lo cual podría afectar tanto la salud de las gestantes como del recién nacido. Con respecto a los hábitos de tabaquismo de la cohorte, había un gran número de datos faltantes. De los pocos datos registrados, la mayoría de las mujeres no eran fumadoras (9,6%). Por otro lado, la mayoría de los episodios expuestos pertenecieron a los quintiles más desfavorecidos según el índice socioeconómico MEDEA — U4 y U5 (46 casos, 15,2%).

En lo que respecta a los resultados del embarazo, entre las expuestas al valproato durante el embarazo, se registraron 164 casos de partos vaginales, lo que representa el 54,4% de los casos expuestos (IC del 95%: 48,7%-59,9%), 89 casos de abortos (incluyendo aquellos clasificados como "abortos" y los clasificados como "interrupción voluntaria"), lo que representa el 29,5% (IC del 95%: 24,3%-34,6%) y 49 casos de parto por cesárea (16,2%, IC del 95%: 12,1%-20,4%). No se reportaron casos de prematuridad, muerte fetal, embarazo ectópico o mola hidatiforme. En comparación con investigaciones similares en otros países, los problemas de salud identificados se asemejan a los observados en otras naciones europeas como Francia y el Reino Unido³⁷, con una notable prevalencia de epilepsia y trastornos de ansiedad. Por el contrario, en Estados Unidos, las mujeres embarazadas expuestas a medicación

antiepiléptica presentaron una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos, seguidos de epilepsia y diagnósticos de dolor⁶³. También es importante destacar que la migraña no aparece entre las comorbilidades asociadas al compararla con otros estudios⁶⁴, pero esto podría deberse a que no es una indicación del valproato en España. A pesar de lo expuesto, se debe tener en cuenta la cantidad considerable de datos faltantes sobre los problemas de salud, así como el hecho de que los diagnósticos no estén asociados como indicaciones para cada una de las prescripciones, lo que hace que estos resultados deban ser evaluados con cautela. De hecho, en algunos estudios, se asume directamente que la indicación de valproato era la epilepsia⁶⁴, sin profundizar en otros posibles diagnósticos asociados. Este hecho podría hacer que potenciales indicaciones para las que se podría estar prescribiendo el valproato, no se detecten, en detrimento del adecuado seguimiento de las pacientes y de la posibilidad de implementar medidas de farmacovigilancia que apoyen una prescripción más segura.

En un estudio danés, en el que se evaluó el contacto tras el nacimiento en embarazos expuestos a medicación antiepiléptica, se evidenció que los niños expuestos prenatalmente tuvieron sólo un número ligeramente mayor de contactos con el médico/a de APS en comparación con los niños no expuestos. Los resultados generales fueron similares para los niños nacidos de madres con y sin epilepsia. Las madres con diagnóstico de trastorno bipolar (otra indicación del valproato) podrían ser más propensas a preocuparse en comparación con otras madres y, por lo tanto, podrían contactar al médico de APS con mayor frecuencia, aunque, en este caso, debería considerarse la posibilidad de que existiese un sesgo de confusión por indicación⁶⁵. Este hecho pone de manifiesto la importancia del seguimiento y apoyo, tanto por parte de los especialistas tratantes de las madres como por parte del médico de APS en la detección precoz de posibles trastornos del neurodesarrollo en los infantes nacidos de aquellos embarazos que hayan sido expuestos a valproato.

Este primer estudio muestra una disminución en la prevalencia y la incidencia acumulada de prescripciones de valproato a medida que avanza el embarazo. Es destacable el aumento posterior de prescripciones tras el parto, a pesar de que el

medicamento se excreta en la leche materna⁶⁶. En el momento de realizar el presente estudio, no se contaba con datos de lactancia materna, pero la información correspondiente a los seis meses posteriores al parto podría ser considerada de interés, bajo la premisa de ser ampliada en siguientes investigaciones. La incidencia acumulada por trimestre no se ha analizado en ningún otro estudio registrado. El aumento de casos incidentes (ocho casos) durante el tercer trimestre del embarazo es llamativo. Este incremento podría asociarse con la reintroducción del medicamento en pacientes que no han respondido bien a tratamientos alternativos, con el aumento de prescripciones tras la finalización del embarazo o incluso debido al aumento de crisis epilépticas en el tercer trimestre⁶⁷. Además, podría deberse a la idea errónea de que el riesgo de malformaciones se relaciona únicamente con la exposición en el primer trimestre, ignorando el riesgo potencial asociado con los trastornos del neurodesarrollo.

La prevalencia global, la prevalencia por trimestres y los patrones de prescripción coinciden con los hallazgos de investigaciones realizadas en otros países, especialmente aquellos correspondientes a bases de datos italianas^{37,68}. Por ejemplo, en un análisis de 10 años sobre embarazos con prescripciones de valproato en regiones italianas como Toscana y Emilia-Romagna, se registraron 172 casos en Emilia-Romagna y 490 casos en Toscana. En comparación, 353 embarazos en el Reino Unido estuvieron expuestos al valproato³⁷. Las similitudes y diferencias respecto a otros países podrían estar relacionadas tanto con las características sociodemográficas como con las peculiaridades de los algoritmos de detección de embarazos en las distintas bases de datos. Cada región en el estudio mencionado anteriormente³⁷ empleaba un sistema de registros electrónicos de salud diferente y un algoritmo distinto para identificar episodios de embarazo, lo que podría ser una limitación. En este mismo estudio llevado a cabo en diferentes regiones europeas, en lo que se refiere a los patrones de uso, al evaluar la prevalencia de todos los medicamentos antiepilépticos globalmente, se observa una clara disminución del uso durante el embarazo por trimestre en todos los países evaluados³⁷. Por ejemplo, el

uso disminuye de 5,9‰ en el primer trimestre de embarazo a aproximadamente 2‰ en el tercer trimestre, siendo el valproato el 28,6% de esas prescripciones.

En estimadores como la prevalencia global de prescripciones de valproato, nuestro análisis difiere de los resultados obtenidos en estudios llevados a cabo en otros contextos socioculturales, como Dinamarca ⁶⁹. Nuestros resultados indican una prevalencia significativamente más alta en comparación también con estudios que se centran en dispensaciones o reembolsos en lugar de prescripciones ⁷⁰.

En esta dirección, cabe destacar también aquellos estudios llevados a cabo con dispensaciones⁷¹, que se centran en la exposición en un momento concreto del embarazo (considerado “período de riesgo”) para detectar diagnósticos concretos en los recién nacidos, como la espina bífida. En este caso, cuando la definición de exposición se acota exclusivamente al primer trimestre, las diferencias de prevalencia también son marcadas: Un 2,9‰ de exposición calculada en nuestro estudio en el primer trimestre, en contraste con el 0,5‰ en el publicado por Haug et al ⁷¹. Para esta tesis doctoral, como se ha mencionado anteriormente, no se podía acceder a diagnósticos concretos de los recién nacidos. Sin embargo, profundizar en el impacto de las exposiciones en un momento concreto del embarazo, podría abordarse en futuras investigaciones.

En nuestro estudio también se observa que las medidas impuestas por el PRAC de la EMA en 2014³³ tuvieron un impacto significativo. Estas medidas habían estipulado que el valproato no debía usarse en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas a menos que los tratamientos alternativos sean ineficaces o no se toleren. Además, el valproato está contraindicado para la profilaxis de migrañas en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos. Estas directrices fueron actualizadas en 2018³⁴ para incluir un Programa de Prevención del Embarazo. Sin embargo, el impacto de estas últimas medidas no pudo evaluarse en nuestro estudio debido a la falta de tiempo observacional suficiente.

No obstante, los datos de nuestro estudio demuestran un cambio notorio en la prevalencia de prescripciones de valproato durante el embarazo después de 2014. Estos hallazgos son similares a los de otros estudios que han evaluado prescripciones

en mujeres en edad fértil^{9,37,62}. También son consistentes con los resultados de otros estudios^{68,69,72} en lo que respecta al incremento concurrente del uso de medicamentos antiepilépticos alternativos, como levetiracetam y lamotrigina.

Cabe mencionar que el empleo de diferentes métodos en los estudios realizados a partir de distintas bases de datos para estimar el impacto de las medidas hace difícil su comparabilidad, dado que algunos estudios estiman la reducción de la prevalencia de valproato relativa a otros antiepilépticos⁷², sin calcular, como en nuestro caso, la reducción de la prevalencia mensual. Por tanto, dicha variación del cálculo estadístico del uso de valproato durante el embarazo junto con los diversos métodos empleados para detectar episodios de embarazo en las bases de datos poblacionales, hacen compleja la analogía entre resultados.

Dado que la base de datos actual carece de un vínculo madre-hijo, no fue posible analizar el impacto del valproato en la descendencia durante el embarazo, como se ha hecho en algunos estudios previos. A pesar de esta limitación, se pudo analizar los desenlaces del embarazo, revelando un predominio de partos vaginales, seguidos de abortos (espontáneos e inducidos). Este aspecto distingue a nuestra investigación de otros estudios de bases de datos de cohortes, dado que la mayor parte de estudios centrados en el impacto de las medidas, no capturan esta información.

Estudio 2: Estudio de Real World Data del uso de antidepresivos durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

El segundo estudio describe la exposición a antidepresivos durante el embarazo y las características de los embarazos expuestos. Evaluamos la prescripción y dispensación de antidepresivos en una cohorte de mujeres embarazadas en Cataluña.

De un total de 99,605 embarazos identificados en 76,459 mujeres, al 14,9% de los casos (IC 95%: 14,6–15,1) le fue prescrito un antidepresivo (14.815 embarazos). Considerando la dispensación, al menos 5.805 de los embarazos totales (5,8%, IC 95%: 5,2–6,4) retiraron la medicación en la farmacia. Este hecho representa una adherencia primaria del 39,2%.

La mayoría de las mujeres de la cohorte expuesta, padecían ansiedad y la mayoría de los embarazos, terminaron en un parto vaginal. Al compararlo con otras investigaciones, las características sociodemográficas de las gestantes en términos de edad, hábitos tóxicos y contexto socioeconómico muestran ciertas similitudes. La distribución de la prescripción de antidepresivos parece bastante homogénea entre todos los cuartiles socioeconómicos de nuestra cohorte. A pesar de ello, la mayoría de los episodios expuestos pertenecen al cuartil más desfavorecido según el índice socioeconómico MEDEA. Algunas investigaciones^{73,74} identifican un bajo nivel socioeconómico como un factor de riesgo para desarrollar depresión perinatal, entre otros tipos de trastornos psiquiátricos. También se ha asociado el bajo nivel socioeconómico a la toma de más de un medicamento psicotrópico y a la hospitalización por enfermedad mental⁷⁵.

Sin embargo, cabe destacar que las mujeres correspondientes a los cuartiles socioeconómicos más acomodados podrían recibir atención médica en entornos privados, lo que complica el rastreo de su progreso. De hecho, en un metaanálisis que explora si los determinantes sociales se asocian con el consumo prenatal de

medicamentos antidepresivos, entre los distintos determinantes sociales analizados, los niveles educativos más altos parecen tener la asociación más fuerte con mayores tasas de consumo prenatal de antidepresivos⁷⁶. Esta discrepancia entre estudios podría abordarse en futuras investigaciones.

Además, la gravedad de la enfermedad, la educación y la alfabetización en salud podrían interactuar entre sí e influir aún más en las interacciones que las mujeres embarazadas puedan tener con el personal sanitario con el que se relacionan. El capital social, entendido como la capacidad de obtener recursos o información a través de conexiones personales, también podría ser clave para explorar los mecanismos subyacentes de desarrollo de depresión, ya que esto impacta positivamente en la salud de las personas con bajo nivel socioeconómico⁷⁶.

Finalmente, cabe destacar que dado que la base de datos con la que se llevó a cabo el estudio carece de un vínculo madre-hijo, no fue posible analizar el impacto de los antidepresivos en la descendencia durante el embarazo, como se ha llevado a cabo en investigaciones previas⁷⁴. Generalmente, los estudios que miden el impacto en la descendencia se centran en un antidepresivo en concreto ⁷⁷ o en el desarrollo concreto de una patología en el recién nacido.

En un estudio llevado a cabo en España con la base de datos de BIFAP⁷⁸, se evidenció una asociación entre la exposición prenatal a antidepresivos y ansiolíticos y el aborto espontáneo. Sin embargo, las definiciones de embarazo, pacientes continuadoras y pacientes discontinuadoras difieren mucho de las definiciones de nuestro estudio, lo cual dificulta su comparabilidad. Todo ello se suma al hecho de que en la base de datos de SIDIAP, el diagnóstico de aborto incluye de forma conjunta abortos espontáneos e inducidos. En futuros estudios, en caso de solventar las limitaciones previamente mencionadas, sería interesante abordar esta cuestión también en nuestra base de datos. En nuestro caso, logramos describir los resultados del embarazo, revelando un predominio de partos vaginales, aunque en un porcentaje inferior al de los indicadores de salud perinatal de las autoridades locales⁷⁹, seguido

de abortos (espontáneos e inducidos) y 62 casos de prematuridad. Cabe destacar que esta última información se extrajo del código CIE-10 o de las semanas de gestación, con muchos resultados imputados en función de la duración de un embarazo normal, por lo que los resultados se deben interpretar con cautela.

Nuestra investigación muestra una disminución en la prevalencia de uso general de antidepresivos a medida que avanza el embarazo, con reintroducción de la medicación tras el mismo. El tipo de antidepresivos más prescrito fueron los ISRS y la sustancia activa más frecuentemente prescrita a nivel global fue la paroxetina. Sin embargo, la sertralina mostró un aumento en la prevalencia mensual de prescripción en los últimos años del período de observación, primero de forma gradual y luego, hacia el final del período de seguimiento, de manera más pronunciada. La mayoría de las mujeres tuvieron una única prescripción de un antidepresivo.

Comparando nuestros resultados con los de otros estudios, la exposición a antidepresivos durante el embarazo parece ser mucho más alta que en otras regiones europeas. Por ejemplo, en Francia, se estimó que la dispensación de antidepresivos durante el embarazo fue del 1,8%, casi cuatro puntos por debajo de la estimación de nuestra cohorte⁷⁴. En comparación con los países nórdicos, en un estudio danés que abarca desde el año 1997 al año 2010, se encontró un aumento en la prevalencia de exposición a antidepresivos durante el período de estudio, pasando del 0,2 % al 3,2 % en el último año. Los autores hipotetizan que una posible razón para este incremento durante esos 13 años es la ampliación de las indicaciones terapéuticas de los antidepresivos para incluir los trastornos de ansiedad, el síndrome premenstrual, el trastorno de estrés postraumático, la profilaxis de la migraña, el dolor y los trastornos de la conducta alimentaria ⁸⁰. Nuestro periodo de estudio comienza en 2011, por lo que sería interesante poder comparar nuestros datos con una serie temporal similar en dicho país. Apuntamos también que el aumento de la exposición podría no solamente deberse a los factores expresados previamente, sino también a una mejoría de la calidad de los registros electrónicos de salud a lo largo de los años.

Por otra parte, el uso de antidepresivos reportado en nuestro estudio está en línea con las tasas de ansiedad y depresión estimadas en estudios previos en nuestra región: En Cataluña, la prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad posparto es del 18%⁸¹. La ansiedad también ha sido una de las condiciones de salud más frecuentemente asociadas al uso de estos medicamentos en otros estudios^{82,83}, lo cual se alinea con los resultados de nuestro estudio.

El tipo de antidepresivos más prescrito fueron los ISRS. Según las guías NICE⁸⁴, que también informan las recomendaciones españolas⁸⁵, los ISRS se recomiendan generalmente tanto para la depresión leve como para la grave en la población general debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad, sin especificar ningún ISRS en particular como tratamiento de primera línea. Nuestros resultados se alinean con los del estudio danés⁸⁰, en el que el aumento de prescripciones en el periodo de tiempo estudiado fue principalmente debido a ISRS. Otros estudios recientes sugieren que, si bien algunos antidepresivos muestran tasas ligeramente más altas de eficacia y adherencia, no se han encontrado diferencias significativas entre los ISRS en términos de efectividad para tratar el trastorno depresivo mayor^{86,87}. Sin embargo, durante el embarazo, algunos ISRS se han asociado con partos prematuros y bajas puntuaciones de Apgar -índice que evalúa la condición del recién nacido al nacer⁸⁸.

La sustancia activa más frecuentemente prescrita a nivel global en nuestro estudio fue la paroxetina. Esto contrasta con los resultados de otros estudios también llevados a cabo en embarazadas⁸⁰, en los que citalopram fue el principio activo más prescrito. Este hecho es especialmente relevante considerando que se han reportado casos en los que embarazos expuestos a la paroxetina durante el primer trimestre tienen un riesgo 1,5 a 2 veces mayor de malformaciones cardíacas y malformaciones generales⁸⁹. Además, en 2005, la FDA emitió una advertencia sobre el riesgo potencial de malformaciones cardíacas en bebés de mujeres embarazadas expuestas a paroxetina durante el primer trimestre⁹⁰.

En nuestro estudio, la sertralina mostró un aumento en la prevalencia mensual de prescripción en los últimos años del período de observación. Hasta donde sabemos, no existen estudios comparativos respecto a otros antidepresivos que demuestren que la sertralina sea más segura durante el embarazo. Sin embargo, debido a su perfil favorable tanto en general como durante la lactancia, múltiples guías recomiendan su uso durante el embarazo⁹¹. Este hecho, junto con los datos desfavorables sobre el riesgo asociado con la paroxetina y la fluoxetina⁹², podría haber llevado a los médicos a recetar sertralina con mayor frecuencia en los últimos años. En cuanto a las múltiples prescripciones, la mayoría de las mujeres en nuestra cohorte recibieron la prescripción de un solo tipo de antidepresivo, en línea con las recomendaciones de los expertos^{41,47} y otros resultados hallados en estudios previos⁸⁰.

Nuestra investigación muestra una disminución en la prevalencia de prescripciones y dispensaciones subsecuentes (así como de la adherencia primaria) de antidepresivos a medida que avanzan los trimestres del embarazo, seguida de una reintroducción de la medicación tras el embarazo no despreciable. En un análisis intermedio de nuestro estudio, se analizó también la incidencia de prescripciones y dispensaciones por trimestres, que seguía la misma tendencia de descenso y reintroducción posterior.

Los patrones de prescripción de antidepresivos por grupo de clase y por trimestres se asemejan mucho a los hallazgos de otros estudios⁹³. Estos hallazgos incluyen la disminución del consumo de medicamentos a medida que avanza el embarazo y la tendencia de prescribir un único antidepresivo^{74,80}. Además, al igual que en otros estudios⁸⁰, la mayor reducción en la exposición a antidepresivos coincide con el período de confirmación del embarazo (1-3 meses después de la concepción).

Destaca especialmente la diferencia entre el porcentaje de prescripciones emitidas por los médicos y la dispensación real de medicamentos antidepresivos en las farmacias. Este problema es particularmente preocupante debido a los factores que contribuyen a la adherencia al tratamiento antidepresivo. Dicha adherencia, durante

el embarazo, varía significativamente. Esto puede afectar la gestión efectiva de la depresión materna y aumentar el riesgo de recaídas⁹⁴.

Como se ha mencionado anteriormente, existen diversos factores que influyen en la adherencia^{58,59} y, por tanto, las mujeres en periodo perinatal con depresión experimentan un conflicto decisional significativo respecto al uso de antidepresivos, mostrando una preferencia por intervenciones basadas en psicoterapia y ejercicio⁹⁵. De esta forma, para mejorar la atención de la depresión perinatal, se necesita más investigación sobre enfoques de tratamiento especializados, así como el desarrollo de herramientas de apoyo para la toma de decisiones que ayuden tanto a las pacientes como a los médicos a tomar decisiones informadas⁹⁵.

Por otro lado, es de interés el aumento de prevalencia en la prescripción y dispensación tras la finalización del embarazo, a pesar de que la mayoría de los antidepresivos se excretan en la leche materna⁹⁶. En el momento de realizar la presente tesis doctoral, no se disponía de datos sobre la lactancia materna, como se ha mencionado anteriormente.

En nuestra cohorte, durante el período posparto, el 29,2% de las mujeres reiniciaron el tratamiento con antidepresivos en los tres meses posteriores a la finalización del embarazo, después de haberlo suspendido durante el mismo. Sin embargo, no se pudo identificar la causa de dicha suspensión. En estudios realizados en la anterior década⁸¹, la tasa de reintroducción es similar, aunque el periodo de observación para la reintroducción se prolongó hasta el año tras la finalización del embarazo en dicho estudio. Otro análisis reciente muestra que el 17,6% de las mujeres que suspendieron los ISRS durante el embarazo los reiniciaron en el posparto⁹³. Por otra parte, cabe destacar que algunos estudios recientes basados en datos de Dinamarca y Noruega, mostraron una menor probabilidad de iniciar psicofármacos y de tener emergencias psiquiátricas posparto en aquellas mujeres que suspendieron su medicación antidepresiva durante el embarazo (ya sea en etapas tempranas o finales del embarazo) frente a las que la continuaron⁹⁷. Los autores justifican estos resultados

teorizando que las mujeres que suspenden los antidepresivos al inicio o al final del embarazo después de un uso a corto plazo pueden tener trastornos subyacentes menos graves y habrían podido dejar de tomar sus medicamentos con éxito. Por otro lado, aquellas que siguieron con su medicación, podrían haber tenido episodios más graves⁹⁷. Por todo ello, resulta de particular interés profundizar, en futuras investigaciones, sobre los motivos para la suspensión del tratamiento, así como el estudio de la patología materna asociada a la adherencia o ausencia de ella.

En el análisis de persistencia con antidepresivos, ésta se definió como la ausencia de interrupción (discontinuación) del tratamiento en mujeres que inicialmente les había sido dispensada la medicación. La discontinuación de antidepresivos se definió, por otro lado, como la falta de dispensación de los medicamentos prescritos en o durante los dos meses posteriores al último día de suministro de los mismos.

Dicha persistencia, que se calculó en usuarias incidentes y prevalentes de antidepresivos, mostró altas tasas de discontinuación de los mismos durante el embarazo. Específicamente, las usuarias incidentes presentan curvas de persistencia más estables a lo largo del tiempo y una mayor persistencia en la semana 40. Además, existe una alta tasa de reintroducción de los medicamentos.

En el caso de las mujeres embarazadas, los estudios sobre persistencia son escasos, pero algunos muestran que muchas mujeres suspenden su antidepresivo una vez se confirma el embarazo¹¹, lo que podría implicar un mayor riesgo (hasta cinco veces) de recurrencia de la depresión⁹⁴ y de depresión post-parto⁷⁹. La discontinuación de antidepresivos durante el embarazo se ha descrito que es entre el 40 y 50% en estudios previos^{11,59}. Estos estudios sugieren que la tasa de discontinuación es mayor en pacientes que previamente habían recibido el medicamento⁵⁹ y varía según el tipo de antidepresivo prescrito, siendo mayor en los ISRS y los IRSN¹¹, probablemente porque también son los más comúnmente prescritos. En nuestro estudio, evaluamos esta hipótesis mencionada en investigaciones previas a través del cálculo de persistencia. La diferencia en las curvas de Kaplan-Meier mostró que la persistencia

fue mayor en las mujeres definidas como incidentes. Este patrón constituye un campo que debe abordarse mediante estudios observacionales, complementados con investigación cualitativa.

La persistencia con antidepresivos durante el embarazo parece haber sido mayor en otros estudios que en el nuestro^{11,59}. Sin embargo, la comparabilidad con estos estudios está limitada por diversos factores. Entre estos se hallan los criterios de inclusión: ambos estudios^{11,59} solo incluyeron a mujeres con un diagnóstico previo de depresión. Además, las definiciones de discontinuación durante el embarazo varían entre estudios (15 días y 1 mes), y el número total de pacientes en la cohorte es más limitado que en nuestro estudio. En otro estudio que sí tomó dos meses como definición para la discontinuación⁸⁰, no se comparó la persistencia entre pacientes incidentes y prevalentes, sino que se analizaron de manera global. La discontinuación en este estudio⁸⁰ rondó el 50%. Otras investigaciones recientes realizadas en Europa también han informado, mediante modelado de trayectorias longitudinales, patrones distintos de dispensación y dosificación de antidepresivos en el período alrededor del embarazo⁹⁷.

Por otro lado, como se ha mencionado anteriormente, resulta de especial interés complementar los datos obtenidos a partir de datos observacionales con estudios cualitativos en nuestra base de datos. Existen ejemplos en la literatura⁹⁸ que resaltan que el 67,8% de las embarazadas y el 69,6% de las mujeres en periodo postnatal, informaron un nivel moderado-alto de conflicto decisional respecto a la toma de medicación. Una relación médico-paciente insatisfactoria se asoció con una mayor probabilidad de experimentar un conflicto decisional moderado-alto durante el embarazo⁹⁸. Además, el embarazo se ha asociado en otros estudios⁹⁹ con una reducción en la utilización de servicios de salud mental en aquellas pacientes que padecen depresión o ansiedad, independientemente de si se mantenía o no el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo. Se observó un aumento de la utilización de estos servicios en el año posparto, especialmente en aquellas mujeres que interrumpieron el tratamiento⁹⁹.

Por todo ello, en el manejo de la enfermedad mental perinatal, la calidad de la interacción con los profesionales de la salud desempeña un papel crucial en la gestión del conflicto decisional y en el apoyo a la toma de decisiones informadas. Este hecho resalta la necesidad de que los profesionales de la salud proporcionen información clara y basada en la evidencia para facilitar la toma de decisiones compartidas y personalizar el tratamiento en las mujeres que en el período perinatal estén considerando el uso de antidepresivos durante el embarazo⁹⁸.

Estudio 3: TFM - Estudio de Real World Data del uso de benzodiacepinas durante el embarazo – un estudio de cohortes en Cataluña.

El último estudio de esta tesis doctoral, corresponde al Trabajo de Fin de Máster de Bioestadística y Bioinformática, impartido por la Universitat Oberta de Catalunya (UOC) conjuntamente con la Universitat de Barcelona. Por la alta prevalencia de trastornos de salud mental de nuestra población¹⁵, se decidió complementar la información obtenida del estudio del uso de antidepresivos con el estudio de uso de benzodiacepinas.

De un total de 99,605 embarazos identificados en 76,459 mujeres, el 11,6% presentaron una prescripción de benzodiacepinas (11,587 embarazos). Considerando la dispensación, en al menos 4,480 de los casos (5,0%, IC 95%: 4,9 - 5,1), se retiró la medicación en la farmacia. Esto representa una adherencia primaria global (es decir, una ratio prescripción/dispensación) del 38,7%.

La prescripción de benzodiacepinas se alinea con las tasas de ansiedad reportadas en estudios previos en nuestra región: es una de las condiciones de salud mental más comunes durante el embarazo, siendo la ansiedad el tercero de los trastornos psiquiátricos más comunes (afectando a un 13% de las mujeres embarazadas) tras el uso de sustancias en cualquier momento del embarazo (entre ellas la nicotina) y los trastornos por uso de sustancias¹⁰⁰. De hecho, en nuestra población general de embarazadas, según los resultados, un 11,6% de mujeres recibieron una prescripción de benzodiacepinas, de las cuales el 100% contaban con el diagnóstico de ansiedad. En Cataluña, la prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad posparto es del 18 %, como se ha mencionado anteriormente⁷⁴.

En comparación con otras investigaciones, las características sociodemográficas de las gestantes en términos de edad, hábitos tóxicos y contexto socioeconómico muestran ciertas similitudes. La distribución de la prescripción de benzodiacepinas parece más homogénea que respecto a otras medicaciones (como el valproato) entre

todos los niveles socioeconómicos en nuestra cohorte. A pesar de ello, la mayoría de los episodios expuestos pertenecían al cuartil más desfavorecido económicamente. Al igual que en el caso de la depresión, algunas investigaciones identifican el bajo nivel socioeconómico como un factor de riesgo para desarrollar ansiedad perinatal^{101,102}. Además del estatus socioeconómico, en un estudio danés¹⁰², la toma de benzodiazepinas hipnóticas se relaciona con más probabilidades de tener mayor edad, ser fumadoras, estar en su tercer o cuarto parto y tener menor nivel educativo y un IMC más alto en comparación con las mujeres embarazadas no expuestas. En nuestra base de datos, no disponíamos de información relativa al nivel educativo ni al peso, pero los diagnósticos más comúnmente asociados a la toma de benzodiazepinas se alinean con estos resultados.

Por otra parte, analizamos los resultados del embarazo, revelando una predominancia de partos vaginales, aunque en un porcentaje inferior al de los indicadores de salud perinatal de las autoridades locales⁷⁹, seguidos por abortos (espontáneos e inducidos) y 62 casos de prematuridad. Algunos estudios recientes desarrollados con bases de datos^{103,104}, se han focalizado en la evaluación del desarrollo de patologías en la descendencia a raíz de la exposición de las madres. En concreto, el estudio noruego de Sundbakk et al¹⁰³, se centraba en la evaluación benzodiazepinas hipnóticas. Los resultados de dicho estudio indicaron que no se había encontrado ningún efecto del inicio del tratamiento con benzodiazepinas o hipnóticos Z por parte de las madres en el embarazo temprano, medio o tardío sobre el neurodesarrollo de su descendencia. En nuestro caso, al carecer la base de datos de un vínculo madre-hijo y al tener como objetivo describir el uso de benzodiazepinas en nuestra cohorte, no se llevó a cabo un análisis tan específico. Sin embargo, debe valorarse su realización en futuros análisis.

Nuestro estudio muestra a su vez una disminución en la prevalencia de prescripciones y en la dispensación de las benzodiazepinas y sus derivados a medida que avanza el embarazo, con un aumento notable después del final de este (Figura 4). Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios de cohortes retrospectivas¹⁰⁵. Por otro

lado, difieren con los resultados de un metaanálisis⁵⁵, en el que se observó que la prevalencia durante el embarazo fue aproximadamente cuatro veces mayor en comparación con el período posparto. Sin embargo, estos resultados parecen verse afectados por un estudio de gran tamaño incluido en dicho metaanálisis, por lo que pueden no ser representativos.

En el metaanálisis llevado a cabo por Bais et al⁵⁵, la prevalencia del uso de benzodiazepinas más elevada se halló en el tercer trimestre, aunque los autores reportan que quizás sea debido a su empleo durante el parto. En nuestro estudio, la mayor prevalencia de prescripción y dispensación se halló en los periodos fuera del embarazo. Por los efectos esperados del empleo de benzodiazepinas en el tercer trimestre (entre ellos, el síndrome del niño hipotónico), este hecho resulta tranquilizador⁵⁴. Por otro lado, la exposición global hallada para benzodiazepinas en nuestro estudio es mayor que la reportada en dicho metaanálisis, en el que se evidencia una prevalencia global en torno al 1,9%⁵⁵. En otros estudios poblacionales de cohortes retrospectivas¹⁰⁵ llevados a cabo en poblaciones muy diferentes a la nuestra (Taiwan), también existe una marcada diferencia, habiéndose calculado una prevalencia global del 3,9%.

En nuestro estudio es notable también, al igual que en el caso de los antidepresivos, la marcada diferencia entre la tasa de prescripciones y dispensaciones. En otros estudios⁵⁵, se han comparado dichas tasas también con las reportadas por las propias mujeres. Curiosamente, los autores refieren que cuando se emplearon registros de prescripción o dispensación como un indicador del uso de benzodiazepinas, la prevalencia combinada fue menor en comparación con los estudios en los que las mujeres informaban directamente sobre su uso de benzodiazepinas. Los autores justifican esta diferencia por el uso esporádico de medicación obtenida de familiares o amigos, información que los datos de registros no capturan. Además, los registros podrían sobrestimar el uso real debido al incumplimiento del tratamiento. En este punto, no está del todo claro qué método es más fiable para estimar la prevalencia del uso de benzodiazepinas. Dado que las benzodiazepinas y los fármacos

relacionados pueden usarse de manera esporádica y "según necesidad", es posible que el uso autoinformado subestime las tasas de prevalencia⁵⁵. La sustancia activa más frecuentemente prescrita en nuestra cohorte a nivel global fue diazepam, seguido del lorazepam y alprazolam.. Esto concuerda parcialmente con los resultados provenientes del estudio de Bais et al.⁵⁵, en los que el fármaco más utilizado o prescrito fue el lorazepam, seguido del zolpidem. En otros casos ¹⁰⁵, los fármacos más comúnmente prescritos fueron zolpidem y alprazolam. Estas variaciones podrían deberse a las diferencias de las guías de recomendaciones entre países.

En nuestro estudio, de todos los embarazos de la cohorte, 6.580 recibieron una prescripción conjunta de benzodiazepinas y antidepresivos, de los cuales 3.960 retiraron la medicación. La adherencia primaria en la prescripción conjunta es mayor que en la adherencia aislada de antidepresivos o benzodiazepinas, pudiendo indicar mayor gravedad de la sintomatología de las pacientes que recibieron una prescripción conjunta. Esto concuerda con los resultados de otro estudio ¹⁰² en el que los autores hallaron que las mujeres expuestas estaban con mayor frecuencia en tratamiento con fármacos antipsicóticos, ansiolíticos o antidepresivos. A pesar de que sean fármacos que se administran conjuntamente en muchas ocasiones, hay pocos estudios que hayan profundizado en la asociación entre dicho uso concomitante durante el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas. Un ejemplo es el desarrollado por Chuang et al¹⁰⁶, que estudió las asociaciones entre el uso concomitante de antidepresivos y benzodiazepinas durante el primer trimestre y las malformaciones congénitas específicas de órganos en los recién nacidos. Los hallazgos de este estudio sugieren que el uso concomitante de antidepresivos y benzodiazepinas durante el primer trimestre no se asocia con un aumento sustancial del riesgo para la mayoría de los subtipos de malformaciones. Sin embargo, considerando otros posibles efectos adversos del uso simultáneo de ambos medicamentos, es fundamental realizar una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios para la toma de decisiones clínicas¹⁰⁶. Profundizar en este tipo de asociaciones una vez

aumente la información disponible de nuestra cohorte, resulta de especial interés para conocer el comportamiento específico de nuestra población.

Discusión global de la presente tesis doctoral

En el presente estudio, se ha analizado la exposición a fármacos de una cohorte de embarazadas a través de sus prescripciones (en el caso de los 3 grupos terapéuticos) y dispensaciones (en el caso de benzodiacepinas y antidepresivos).

Para todos ellos, se han descrito las características sociodemográficas de las gestantes a las que se les había prescrito el medicamento a estudio, así como los resultados de los embarazos. En los tres casos, la mayor parte de las mujeres pertenecían al cuartil más desfavorecido socioeconómicamente. A este efecto, se añade que no disponemos de los datos de las mujeres asistidas en centros privados, por lo que podríamos estar subestimando las prescripciones de estos estratos de la sociedad. La mayor parte de los partos fueron vaginales en los tres casos de los grupos de medicamentos evaluados.

Por otra parte, las decisiones tomadas para reflejar la exposición por grupo terapéutico y por trimestre, fueron llevadas a cabo en relación con las principales indicaciones de los fármacos estudiados: en el caso del valproato, la epilepsia (66), en el caso de los antidepresivos y benzodiacepinas, la depresión y la ansiedad respectivamente⁵¹. El tipo de análisis que se llevó a cabo en cada estudio particular, se decidieron siguiendo criterios epidemiológicos: en el caso del valproato, el análisis de series interrumpidas y en el caso de los antidepresivos, el estudio de persistencia. Cabe destacar que cada tipo de análisis atiende a la necesidad de responder a cuestiones epidemiológicas que no habían sido estudiadas previamente en nuestra población.

En los tres estudios, las prescripciones disminuyeron claramente durante el periodo de embarazo, volviendo a aumentar tras el mismo. En el caso de las benzodiacepinas y los antidepresivos, las dispensaciones siguieron la misma tendencia.

En cuanto al estudio del valproato, se estudió incidencia y prevalencia de las prescripciones únicamente, dado que, en este caso, se asume que es una medicación

cuya falta de adherencia produce consecuencias físicamente graves en la madre y a su vez, interesa conocer el comportamiento del facultativo prescriptor.

Dichas prescripciones se estudiaron desde los tres meses antes del embarazo, hasta los seis meses después, para incluir el periodo de lactancia, ya que el valproato se encuentra contraindicado por ser excretado en la leche materna. En el caso de la presente tesis doctoral, no se disponía de datos específicos de lactancia, por lo que no podemos asegurar cuántas de las mujeres que realmente reiniciaron la medicación se encontraban lactando. Sin embargo, los datos obtenidos pueden servir como aproximación inicial para entender el comportamiento de nuestra población. Dicha aproximación debería y podrá realizarse gracias a la ampliación de los datos disponibles en futuros estudios.

Se estudió también, a través de las prescripciones, el impacto de las RMM de la EMA de 2014³³. Este abordaje se había seguido ya en estudios previos^{9,37} y, haber estudiado nuestra población siguiendo una metodología similar, brinda una mayor oportunidad para hacer comparaciones.

Por otra parte, en los estudios de antidepresivos y benzodiacepinas, se incluyó el análisis de dispensaciones asociadas a dichas prescripciones, evidenciándose una caída marcada de la prevalencia de tanto prescripciones como dispensaciones durante el periodo del embarazo, con posterior aumento en el postparto. En el caso de los antidepresivos, la incidencia seguía la misma tendencia.

Para los antidepresivos, el estudio abarcó desde los tres meses de antes, hasta los 3 meses después del embarazo, ya que los antidepresivos, a pesar de que muchos se excretan en la leche materna¹⁰⁷, el paso es bajo y no todos están contraindicados durante la lactancia¹⁰⁸. Sin embargo, sí lo están la mayor parte de las benzodiacepinas, y, por este motivo, se decidió ampliar el periodo de estudio a los seis meses posteriores. A pesar de ello, debe valorarse siempre el beneficio-riesgo

de llevar a cabo un determinado tratamiento en el caso de las mujeres lactantes¹⁰⁹,
110.

Cabe remarcar que el estudio conjunto de prescripciones y dispensaciones, permite también comprender la diferencia del comportamiento del prescriptor y la paciente respecto a una medicación concreta. Esto nos permite proponer nuevas líneas de investigación cualitativa en esta dirección, dada la marcada diferencia hallada en nuestros análisis.

En nuestro estudio, pudimos complementar la información del estudio de adherencia con un estudio de persistencia en el tiempo. Estudiamos también las diferencias de persistencia entre pacientes prevalentes e incidentes. Este hecho nos permite comparar nuestros resultados con otros estudios, y a su vez, cuestionar el conocimiento de las mujeres sobre su propia salud y el uso de los medicamentos con el que cuentan las pacientes para llevar a cabo decisiones informadas.

En definitiva, en la presente tesis doctoral se ha intentado reflejar la situación actual del uso de fármacos durante el embarazo en Catalunya, centrándonos en aquellos que incumben la salud mental, por la importante prevalencia de sus trastornos y focalizando también nuestra atención en aquellos que han desencadenado importantes medidas de Salud Pública, como el valproato. Se han empleado diferentes metodologías que nos han permitido comparar nuestros resultados con estudios en la misma línea y que nos muestran hallazgos extrapolables al resto del Estado español.

Aplicabilidad en la práctica clínica e investigación.

En lo que respecta a la aplicabilidad clínica de nuestros resultados, éstos ponen de manifiesto la necesidad de identificar barreras en los servicios de salud para optimizar el tratamiento de las mujeres gestantes, como se había subrayado en estudios europeos previos¹¹¹.

En el caso de los estudios de benzodiacepinas y antidepresivos, como se ha remarcado previamente, la diferencia entre prescripciones y dispensaciones es notoria. Esta diferencia podría abordarse en estudios cualitativos, que permitieran conocer los motivos que se encuentran detrás de dichas diferencias. A partir de ellos, podrían implementarse estrategias comunitarias para tratar de paliar y mejorar los posibles efectos de estas diferencias y estudiar sus motivos. Como se ha subrayado en otros estudios, el papel de la calidad de las interacciones con los profesionales de la salud en la gestión del conflicto decisional y en el apoyo a la toma de decisiones informadas en el contexto perinatal⁹⁸.

Por otra parte, en lo que se refiere a la aplicabilidad en investigación, nuestros hallazgos resaltan la utilidad de las grandes bases de datos para comprender tanto el comportamiento de los pacientes como de los prescriptores, lo que permite a las autoridades regulatorias implementar medidas para prácticas de prescripción más conscientes y centradas en el paciente.

En el estudio del valproato, por ejemplo, nos hemos centrado en cómo las RMMs de la EMA afectan a una población local, pero estos estudios también podrían dirigirse a evaluar el efecto de políticas locales para conocer el efecto de sus intervenciones. A su vez, conocer el estado epidemiológico actual de nuestra población, permite sentar las bases para profundizar en otro tipo de estudios e intervenciones. En el caso de la salud mental, estudiar los riesgos de parar el tratamiento y de iniciar intervenciones psicológicas, resulta de especial interés.

Finalmente, nuestros resultados podrían tenerse en cuenta para desarrollar guías clínicas que permitieran adecuar el tratamiento a las necesidades de las gestantes, mejorando de esta forma su atención periparto.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta varias limitaciones directamente relacionadas con el empleo de bases de datos de registros electrónicos de salud:

En primer lugar, los problemas de salud de las madres (y sus respectivos códigos diagnósticos asociados a la prescripción), que son registrados durante las visitas de rutina a su médico o durante su asistencia a urgencias. Esto hace que esta información deba ser interpretada con cautela, ya que pueden existir inexactitudes en su registro (se recopilan a través de programas informáticos diseñados principalmente para un uso clínico), pero también a la elevada cantidad de datos faltantes en lo que respecta a estas variables. Además, es importante señalar que el presente estudio carece de información sobre los embarazos que son seguidos en hospitales (derivados desde la atención primaria debido a un alto riesgo de complicaciones) o en entornos privados.

El problema de la falta de datos también afecta a otras variables, como el tabaquismo o el estatus socioeconómico. En cuanto a las mismas, éstas podrían ser inexactas debido a errores en la recopilación de datos o a la reticencia de las gestantes a declarar comportamientos como el consumo de tabaco durante el embarazo.

En segundo lugar, no fue posible estimar el impacto en la descendencia, debido a la falta de información proveniente del recién nacido (todavía no se había establecido en noviembre de 2021 la conexión entre las bases de datos de los recién nacidos y las gestantes). Se realizarán esfuerzos para abordar esta problemática en futuros proyectos.

Sin embargo, sí se pudieron estudiar los resultados del embarazo. Dicho estudio no queda exento de nuevas limitaciones, puesto que, en nuestra base de datos, ciertos códigos diagnósticos clasificados como Interrupciones Voluntarias del Embarazo, pueden estar clasificadas erróneamente como abortos espontáneos. El aborto en los registros electrónicos de salud, no se registra de manera consistente, y los diferentes

modelos para su registro, destinados a proteger la privacidad de las mujeres, pueden presentar dificultades. Mejorar el registro de esta variable, podría permitir ampliar estudios en esta línea, profundizando en las posibles causas de aborto.

En tercer lugar, en lo que respecta al estudio de prescripciones de valproato, existen posibles limitaciones, como no haber podido profundizar en el estudio de la dosis y la posología. Además, la exclusión de los datos de facturación introduce la posibilidad de lagunas en la información. Pero a la hora de complementar esta información con datos de dispensación, como se hizo en el caso de benzodiacepinas y antidepresivos, se debe tener en cuenta que estimar la adherencia a través de la dispensación también tiene desventajas: Implica asumir que las mujeres a las que fue dispensada su medicación la tomaron, lo cual podría no reflejar el uso real de los medicamentos. Además, no se pudo calcular la tasa de posesión de medicamentos, ya que la imputación de las fechas de dispensación dificultó la obtención de resultados precisos.

Por último, cabe destacar que las diferencias entre los algoritmos empleados en distintas bases de datos para detectar embarazos y realizar estudios de uso de fármacos, dificulta su comparabilidad.

Fortalezas

Por otro lado, nuestro estudio cuenta con fortalezas significativas: utilizamos una base de datos validada¹³, lo que aumenta la fiabilidad de nuestros datos. La inclusión de un gran número de participantes aumenta el poder estadístico y permite obtener resultados más precisos y generalizables. Además, describimos en profundidad las características sociodemográficas de las pacientes, lo que nos permitió perfilar detalladamente nuestra cohorte.

Cabe destacar que, a nivel global, existen relativamente pocos estudios específicamente enfocados en los patrones de medicación en cohortes de mujeres embarazadas. El presente estudio se centra en una cohorte de mujeres embarazadas en Cataluña y el uso de valproato, antidepresivos y benzodiacepinas. No se habían realizado estudios de características similares previamente en esta población específica y, según nuestro conocimiento, ninguno se ha llevado a cabo en España. Por lo tanto, este estudio arroja luz sobre el uso de estos fármacos en mujeres embarazadas en España y nos permite comparar nuestros hallazgos con los de otros países.

Además, en lo que respecta al estudio del valproato, considerando el impacto de la disminución en sus prescripciones, podemos confirmar la efectividad de las estrategias empleadas por las autoridades locales para adherirse a las RMMs, como las advertencias en los programas de prescripción para médicos¹¹². Estrategias similares podrían implementarse en otras regiones si fuera necesario. Actualmente, se están llevando a cabo esfuerzos para determinar el potencial teratogénico del valproato también en hombres^{113, 114}, por lo que ampliar esta información en lo que respecta a nuestra población, deberá abordarse en futuros estudios.

En cuanto a los estudios de antidepresivos y benzodiacepinas, estimamos la prevalencia de prescripción y dispensación por trimestres, así como la persistencia con antidepresivos. No se han realizado estudios previos con características similares

en esta población específica y, hasta donde sabemos, ninguno en España. Llama especialmente la atención la diferencia entre prescripciones y dispensaciones por trimestre.

Propuestas de mejora

Al margen de las conclusiones extraídas de los análisis, que proporcionan un conocimiento exhaustivo sobre los determinantes de salud de nuestra cohorte y que podrían derivar en la implementación de medidas locales para perfeccionar la prescripción de medicamentos, es relevante comprender la dirección que están tomando los estudios de medicamentos llevados a cabo con bases de datos.

En este contexto, en el ámbito de los estudios farmacoepidemiológicos, también se está profundizando en el conocimiento de los determinantes de salud a partir de la emulación de ensayos clínicos. Por ejemplo, Gilbert et al¹¹⁵ estudiaron de forma retrospectiva la aparición de eventos relacionados con el suicidio en pacientes en población general con trastorno de estrés postraumático, extraídos a raíz de una cohorte de pacientes a los que se administraron benzodiacepinas. Sería interesante realizar comparativas en el desarrollo de patología materna tras la exposición a diferentes medicamentos empleando un abordaje similar en una cohorte de embarazadas. Sin embargo, no se han localizado estudios de este tipo llevados a cabo con poblaciones de embarazadas.

Por otra parte, en el momento actual, se están empleando los registros electrónicos de salud para implementar nuevos modelos de Machine Learning (herramienta que permite a los ordenadores analizar datos médicos, identificar patrones y ayudar en la toma de decisiones clínicas de forma más rápida y precisa), a destacar BEHRT ¹¹⁶. Este modelo es capaz de predecir simultáneamente la probabilidad de 301 condiciones en futuras visitas de un paciente¹¹⁶. En este caso, tampoco se han localizado modelos similares aplicados sobre datos relacionados con embarazo.

Una limitación destacable de estas nuevas metodologías, son los datos disponibles. En general, todo estudio observacional, dificulta el establecimiento de relaciones causales. Además, como se ha mencionado previamente, la poca precisión de los datos existentes e incluso la presencia de datos faltantes dificultará el entrenamiento

de los modelos y hace que las conclusiones extraídas de estudios realizados con registros electrónicos de salud, tengan limitaciones importantes a la hora de extrapolar sus resultados. Sin embargo, se están realizando esfuerzos importantes para homogeneizar los datos disponibles a través de la implementación de diversos CDM (Common Data Model)¹¹⁷, que homogenizan información proveniente de diferentes bases de datos, de cara a obtener resultados más robustos.

De todas maneras, las mejoras en los registros de las variables y diagnósticos a través de la implicación y el entrenamiento del personal clínico para conocer la importancia de lo registrado en los programas de asistencia clínica ¹¹⁸, podría suponer a su vez una ventaja importante.

Conclusiones

1. En el estudio de uso de valproato basado en prescripciones, en al menos 302 embarazos (representando un 3.0‰) embarazos, se prescribió dicho fármaco.
2. Las prescripciones de valproato disminuyen conforme avanza el embarazo, aumentando después del mismo.
3. La comorbilidad más frecuentemente hallada en los embarazos a los que les fue prescrito valproato fue la epilepsia.
4. Después de las medidas de 2014, se redujeron en un 2,7% los casos de prescripciones de valproato mensualmente en nuestra población.
5. Tras dichas medidas, no solamente se redujo el uso del valproato mensualmente, sino que ascendió el uso mensual de medicaciones consideradas más seguras durante el embarazo, como la lamotrigina y el levetiracetam.
6. En un 14,9% de los casos de embarazo de nuestra cohorte, se prescribieron antidepresivos. En el 39,2% de ellos, dicha medicación se dispensó en la farmacia, mostrando una gran diferencia entre prescripciones y dispensaciones.
7. El uso de antidepresivos (medido en prescripciones y dispensaciones) disminuye conforme avanza el embarazo, aumentando después del mismo.
8. El tipo de antidepresivos más prescritos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, mostrando la sertralina un aumento mensual a lo largo del tiempo.
9. En relación con la persistencia entre las mujeres que retiraron al menos una prescripción de antidepresivos, al comparar usuarias prevalentes con incidentes, se encontró que en la semana 40, la persistencia fue del 13,0% y 43,9% respectivamente.
10. En un 11,6% de los casos de embarazo de nuestra cohorte, se prescribieron benzodiacepinas. En el 38,7% de ellos, dicha medicación se dispensó en la

farmacia, mostrando también una gran diferencia entre prescripciones y dispensaciones.

11. El uso de benzodiacepinas (medido en prescripciones y dispensaciones) disminuye conforme avanza el embarazo, aumentando después del mismo.
12. El tipo de benzodiacepina más prescrita fue el diazepam. Entre las cinco más prescritas, solo se encuentra como benzodiacepina hipnótica el zolpidem.
13. Los resultados de nuestro análisis muestran el elevado potencial del algoritmo desarrollado en SIDIAP para llevar a cabo estudios de uso de medicamentos en embarazadas, que no solo reflejan el comportamiento de prescriptor y paciente en nuestra cohorte, sino que permiten hacer extrapolaciones a territorios de características similares.
14. En conclusión, este estudio resalta la necesidad de tomar decisiones cuidadosas y fundamentadas al prescribir medicamentos durante el embarazo, considerando su impacto en los resultados de salud maternos y fetales. Los hallazgos subrayan el papel crucial de los profesionales de la salud y la importancia de un enfoque basado en la evidencia a la hora de llevar a cabo las prescripciones.

Conclusions

1. In the prescription-based study of valproate use, the drug was prescribed in at least 302 pregnancies, representing 3.0‰ of all pregnancies.
2. Valproate prescriptions decrease as the pregnancy progresses, increasing afterwards.
3. The most frequently observed health issue in pregnancies where valproate was prescribed was epilepsy.
4. After the measures taken in 2014, cases of valproate prescriptions in our population were reduced by 2,7% monthly.
5. Following these measures, not only did the monthly use of valproate decrease, but the monthly use of medications considered safer during pregnancy, such as lamotrigine and levetiracetam, increased.
6. In 14.9% of pregnancy cases in our cohort, antidepressants were prescribed. In 39.2% of these cases, the medication was dispensed at the pharmacy, showing a significant difference between prescriptions and dispensations.
7. The use of antidepressants (measured in prescriptions and dispensations) decreases as the pregnancy progresses, increasing afterward.
8. The most prescribed group of antidepressants are selective serotonin reuptake inhibitors, with sertraline showing a monthly increase over time.
9. Regarding persistence among women who filled at least one prescription for antidepressants, comparing prevalent users with incident users, it was found that at week 40, the persistence was 13.0% and 43.9% respectively.
10. In 11.6% of pregnancy cases in our cohort, benzodiazepines were prescribed. In 38.7% of these cases, the medication was dispensed at the pharmacy, also showing a significant difference between prescriptions and dispensations.
11. The use of benzodiazepines (measured in prescriptions and dispensations) decreases as the pregnancy progresses, increasing afterward.
12. The most prescribed benzodiazepine was diazepam. Among the five most prescribed, only zolpidem is found as a hypnotic benzodiazepine.

13. The results of our analysis demonstrate the high potential of the algorithm developed in SIDIAP to conduct studies on medication use in pregnant women, which not only reflect the prescribing and patient behavior in our cohort but also allow for extrapolations to regions with similar characteristics.
14. In conclusion, this study highlights the need for careful and informed decisions when prescribing medications during pregnancy, considering their impact on maternal and fetal health outcomes. The findings underscore the crucial role of healthcare professionals and the importance of an evidence-based approach when making prescriptions.

Bibliografia

1. Kazma JM, Van Den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy HHS Public Access. J Pharmacokinet Pharmacodyn [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 29];47(4):271–85.
2. Europeans Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf. 2005 [cited 2024 Nov 5]. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf
3. Rasmussen-Torvik LJ, Zumpf KB, Betcher HK, Ciolino JD. Interpreting the pharmacoepidemiology literature in obstetrical studies: A guide for clinicians. Vol. 44, Seminars in Perinatology. W.B. Saunders; 2020.
4. McGregor AJ, Hasnain M, Sandberg K, Morrison MF, Berlin M, Trott J. How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. 2016.
5. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011 Aug 15;157(3):175–82.
6. Euromedicat Medication Safety in Pregnancy. Euromedicat. What is Euromedicat? [Internet]. [citado 2024 Oct 29]. Disponible en: <https://www.euromedicat.eu/whatiseuromedicat> [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.euromedicat.eu/home>
7. Medicines Agency E. Annex 2 to the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology Guidance on methods for the evaluation of medicines

- in pregnancy and breastfeeding (2 nd Edition) [Internet]. Available from: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances
8. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul 1;205(1):51.e1-51.e8.
 9. Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, Riera-Arnau J, Gamba M, Alsina E, et al. Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study. *Drug Saf* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Nov 5];46(7):689–702. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01314-3>
 10. Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Sep;27(5):344–9.
 11. Adhikari K, Patten SB, Lee S, Metcalfe A. Adherence to and Persistence with Antidepressant Medication during Pregnancy: Does It Differ by the Class of Antidepressant Medication Prescribed? *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2019 Mar 25;64(3):199–208.
 12. Petersen I, GRE, ESJ, et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*, 72, 979–985. 2011.
 13. SIDIAP. Information system for research in primary care [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 5]. Available from: <http://www.sidiap.org/index.php/en>
 14. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, et al. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022 Dec 13;51(6):e324–36.
 15. Lestón Vázquez M, Vilaplana-Carnerero C, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdu O, Marsal JR, Vedia Urgell C, et al. Drug exposure during pregnancy in primary care: an algorithm and observational study from SIDIAP database, Catalunya, Spain. *BMJ Open*. 2023 Aug 22;13(8).

16. Sanchez Ortiz S, Llorente García A, Astasio P, Huerta C, Cea Soriano L. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155 419 pregnancies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Jan 20;29(1):57–68.
17. Blotière PO, Damase-Michel C, Weill A, Maura G. Dispensing of Potentially Harmful Prescription Drugs in 1.8 Million Pregnant Women in France: A Nationwide Study Based on Two Risk Classification Systems. *Drug Saf.* 2021 Dec 6;44(12):1323–39.
18. ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Sep;31(S2):3–628.
19. WHO. ICD-10 version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2022 [Internet]. [cited 2024 Nov 6]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
21. Baladón L, Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Palao DJ, Fernández A. Gender differences in the impact of mental disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life among non-demented primary care elderly patients. *Quality of Life Research.* 2016 Jun 21;25(6):1461–74.
22. Bekker MHJ, van Mens-Verhulst J. Anxiety Disorders: Sex Differences in Prevalence, Degree, and Background, But Gender-Neutral Treatment. *Gend Med.* 2007 Jan;4:S178–93.
23. Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan 26;111(1):321–31.

24. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019 Feb;393(10172):689–701.
25. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr 29;46(4):470–2.
26. Rubinchik-Stern M, Shmuel M, Bar J, Kovo M, Eyal S. Adverse placental effects of valproic acid: Studies in perfused human placentas. *Epilepsia*. 2018 May 17;59(5):993–1003.
27. Zhang Y yao, Song C geng, Wang X, Jiang Y li, Zhao J jing, Yuan F, et al. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure*. 2020 Jul;79:97–102.
28. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ*. 2023 Sep 8;e074630.
29. Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695–714.
30. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. 2012 Apr;21(3):215–8.
31. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 15;98(2):168–75.
32. El parlamento europeo y el Consejo de la UE. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>
33. European Medicines Agency. Valproate and related substances - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 7]. Available from:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>

34. Europeans Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en.pdf-0
35. Toussi M, Shlaen M, Coste F, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A drug utilisation study in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Mar 23;30(3):292–303.
36. Jödicke A, Prats-Urbe A, EMA catalogue DARWIN-EU, study report C1-002. Drug utilisation of valproate-containing medicinal products in women of childbearing potential. 2023. Available: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/DARWIN_EU_Study_Report_C1-002_V2.1.pdf
37. Hurault-Delarue C, Morris JK, Charlton R, Gini R, Loane M, Pierini A, et al. Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: A study in three European countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Nov 8];28(11):1510–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4897>
38. Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, Bjørk M, Leinonen MK, Nørgaard M, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol*. 2023 Mar 12;93(3):551–62.
39. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2022 Jul 1;79(7):672.
40. Perapoch J, Vidal R, Gómez-Lumbreras A, Hermosilla E, Riera L, Cortés J, et al. Prematurity and ADHD in Childhood: An Observational Register-Based Study in Catalonia. <https://doi.org/10.1177/1087054719864631> [Internet]. 2019 Aug 14 [cited 2024 Nov 8];25(7):933–41. Available from:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054719864631?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed

41. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
42. Bałkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Nov 8];88(1):36–42. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2017.0007/42953
43. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 92: Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Apr;111(4):1001–20.
44. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2017 May 2;210(5):315–23.
45. Falah-Hassani K, Shiri R, Dennis CL. The prevalence of antenatal and postnatal co-morbid anxiety and depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017 Sep 17;47(12):2041–53.
46. Yonkers KA, Gotman N, Smith M V., Forray A, Belanger K, Brunetto WL, et al. Does Antidepressant Use Attenuate the Risk of a Major Depressive Episode in Pregnancy? *Epidemiology*. 2011 Nov;22(6):848–54.
47. COST GUIDELINES. New guidelines for peripartum depression with Riseup-PPD [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 8]. Available from: <https://www.cost.eu/riseup-guidelines-peripartum-depression/>
48. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 8];34(2):244–55. Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2014/04000/pharmacotherapy_for_mood_disorders_in_pregnancy_a.13.aspx

49. Desautay P, Eude LG, Dreyfus M, Alexandre C, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Benefits and Risks of Antidepressant Drugs During Pregnancy: A Systematic Review of Meta-analyses. *Pediatric Drugs*. 2023 May 28;25(3):247–65.
50. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, Bobo WV., Mitchell AA, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry*. 2020 Dec 1;77(12):1246.
51. Hendrick V. *Psychiatric Disorders in Pregnancy and the Postpartum*. Hendrick V, editor. Totowa, NJ: Humana Press; 2006.
52. Kanto JH. Use of Benzodiazepines during Pregnancy, Labour and Lactation, with Particular Reference to Pharmacokinetic Considerations. *Drugs* [Internet]. 1982 Oct 18 [cited 2024 Nov 8];23(5):354–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198223050-00002>
53. Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):948.
54. Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2018 Sep 3;10(3).
55. Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, Hoogendijk WJG, Mulder CL, Luik AI, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 May;269:18–27.
56. El Marroun H, White T, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Oct 27;23(10):973–92.
57. Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, et al. Major Depression and Antidepressant Treatment: Impact on Pregnancy and

- Neonatal Outcomes. *American Journal of Psychiatry*. 2009 May;166(5):557–66.
58. Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Sep;27(5):344–9.
 59. Wu J, Davis-Ajami ML. Antidepressant Treatment Persistence in Low-Income, Insured Pregnant Women. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014 Jun;20(6):631–7.
 60. Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Isabel Pasarín M, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008 May;22(3):179–87.
 61. Raventos B, Català M, Du | Mike, Guo Y, Black A, Inberg G, et al. IncidencePrevalence: An R package to calculate population-level incidence rates and prevalence using the OMOP common data model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;33.
 62. Therneau TM. Survival Analysis [R package survival version 3.8-3]. CRAN: Contributed Packages [Internet]. 2024 Dec 17 [cited 2025 Jan 16]; Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
 63. Bobo W V., Davis RL, Toh S, Li DK, Andrade SE, Cheetham TC, et al. Trends in the Use of Antiepileptic Drugs among Pregnant Women in the US, 2001–2007: A Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Jan 18];26(6):578–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ppe.12004>
 64. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
 65. Würtz AM, Rytter D, Vestergaard CH, et al/Prenatal exposure to antiepileptic drugs and use of primary healthcare during childhood: a population-based

cohort study in Denmark *BMJ Open* 2017;**7**:e012836. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012836

66. AEMPS. Ficha Técnica Valproato [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84516/84516_ft.pdf
67. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jan 20];59(4):427–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912315/>
68. Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville A, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Jan 20];24(11):1144–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272314/>
69. Daugaard CA, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Christensen J. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Intellectual Disability and Delayed Childhood Milestones. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 10;3(11):E2025570.
70. Julia S, Eva B, Graber Sereina M, Marlene R, Marxer Carole A, Stephan R, et al. Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2021 Jan 10 [cited 2025 Jan 20];151(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423241/>
71. Haug U, Kollhorst B, Schink T, Thöne K, Dathe K, Schaefer C, Onken M. Investigating drug safety in pregnancy based on the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD): A proof-of-concept analysis on the association between valproate and spina bifida. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023 Feb;32(2):148-157. doi: 10.1002/pds.5573. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36401747.

72. Scholz K, Köster I, Meyer I, Selke GW, Schubert I. Prescribing of valproate and oral antiepileptics for women of childbearing age and during pregnancy in Germany between 2010 and 2020. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023 Nov;32(11):1306-1314. doi: 10.1002/pds.5670. Epub 2023 Jul 23. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Jan;33(1):e5713. doi: 10.1002/pds.5713. PMID: 37485793.
73. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1775–88.
74. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Bénard-Laribi  re A, Montastruc JL, Pariente A, Damase-Michel C. Antidepressants during pregnancy: a French drug utilisation study in EFEMERIS cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jan 20];269(7):841–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804133/>
75. Hanley GE, Park M, Oberlander TF. Socioeconomic status and psychotropic medicine use during pregnancy: a population-based study in British Columbia, Canada. *Arch Womens MentHealth.* 2020;23(5):689-697. doi: 10.1007/s00737-020-01034-y. Epub 2020 May 15. PMID: 32409987.
76. Marr K, Maguet C, Scarlett H, et al. Social determinants in prenatal antidepressant use and continuation: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2024; 150(5): 253-273. doi:[10.1111/acps.13647](https://doi.org/10.1111/acps.13647)
77. Ankarfeldt MZ, Petersen J, Andersen JT, Li H, Motsko SP, Fast T, Hede SM, Jimenez-Solem E. Exposure to duloxetine during pregnancy and risk of congenital malformations and stillbirth: A nationwide cohort study in Denmark and Sweden. *PLoS Med.* 2021 Nov 22;18(11):e1003851. doi: 10.1371/journal.pmed.1003851. PMID: 34807906; PMCID: PMC8654175.
78. Kitchin   , Huerta C, Llorente-García A, Martínez D, Ortega P, Cea-Soriano L. The role of prenatal exposure to antidepressants, anxiolytic, and hypnotics and its underlying illness on the risk of miscarriage using BIFAP database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Aug;31(8):901-912. doi:

- 10.1002/pds.5488. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35689300; PMCID: PMC9543237.
79. Departament de Salut de Catalunya, 2022. *Indicadors Perinatal Catalunya: Informe complet 2022*. Informe No. 32. Scientia Salut, 32.
80. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. PLoS One. 2013 Apr 25;8(4):e63034. doi: 10.1371/journal.pone.0063034. PMID: 23638179; PMCID: PMC3636192.
81. Protocol de seguiment de l'embaràs. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT) [Internet]. [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio/embaras-part-puerperi/protocol-seguiment-embaras/>
82. Navarro P, García-Esteve L, Ascaso C, Aguado J, Gelabert E, Martín-Santos R. Non-psychotic psychiatric disorders after childbirth: prevalence and comorbidity in a community sample. J Affect Disord [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Jan 21];109(1–2):171–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001842/>
83. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. BMJ [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 20];356. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228380/>
84. NICE guideline [NG222]. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
85. Consorcio de Salud Mental. Guía de práctica clínica para el manejo de la depresión en el adulto [Clinical practice guideline for the management of depression in adults]. [cited 2025 Jan 21]; Available from: <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCManejoDepresionAdulto.pdf>

86. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2018 Apr 7 [cited 2025 Jan 21];391(10128):1357–66. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617328027/fulltext>
87. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen FM, Gerds T, Budtz-Jørgensen E. Comparative responses to 17 different antidepressants in major depressive disorder: Results from a 2-year long-term nation-wide population-based study emulating a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jan 21];149(5):378–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38379028/>
88. Vlenterie, R., van Gelder, M. M. H. J., Anderson, H. R., Andersson, L. et al. 2021. Associations between maternal depression, antidepressant use during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: An individual participant data meta-analysis. *Obstet Gynecol.*, 138(4), pp.633-646. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004538>
89. Yonkers KA, Blackwell KA, Glover J, Forray A. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 21];10:369–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313569/>
90. Judith G. Hall OM. Paroxetine and Birth Defects: The FDA Issues an Advisory. *NEJM Journal Watch* [Internet]. 2006 Feb 8 [cited 2025 Jan 21];2006. Available from: <https://www.jwatch.org/JP200602080000010/2006/02/08/paroxetine-and-birth-defects-fda-issues-advisory>
91. Pinheiro, E., Bogen, D. L., Hoxha, D., Ciolino, J. D., & Wisner, K. L., 2015. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch. Womens Ment. Health*, 18, 139–146. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0505-6>. [PMID: 25791504]
92. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal

adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jan 21];74(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656856/>

93. Molenaar, N.M., Lambregtse-van den Berg, M.P., Bonsel, G.J., 2020. Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. *Arch. Womens Ment. Health*, 23(1), 71–79. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-0951-5>. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Cohen, L.S., Altshuler, L.L., Harlow, B.L., et al., 2006. Relapse of major depression during pregnancy and in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*, 295(5), 499–507.
95. Battle, C. L., Salisbury, A. L., Schofield, C. A., & Ortiz-Hernandez, S. (2013). Perinatal antidepressant use: understanding women's preferences and concerns. *J Psychiatr Pract*, 19(6), 443-453. doi: 10.1097/01.pra.0000438183.74359.46. PMID: 24241498; PMCID: PMC427717
96. Schoretsanitis, G., Augustin, M., Saßmannshausen, H., Franz, C., Gründer, G., & Paulzen, M., 2019. Antidepressants in breast milk: Comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health*, 22(3), 383-390. doi:10.1007/s00737-018-0905-3. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30116895.
97. Trinh, N. T. H., Munk-Olsen, T., Wray, N. R., Bergink, V., Nordeng, H. M. E., Lupattelli, A., & Liu, X. (2023). Timing of antidepressant discontinuation during pregnancy and postpartum psychiatric outcomes in Denmark and Norway. *JAMA Psychiatry*, 80(5), 441-450. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.0041. PMID: 36884236; PMCID: PMC9996461.
98. Tauqeer, F., Moen, A., Myhr, K. et al. Assessing decisional conflict and challenges in decision-making among perinatal women using or considering using antidepressants during pregnancy—a mixed-methods study. *Arch*

Womens Ment Health **26**, 669–683 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01341-0>

99. Nhung T.H. Trinh, Hedvig M.E. Nordeng, Gretchen Bandoli, Malin Eberhard-Gran, Angela Lupattelli, Antidepressant and mental health care utilization in pregnant women with depression and/or anxiety: An interrupted time-series analysis, *Journal of Affective Disorders*, Volume 308, 2022, Pages 458-465, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.101>.
100. Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric Disorders in Pregnant and Postpartum Women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):805–815. doi:10.1001/archpsyc.65.7.805
101. Verbeek T, Bockting CLH, Beijers C, Meijer JL, van Pampus MG, Burger H. Low socioeconomic status increases effects of negative life events on antenatal anxiety and depression. *Women Birth*. 2019 Feb;32(1):e138-e143. doi: 10.1016/j.wombi.2018.05.005. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29887508
102. Askaa, Bjarke, Jimenez-Solem, Espen, Enghusen Poulsen, Henrik, Traerup Andersen, Jon, Maternal Characteristics of Women Exposed to Hypnotic Benzodiazepine Receptor Agonist during Pregnancy, *Obstetrics and Gynecology International*, 2014, 945621, 5 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/945621>
103. Sundbakk LM, Wood M, Gran JM, Nordeng H. Prenatal exposure to benzodiazepine and z-hypnotics and fifth-grade scholastic skills-emulating target trials using data from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2025 Jan 8;194(1):73-84. doi: 10.1093/aje/kwae159. PMID: 38944758; PMCID: PMC11735967.
104. Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, Hubbard R, Smeeth L, Tata LJ. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One*. 2014 Jun 25;9(6):e100996. doi: 10.1371/journal.pone.0100996. PMID: 24963627; PMCID: PMC4071000.

105. Lin YH, Chen MH, Chang YC, Chen L, Hsiung CA, Wu SI. Prevalence of exposure to benzodiazepines among pregnant women in Taiwan: A nationwide longitudinal study. *J Sleep Res.* 2022 Dec;31(6):e13678. doi: 10.1111/jsr.13678. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35775446; PMCID: PMC9788177.
106. Chuang HM, Meng LC, Lin CW, Chen WW, Chen YY, Shang CY, Chen LK, Hsiao FY. Concomitant use of antidepressants and benzodiazepines during pregnancy and associated risk of congenital malformations: a population-based cohort study in Taiwan. *Lancet Psychiatry.* 2024 Aug;11(8):601-610. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00176-7. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38968942.
107. AEMPS. Ficha Técnica Paroxetina [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66932/FT_66932.html#4.6
108. AEMPS. Ficha Técnica Citalopram [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70369/FichaTecnica_70369.html#4.6
109. AEMPS. Ficha Técnica Diazepam [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70369/FichaTecnica_70369.html#4.6
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51208/FT_51208.html#4.6
110. AEMPS. Ficha Técnica Lorazepam[Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68477/FichaTecnica_68477.html#4.6
111. Molenaar NM, Brouwer ME, Kamperman AM, Burger H, Williams AD, Hoogendijk WJG, et al. Recurrence of depression in the perinatal period: clinical features and associated vulnerability markers in an observational cohort. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212964>
112. Instituto de Salud de Cataluña. Prescripción farmacéutica segura. Generalitat de Catalunya. 2024. Available: <https://seguretatdelspace>

ients.gencat.cat/ca/detalls/article/Prescripcio_farmaceutica_segura_
PREFASEG

113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. 2024. Available: <https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varonespara-evitar-el-posible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-ensus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/?lang=ca> 40
114. Wise J. Valproate: Men planning a family should seek advice in light of neurodevelopmental disorders risk in children, says regulator. BMJ 2024;384:q122.
115. Gilbert M, Dinh La A, Romulo Delapaz N, Kenneth Hor W, Fan P, Qi X, Guo X, Ying J, Wang L. An Emulation of Randomized Trials of Adminstrating Benzodiazepines in PTSD Patients for Outcomes of Suicide-Related Events. J Clin Med. 2020 Oct 29;9(11):3492. doi: 10.3390/jcm9113492. PMID: 331380206; PMCID: PMC7694098
116. Li Y, Rao S, Solares JRA, Hassaine A, Ramakrishnan R, Canoy D, Zhu Y, Rahimi K, Salimi-Khorshidi G. BEHRT: Transformer for Electronic Health Records. Sci Rep. 2020 Apr 28;10(1):7155. doi: 10.1038/s41598-020-62922-y. PMID: 32346050; PMCID: PMC7189231.
117. Ahmadi N, Zoch M, Kelbert P, Noll R, Schaaf J, Wolfien M, Sedlmayr M. Methods Used in the Development of Common Data Models for Health Data: Scoping Review. JMIR Med Inform. 2023 Aug 3;11:e45116. doi: 10.2196/45116. PMID: 37535410; PMCID: PMC10436118.
118. Servei Català de la Salut. *eCAP: Estació Clínica d'Atenció Primària* [Internet]. Generalitat de Catalunya; [citado el 22 de enero de 2025]. Disponible en: https://ecap.ics.gencat.cat/VisitesIServeis/programacio_visites/Index.aspx

Anexos

Anexo Artículo 1

Supplementary Material

Table 1S: ICD10 –Diagnosis

<u>ICD-10 Codes</u>	<u>Health issues</u>
G40.909	Epilepsy, not specified
F41.9	Unspecified anxiety disorder
F17.200	Nicotine dependance: unspecified, uncomplicated
E66.9	Obesity
L29.2	Pruritus
F32.9	Major Depressive Disorder, Single Episode, Unspecified
J40	Chronic obstructive pulmonary disease

Table 2S: Medea Index. Deprivation index (based on five indicators related to work, education, housing conditions) calculated at the census tract level and available for urban areas (MEDEA=1 least deprived; MEDEA=5 Most deprived)

<u>Quintiles</u>	<u>Assigned Status</u>
<u>U1</u>	High Socioeconomic Status
<u>U2</u>	Moderate Socioeconomic Status
<u>U3</u>	Average Socioeconomic Status
<u>U4</u>	Low Socioeconomic Status
<u>U5</u>	Extreme Socioeconomic Deprivation

TABLE 3S: PREVALENCE OF VPA PRESCRIPTIONS (‰) BY PREGNANCY INTERVAL

<u>Maternal interval</u>	N	D	‰	CI (95%)
3 months before			3.13‰	2.80-3.51‰
First trimester	284	96980	2.92‰	2.60-3.28‰

Second trimester			1.96‰	1.76-2.29‰
Third trimester	130	76980	1.69‰	1.42-2.00‰
3 months after			2.25‰	1.96-2.57‰
6 months after	235	9185	2.55‰	2.25,2.90‰

N (NUMERATOR): EPISODES OF PREGNANCY BY INTERVAL REQUIRING PRESCRIPTION

D (DENOMINATOR): PREGNANCY EPISODES BY INTERVAL

3 MONTHS BEFORE: DATE OF PREGNANCY START - 3 MONTHS

3 MONTHS AFTER: DATE OF PREGNANCY END + 3 MONTHS

6 MONTHS AFTER: DATE OF PREGNANCY END + 6 MONTHS

TABLE 4S: CUMULATIVE INCIDENCE OF VPA PRESCRIPTIONS (‰) BY PREGNANCY INTERVAL

<u>Maternal interval</u>	N	D	‰	IC (95%)
3 months before			0.80	0.63, 1.00
First trimester	60	96880	0.61	0.47, 0.79
Second trimester			0.31	0.20, 0.46
Third trimester	33	76828	0.42	0.29, 0.60
3 months after			0.83	0.66, 1.00
6 months after	121	91748	1.31	1.09, 1.57

N (NUMERATOR): EPISODES OF PREGNANCY BY INTERVAL REQUIRING PRESCRIPTION (1 YEAR WASHOUT)

D (DENOMINATOR): PREGNANCY EPISODES BY INTERVAL (1 YEAR WASHOUT)

3 MONTHS BEFORE: DATE OF PREGNANCY START - 3 MONTHS

3 MONTHS AFTER: DATE OF PREGNANCY END + 3 MONTHS

6 MONTHS AFTER: DATE OF PREGNANCY END + 6 MONTHS

Tabla 5S: Monthly Prevalence of VPA prescriptions.

Month	Number of prescriptions during pregnancy	Total population	Prevalence	CI 95% (lower)	CI 95% (upper)
January / 2012	15	9928	0.0009	0.0009	0.0024
February 2012	17	9806	0.0010	0.0010	0.0027
March / 2012	18	9730	0.0011	0.0011	0.0029
April / 2012	19	9568	0.0014	0.0012	0.0030

May /2012	22	9540	0.0013	0.0015	0.0034
June /2012	19	9372	0.0020	0.0012	0.0031
July /2012	17	9281	0.0018	0.0011	0.0029
August /2012	18	9095	0.0019	0.0012	0.0031
September /2012	18	8929	0.0020	0.0012	0.0031
October /2012	19	8894	0.0021	0.0013	0.0033
November /2012	18	8716	0.0020	0.0013	0.0032
December /2012	17	8771	0.0019	0.0012	0.0031
January /2013	18	8828	0.0020	0.0012	0.0032
February /2013	18	8811	0.0020	0.0012	0.0032
March /2013	18	8822	0.0020	0.0012	0.0032
April /2013	20	8816	0.0022	0.0014	0.0035
May /2013	17	8811	0.0019	0.0012	0.0030
June /2013	16	8904	0.0017	0.0011	0.0029
July/2013	13	8973	0.0014	0.0008	0.0024
August/2013	13	8874	0.0014	0.0008	0.0025
September /2013	15	8826	0.0016	0.0010	0.0028
October/2013	18	8766	0.0020	0.0012	0.0032
November /2013	14	8622	0.0016	0.0009	0.0027
December/2013	16	8713	0.0018	0.0011	0.0029
January/2014	16	8690	0.0018	0.0011	0.0029
February /2014	24	8617	0.0027	0.0018	0.0041
March/2014	22	8728	0.0025	0.0016	0.0038
April /2014	21	8612	0.0024	0.0015	0.0037
May /2014	20	8618	0.0023	0.0015	0.0035
June /2014	19	8565	0.0022	0.0014	0.0034
July /2014	20	8561	0.0023	0.0015	0.0036
August /2014	19	8458	0.0022	0.0014	0.0035
September/2014	22	8478	0.0025	0.0017	0.0039
October /2014	22	8319	0.0026	0.0017	0.0040
November /2014	22	8232	0.0026	0.0017	0.0040
December /2014	20	8362	0.0023	0.0015	0.0036
January /2015	17	8396	0.0020	0.0012	0.0032
February /2015	19	8292	0.0022	0.0014	0.0035
March/2015	18	8366	0.0021	0.0013	0.0033
April /2015	16	8310	0.0019	0.0011	0.0031
May/2015	17	8267	0.0020	0.0012	0.0032
June /2015	16	8163	0.0019	0.0012	0.0031
July /2015	14	8069	0.0017	0.0010	0.0029
August /2015	16	8010	0.0019	0.0012	0.0032
September/2015	20	8001	0.0024	0.0016	0.0038

October /2015	16	7951	0.0020	0.0012	0.0032
November/2015	15	7942	0.0018	0.0011	0.0031
December /2015	16	7998	0.0020	0.0012	0.0032
January /2016	15	7938	0.0018	0.0011	0.0031
February /2016	18	7887	0.0022	0.0014	0.0036
March/2016	20	7878	0.0025	0.0016	0.0039
April /2016	16	7843	0.0020	0.0012	0.0033
May /2016	14	7874	0.0017	0.0010	0.0029
June/2016	15	7827	0.0019	0.0011	0.0031
July /2016	15	7695	0.0019	0.0011	0.0032
August /2016	9	7621	0.0011	0.0006	0.0022
September /2016	10	7460	0.0013	0.0007	0.0024
October /2016	10	7446	0.0013	0.0007	0.0024
November/2016	11	7356	0.0014	0.0008	0.0026
December /2016	8	7398	0.0010	0.0005	0.0021
January /2017	8	7420	0.0010	0.0005	0.0021
February /2017	7	7304	0.0009	0.0004	0.0019
March/2017	10	7289	0.0013	0.0007	0.0025
April/2017	10	7200	0.0013	0.0007	0.0025
May /2017	11	7202	0.0015	0.0008	0.0027
June /2017	11	7025	0.0015	0.0008	0.0028
July /2017	11	6897	0.0015	0.0008	0.0028
August/2017	11	6717	0.0016	0.0009	0.0029
September/2017	6	6655	0.0009	0.0004	0.0019
October/2017	7	6570	0.0010	0.0005	0.0021
November/2017	11	6610	0.0016	0.0009	0.0029
December/2017	10	6618	0.0015	0.0008	0.0027
January/2018	12	6609	0.0018	0.0010	0.0031
February/2018	10	6574	0.0015	0.0008	0.0027
March/2018	8	6675	0.0011	0.0006	0.0023
April/2018	7	6743	0.0010	0.0005	0.0021
May/2018	7	6790	0.0010	0.0004	0.0021
June/2018	6	6759	0.0008	0.0004	0.0019
July/2018	9	6705	0.0013	0.0007	0.0025
August/2018	8	6622	0.0012	0.0006	0.0023
September/2018	6	6479	0.0009	0.0004	0.0020
October/2018	7	6496	0.0010	0.0005	0.0022
November/2018	6	6451	0.0009	0.0004	0.0020
December/2018	6	6486	0.0009	0.0004	0.0020
January/2019	6	6475	0.0009	0.0004	0.0020
February/2019	6	6399	0.0009	0.0004	0.0020
March/2019	5	6472	0.0007	0.0003	0.0018

April/2019	4	6448	0.0006	0.0002	0.0015
May/2019	2	6427	0.0003	0.000000008	0.0011
June/2019	1	6412	0.0001	0.000000002	0.0008
July/2019	3	6346	0.0004	0.0001	0.0013
August/2019	3	6225	0.0004	0.0001	0.0014
November/2019	5	6129	0.0008	0.0003	0.0019
October/2019	6	5975	0.0010	0.0004	0.0021
November/2019	5	5815	0.0008	0.0003	0.0020
December/2019	5	5616	0.0008	0.0003	0.0020

Table 6S. Monthly prevalence of LMT prescriptions during pregnancy

Month	Number of prescriptions during pregnancy	Total population	Prevalence	CI 95% (lower)	CI 95% (upper)
January / 2012	13	9928	0.0013	0.0007	0.0022
February 2012	14	9806	0.0014	0.0008	0.0023
March / 2012	11	9730	0.0011	0.0006	0.0020
April / 2012	11	9568	0.0011	0.0006	0.0020
May /2012	11	9540	0.0011	0.0006	0.0020
June /2012	10	9372	0.0010	0.0005	0.0019
July /2012	11	9281	0.0011	0.0006	0.0021
August /2012	11	9095	0.0012	0.0006	0.0021
September /2012	10	8929	0.0011	0.0006	0.0020
October /2012	13	8894	0.0014	0.0008	0.0024
November /2012	15	8716	0.0017	0.0010	0.0028
December /2012	17	8771	0.0019	0.0012	0.0031
January /2013	19	8828	0.0021	0.0013	0.0033
February /2013	18	8811	0.0020	0.0012	0.0032
March /2013	17	8822	0.0019	0.0012	0.0030
April /2013	20	8816	0.0022	0.0014	0.0035
May /2013	20	8811	0.0022	0.0014	0.0035
June /2013	18	8904	0.0020	0.0012	0.0031
July/2013	21	8973	0.0023	0.0015	0.0035
August/2013	20	8874	0.0022	0.0014	0.0034

September /2013	16	8826	0.0018	0.0011	0.0029
October/2013	16	8766	0.0018	0.0011	0.0029
November /2013	18	8622	0.0020	0.0013	0.0032
December/2013	17	8713	0.0019	0.0012	0.0031
January/2014	15	8690	0.0017	0.0010	0.0028
February /2014	14	8617	0.0016	0.0009	0.0027
March/2014	16	8728	0.0018	0.0011	0.0029
April /2014	16	8612	0.0018	0.0011	0.0030
May /2014	18	8618	0.0020	0.0013	0.0032
June /2014	19	8565	0.0022	0.0014	0.0034
July /2014	20	8561	0.0023	0.0015	0.0036
August /2014	15	8458	0.0017	0.0010	0.0029
September/2014	18	8478	0.0021	0.0013	0.0033
October /2014	18	8319	0.0021	0.0013	0.0034
November /2014	17	8232	0.0020	0.0012	0.003
December /2014	16	8362	0.0019	0.0011	0.0031
January /2015	15	8396	0.0017	0.0010	0.0029
February /2015	15	8292	0.0018	0.0010	0.0029
March/2015	14	8366	0.0016	0.0009	0.0028
April /2015	16	8310	0.0019	0.0011	0.0031
May/2015	12	8267	0.0014	0.0008	0.0025
June /2015	12	8163	0.0014	0.0008	0.0025
July /2015	14	8069	0.0017	0.0010	0.0029
August /2015	15	8010	0.0018	0.0011	0.0030
September/2015	21	8001	0.0026	0.0017	0.0040
October /2015	16	7951	0.0020	0.0012	0.0032
November/2015	16	7942	0.0020	0.0012	0.0032
December /2015	14	7998	0.0017	0.0010	0.0029
January /2016	16	7938	0.0020	0.0012	0.00327
February /2016	18	7887	0.0022	0.0014	0.0036
March/2016	17	7878	0.0021	0.0013	0.0034

April /2016	18	7843	0.0022	0.0014	0.0036
May /2016	20	7874	0.0025	0.0016	0.0039
June/2016	22	7827	0.0028	0.0018	0.0042
July /2016	21	7695	0.0027	0.0017	0.0041
August /2016	20	7621	0.0026	0.0016	0.0040
September /2016	23	7460	0.0030	0.0020	0.0046
October /2016	22	7446	0.0029	0.0019	0.0044
November/2016	23	7356	0.0031	0.0020	0.0046
December /2016	21	7398	0.0028	0.0018	0.0043
January /2017	20	7420	0.0026	0.0017	0.0041
February /2017	19	7304	0.0026	0.0016	0.0040
March/2017	18	7289	0.0024	0.0015	0.0039
April/2017	15	7200	0.0020	0.0012	0.0034
May /2017	14	7202	0.0019	0.0011	0.0032
June /2017	16	7025	0.0022	0.0014	0.0036
July /2017	19	6897	0.0027	0.0017	0.0042
August/2017	16	6717	0.0023	0.0014	0.0038
September/2017	17	6655	0.0025	0.0015	0.0040
October/2017	21	6570	0.0031	0.0020	0.0048
November/2017	21	6610	0.0031	0.0020	0.0048
December/2017	19	6618	0.0028	0.0018	0.0044
January/2018	20	6609	0.0030	0.0019	0.0046
February/2018	18	6574	0.0027	0.0017	0.0043
March/2018	19	6675	0.0028	0.0018	0.0044
April/2018	22	6743	0.0032	0.0021	0.0049
May/2018	21	6790	0.0030	0.0020	0.0047
June/2018	17	6759	0.0025	0.0015	0.0040
July/2018	21	6705	0.0031	0.0020	0.0047
August/2018	23	6622	0.0034	0.0023	0.0052
September/2018	27	6479	0.0041	0.0028	0.0060
October/2018	29	6496	0.0044	0.0031	0.0064
November/2018	29	6451	0.0044	0.0031	0.0064

December/2018	28	6486	0.0043	0.0029	0.0062
January/2019	26	6475	0.0040	0.0027	0.0058
February/2019	22	6399	0.0034	0.0022	0.0052
March/2019	21	6472	0.0032	0.0021	0.0049
April/2019	21	6448	0.0032	0.0021	0.0049
May/2019	20	6427	0.0031	0.0020	0.0048
June/2019	20	6412	0.0031	0.0020	0.0048
July/2019	19	6346	0.0029	0.0019	0.0046
August/2019	18	6225	0.0028	0.0018	0.0045
November/2019	16	6142	0.0026	0.0016	0.0042
October/2019	17	6016	0.0028	0.0017	0.0045
November/2019	19	5878	0.0032	0.0020	0.0050
December/2019	19	5709	0.0033	0.0021	0.0051

Table 7S. Monthly prevalence of LVTprescriptions during pregnancy

Month	Number of prescriptions during pregnancy	Total population	Prevalence	CI 95% (lower)	CI 95% (upper)
January / 2012	9	9928	0.0009	0.0004	0.0017
February 2012	10	9806	0.0010	0.0005	0.0018
March / 2012	11	9730	0.0011	0.0006	0.0020
April / 2012	14	9568	0.0014	0.0008	0.0024
May /2012	13	9540	0.0013	0.0007	0.0023
June /2012	14	9372	0.0014	0.0008	0.0025
July /2012	14	9281	0.0015	0.0008	0.0025
August /2012	12	9095	0.0013	0.0007	0.0023
September /2012	13	8929	0.0014	0.0008	0.0024
October /2012	13	8894	0.0014	0.0008	0.0024
November /2012	13	8716	0.0014	0.0008	0.0025

December /2012	13	8771	0.0014	0.0008	0.0025
January /2013	13	8828	0.0014	0.0008	0.0025
February /2013	17	8811	0.0019	0.0012	0.0030
Marvch /2013	18	8822	0.0020	0.0012	0.0032
April /2013	19	8816	0.0021	0.0013	0.0033
May /2013	22	8811	0.0024	0.0016	0.0037
June /2013	27	8904	0.0030	0.0020	0.0044
July/2013	24	8973	0.0026	0.0017	0.0039
August/2013	23	8874	0.0025	0.0017	0.0038
September /2013	23	8826	0.0026	0.0017	0.0039
October/2013	23	8766	0.0026	0.0017	0.0039
November /2013	20	8622	0.0023	0.0015	0.0035
December/2013	17	8713	0.0019	0.0012	0.0031
January/2014	20	8690	0.0023	0.0014	0.0035
February /2014	17	8617	0.0019	0.0012	0.0031
March/2014	19	8728	0.0021	0.0013	0.0033
April /2014	20	8612	0.0023	0.0015	0.0035
May /2014	21	8618	0.0024	0.0015	0.0037
June /2014	20	8565	0.0023	0.0015	0.0036
July /2014	22	8561	0.0025	0.0016	0.0038
August /2014	22	8458	0.0026	0.0017	0.0039
September/2014	21	8478	0.0024	0.0016	0.0037
October /2014	21	8319	0.0025	0.0016	0.0038
November /2014	23	8232	0.0027	0.0018	0.0041
December /2014	23	8362	0.0027	0.0018	0.0041
January /2015	26	8396	0.0030	0.0021	0.0045
February /2015	24	8292	0.0028	0.0019	0.0043
March/2015	23	8366	0.0027	0.0018	0.0041
April /2015	21	8310	0.0025	0.0016	0.0038
May/2015	21	8267	0.0025	0.0016	0.0038
June /2015	20	8163	0.0024	0.0015	0.0037

July /2015	23	8069	0.0028	0.0019	0.0042
August /2015	23	8010	0.0028	0.0019	0.0043
September/2015	24	8001	0.0029	0.0020	0.0044
October /2015	25	7951	0.0031	0.0021	0.0046
November/2015	21	7942	0.0026	0.0017	0.0040
December /2015	20	7998	0.0025	0.0016	0.0038
January /2016	21	7938	0.0026	0.0017	0.0040
February /2016	27	7887	0.0034	0.0023	0.0049
March/2016	30	7878	0.0038	0.0026	0.0054
April /2016	26	7843	0.0033	0.0022	0.0048
May /2016	25	7874	0.0031	0.0021	0.0046
June/2016	23	7827	0.0029	0.0019	0.0044
July /2016	28	7695	0.0036	0.0025	0.0052
August /2016	23	7621	0.0030	0.0020	0.0045
September /2016	24	7460	0.0032	0.0021	0.0047
October /2016	24	7446	0.0032	0.0021	0.0047
November/2016	30	7356	0.0040	0.0028	0.0058
December /2016	29	7398	0.0039	0.0027	0.0056
January /2017	34	7420	0.0045	0.0032	0.0063
February /2017	35	7304	0.0047	0.0034	0.0066
March/2017	35	7289	0.0048	0.0034	0.0066
April/2017	30	7200	0.0041	0.0029	0.0059
May /2017	30	7202	0.0041	0.0029	0.0059
June /2017	31	7025	0.0044	0.0031	0.0062
July /2017	30	6897	0.0043	0.0030	0.0062
August/2017	28	6717	0.0041	0.0028	0.0060
September/2017	23	6655	0.0034	0.0023	0.0051
October/2017	27	6570	0.0041	0.0028	0.0059
November/2017	27	6610	0.0041	0.0028	0.0059
December/2017	24	6618	0.0036	0.0024	0.0053
January/2018	24	6609	0.0036	0.0024	0.0053

February/2018	25	6574	0.0038	0.0025	0.0056
March/2018	28	6675	0.0041	0.0029	0.0060
April/2018	30	6743	0.0044	0.0031	0.0063
May/2018	26	6790	0.0038	0.0026	0.0056
June/2018	29	6759	0.0042	0.0029	0.0061
July/2018	32	6705	0.0047	0.0033	0.0067
August/2018	32	6622	0.0048	0.0034	0.0068
September/2018	31	6479	0.0047	0.0033	0.0067
October/2018	30	6496	0.0046	0.0032	0.0065
November/2018	31	6451	0.0048	0.0033	0.0068
December/2018	31	6486	0.0047	0.0033	0.0067
January/2019	28	6475	0.0043	0.0029	0.0062
February/2019	26	6399	0.0040	0.0027	0.0059
March/2019	31	6472	0.0047	0.0033	0.0067
April/2019	30	6448	0.0046	0.0032	0.0066
May/2019	29	6427	0.0045	0.0031	0.0064
June/2019	27	6412	0.0042	0.0028	0.0061
July/2019	27	6346	0.0042	0.0029	0.0061
August/2019	28	6225	0.0044	0.0031	0.0064
November/2019	30	6142	0.0048	0.0034	0.0069
October/2019	27	6016	0.0044	0.0030	0.0065
November/2019	28	5878	0.0047	0.0032	0.0068
December/2019	25	5709	0.0043	0.0029	0.00645

Table 8S. ATC CODES.

ATC CODE	DRUG	Abbreviation
N03AG01	Valproate	VPA
N03AX09	Lamotrigine	LMT
N03AX14A	Levetiracetam	LVT

Anexo Artículo 2

Supplementary Material: Real World Data Insights into Antidepressant Prescription and Adherence During Pregnancy in Catalonia (Spain).

Authors: Lucía Bellas (1,2,3), Lina Camacho-Arteaga (1,2,3), Maria Giner-Soriano (4,5) Albert-Prats-Urbe (6), Ainhoa Gómez-Lumbreras (7), Cristina Aguilera (1), Antonia Agustí (1,2,3)

Correspondence authors: Lina Camacho Arteaga, e-mail: lina.camacho@vallhebron.cat

Affiliations:

1. Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
2. Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
3. Clinical Pharmacology Research Group. Vall Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain
4. Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain.
5. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain.
6. Pharmaco- and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, UK
7. College of Pharmacy, The University of Utah: Salt Lake City, UT, US

ORCID:

Lucía Bellas: 0000-0001-8255-9841, Lina Camacho-Arteaga: 0000-0001-9609-0394, Maria Giner-Soriano: 0000-0003-3750-9233, Albert Prats-Urbe: 0000-0003-1202-9153, Ainhoa Gómez-Lumbreras: 0000-0002-3916-0402, Cristina Aguilera: 0000-0002-7985-7327, Antonia Agustí: 0000-0003-4594-1122

Figure 1S: Dataflow of the population in our cohort



Table 1S: ICD10 –Diagnosis

<u>ICD-10 Codes</u>	<u>Disease</u>
F41.9	Unspecified anxiety disorder
F17.200	Nicotine dependence, unspecified, uncomplicated
F32.9	Major depressive disorder
L29.2	Pruritus
E66.9	Obesity
F41.3	Mixed Anxiety and Depressive Disorder

Table 2S: Medea Index. Deprivation index (based on five indicators related to work, education, housing conditions) calculated at the census tract level and available for urban areas (MEDEA=1 least deprived; MEDEA=5 Most deprived)

<u>Quintiles</u>	<u>Assigned Status</u>
<u>U1</u>	High Socioeconomic Status
<u>U2</u>	Moderate Socioeconomic Status
<u>U3</u>	Average Socioeconomic Status
<u>U4</u>	Low Socioeconomic Status
<u>U5</u>	Extreme Socioeconomic Deprivation

Table 3S: Prescriptions of antidepressants by group

ATC	Number of prescriptions 16,098	%, CI 95%
Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)	11553	67.56% (66.86, 68.27%)
Other antidepressants (N06AX)	2627	15.36% (14.83, 15.91%)
Non-selective monoamine reuptake inhibitors (N06AA)	1918	11.21(10.75, 11.70%)

Table 4S: Prescriptions of antidepressants by ATC code

ATC code	Prescriptions	%	Lower CI (95%)	Upper CI (95%)
N06AB05 - Paroxetine	2994	17.50	16.94	18.09
N06AB04 - Citalopram	2946	17.22	16.67	17.80
N06AB03 - Fluoxetine	2377	13.90	13.39	14.43
N06AB06 - Sertraline	2342	13.69	13.18	14.22
N06AA09 – Amitriptyline	1586	9.27	8.84	9.72
N06AB10 - Escitalopram	1542	9.01	8.59	9.46
N06AX16 - Venlafaxine	896	5.24	4.91	5.58
N06AX11 - Mirtazapine	690	4.03	3.75	4.34
N06AX21 - Duloxetine	475	2.77	2.54	3.04
N06AX05 - Trazodone	458	2.67	2.44	2.93
N06AA04 - Clomipramine	279	1.63	1.45	1.83
N06AX12 - Bupropion	99	0.57	0.47	0.70
N06AX23 - Desvenlafaxine	90	0.52	0.42	0.65
N06AB08 - Fluvoxamine	84	0.49	0.39	0.61
N06AX22 - Agomelatine	84	0.49	0.39	0.61
N06AX26 - Vortioxetine	33	0.19	0.13	0.27

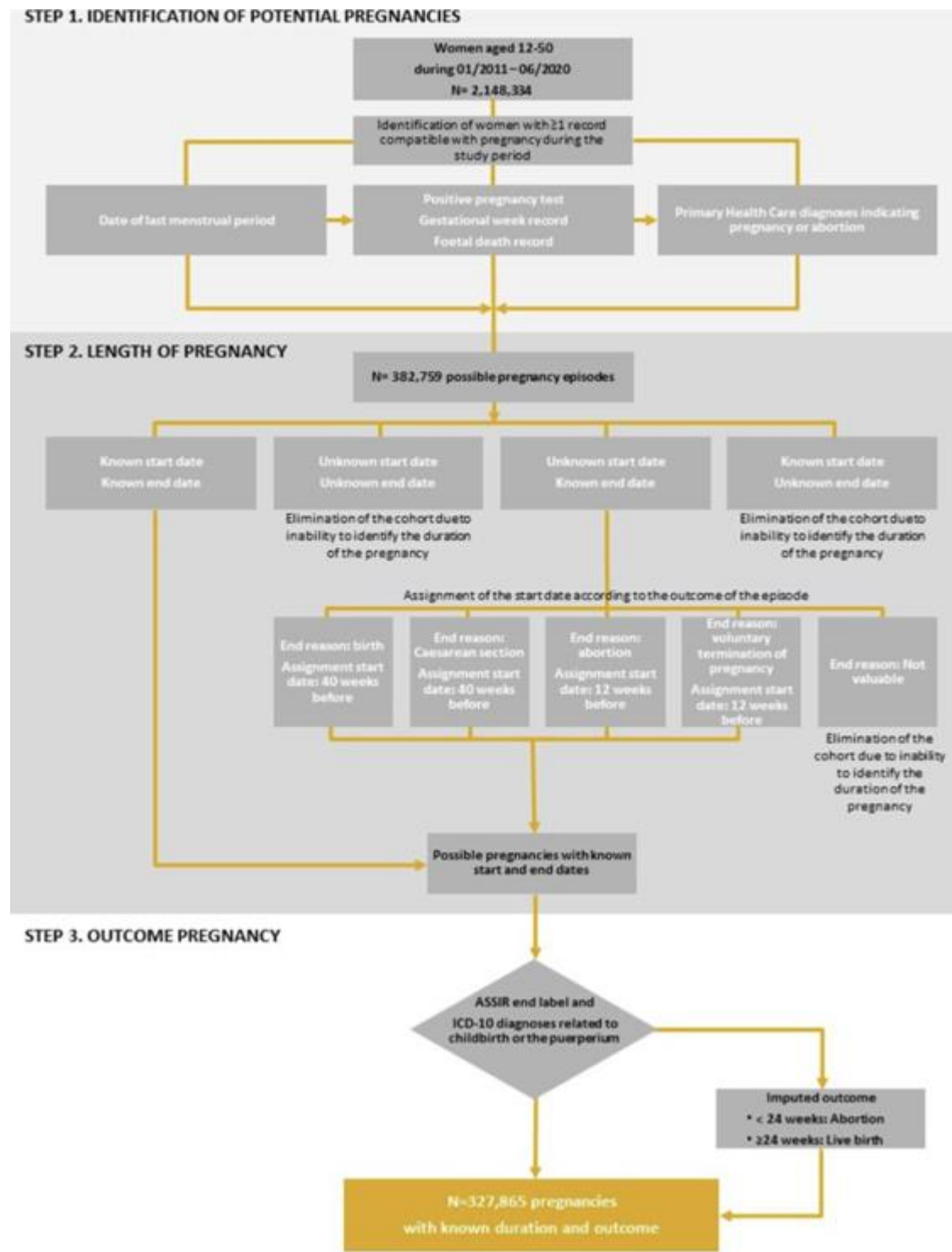
N06AX03 - Mianserin	29	0.16	0.11	0.24
N06AA21 - Maprotiline	28	0.16	0.11	0.24
N06AX18 - Reboxetine	25	0.14	0.09	0.22
N06AA02 - Imipramine	17	0.09	0.06	0.16
N06AA10 - Nortriptyline	10	0.05	0.03	0.11
N06AX14 - Tianeptine	7	0.04	0.02	0.08
N06AA12 - Doxepin	5	0.02	0.01	0.07
N06AX01 – Oxitriptan	2	0.01	0.00	0.04
N06AA06 – Trimipramine	1	0.005	0.00	0.03

Table 5S: Prevalence of antidepressant prescriptions, dispensations and primary adherence (%) by pregnancy interval

<u>Period of time</u>	<u>N of claims</u>	<u>Prevalence of claims (%; CI 95%)</u>	<u>Number of prescriptions</u>	<u>Prevalence of prescriptions (%; CI 95%)</u>	<u>Total number of pregnancies</u>	<u>Primary adherence / Pick up rate</u>
3 months before	6416	6.69 (6.54, 6.85)	15474	16.14 (15.91, 16.38)	95863	41.46
First trimester	4967	5.12 (4.98, 5.26)	14297	14.74 (14.52, 14.97)	96980	34.74
Second Trimester	1624	2.06 (1.96, 2.16)	7031	8.92 (8.72, 9.12)	78865	23.10
Third Trimester	1281	1.67 (1.58, 1.76)	5257	6.84 (6.66, 7.02)	76908	24.37
3 months after	3518	3.73 (3.61, 3.86)	9083	9.64 (9.45, 9.83)	94219	38.73

Anexo General

Figura 1A: Algoritmo de detección de embarazos en la base de datos de SIDIA



Material suplementario de la publicación. Estudio 1:

Presentado en la EACPT 2024 y en las Jornadas Doctorales

Maternal health in focus **Real-World Data on Valproate Prescriptions During Pregnancy:** *A Cohort Study in Catalonia (Spain)*

Lucía Bellas-Fernández
Jornadas Doctorales 2024



REAL-WORLD DATA ON VALPROATE PRESCRIPTIONS DURING PREGNANCY

Background

Methods

Results

Conclusions & Discussion



MEDICAL
SCIENCES
DIVISION

Lucía Bellas, Lina Camacho-Arteaga, María Giner-Soriano, Albert-Prats-Urbe, Cristina Aguilera, Cristina Veda, Antonia Agustí



Valproate

- Approved in Spain for epilepsy and acute mania in selected cases
- The teratogenic risk associated with the use of valproate in pregnant women is well established:
 - Neural tube defects, other congenital malformations and neurodevelopmental changes
- Valproate use in **women of childbearing age** is restricted to prevent valproate exposure during conception and pregnancy.



Measures regarding valproate prescribing

- **October 2014**, PRAC (EMA) issued recommendations for valproate prescribing
- **March 2018**, the PRAC
 - Updated risk mitigation measures (RMMs)
 - Introduced a pregnancy prevention programme (PPP).
- **Recent PhEpi studies** reflect stable prevalence and incidence of valproate prescriptions, and low adherence to contraceptive medication¹⁻³
- **Impact**
 - Lack of clinical trials in this population
 - Well-documented impact on the offspring
 - Regulatory efforts to prevent prescriptions in pregnant women.



1. Kuzuhara, C., Wirth, J. K., Ockene, J., et al. (2019). Prescription of antiepileptic drugs including valproate in pregnant women: A study in three European countries.

2. Jorizzo, A., Pappas, B., Suter, C. J., Ranaivosoa, J., Santos, M., Akinci, R., ... Rieger, G. (2018). Impact of 2008 risk mitigation measures and revised pregnancy prevention programme on utilization and prescribing trends of medicinal products containing valproate.

3. Jorizzo, A., Pappas, B. (2020). Drug utilization of valproate-containing medicinal products in women of childbearing potential.

Study



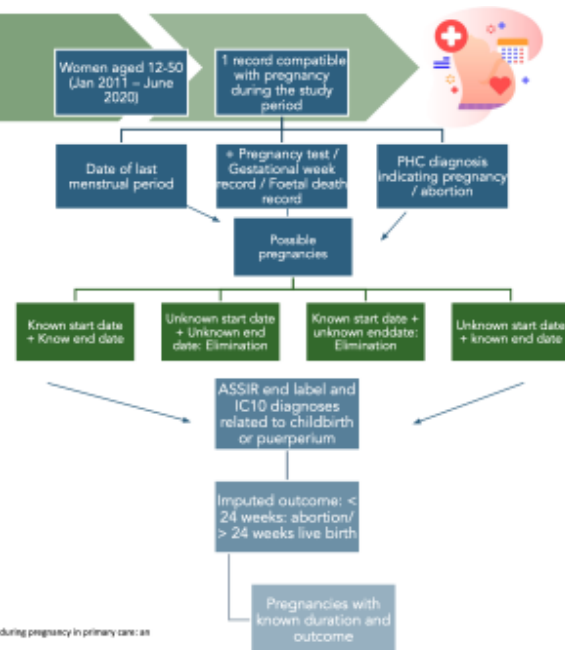
- Observational **cohort drug-utilisation study**, from January 2011 to June 2020 within a cohort of pregnant women utilizing an electronic health records (EHR) database from Catalonia (SIDIAP).
- Primary End – Point:
 - Calculate prevalence and cumulative incidence of valproate prescriptions
 - Characterise alternative medications



Methods

Data Source: SIDIAP

- The Information System for the Improvement of Research (SIDIAP), captures clinical information of approximately 5,8 million Catalan citizens (80%) from different data sources:
 - Pharmacy invoice data corresponding to drug prescriptions
 - EHR of the Catalan Health Institute
 - Sexual and reproductive healthcare (ASSIR) records
- Electronic health records (EHR) lack of a unique register to identify the gestation periods.
- It is usual to design **algorithms to identify pregnancies**



Lentde Vilaguet, M., Vilaplana-Camero, C., Gomez-Lumbreras, A., Priet-Vallendu, O., Manau, J. R., Vella-Ugell, C., Moros, R. (2023). Drug exposure during pregnancy in primary care: an algorithm and observational study from SIDIAP database, Catalonia, Spain. *BMC Open*, 13(6), e971315. doi: 10.1186/s13062-023-07133-5

Results



Figure 4. Prevalence of VPA, LEV and LGT over time



Conclusions & Discussion

- **Prevalence and prescription** patterns align with findings from research carried in other countries (also by trimesters)
 - Differences: Due to different algorithms?
- **Regulatory measures** resulted in a significative impact.
 - Decline in the prevalence of valproate prescriptions during pregnancy after 2014
 - Levetiracetam and lamotrigine, witnessed a concurrent rise
- Not feasible to analyse the impact of valproate on offspring during pregnancy or lactation, but we were able to identify **pregnancy outcomes**.
- Most frequent **comorbidity** associated to a valproate prescription is **epilepsy**, followed by anxiety.
 - Comorbidities associated to valproate prescriptions closely resemble those observed in other European nations.





Take home messages

- No studies of similar characteristics had been conducted previously in Spain
 - **Similar strategies** as the ones employed by the local authorities in Catalonia could be implemented in other regions if necessary to adhere to RMMs, given the impact on VPA prescription patterns
- Use of different algorithms among studies: hinder the comparison and generalization of the results obtained. Aim: greater consensus
- Recent surveys still reflect the **lack of information given to women** who are prescribed valproate about their sexual and reproductive health¹⁻²



1- Truini, M., Jodanis, R., Scrima, L., et al. (2021). Effectiveness of risk minimization measures for valproate: a cross-sectional survey among physicians in Europe.
2- Lecomte, A., T., Hoggan, L., Aloush, R. B., et al. (2022). Measuring awareness and use of pregnancy prevention measures for valproate and related-containing products among patients, prescribers, and pharmacists across eight European countries.



Material suplementario. Estudio 2. Póster ISPE. 2024.

MATERNAL HEALTH IN FOCUS: RWD ON ANTIDEPRESSANT USE. A COHORT STUDY IN CATALONIA (SPAIN)

Lucia Bellas (1, 2), Lina Camacho-Artiga (1, 2), Maria Giner-Soriano (3, 4), Albert Prats-Uribel (5), Cristina Aguilera (1), Antonia Agusti (1, 2)

1. Clinical Pharmacology Department, Hospital General de Catalunya, Barcelona, Spain

2. Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

3. Fundació Institut Català per a la Recerca i l'Innovació Biomèdica de Sant Jordi (FIRIS-IBIS), Barcelona, Spain

4. Observatori Autònom de Barcelona, Barcelona (Gestió de Salut), Spain

5. Pharmacy and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, UK

All authors declare no conflicts of interest



BACKGROUND

Affective disorders are prevalent among women of childbearing age and pregnancy often exacerbates its symptoms. Antidepressant drug use has been associated with increased congenital malformation risks and other neonatal health consequences, necessitating cautious decisions. Adherence to antidepressant treatment during pregnancy has been barely studied.

OBJECTIVES

- Primary outcomes:**
 - Antidepressant exposure (considering prescriptions and drug dispensation) in pregnancy episodes and by trimester; prevalence and primary adherence calculation
 - Persistence to antidepressant treatment over pregnancy
 - Prescriptions over time, comedication and restart of medication after pregnancy
- Secondary outcomes:** Health conditions, outcome of pregnancies, toxic habits, and socioeconomic characteristics.

METHODS

- Design:** Drug-utilization cohort study from January 2011 to June 2020.
- Setting:** Data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP, EHR repository). Pregnancy episodes were identified by the algorithm created within this database (Leston et al.).
- Participants:** Women aged 12-50 with at least one pregnancy episode and a prescription of an antidepressant.
- Statistical analysis:**
 - Prevalence by trimesters was computed utilizing custom software in R (version 4.4.0) and Incidence & Prevalence package (Burn et al, 2024; Raventos et al, 2023).
 - ITS analyses at 96 monthly intervals to assess patterns in antidepressant prescription prevalence over the study period.
 - Persistence was assessed using the Cox Regression Model and Kaplan-Meier estimates. R Survival packag (Therneau et al, 2024).

RESULTS

- Exposure to antidepressants**
 - Of the total number of pregnancies (99,605), **14.87% were prescribed an antidepressant** (14,815 pregnancies).
 - 5.69% out of the total pregnancies collected their medication**
 - Median duration of exposed pregnancies was 38.4 weeks
- Sociodemographic characteristics:**
 - Median age at pregnancy was 33.46 years
 - Anxiety was the most frequent medical condition
 - Toxic habits of the cohort: non-smokers (8.4%), non drinkers (71.09%)
 - Most of the exposed episodes belonged to the **most deprived quartiles** (18.87%) and lived in urban areas (80.60%)
- Pregnancy outcomes:** Mostly vaginal deliveries (58.89%) and abortions (24.71%)
- Most frequent type of antidepressant prescribed was **SSRI**
- Comedication in at least **12.69%** pregnancies
- Restart of medication after pregnancy: **29.12%**

Figure 1: Monthly prevalence (%) of antidepressant prescriptions over time in a cohort of pregnant women



Figure 2: Prevalence (%) of antidepressant prescriptions and dispensations by trimesters

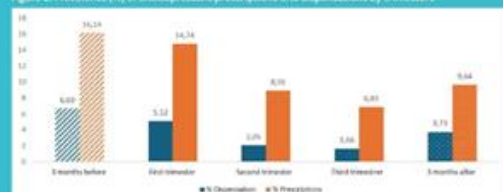
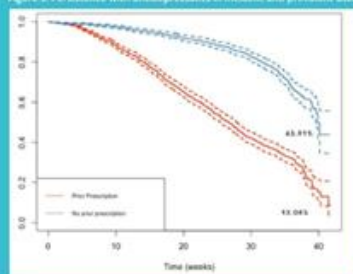


Figure 3: Persistence with antidepressants in incident and prevalent users



CONCLUSIONS

- Amongst SSRI, **paroxetine** was the most prescribed antidepressant. However, sertraline showed a monthly prescription increase
- Prescriptions, dispensation and primary adherence to antidepressants **decrease** as pregnancy progresses.
- Persistence in incident and prevalent subjects showed **high rates of antidepressant discontinuation** during pregnancy

#psicofarmacologia
#farmacologia

