

# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



## REVISIONES

### Influencia de la administración de psicofármacos en el aumento del peso corporal

Blanca E. Martínez de Morentin-Aldabe<sup>a</sup>, María Hernández-Ruiz De Eguilaz<sup>a</sup>, Salomé Pérez-Diez<sup>a</sup> y J. Alfredo Martínez-Hernández<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

<sup>b</sup> CIBER-Obn, Instituto Carlos III, Madrid, España.

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jalfmtz@unav.es (J. A. Martínez Hernández).

Recibido el 3 de abril de 2012; aceptado el 14 de septiembre de 2012.

#### ➤ Influencia de la Administración de Psicofármacos en el aumento de peso corporal

#### RESUMEN

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud pública, no sólo por su creciente prevalencia sino por las patologías asociadas. En efecto, hay un gran número de enfermedades cuyo riesgo de padecerlas se ve aumentado en aquellos sujetos que presentan exceso de peso: Diabetes Mellitus tipo 2, dislipemias, tumores (endometrio, colon, mama, etc), trastornos del aparato locomotor, alteraciones digestivas, enfermedades cardiovasculares, alteraciones respiratorias, problemas psicológicos, alteraciones obstétricas y ginecológicas.

En España, el consumo de psicofármacos es importante y en los últimos años se ha incrementado. Muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, la epilepsia, pueden producir un aumento o disminución de peso. Estos efectos secundarios podrían agravar una situación previa de obesidad e incluso provocar una ganancia ponderal en pacientes que al comenzar el tratamiento presentan peso normal, con el riesgo y complicaciones asociadas. Esta acumulación de grasa inducida puede contribuir también a la falta de adherencia a la medicación y, por tanto, a posibles recaídas de estos enfermos.

En esta revisión se trata de precisar la relación entre psicofármacos y obesidad, así como los mecanismos potencialmente implicados.

#### PALABRAS CLAVE

Ansiolíticos;  
Anticonvulsivos;  
Antidepresivos;  
Antipsicóticos;  
Estabilizadores del estado del ánimo;  
Morbilidad;  
Obesidad;  
Psicofármacos.

## ➤ Influence of psychotropic drugs prescription on body weight increase

### KEYWORDS

Anticonvulsants;  
Antidepressants;  
Antipsychotics;  
Anxiolytics;  
Mood stabilizers;  
Morbidity;  
Obesity;  
Psychotropic drugs.

### ABSTRACT

Obesity has become a major public health burden, not only by the rising prevalence but also because of the associated complications. Furthermore there is a number of diseases whose risk and onset is increased in subjects with overweight such as type 2 diabetes, dislipemias, tumors (endometrial, colon, breast, cancer, etc), skeletal disorders, digestive disturbances, cardiovascular diseases, respiratory disorders, psychological problems, obstetric and gynecological disorders.

The prescription of psychotropic drugs is important and, in most countries, consumption has been increased in recent years. Indeed, several drugs used in the treatment of anxiety, depression, bipolar disorder, schizophrenia or epilepsy, can increase body weight and fat deposition or eventually decrease it. These side effects could make a previous situation of obesity to worsen, and it can even cause excessive weight gain in patients with a normal weight at the beginning of the treatment. This increase in adiposity may also contribute to the lack of adherence to the medication and thus a possible relapse of the patients.

In this review we report the links between psychotropic drugs administration and weight gain as well as the potential mechanisms that are involved.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de morbilidad relacionada con problemas psíquicos en España es del 20,1% y el consumo de psicofármacos de un 9,8%, según la Encuesta Nacional de Salud<sup>1</sup>. Estos datos ponen de manifiesto que este tipo de patologías son frecuentes, constituyen una importante fuente de discapacidad, provocan una marcada disminución de la calidad de vida y causan elevados costes para los sistemas sanitarios<sup>2</sup>.

Por otra parte, la población obesa tiene una importante afectación, no sólo a nivel somático o social sino también a nivel psicológico y de autoestima, siendo frecuente la presencia de síntomas depresivos, ansiedad o descontrol de impulsos, trastornos por atracón, etc.<sup>3</sup>. En un estudio reciente sobre la prevalencia del consumo de psicofármacos en una población de personas obesas, se ha observado que la prescripción de estos fármacos ha sido superior al encontrado en la población general y, en el caso concreto de los antidepresivos, la prevalencia ha sido hasta tres veces superior en personas con exceso de peso<sup>4</sup>.

Tradicionalmente, la utilización de algunos de estos psicofármacos se ha considerado como una de las causas de aumento de peso secundario, lo que podría agravar una situación previa de obesidad, o bien, en pacientes con peso normal, que al ser tratados con estas drogas podrían llegar a presentar cuadros de sobrepeso u obesidad<sup>5</sup>. Además las enfermedades psiquiátricas pueden repercutir directamente en el estado nutricional, por lo que es aconsejable que los pacientes psiquiátricos sean valorados antes y durante el tratamiento con estos fármacos<sup>6,7</sup>.

En esta revisión se compila información científica que muestra la relación entre la administración de psicofármacos (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del ánimo, anticonvulsivos) y el aumento o la disminución ponderal (Tabla 1 y 2), así como los mecanismos potencialmente implicados.

## ANTIPSIKÓTICOS

Los antipsicóticos son también llamados neurolepticos, ya que provocan tranquilidad emocional, indiferencia afectiva y disminución de la actividad psicomotriz<sup>8</sup>. El primero que se comenzó a utilizar en psiquiatría, en los años cincuenta del siglo pasado, fue la clorpromazina. Hoy en día existen más de 20 antipsicóticos llamados típicos o de primera generación, que se emplean en la clínica<sup>9</sup>.

En la última década del siglo XX, surgieron nuevos compuestos antipsicóticos, de segunda generación. Estos nuevos fármacos son los más utilizados en la actualidad, ya que presentan ventajas con respecto a sus predecesores, sobre todo por provocar menos efectos extrapiramidales adversos<sup>10</sup>.

Los pacientes que son susceptibles de ser tratados con antipsicóticos son aquellos que presentan esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de conducta, así como tics y trastornos de la alimentación. Estos fármacos se utilizan tanto en adultos como en población infantil y adolescente<sup>11</sup>.

Hay datos que sugieren que la prevalencia de obesidad en estos tipos de enfermos es el doble que en la población

**Tabla 1.** Psicofármacos cuya administración produce un aumento de peso.

Psicofármacos	Grupo	Fármaco	Aumento de peso
<b>ANTIPSIKÓTICOS</b>			
	NA	Olanzapina	++++
	NA	Zotepina	++++
	NA	Quetiapina	+++
	NA	Clozapina	+++
	NA	Risperidona	++
	NA	Ziprasidona	+
	NA	Asenapina	+
	NA	Aripiprazol	+
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>			
	ADT	Imipramina	++++
	ADT	Amitriptilina	++++
	ADT	Nortriptilina	+++
	NA	Mirtazapina	+++
	ISRS	Paroxetina	++
<b>ANTIEPILÉPTICOS</b>			
	NA	Gabapentina	+++
	NA	Pregabalina	+++
	NA	Vigabatrina	+++

NA = No aplicable; ADT= Antidepresivos tricíclicos; ISRS = Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

**Tabla 2.** Psicofármacos cuya administración puede disminuir el peso.

Psicofármacos	Grupo	Fármaco	Cambio de peso
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>			
	ISRS	Fluoxetina	D/+
	ISRS	Sertralina	D
	ISRD	Bupropion	-
	ISRNS	Venlafaxina	-
	OTROS	Agomelatina	-
	ISRNS	Duloxetina	-
<b>ANTIEPILÉPTICOS</b>			
	NA	Oxcarbazepina	-
	NA	Lamotrigina	-
	NA	Tiagabina	-
	NA	Topiramato	D
	NA	Zonisamida	D
	NA	Levetiracetam	-/D

- = Sin efecto; D = Disminuye en tratamiento agudo; + = Aumenta en tratamiento crónico.

ISRS = Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; ISRD = Inhibidores selectivos de recaptación de dopamina. ISRNS = Inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina y serotonina; NA = No aplicable.

general<sup>12-14</sup>, lo que puede tener relación con el mayor sedentarismo que presenta este grupo de personas<sup>15,16</sup>, peores hábitos alimentarios<sup>17-19</sup>, o alto consumo de alcohol<sup>20</sup>. Incluso hay estudios que han documentado que los enfermos de esquizofrenia pueden presentar deficiencias en el metabo-

lismo de los hidratos de carbono y una menor oxidación de las grasas<sup>21</sup>.

Esta situación puede verse agravada por los tratamientos con los antipsicóticos llamados de segunda generación, ya

que tienden a causar más aumento de peso que los convencionales<sup>22</sup>. Más teniendo en cuenta que con frecuencia el consumo de estos fármacos suele ser prolongado en el tiempo y, en gran parte de los casos, son tratamientos de por vida<sup>23</sup>. Con el uso de estos fármacos también se han observado alteraciones metabólicas como diabetes y dislipemias<sup>24</sup>, que pueden empeorar más la situación de estos enfermos y provocar problemas clínicos e incluso el abandono del tratamiento<sup>25</sup>.

La ganancia ponderal es mayor en pacientes tratados con olanzapina y zotepina (aumento promedio de 2-3 kg/mes), quetiapina (1,8 kg/mes) y clozapina (1,7 kg/mes). Mientras que con risperidona el aumento es de 1,0 kg/mes, con aripiprazol, ziprasidona y asenapida los aumentos ponderales son ligeros (0,8-0,9 kg/mes). Por otra parte, con iloperidona y paliperidona la ganancia es leve. El aumento de peso se suele dar en las primeras 12 semanas de tratamiento e incluso, en algunos casos, puede seguir aumentando durante el primer año de tratamiento<sup>26-30</sup>.

La razón por la que estos fármacos influyen en el peso sigue sin estar clara. En un estudio realizado con adolescentes tratados con olanzapina, se encontró que el aumento ponderal estaba relacionado con un aumento de ingesta de calorías y también con una disminución del gasto energético en reposo<sup>31</sup>. Parece ser que el mecanismo subyacente está en relación con la acción de estas sustancias en determinados receptores y en algunos neurotransmisores, como el bloqueo de los receptores de histamina  $H_{1r}$ , de  $5\text{-Ht}_{2c}$  de la serotonina y de  $D_2$  de la dopamina, que tiene como consecuencia un aumento del apetito y una reducción de la saciedad<sup>32-35</sup>. Por otra parte, también se ha observado un incremento de la leptina en pacientes tratados con estos fármacos, pero en ellos no hay una respuesta normal a esta hormona. Una explicación a estos hallazgos se encuentra en el hecho de que estos fármacos podrían inducir una situación de resistencia a la leptina, que contribuiría al aumento de peso<sup>36, 37</sup>. Otra hormona que puede estar implicada es la grelina, ya que en estos pacientes también aparecen niveles séricos alterados<sup>38</sup>.

El aumento de peso suele variar de una persona que recibe antipsicóticos a otra, quizás debido a que, en este proceso, puedan también estar implicados factores genéticos, ya que algunos pacientes pueden tener receptores con una mayor afinidad por la medicación<sup>39-42</sup>. A pesar de los últimos estudios realizados, los datos con los que se cuenta hasta el momento aún ofrecen numerosas dudas<sup>43-45</sup>. Por tanto, se debería avanzar en el conocimiento de la relación entre el aumento de peso secundario a la utilización de antipsicóticos y la carga genética individual, ya que podrían predecir la predisposición de un paciente a presentar este efecto adverso y, por tanto, contribuir a una terapia más individualizada y más favorable.

## ANTIDEPRESIVOS

La depresión es uno de los trastornos con mayor prevalencia en nuestra sociedad<sup>46</sup>. De acuerdo con los resultados del Proyecto *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMeD), se estima que un 13% de los europeos desarrollará una depresión a lo largo de su vida. Este mismo estudio señala que la prevalencia en la población española es de un 10,5% a lo largo de la vida y de un 4% anual, habiendo diferencias en cuanto al sexo, ya que en la mujer las tasas son del doble que en el hombre<sup>47</sup>.

También se ha observado, en diferentes estudios, que hay una relación recíproca entre obesidad y depresión<sup>48</sup>. En un reciente meta-análisis, se encontraron asociaciones bidireccionales entre depresión y obesidad: las personas obesas tenían un 55% más de riesgo de desarrollar depresión con el tiempo, mientras que las personas deprimidas tenían un 58% más de riesgo de ser obesas. Esta asociación recíproca se ve reforzada con el tiempo y parece ser que afecta tanto a hombres como a mujeres<sup>49,50</sup>.

Los diferentes tipos de fármacos para aliviar los síntomas de la depresión, llamados antidepresivos<sup>51</sup>, empezaron a surgir en los años cincuenta del siglo XX y estaban indicados para el tratamiento de la depresión moderada a severa, ansiedad severa, ataques de pánico, situaciones de dolor crónico, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos de estrés posttraumático<sup>52</sup>. En la actualidad se comercializa una gran cantidad de antidepresivos, que se clasifican en diferentes grupos, dependiendo de su mecanismo de acción: inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de noradrenalinas (ISRN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS-N) y otros<sup>53</sup>. Está documentado que determinados antidepresivos tienen como efecto no deseado un aumento ponderal, que puede influir en la aceptación, la tolerancia y la adherencia por parte de las personas enfermas a esta terapia, y que puede ser especialmente grave en la población obesa, ya que puede condicionar sustancialmente un aumento de riesgo de padecer diabetes, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer<sup>54</sup>.

Entre estos antidepresivos, los primeros en ser utilizados fueron los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pero su utilización ha decaído, debido a sus efectos adversos y al gran número de interacciones con otros fármacos y con alimentos que contienen niveles elevados de tiramina. Uno de sus efectos adversos sobre el sistema vegetativo es el aumento de apetito, sobre todo por hidratos de carbono, que puede conllevar un aumento de peso<sup>55</sup>.

Los ADT han sido los fármacos de referencia para el tratamiento de la depresión. Dada su amplia utilización, han

sido objeto de estudio sus efectos adversos, entre ellos la ganancia ponderal<sup>56</sup>. En los últimos trabajos realizados, se ha podido observar que la administración de estos fármacos condiciona un aumento de peso, que podría estar relacionado con la dosis y la duración del tratamiento<sup>39</sup>. En concreto, la utilización de imipramina, en un 13,3% de pacientes con más de cinco meses de tratamiento, puede condicionar un aumento de peso superior al 10%<sup>57</sup>. Otro de los ADT más utilizados es la amitriptilina, que también se ha asociado con un mayor riesgo de aumento de peso<sup>39-58</sup>. Mientras que en algunos estudios no se ha observado un aumento de peso con la nortriptilina<sup>34</sup>, en otro más reciente, en el que se compara este fármaco con un ISRS, el escitalopran, se encuentra un aumento de peso significativamente mayor ante el consumo de ADT frente ISRS. También se observó que el aumento se producía sobre todo en aquellas personas que al comienzo del estudio presentaban un menor índice de masa corporal (IMC). Este aumento ponderal moderado fue considerado como un efecto adverso<sup>59</sup>.

Los mecanismos por los que estos fármacos condicionan una ganancia ponderal no son bien conocidos, aunque se ha encontrado un aumento de apetito más pronunciado para los hidratos de carbono, quizás debido al bloqueo de los receptores de histamina H1. La acción anticolinérgica puede condicionar sequedad de boca, que puede provocar una mayor apetencia de bebidas azucaradas, aunque también se ha observado una disminución de la termogénesis y de la tasa metabólica, lo que influye en la ganancia de peso<sup>60</sup>.

La necesidad de contar con unos fármacos más efectivos y con menos efectos adversos ha llevado al desarrollo de nuevos compuestos, entre ellos los ISRS, que en muchos casos han desplazado a los ADT<sup>61</sup>. Los ISRS tienen un mecanismo de acción esencial, basado en la inhibición de la recaptación de serotonina, pero con un perfil ligeramente diferente entre ellos, tanto en la actividad farmacológica como en los efectos secundarios. También se han encontrado diferencias en cuanto a la ganancia ponderal.

En un estudio donde se comparaban los cambios de peso de pacientes tratados con diferentes ISRS, se observó que el 25,5% de los pacientes tratados con paroxetina tenían una ganancia de peso superior a los tratados con sertralina y fluoxetina (7%, 4,2% y 6,8%, respectivamente)<sup>62</sup>. Por otra parte, en un meta-análisis reciente, se ha observado que los pacientes tratados con paroxetina tenían mayor riesgo de aumentar de peso, mientras que en los tratados con fluoxetina se encontró incluso una pérdida de peso, aunque este efecto parece producirse en las fases agudas<sup>58</sup>. Este hallazgo se podría explicar por el efecto de este fármaco sobre el apetito, que va a depender de la dosis y de la duración del tratamiento, induciendo hiperfagia a dosis altas<sup>39</sup>. En relación a la sertralina, en un reciente estudio comparativo con bupropion, en el tratamiento de pacientes con depresión y trastorno por atracón, se observó que ambos fármacos son útiles en la reducción de peso. El bupropion mostró una ma-

yor actividad a largo plazo. La disminución del peso se puede deber, entre otros factores, a la reducción en la frecuencia de atracones. El mejor resultado obtenido con el bupropion, así como su mayor tolerancia, hacen que este fármaco pueda ser más útil en estos pacientes<sup>63</sup>.

Otra de las drogas más utilizadas, y de aparición relativamente reciente, es la mirtazapina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico, cuyo riesgo de aumento de peso se puede situar entre los ADT y los ISRS<sup>63</sup>. Estos antidepresivos, que por su influencia en el peso pueden no ser los más aconsejables para algunos pacientes, pueden ser también empleados en otros casos, como enfermos con sida u oncológicos<sup>64</sup>.

Otro antidepresivo, que también se utiliza como deshabitante del tabaco, es el bupropion, un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Este medicamento tiene un efecto mínimo sobre la recaptación de serotonina, sin inhibir la acción de ninguna monoaminoxidasa, y puede considerarse especial, ya que se asocia con menor riesgo de ganancia de peso<sup>65</sup>. Incluso hay investigaciones recientes en las que se ha combinado con la naltrexona, como posible terapia farmacológica en individuos con obesidad<sup>66</sup>. Estas evidencias sugieren que podría ser una buena combinación en la regulación de la ingesta de alimentos en estos pacientes, aunque se requiere una mayor investigación en el perfil de seguridad de esta droga, sobre todo a nivel cardiovascular<sup>67</sup>.

La evenlafaxina, que se introdujo en el mercado en los años noventa del siglo XX, es otro de los antidepresivos recientes. Este medicamento es un inhibidor no selectivo de la recaptación de tres aminas endógenas: serotonina, noradrenalina y dopamina<sup>68</sup>. Está indicado en la depresión mayor y también es utilizado en trastornos de la alimentación y en el alivio del dolor crónico<sup>69</sup>. En cuanto al riesgo de aumento de peso con su utilización, en un estudio donde se comparó la eficacia y la tolerancia frente a la paroxetina, se observó que los pacientes tratados con venlafaxina no tenían una ganancia de peso significativa durante las 8 semanas de tratamiento, mientras que los tratados con paroxetina sí tenían un aumento ponderal importante de peso en comparación con los tratados con venlafaxina<sup>70</sup>.

Otros antidepresivos más recientes son la agomelatina y la duloxetina, dos fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión unipolar<sup>71</sup>. La agomelatina tiene un mecanismo de acción novedoso, ya que es agonista de los receptores melatoninérgicos y antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2c</sub>). Esta molécula es un antidepresivo eficaz, con buen perfil de tolerancia y seguridad<sup>72</sup>. Los estudios realizados no han encontrado cambios relevantes en el peso corporal<sup>73</sup>. La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, cuyo efecto sobre el peso parece depender del tiempo de tratamiento<sup>74</sup>. A corto plazo, (8-9 semanas), los pacientes experimentan un descenso

ponderal (variación media de 0,5 kg). En tratamientos de más de 34 semanas, se observa un incremento de peso moderado dependiente de la dosis. El cambio de peso observado es bajo, lo que sugiere que el uso de duloxetina tiene efectos mínimos sobre el peso<sup>75</sup>.

## ANSIOLÍTICOS

La máxima representación de los ansiolíticos son las benzodiazepinas, indicadas en todos aquellos procesos que cursan con ansiedad o estrés, en el tratamiento del insomnio y como anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes<sup>76</sup>. Estos psicofármacos son los que más se consumen en la actualidad<sup>77</sup> y pueden provocar alteraciones en el apetito que conlleva un aumento o disminución de peso. Este efecto adverso no es el más estudiado en estos fármacos, por ello la bibliografía relacionada no es muy abundante<sup>78</sup>.

## ESTABILIZADORES DEL ESTADO DEL ÁNIMO

Otros fármacos frecuentemente utilizados en psiquiatría son los estabilizadores del ánimo<sup>79</sup>. Estas moléculas están indicadas en aquellas patologías caracterizadas por cambios intensos y sostenidos del ánimo, como es el trastorno bipolar, en el cual los estabilizantes del estado de ánimo suprimen las oscilaciones entre episodios maníacos y depresivos. Estos principios activos también son utilizados en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad o borderline, y como fármacos anticonvulsivos<sup>80</sup>. Al igual que ocurre con los antipsicóticos, con los antidepresivos y con las benzodiazepinas, el aumento de peso también es común con la prescripción de estos fármacos. Los cambios ponderales que ocurren con los estabilizadores del ánimo se pueden equiparar con los ocurridos en el caso de los antipsicóticos<sup>81</sup>.

Dentro de estos fármacos, el litio es el más antiguo y mejor conocido, sin efecto anticonvulsivo. Sobre el litio se han realizado diferentes estudios, en los que se ha observado que el aumento de peso en pacientes tratados con litio es común<sup>82</sup> y que puede llegar a ser superior al 8% del peso inicial<sup>83</sup>.

Los datos obtenidos para el valproato son muy parecidos. En este caso, se ha observado una media de aumento de peso de 6,4 kg, que supone también un incremento mayor del 8% del peso inicial<sup>83</sup>. Hasta un 59% de los adultos y un 44% de los niños que son tratados con valproato pueden llegar a presentar un aumento de peso estadísticamente significativo<sup>84</sup>. Los mecanismos que pueden estar involucrados son múltiples: una acción directa sobre receptores hipotálami-

cos, aumento del apetito, disminución de la termogénesis facultativa y desarrollo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina<sup>85</sup>. En diferentes estudios, se ha encontrado que los pacientes que son tratados con este principio activo sufren un incremento en los valores de leptina y de insulina y una disminución de grelina y adiponectina, lo que les predispondría al desarrollo de obesidad<sup>86</sup>.

Otro fármaco que pertenece a este grupo es la carbamazepina, de efecto anticonvulsivo y útil también en el trastorno bipolar<sup>87</sup>. En cuanto al efecto que puede producir sobre el peso, hay datos contradictorios. En algunos estudios, se ha observado una ganancia de peso de hasta 15 kg, lo que contrasta con los resultados de otro estudio realizado en pacientes con trastorno bipolar, donde no se observó aumento de peso reseñable<sup>88,89</sup>.

## ANTICONVULSIONANTES

Durante la década de los noventa, se desarrollaron diversos fármacos antiepilépticos (FAE), siendo la lamotrigina uno de los fármacos que mejor se tolera, en cuanto al aumento de peso<sup>90</sup>. En estudios recientes se ha observado que su toma no provoca un aumento significativo de peso con su administración<sup>91</sup>. Incluso, en un ensayo realizado en pacientes con trastorno bipolar y obesidad, se ha comprobado que la terapia con lamotrigina durante 18 meses redujo el peso en 4,2 kg<sup>92</sup>. Otro de estos nuevos fármacos, indicado para la epilepsia, es la gabapentina, también útil para tratar el dolor neuropático periférico. En diferentes ensayos, realizados en pacientes epilépticos, se ha observado un aumento de peso superior al 10% del peso inicial en el 25% de los pacientes<sup>93</sup>. En otro estudio se relacionó el aumento de peso con la dosis<sup>94</sup>.

La pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que está indicada en la neuropatía diabética y en la neuralgia post-herpética<sup>95</sup>. En un reciente estudio con este fármaco, se comprobó que un 73,1% de los pacientes estudiados sufrieron aumento de peso, observándose una correlación positiva entre la dosis y el aumento ponderal. Este efecto adverso obligó incluso a retirar el fármaco a algunos pacientes (10%), siendo la ganancia media en los mismos de 6,7 kg<sup>96</sup>. Con la vigabatrina, utilizada también en el tratamiento de las epilepsias, el aumento de peso ha sido una constante en los diferentes estudios que se han realizado<sup>97</sup>. En uno de los últimos, se observó un incremento medio de 3,7 kg en el año que duró el ensayo. Este aumento no fue clínicamente significativo y ningún paciente tuvo que abandonar el estudio por este motivo<sup>98</sup>. La oxcarbazepina pertenece también a este grupo, y su uso está aprobado tanto para población infantil como adulta, en monoterapia o en asociación con otros FAE, para el tratamiento de crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria. En

este caso, no hay muchos estudios que se centren en el efecto de este fármaco sobre el peso, aunque en uno de ellos, realizado recientemente sobre niños y adolescentes tratados con este compuesto en monoterapia, se comprobó que estos pacientes no sufrieron aumento de peso significativo, corroborando algunos estudios previos en los que tampoco se encontraron diferencias de peso<sup>99,100</sup>.

El topiramato, incluido también en el grupo de los nuevos fármacos antiepilépticos, es uno de los principios activos que más espectro psicoterapéutico tiene, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos, en población adulta e infantil<sup>101</sup>. Este medicamento es uno de los pocos FAE que se ha asociado con una pérdida significativa de peso<sup>102,103</sup>. El mecanismo por el cual provoca esta pérdida ponderal no ha sido totalmente aclarado, aunque las hipótesis apuntan hacia la existencia de cierto efecto anorexígeno, que pudiera ser útil en pacientes obesos con trastornos del comportamiento alimentario<sup>104</sup> y también en pacientes obesos tratados con otros FAE que provocan aumento de peso<sup>105</sup>.

La tiagabina es uno de los FAE de síntesis, que parece no influir en el peso de las personas enfermas tratados con ella, ya que, tanto en terapia conjunta con otros antiepilépticos<sup>106</sup> como en pacientes con estrés post-traumático en forma de monoterapia, no se han apreciado cambios significativos en la adiposidad<sup>107</sup>.

Otro FAE, considerado de nueva generación, es la zonisamida, con el cual, en diferentes estudios en población infantil y juvenil, se ha observado pérdida de peso como efecto secundario<sup>108,109</sup>. Incluso se han llevado a cabo estudios en obesos adultos, utilizando esta sustancia junto con dietas hipocalóricas, donde se observó una pérdida de peso significativa frente a otro grupo placebo. Este estudio también puso de manifiesto una disminución de la circunferencia de la cintura y una mejora de la calidad de vida<sup>110</sup>. Recientemente se está estudiando la posibilidad de utilizar este principio, en combinación con otros fármacos (e.g., bupropion), como tratamiento específico de la obesidad<sup>111</sup>.

El levetiracetam es otro FAE, cuya relación con el peso ha sido considerada como neutra<sup>112,113</sup>, aunque también hay diferentes estudios, realizados en población anciana y en tratamiento combinados, en los que se observa un descenso de peso<sup>114,115</sup>. En uno de estos ensayos, utilizando levetiracetam como monoterapia, se detectó una pérdida de peso significativa, sin relación con el IMC inicial de los pacientes pero sí con el sexo, ya que las mujeres parecen presentar mayor pérdida ponderal<sup>115</sup>. Por tanto, podría ser considerada otra FAE que causa pérdida de peso.

## CONCLUSIÓN

Al igual que la obesidad, las enfermedades mentales tienen una alta prevalencia en nuestra sociedad, e incluso pueden existir interacciones entre ambas. De hecho, un importante número de fármacos utilizados en psiquiatría provocan un incremento ponderal.

Con frecuencia se registran pacientes en los que confluyen las dos situaciones, a los que hay que tratar con estos tipos de psicofármacos, pudiéndose agravar todas aquellas patologías asociadas al exceso de peso, como diabetes, dislipemias y resistencia a la insulina. Incluso pacientes normopesos que, con el tratamiento cambian a una situación de sobrepeso u obesidad. Por otra parte, este efecto adverso puede condicionar una mala adherencia al tratamiento o incluso el abandono del mismo, aunque el incremento de peso producido por estos principios activos no es algo que no se pueda modificar. En todo caso, la prescripción de estos fármacos se ha relacionado tanto con incrementos como con pérdidas de peso, tal como se resume en la (Tabla 1 y 2).

Ante pacientes con sobrepeso u obesidad, se deberá optar, siempre que sea posible, por medicamentos que no repercutan demasiado en el peso, como son los antidepresivos bupropion, venlafaxina, agomelatina o duloxetina o antiepilépticos como la oxcarbazepina, lamotrigina o tiagabina. Evitar todos aquellos fármacos que puedan condicionar un aumento ponderal importante, como los antipsicóticos olanzapina, zotepina, o los antidepresivos imipramina, amitriptilina. Si no es posible utilizar fármacos sin este efecto secundario, se deberá informar en todo momento al paciente del posible efecto adverso y prevenir el aumento ponderal. También se debe realizar vigilancia y seguimiento del IMC, la composición corporal, los hábitos de alimentación y el estilo de vida, así como prestar especial atención a los factores de riesgo metabólico en esta población psiquiátrica. En algunos casos, será necesario utilizar medicación para conseguir una reducción de peso.

Por tanto, si fuera necesario, habrá que pautar dietas hipocalóricas, modificar los hábitos de alimentación, comenzar a realizar actividad física o incrementarla; todo ello combinado con técnicas conductuales. Sin embargo, a veces, estos procedimientos son difíciles de llevar a cabo en pacientes psiquiátricos. Por tanto, habrá que involucrar, no sólo a la persona enferma, sino también a los familiares. Además, para poder obtener buenos resultados, sería conveniente realizar la intervención desde un equipo multidisciplinar, donde la figura del dietista-nutricionista tiene gran importancia.

Un reto de la investigación en este campo es la de ampliar los conocimientos sobre los mecanismos implicados en el aumento de peso, para poder diseñar nuevos psicotropos que no conlleven este efecto adverso.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de RETICS-PREDIMED y CIBERROBN, del Instituto Carlos III. Así como al Dr. Santiago Navas Carretero, por sus comentarios, que resultaron de gran utilidad para llevar a cabo esta revisión.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rocha KB, Pérez K, Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Obiols JE. Prevalencia de problemas de salud mental y su asociación con variables socioeconómicas, de trabajo y salud: resultados de la Encuesta Nacional de Salud de España. *Psicothema*. 2010; 22(3): 389-95.
- Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Plazaola-Castaño J, Montero-Piñar I. Morbilidad psíquica, existencia de diagnóstico y consumo de psicofármacos. Diferencias por comunidades autónomas según la Encuesta Nacional de Salud de 2006. *Rev Esp Salud Pública*. 2010; 84: 29-41.
- Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesidad, estado psiquiátrico y medicamentos psiquiátricos. *Psychiatr Clin N Am*. 2005; 28(1): 39-54.
- Cerdá-Esteve MA, Barral-Tafalla D, Gudelis M, Goday A, Farre-Albaladejo M, Cano JF. Prevalencia del consumo de fármacos psicoactivos en una población de obesos. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(4): 155-9.
- Schwartz TL, Ninalani N, Virk S, Jindal S, Chilton M. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *The International Association for the Study of Obesity. Obes Rev*. 2004; 5(4): 223-8.
- Martínez JA, Portillo MP. Nutrición y estado nutricional. En: Martínez JA, Portillo MP, editores. *Fundamentos de nutrición y Dietética. Bases metodológicas y aplicaciones*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 69-77.
- Sánchez E, Zulet MA, Martínez JA. Influencia del estado nutricional sobre el efecto de los fármacos. En: Mestre C, Duran M, editores. *Farmacología en Nutrición*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 295-305.
- Pita E, Manzanares J. Fármacos antipsicóticos. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 1992; 11: 13-21.
- Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009; 37: 330-42.
- Lieberman J, Stroup S, Mcenvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209-23.
- Findling R, McNamara N. Atypical antipsychotic in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(Suppl 6): 30-44.
- Holt R. Obesity and epidemic of the 21st century: an update for psychiatrists. *J Psychopharmacol*. 2005; 19(Suppl 6): 6-15.
- Wirshing D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(Suppl 18): 13-26.
- Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust New Zeal J Psychiatr*. 2001; 35(2): 196-202.
- Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, Valuck RJ. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(2): 316-22.
- Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias, and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110(4): 299-305.
- Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(Suppl 3): 22-9.
- Martínez JA, Urbistondo MD, Izquierdo MR, Velasco JJ. Schizophrenia incidence on clinical aspects of nutritional status. *Arch Latinoam Nutr*. 1991; 41(2): 153-5.
- Martínez JA, Urbistondo MD, Velasco JJ. Assessment and Implications of the Dietary Intakes of Hospitalized Psychogeriatric Patients. *J Am Diet Assoc*. 1990; 90(8): 1111-4.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990; 264(19): 2511-8.
- Sharpe JK, Stedman TJ, Byrne NM, Hills AP. Low-fat oxidation may be a factor in obesity among men with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119(6): 451-6.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(11): 1686-96.
- Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(Suppl 23): 5-12.
- Martínez JA, Velasco JJ, Urbistondo MD. Effects of pharmacological therapy on anthropometric and biochemical status of male and female institutionalized psychiatric patients. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13(2): 192-7.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(2): 290-6.
- Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf*. 2001; 24(1): 59-73.
- Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(2 Suppl 1): 12-9.
- Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6(6): 651-62.
- Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from Journal of Obesity 7 three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(5): 817-29.
- McIntyre R S, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek T.A, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010; 122(1-2): 27-38.
- Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(6): 1055-7.
- Baptista T, Zarate J, Colosante C, Beaulieu S, Páez X, Hernández L. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy. *Curr Drug Targets*. 2004; 5(3): 279-99.
- Goudie AJ, Cooper GD, Halford JC. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(5): 478-87.
- Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev*. 2004; 5(2): 115-21.
- Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT<sub>2c</sub> receptor and antipsychotic-induced weight gain mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(Suppl 4): 15-8.
- Perez-Iglesias R, Vazquez-Barquero JL, Amado JA, Berja A, Garcia-Unzueta MT, Pelayo-Teran JM, et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3): 289-95.



37. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010; 125(1): 169-79.
38. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 68(Suppl 1): 60-4.
39. Jensen GL. Drug-Induced Hyperphagia: What Can We Learn From Psychiatric Medications? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(5): 578-81.
40. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang X. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism. *Lancet.* 2002; 359(9323): 2086-7.
41. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(4): 677-9.
42. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15(4): 195-200.
43. Theisen FM, Hinney A, Bromel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JC, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet.* 2004; 14(3): 139-42.
44. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT<sub>2C</sub> receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005; 134B(1): 76-8.
45. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med Sci Monit.* 2006; 12(2): 47-50.
46. World Health Organization. Mental Health. De-pression. What is depression?. [portal web]. 2007. Disponible en: <http://www.who.int/mentalhealth/management/depression/definition/en/>.
47. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(12): 445-51.
48. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx B, et al. Overweight, obesity and depression. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(3): 220-9.
49. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation and suicide attempts: results from general population study. *Am J Public Health.* 2000; 90(2): 251-7.
50. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(12): 1139-47.
51. López-Muñoz F, Assion HJ, Álamo C, García-García P, Fangmann P. La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva. *An. Psiquiatría.* 2008; 24(2): 56-70.
52. Travé AL, Reneses A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26(1): 1-8.
53. Ayestarán A, Caro I, Pascual B, Aguas B. Antidepresivos. *Rev Mult Gerontol.* 2005; 15: 255-8.
54. Redondo del Río MP. Efecto de los fármacos sobre el estado nutricional. En: Mestres C, Duran M, directores. *Farmacología en Nutrición.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012. p.285-93.
55. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8(5): 323-30.
56. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr.* 2002; 40(Suppl 1): 21-45.
57. Frank E, Kupfer DJ, Bulik CM, Levenson JA. Imipramine and weight gain during the treatment of recurrent depression. *J Affect Disord.* 1990; 20(3): 165-72.
58. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(10): 1259-72.
59. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(3): 367-75.
60. Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57(Suppl 4): 9-13.
61. Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin.* 1997; 108: 161-6.
62. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61(11): 863-7.
63. Calandra C, Russo RG, Luca M. Bupropion Versus Sertraline in the Treatment of Depressive Patients with Binge Eating Disorder: Retrospective Cohort Study. *Psychiatr.* 2012; 83(2): 177-85.
64. Ribera R, Juárez J. Consideraciones sobre el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos: De los inhibidores de la recaptación de serotonina a la reboxetina. *Farm Hosp.* 2004; 156: 36-43.
65. Moreira R. The efficacy and tolerability of bupropion in the treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig.* 2011; 31(Suppl 1): 5-17.
66. Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/Bupropion: An investigational combination for weight loss and maintenance. *Obes Facts* 2011; 4(6): 489-94.
67. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave). A new approach to weight loss in obese adults. *P T.* 2011; 36(5): 255-62.
68. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord.* 1998; 51(3): 237-54.
69. Thase ME. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6(3): 269-82.
70. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Bahk WM, Jun TY, Rhee WI, et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 60(3): 347-51.
71. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs.* 2012; 26(1): 39-67.
72. San L, Arranz B. Agomelatina: un nuevo enfoque antidepresivo para una remisión de calidad. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010; 3: 15-20.
73. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(Suppl 4): 703-9.
74. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters *in vitro* and *in vivo*, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 25(6): 871-80.
75. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006; 8(5): 269-78.
76. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs.* 1994; 48(1): 25-40.
77. García del Pozo J, Abajo Iglesias F, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública.* 2004; 78(3): 379-87.
78. Chandler E, Taquini A. Impacto de los psicofármacos sobre el peso corporal y su repercusión emocional. Actualización en Nutrición. 2009; 10: 265-74.
79. Silva H. Mecanismos de acción de los estabilizadores del ánimo. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2001; 39(3): 219-30.
80. Olivares-Diez JM, Pinal-Fernández B. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. *JANO.* 2006; 1.609: 53-6.

81. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr Clin North Am.* 2005; 28(1): 39-54.
82. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera JL, Burguera M, et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry.* 1995; 28(2): 35-44.
83. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther.* 2002; 24(10): 1576-84.
84. Steinhoff BJ. Optimizing therapy of seizures in patients with endocrine disorders. *Neurology.* 2006; 67(12 Suppl 4): 23-7.
85. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of Excessive Weight Gain in Epileptic Children Treated with Valproate. *J Child Neurol* 1999; 14(8): 490-5.
86. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Lannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005; 65(11): 1808-9.
87. Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health.* 2010; 19(2): 127-41.
88. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol.* 1991; 14(3): 251-5.
89. Ketter TA, Kalali AH, Weisler RH; SPD417 Study Group. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(5): 668-73.
90. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes Met al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 118(1): 4-18.
91. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2004; 18(1): 63-7.
92. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of Lamotrigine and Lithium on Weight in Obese and Nonobese Patients With Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(7): 1199-201.
93. DeToledo JC, Toledo C, DeCerce J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit.* 1997; 19(4): 394-6.
94. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, Arzimanoglou A, Portal JJ. Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. *Seizure.* 1998; 7(1): 55-62.
95. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27: 307-14.
96. Stephen LJ, Parker P, Kelly K, Wilson EA, Leach V, Brodie MJ. Adjunctive pregabalin for uncontrolled partial-onset seizures: findings from a prospective audit. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124(2): 142-5.
97. Tartara A, Manni R, Galimberti CA, Morini R, Mumford JP, Iudice A, et al. Six-year follow-up study on the efficacy and safety of vigabatrin in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1992; 86(3): 247-51.
98. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure.* 2000; 9(2): 112-8.
99. Cansu A, Serdaroglu A, Cinaz P. Serum insulin, cortisol, leptin, neuropeptide Y, galanin and ghrelin levels in epileptic children receiving oxcarbazepine. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15(6): 527-31.
100. Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojärvi JI. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics.* 1999; 103(3): 588-93.
101. Ribacoba-Montero R, Salas-Puig X. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol.* 2002; 34(2): 101-5.
102. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003; 11(6): 722-33.
103. Carnero M, Morales MJ, Corredera E, Del Campo V. Pérdida de peso asociada a topiramato en pacientes epilépticos. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(16): 636-7.
104. Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaum M, Bueno JR, Coutinho W. Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study. *Can J Psychiatry.* 2002; 47(3): 271-3.
105. Gupta S, Masand PS, Frank BL, Lockwood KL, Keller PL. Topiramate in bipolar and schizoaffective disorders: weight loss and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000; 2(3): 96-100.
106. Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, Sommerville KW. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res.* 2000; 41(1): 23-8.
107. Davidson JR, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(1): 85-8.
108. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004; 6(4): 267-70.
109. Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh S, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(26): 9861-6.
110. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR II, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289(14): 1820-5.
111. Motycka CA, St-Onge E, Miller SA. Treatment options for obesity and potential therapies on the horizon. *P T.* 2011; 36(5): 282-301.
112. Gidal BE, Sheth RD, Magnus L, Herbeuval AF. Levetiracetam does not alter body weight: analysis of randomized, controlled clinical trials. *Epilepsy Res.* 2003; 56(2-3): 121-6.
113. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3(5): 415-24.
114. Cramer JA, Leppik IE, Rue KD, Edrich P, Kramer G. Tolerability of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders. *Epilepsy Res.* 2003; 56(2-3): 135-45.
115. Gelisse P, Juntas-Morales R, Genton P, Hillaire-Buys, Diaz O, Coubes P, et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia.* 2008; 49(2): 308-15.