



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS, Y DE LA SALUD**

Campo del Conocimiento: Epidemiología

Campo Disciplinario: Epidemiología

**Cambios en el peso corporal asociados a tratamiento con ISRS: cohorte
retrospectiva en una población psiquiátrica mexicana**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

Elena Rose Atkinson Kilcommons

TUTOR DE TESIS:

Dr. Carlos Berlanga Cisneros

FACULTAD DE MEDICINA

Ciudad Universitaria. México, D.F. Junio, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Planteamiento del Problema	2-4
Introducción.....	2
Trastornos Afectivos y de la Ansiedad.....	3
Justificación del Estudio.....	3-4
Pregunta de Investigación	4
Objetivos	4-5
Hipótesis	5
Marco Teórico	6-12
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina.....	6
Complicaciones de los ISRS	6
Sobrepeso y Obesidad: Prevalencia e Implicaciones.....	7
Discusión de Mecanismos Causales	7-11
Modelo Conceptual	12-16
Variable Dependiente	12
Variables Independientes	12-15
Variables Antecedentes e Intermedias	15-16
Metodología	17-25
Diseño de la Investigación	17
Tamaño de Muestra.....	17-18
Contexto del Estudio y Consideraciones Éticas.....	19
Operacionalización de Variables	19-22
Criterio de Inclusión/Exclusión.....	22-25
Resultados	25-36
Análisis Descriptivo.....	25-31
Análisis Analítico.....	32-36
Pruebas No-Paramétricas.....	33-34
Regresión Logística.....	35-36
Discusión	37-47
Variables No-Significativas.....	37-41
Variables Significativas.....	42-46
Hipótesis.....	46
Limitaciones y Sesgos.....	46-48
Recomendaciones.....	48
Bibliografía	49-50

Planteamiento del Problema

1.) Introducción

Los trastornos del estado de ánimo y de la ansiedad corresponden a una gama amplia de enfermedades multi-sistémicas que se manifiestan a nivel de las emociones, la conducta y el funcionamiento neurovegetativo.ⁱ El no identificar ni tratar a estos trastornos implica una grave carga para el paciente y su familia, así como para el sistema de salud y la economía. Según pronósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión clínica será la segunda causa de discapacidad en el mundo para el año 2020, y en países en vías de desarrollo será la primera.ⁱⁱ El director de Salud Mental de la OMS, el Dr. Benedetto Saraceno, destacó que “la carga global de la depresión se podría reducir en más de un 50% de los casos si se atendiera a los afectados con los tratamientos disponibles de manera personalizada.”ⁱⁱⁱ

Desde hace ya un buen tiempo, la farmacoterapia ha surgido como la mejor alternativa para manejar estos trastornos. Los inhibidores de la recaptura de la serotonina (ISRS) se han ubicado, debido a su eficacia, tolerancia y seguridad, como una de las mejores opciones para el manejo de diversos padecimientos. Las enfermedades más comunes para las cuales son prescritos son: la depresión, el trastorno Obsesivo Compulsivo, y trastornos de pánico, ansiedad social, ansiedad general y de estrés post-traumático. Desde su aparición hace más de treinta años, los ISRS se ubicaron como el tratamiento de primera elección para estos padecimientos, por arriba de los antidepresivos tricíclicos (ADTC) y de los inhibidores de la mono-amino-oxidada (IMAOS).^{iv} Su elevada tasa de eficacia, así como el que producen menos efectos indeseables los han convertido en los antidepresivos más utilizados en la actualidad.^v

Los ISRS conllevan no obstante un riesgo de generar efectos secundarios, entre estos, uno de los más frecuentes es el aumento de peso.^{vi} Desafortunadamente, entre el 32 y el 60 por ciento de los pacientes que reciben estos fármacos los suspenden por esta causa y otras más durante los primeros tres meses, y frecuentemente sin informar a su doctor.^{vii} En un estudio hecho por Hu el 55% de los pacientes presentaron un efecto adverso tan molesto que evitó la continuación de terapia. Aunque los efectos secundarios más frecuentes eran boca seca, exceso de sueño y disfunción sexual, los pacientes clasificaron estos últimos dos factores junto con la ganancia de peso como los que más les molestaron.^{viii}

Por estas razones es indispensable buscar qué factores, de manera particular, se relacionan con la ganancia de peso cuando se toman estos fármacos, con la finalidad de limitar este efecto indeseable y de prevenirlo cuando sea posible. Esto redundará en una mejor calidad de la atención de estos padecimientos y permitirá el uso de estos medicamentos con mayor eficacia.

2.) Trastornos del estado de ánimo de Ansiedad: Prevalencia e Implicaciones

De acuerdo al Informe Mundial sobre la Salud, publicado en el año 2001, se calcula que la prevalencia puntual de depresión es del 1.9% en hombres y del 3.2% en mujeres.^{ix} Según datos epidemiológicos de la OMS recabados en países de América, Europa, el Medio Oriente, África y Asia la prevalencia por país fluctuó entre el 0.8% y el 9.6%.^x En México la prevalencia estimada fue del 4.8%.^{xi}

Al igual que en otros países, los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad son sumamente importantes para México, tanto en su ámbito de salud mental como en su estrategia de desarrollo económico, dado que este padecimiento contribuye a un círculo de pobreza. El ausentismo laboral, el sufrir de enfermedades comórbidas a la depresión, y el tener que destinar parte de sus recursos en consultas y medicamentos contribuyen a disminuir los ingresos de muchos pacientes lo cual impacta más a las clases sociales con recursos económicos escasos. Por otra parte, el vivir con limitaciones económicas implica estrés y falta de control de recursos, lo cual, agregado a la estigmatización, contribuye a incrementar las tasas de depresión en estas clases sociales.^{xii}

3.) Justificación del Estudio

A pesar de que existen otros estudios de cohortes en pacientes tomando ISRS, este estudio aporta nuevos conocimientos debido al ambiente hospitalario en donde se llevó a cabo. El Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) es en la actualidad el principal centro de investigación y tratamiento de problemas de salud mental en el país. La institución favorece el contar con una muestra nacional de problemas psiquiátricos ya que diariamente llegan una gran cantidad de pacientes de casi toda la república, representando todo tipo de personas, ancestrías y estilos de vida. Aunada a esta diversidad, se presentan pacientes con todo tipo de trastornos del estado de ánimo y de la ansiedad. Aunque los padecimientos más comunes son, como en todos lados, depresión y trastornos de la ansiedad, también están representados los pacientes con Trastorno de Estrés Post Traumático, trastornos psicóticos y somatomorfos, entre otros.

Estos pacientes siguen su vida normal durante el curso del tratamiento, lo que aporta datos importantes a los doctores acerca de cómo influyen los factores cotidianos, la actividad, la alimentación, etc. sobre la respuesta a los tratamientos y sobre los efectos secundarios de estos.

Otro aporte de este estudio es la inclusión de nuevas variables que antes no habían sido combinadas en un mismo estudio, tales como las síntomas de hipo o hiperorexia (incluyendo peso perdido o ganado en kilos y en temporalidad), el apego a las indicaciones farmacológicas, sus hábitos de fumar, y síntomas secundarios causados por los ISRS relacionadas a la alimentación, así como antojos.

El analizar las características pertinentes al peso de los pacientes, su uso de ISRS y otras características podrán generar información para identificar qué factores aumentan la sensibilidad de algunos individuos a ciertos efectos secundarios de los ISRS. Esta información será de gran utilidad para los clínicos ya que les permitiría implementar medidas preventivas que reduzcan o prevengan la aparición de estos efectos. El estudio propone proporcionar datos para poder hacer un modelo que se aproxime más a la realidad del ámbito psiquiátrico.

4.) Pregunta de Investigación

Reconociendo la gravedad de la situación de la ganancia de peso en el paciente psiquiátrico y tomando en cuenta las teorías existentes para explicar este fenómeno, surge la pregunta: ¿Hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incremento de peso entre los pacientes con trastornos del ánimo o con trastornos de ansiedad que reciben ISRS? ¿Qué factores pueden ser los responsables de estas diferencias? ¿Y qué factores modifican esta diferencia?

5.) Objetivos de la Investigación

5.a) Objetivo General

- Determinar, mediante una comparación de medias pareadas, si existe una diferencia estadísticamente significativa entre el peso basal y el peso de un paciente después de haber tomado ISRS.

5.b) Objetivos Específicos

- Analizar a través de una cohorte retrospectiva recolectando datos históricos relacionados a peso, dosis y tipo de medicamento tomado de una cohorte que incluye todo paciente que cumplan los criterios de inclusión y exclusión de la población psiquiátrica del INPRFM (de enero 2012-septiembre 2012).

- Calcular la diferencia entre el peso basal (antes de tomar algún ISRS) y el peso después de haber tomado ISRS durante por lo menos 8 semanas.
- Identificar si existen diferencias entre los distintos ISRS en cuanto a generar incremento de peso.
- Identificar características individuales que puedan modificar esta diferencia (Índice de Masa Corporal basal, síntomas propios de la enfermedad relacionados con el apetito, edad, sexo, tipo de trastorno, apego, estado de fumador y efectos secundarios).

6.) Hipótesis

6.a) Hipótesis General

Habrá una diferencia estadísticamente significativa entre el peso basal de un paciente y el peso después de haberse sometido a un tratamiento con ISRS para su trastorno del estado de ánimo y de la ansiedad. Esta diferencia se verá modificada por el tipo de ISRS, el tiempo del tratamiento y de la dosis administrada, además de otras características individuales del paciente.

6.b) Hipótesis Específicas

En la literatura se plantean cuatro hipótesis que podrían explicar la ganancia de peso observada en los pacientes tratados con ISRS. Se espera que este trabajo de investigación sea alineado con por lo menos una de estas hipótesis:

1. El efecto sobre el aumento de peso es debido a ciertas características del mecanismo de acción de estos fármacos en el sistema nervioso central.
2. Los pacientes quienes mostraron una pérdida de apetito como parte de la manifestación de su trastorno mental recuperarán su apetito después de recibir tratamiento, lo cual les llevará a ganar peso.
3. Los pacientes con un trastorno de ánimo (y si dicho trastorno está bajo control o no) tendrán diferentes estilos de vida en cuanto a socialización, ejercicio y dieta.
4. Los ISRS pueden causar aumento en el apetito global, o bien, sobre cierto tipo de alimentos (de carbohidratos y de dulce, sobre todo), lo que llevará a los pacientes a presentar hiperfagia con la ganancia de peso correspondiente.

Marco Teórico

1.) Inicio de acción de los ISRS.

Desde que se inició su utilización, quedó claramente establecido que una desventaja de los ISRS, al igual que los demás antidepresivos, es el periodo de latencia para el comienzo de acción terapéutica. En la mayoría de los casos, el efecto claro del medicamento no aparece sino hasta la sexta semana. Incluso un estudio de Pallanti encontró que, para algunos casos de trastorno obsesivo compulsivo, el efecto terapéutico de los ISRS tarda hasta 8 a 12 semanas en aparecer.^{xiii}

2.) Complicaciones de los ISRS

En una revisión sistemática hecha por Masand y Gupta, se encontró que los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con ISRS incluyeron:

- Trastornos gastrointestinales
- Cefalea
- Sedación
- Insomnio
- Activación
- **Ganancia de peso**
- Problemas de memoria
- Diaforesis
- Parestesia
- Disfunción sexual.^v

En el ya mencionado estudio de Hu los pacientes clasificaron a la sedación, la disfunción sexual y la ganancia de peso como los síntomas más molestos.

Una de las dificultades en la evaluación de los efectos secundarios de los medicamentos, en este caso particular de los ISRS, es que estos efectos se pueden confundir con ciertos síntomas residuales del trastorno como son: cansancio, problemas cognitivos, apatía, agitación, problemas de sueño, disfunción sexual y disturbios gastrointestinales, por lo que el clínico debe hacer una evaluación cuidadosa y lo más clara posible para intentar distinguirlos, si bien no siempre es posible.^{xiv}

3.) Sobrepeso y Obesidad: Prevalencia e Implicaciones

No todos los efectos secundarios de los antidepresivos son temporales, ni benignos, ni tienen las mismas características. Existe una clasificación de estos de acuerdo al momento de aparición, a su duración y a la afectación que producen. Algunos de ellos son pasajeros y eventualmente desaparecen (como dolor de cabeza o náusea), otros persisten (como disfunción sexual o cansancio) y unos cuantos más son efectos secundarios que emergen paulatinamente y que se acumulan.^{xiv} En esta última categoría se encuentra la ganancia de peso, un efecto especialmente preocupante en este país y en esta época. Ya es de conocimiento común todos los problemas que implican el sobrepeso y la obesidad, por lo que en este trabajo no se redundará al respecto.

El problema grave surge porque los pacientes ya susceptibles a la obesidad, si bien mejoran sus síntomas con los medicamentos, pueden presentar grandes problemas producto de ganar peso significativo al ingerir ISRS.^{xiv} En un estudio hecho por Kivimaki en Finlandia, se encontró un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes durante los primeros 4 años de tratamiento con ISRS, un aumento en el riesgo que no se explicaba aun después de controlar por ganancia de peso.^{xv} Si no se atiende el problema para reducir o limitar el efecto a través del cual los ISRS causan incremento de peso, habrá graves consecuencias para la población, sobre todo para los individuos y sociedades que ya presentan problemas de sobrepeso y obesidad, y consecuentemente de todos los problemas que esto conlleva.

4.) Discusión de Mecanismos Causales

Como cualquier enfermedad, en donde casi nunca existe un modelo unicausal para explicarla, tampoco existe un modelo universal para explicar los trastornos del ánimo y de ansiedad. Este es el caso también con los mecanismos que explican la relación entre el tratamiento con ISRS y los cambios de peso, y como se puede apreciar en la Tabla 1, existe un debate dentro de la comunidad científica acerca de cuáles hipótesis explican mejor los cambios de peso observados en los pacientes tratados con ISRS. A continuación, discutiremos unos de los modelos más actuales y aceptados dentro de la comunidad científica de esta disciplina.

**Tabla 1: Hipótesis acerca de cambios de peso en pacientes tomando ISRS
(con la sustancia correspondiente)**

	<i>Pérdida de Apetito como Parte del Trastorno</i>	<i>Mecanismo Farmacológico</i>	<i>Cambios en Alimentación</i>
Benazzi (1998)	ISRS en general		
Bostwick (2010)		ISRS en general	
Bouwer (1996)			Citalopram
Castillo-Quan (2010)			ISRS en general
Chial (2003)			Paroxetina
Demyttenaere (2008)		ISRS en general	
Dording (2002)	ISRS en general	ISRS en general	
Fava (2000)	Paroxetina, Fluoxetina y Sertralina	Paroxetina	
Fogelson (1991)			Fluoxetina
Gamaro (2008)			Fluoxetina
Goodnick (2001)		ISRS en general	ISRS en general
Halford (2005)			ISRS en general
Harvey (2000)		ISRS en general	ISRS en general
Kilkens (2005)			Citalopram
Kivimaki (2010)		ISRS en general	
Maina (2004)	Reconoce la posibilidad, pero no está de acuerdo	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxatina y Sertralina	
Mennigen (2009)			Fluoxetina
Michelson (1999)	Fluoxetina		
Raeder (2006)		Paroxetina, Citalopram, Sertralina, Fluoxetina y Fluvoxamina	
Rigler (2001)		ISRS en general	
Ruetsch (2005)		ISRS en general	
Shinozaki (2008)			Fluvoxamina
Sussman (2001)		ISRS en general	
Sussman (2009)		ISRS en general	
Tack (2006)			Citalopram

Tabla 2: Estudios organizados por sustancia y cambio de peso observado

	Pérdida de Peso Significativa	Pérdida no-Significativa	Neutral	Ganancia no-significativa	Ganancia de Peso Significativa
Paroxetina	Sussman (2001) (corto-plazo)				Fava (2000) Maina (2004) Kazes (1994) Sussman (2001) (largo-plazo)
Sertralina	Sussman (2001) (corto-plazo)			Fava (2000) Benassi (1998)	Maina (2004) Kazes (1994) Sussman (2001) (largo plazo)
Citalopram					Bouwer (1996) Maina (2004)
Fluvoxamina			Shinozaki (2008)		Maina (2004)
Fluoxetina	Barak (1995) Sussman (2001) (corto-plazo)	Fava (2000) Menningen (2009)	Kasper (1992)	Maina (2004) Michelson (1999)	Fogelson (1991) Himmerich (2004) Kazes (1994) Sussman (2001) (largo plazo)

*Gris=Experimento en animales

4.a) Hipercolesterolemia

Algunos trastornos del ánimo y de la ansiedad han sido asociados con estrés crónico el cual produce sobreactivación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), que a su vez incrementa los niveles circulantes de cortisol en sangre.^x Ha sido observado que la hipercolesterolemia, si se mantiene por periodos muy prolongados, puede dañar la estructura y fisiología del hipocampo, que es una zona cerebral que participa en el control de las emociones y el estado de ánimo. Se ha documentado, por medio de estudios de imágenes cerebrales, que muchos pacientes con depresión crónica presentan una atrofia hipocampal.^{xvi,xvii} Este daño y atrofia puede tener implicaciones para el control del centro de saciedad y apetito y otras funciones neurológicas vinculadas a la ingesta de alimento.

4.b) Hipótesis monoaminérgica

La hipótesis monaminérgica describe la depresión en términos de una disponibilidad menor de monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina). Todos los antidepresivos

actuales generan parte de su efecto farmacológico a través de este mecanismo, elevando los niveles de monoaminas en el cerebro. Dado al éxito de estos tratamientos, se considera que este modelo es lo más preciso, aun cuando no se conocen los mecanismos exactos de cómo funciona.^{xiv}

Se ha propuesto que la insulina es un regulador fisiológico de la síntesis y recaptura de noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central.^x Esto implicaría que la insulina es un elemento común entre la salud mental y los procesos de digestión y absorción de nutrimentos, lo cual representa una hipótesis para explicar por qué las personas con diabetes y/u obesidad son más propensas a sufrir de trastornos mentales y viceversa.^{xv}

Tanto la norepinefrina, como la dopamina, la serotonina, así como la colecistoquinina, los opiodes endógenos, y varios otros péptidos interactúan de maneras complejas para regular el apetito y comportamientos relacionados. Su acción se genera a través de mecanismos de retroalimentación hormonales y metabólicos que involucran las señales provenientes del tejido adiposo y del núcleo del hipotálamo con lo cual se regula el gasto de energía, la ingesta de alimentos y al final impactan sobre la ganancia o pérdida de peso.^{xiv} Esto implica que un desequilibrio de estas sustancias (el mismo desequilibrio que causa depresión) puede desencadenar un mal funcionamiento del sistema de retroalimentación relacionado con el apetito.

4.c) Pérdida de Apetito como Síntoma del Trastorno

Un síntoma común, especialmente en pacientes con depresión, es la pérdida de apetito. Si el tratamiento resulta exitoso, el paciente puede recuperar su apetito normal.^{xviii} Por razones obvias, esto provocaría un aumento de peso en estos pacientes lo cual no tendría nada que ver con el uso de ISRS.

Es por eso que hay que ser cuidadosos con este efecto, debido a que puede sesgar los resultados o servir como un distractor. Por esta razón, para los pacientes quienes padecen hipo- o hiperorexia (sobre todo en los pacientes con trastornos de la ansiedad), se capta este dato así como el número de kilogramos ganados o perdidos, y en cuánto tiempo se produjo este cambio, para poder incorporar este dato al análisis.

4.d) Factores Psico-emocionales

Los trastornos del estado de ánimo y de la ansiedad afectan la nutrición y el nivel de ejercicio físico, lo que podría ser causante del aumento de riesgo de desarrollar sobrepeso.^{xix,}
^{xiv} La recuperación de estos trastornos conduce a cambios en el estilo de vida, incluyendo la dieta y el nivel de actividad, con implicaciones para pérdida o ganancia de peso.

4.e) Estudios Seleccionados (Argumentando un Mecanismo Farmacológico)

Varios estudios hablan del efecto que tienen los ISRS en el peso de los pacientes, independientemente de otros factores.

En un estudio, Sussman et al. se hizo un seguimiento de pacientes por 16 a 46 semanas y encontraron que el 13.8% de los que tomaban ISRS (Sertralina, Fluoxetina o Paroxetina) ganaron peso significativo, definido como $\geq 7\%$ de su peso inicial.^{xx} Sin embargo, una limitante es que los autores no dividieron a los pacientes por tipo de ISRS.

En un trabajo de revisión de Patten citan un estudio en el que mantuvieron en observación a pacientes canadienses sin obesidad por 10 años. Se encontró que el uso de los ISRS aumentó casi dos veces el riesgo de desarrollar obesidad (índice de riesgo=1.9; I.C. 95%=1.2-3.2; p=0.01).^{xxi}

Cuando se exploraron los efectos sobre el peso de los ISRS: Fluoxetina, Sertralina y Paroxetina durante tratamiento a largo plazo, se encontró que los pacientes que recibieron Fluoxetina perdieron una limitada cantidad de peso (en promedio -0.2%) mientras que los que recibieron Sertralina ganaron una pequeña cantidad (en promedio 1.0%), aunque las diferencias entre estos grupos no resultaron significativas. Sin embargo los pacientes tratados con Paroxetina mostraron un aumento significativo en peso promedio (3.6%) y una proporción significativamente más alta ganó $\geq 7\%$ de su peso inicial (Paroxetina: 25.5% versus 6.8% en Fluoxetina y 4.2% en Sertralina, con los niveles de significancia de p=0.016 y 0.003 respectivamente).^{xxii}

En 138 pacientes con trastorno obsesivo compulsivo seguidos por 2.5 años, se encontró que globalmente en toda la muestra el aumento de peso fue de un 2.5% respectivo a su peso inicial. Catorce por ciento de los pacientes experimentaron aumento de peso significativo ($\geq 7\%$). La proporción de pacientes con un aumento significativo fue de 4.5% para Sertralina. 8.7% para Fluoxetina, 10.7% para Fluoxetina y de 14.3% para Citalopram y Paroxetina.^{vi}

Modelo Conceptual

1) Variable Dependiente

La única variable dependiente de este estudio fue el cambio de peso; todos los expedientes de pacientes que recibieron un ISRS en el INPRFM fueron identificados y tomados en cuenta para la obtención de datos. Se estratificó a los grupos por tipo de medicamento tomado y se calculó si hubo diferencias estadísticas en el peso de cada grupo. Se esperaba que la variable de ganancia de peso se modificara con el tipo de medicamento, la dosis, la utilización de terapias alternas y/o la adherencia al tratamiento a través de mecanismos farmacológicos o a través de cambios en estilo de vida.

2.) Variables Independientes

Las variables independientes fueron seleccionadas para proporcionar mayor información acerca de si es el antidepresivo ISRS u otro factor (o factores) que están causando un aumento en peso. Estos factores serán desglosados a continuación.

Se ha comprobado que al usar medicamentos diferentes, se presentan tasas diferentes de ganancia de peso. Por lo tanto, la variable “tipo de medicamento” se dividirá así:

- Antidepresivos tricíclicos
- Antidepresivos duales
- **Antidepresivos ISRS**
 - Citalopram
 - Fluoxetina
 - Fluvoxamina
 - Paroxetina
 - Sertralina
- Antipsicóticos
- Litio
- Otros Medicamentos.

La dosis puede influir en la ganancia de peso, especialmente en caso de comprobarse la teoría de que los cambios de peso sean producto de los mecanismos farmacológicos de los ISRS. Comprobar que a una dosis mayor, se presentan mayores cambios de peso (sean aumentos o decrementos) cumpliría con la clasificación de “gradiente biológico” del Criterio de Causalidad de Bradford-Hill, lo cual apoyaría a una mejor explicación de este fenómeno.

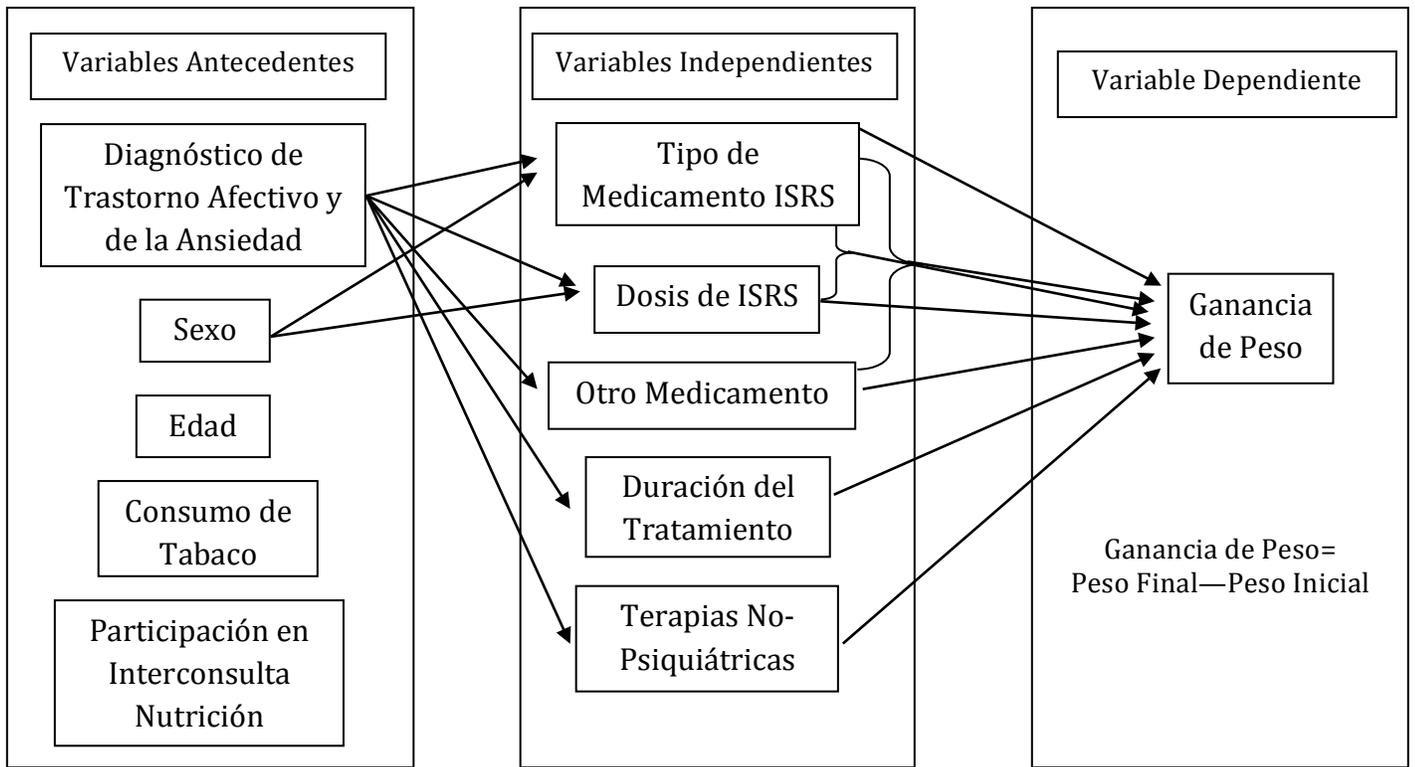
Como antecedente, en un estudio hecho por Andersen (2005) se encontró que un predictor de ganancia de peso fue una dosis elevada de Fluoxetina.

La utilización simultánea de terapias no farmacológicas que el paciente esté recibiendo puede sesgar los resultados. Si la ganancia de peso experimentada en una gran cantidad de pacientes se debe a la recuperación del trastorno, y por lo tanto la recuperación de su apetito, la utilización de terapias alternas puede acelerar esta recuperación. Por el otro lado, si la ganancia de peso se debe únicamente a mecanismos farmacológicos de los ISRS, al analizar el uso de terapias no-psiquiátricas, no debemos encontrar ninguna diferencia entre los pacientes quienes usaron solo medicamento y los que combinaron medicamento con terapias alternas.

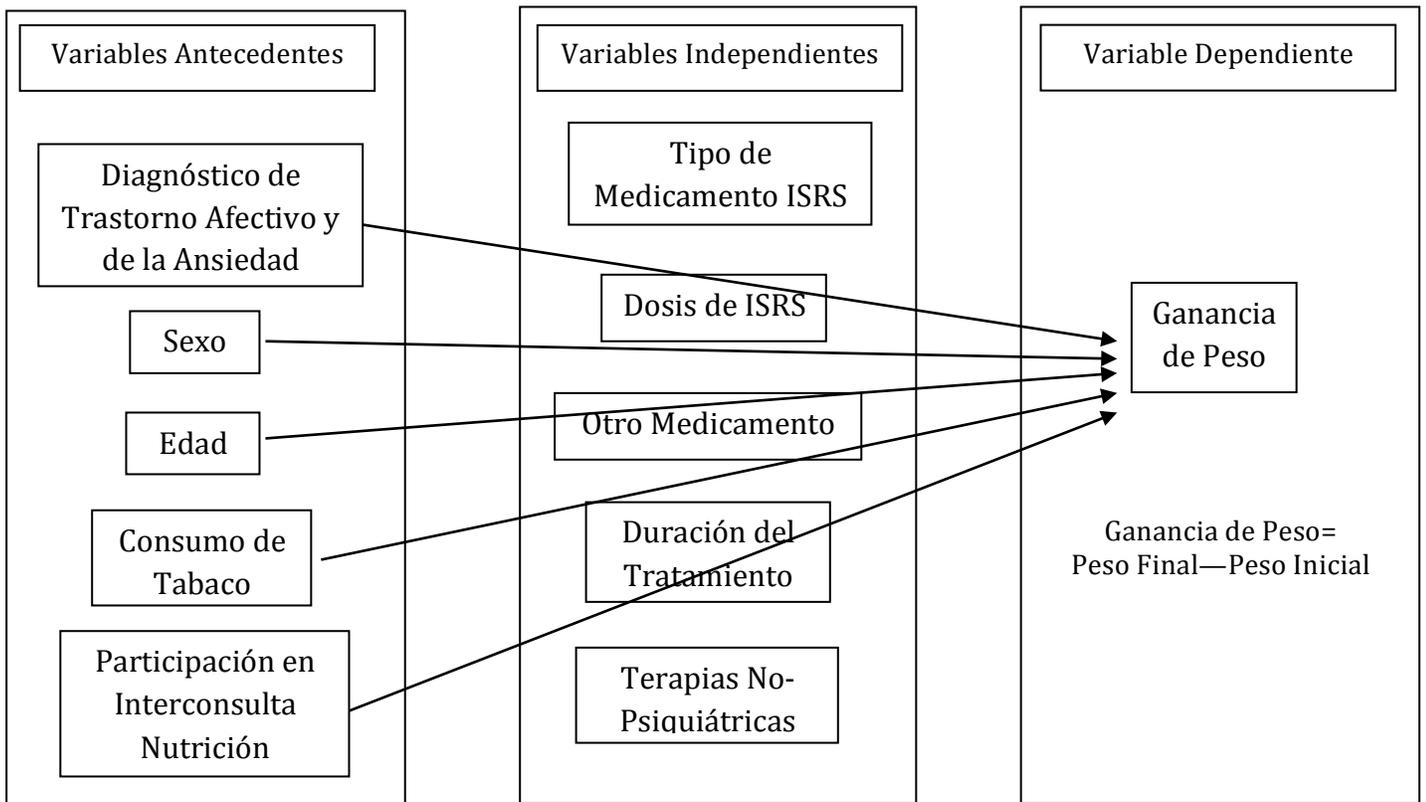
Una aportación importante de este estudio es la inclusión de la variable de síntomas del padecimiento relacionadas al apetito (hiporexia o hiperorexia). Lamentablemente debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, los valores están definidos por el médico tratante. Sin embargo, la gran mayoría de los psiquiatras documentaron en el expediente del paciente la presencia o ausencia de estos síntomas, así como la cantidad de peso ganado o perdido y en cuánto tiempo.

Tablas 3.a y 3.b

Modelo Conceptual: Relación entre las variables antecedentes-independientes y entre independientes- dependiente.



Modelo Conceptual: Relación entre las variables antecedentes y la variable dependiente



Por último, habrá que tomar en cuenta el nivel de adherencia al tratamiento. No se puede esperar ver una asociación fuerte entre las variables mencionadas anteriormente si el paciente no cumple de una manera regular a su tratamiento.

3.) Variables Antecedentes

Para poder establecer bien la relación entre la variable dependiente y las independientes, primero hay que controlar ciertas características de la población bajo estudio.

La primera característica que hubo que evaluar es el diagnóstico del paciente; esto influye en el tipo de medicamento que fue recetado, la dosis del medicamento, la utilización de otras terapias no farmacológicas, y en la adherencia del paciente al tratamiento. Los pacientes con trastornos asociados de la conducta alimenticia fueron excluidos por la estrecha relación entre el trastorno y el peso del paciente, que puede ocasionar sesgos fuertes al evaluar la existencia de mecanismos farmacológicos de los antidepresivos.

La segunda característica que fue considerado fue el sexo de los pacientes. Tal y como se mencionó previamente, las mujeres tienen una mayor prevalencia de depresión que los hombres.^{xxiii} Aunado a esta diferencia, las mujeres tienden a tener mayor composición corporal de grasa, lo que puede tener implicaciones al estudiar la relación entre trastornos mentales y peso. Al realizar el análisis de las observaciones, fue menester incluir al sexo del paciente para poder evaluar estos factores.

La edad de los pacientes fue otro factor que podría influir en el análisis final. Se ha demostrado que en pacientes con trastornos de ánimo y la ansiedad, el riesgo “exceso” de desarrollar obesidad aumenta conforme avanza la edad.^{xxiv} (En la epidemiología, el riesgo exceso o riesgo atribuible es la diferencia en la tasa de una enfermedad entre una población expuesta y una población no expuesta.)

Para los pacientes adultos o adultos mayores, puede haber una predisposición a aumentar de peso que no se presenta en los pacientes adultos jóvenes. Por ejemplo, en un estudio transversal hecho por Raeder et al., se encontró que para los pacientes entre 40-49 años, las asociaciones entre el uso de ISRS e hipercolesterolemia y obesidad (general y abdominal) se hicieron más consistentes.^{iv}

El consumo de tabaco también influye en los cambios de peso de un paciente; para poder evitar sesgos, fue necesario entonces determinar en los pacientes si fumaban antes del comienzo y durante el curso del tratamiento psiquiátrico. El consumo de otras sustancias nocivas también tiene el potencial de influir en el peso del paciente; por esta razón se captó el

dato de toxicomanías, así como el grado de uso. Para los pacientes quienes reportan el uso de alguna sustancia, se utilizaron los grados de “uso riesgoso”, “abuso” y “dependencia”.

4.) Variables Intermedias

El debate dentro de esta área de estudio gira en torno a dos teorías: ya ha sido comprobado que los pacientes quienes reciben ISRS tienden a ganar peso, pero lo que no ha sido comprobado es si esta ganancia se debe a mecanismos farmacológicos del mismo medicamento, o si al recuperarse de su trastorno el paciente (quien experimentaba pérdida de apetito como parte del cuadro sintomático) también recupera su apetito “normal.”

Dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, será imposible medir mecanismos farmacológicos o cambios en el estilo de vida de los pacientes con detalle (solo lo que el paciente haya reportado explícitamente al doctor, y que éste lo haya apuntado). Sin embargo, son variables que son importantes y deben ser incluidas cuando sea posible para poder obtener conclusiones acerca de la naturaleza de la ganancia de peso en pacientes con trastornos depresivos y de la ansiedad.

Con este afán, se están captando la presencia o ausencia de interconsultas de nutrición u otras áreas. Sin embargo, se espera que la presencia de una interconsulta de nutrición tendría un efecto más significativo debido a las recomendaciones y dieta personalizada otorgados por la nutrióloga del Instituto.

Muy pocos pacientes reportan antojos, pero para los pacientes que sí los reportaron, se incluye en el análisis. Aunque esto reduce de una manera significativa el tamaño de la muestra, se incluye porque una de las hipótesis de por qué los pacientes ganan peso es por el incremento en la ingesta de comidas que predisponen a la ganancia de peso (específicamente carbohidratos). Por lo tanto, se incluye este dato para intentar aportar evidencia al debate acerca de los mecanismos que puedan causar ganancia de peso.

1.) Diseño de la Investigación

El estudio planteado será una cohorte retrospectiva. En un estudio de cohorte, participan pacientes libres de la condición a evaluar (en este caso la “condición a evaluar” es ganancia de peso), son expuestos a una intervención (la ingesta de ISRS) y se ve el efecto de la intervención en la enfermedad. Los estudios de cohorte son especialmente útiles para brindar información confiable acerca de la temporalidad de la causa-efecto y arrojar datos de incidencia.

Las ventajas de realizar un estudio de cohorte, a diferencia de un estudio transversal o de casos y controles, es que se puede establecer temporalidad. Esto es importante para contribuir información a la discusión acerca de si los ISRS causan ganancia de peso o si se debe a la estrecha relación entre peso y trastornos psiquiátricos.

En este caso se hizo un estudio de cohorte retrospectivo debido a que se pudo llevar a cabo en poco tiempo y el costo era mínimo. Otra ventaja era que la información acerca del medicamento, la dosis y el peso del paciente, se pudo obtener con facilidad a través de los expedientes. Dado a que no soy médico y no me era permitido evaluar a los pacientes, el estudio se realizó puramente a través de información histórica ya captada.

Para un estudiante de maestría quien estaba buscando realizar un estudio en menos de dos años y con poco financiamiento, era importante dar más peso a estos factores de factibilidad.

La desventaja principal de utilizar el diseño retrospectivo era que la información a veces era inconsistente e incompleta; por ejemplo, unos médicos apuntaron todos los efectos secundarios de los medicamentos relacionados con el apetito, mientras otros médicos no mencionaron nada en sus notas de evaluación. Se controló el efecto de esta falta de información mediante un tamaño de muestra bastante amplio para poder asegurar suficientes datos para el análisis.

2.) Tamaño de la Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa de “Epidat”, version 3.1, del año 2006. Después de captar los datos de los primeros 173 expedientes, se realizó el cálculo para el tamaño de muestra final. El cálculo era

Tabla 4		Nivel de Confianza		
		90%	95%	99%
Potencia	80	394	500	744
	85	458	572	831
	90	546	669	948
	95	690	828	1135

para una comparación de medias pareadas, con la desviación estándar de la población B (después de haber tomado ISRS por lo menos 8 semanas) de 16.46 kilos y la desviación estándar de la población A siendo 17.38 kilos. Para poder identificar un cambio de por lo menos 3 kilos, se requieren los tamaños de muestra representados en esta tabla.

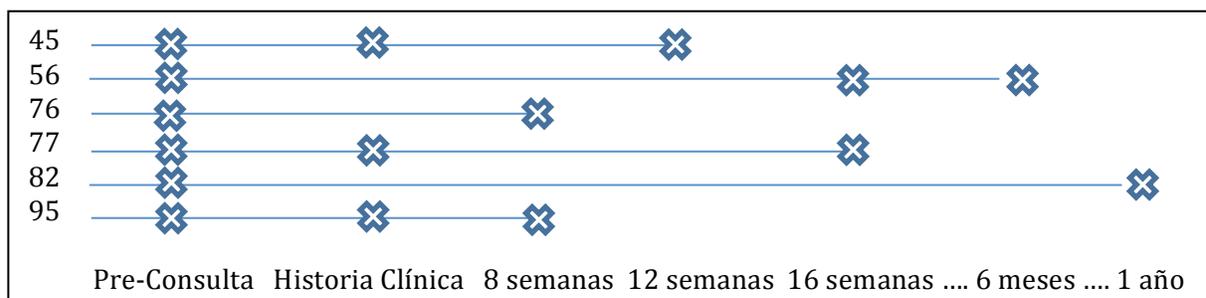
Por razones de factibilidad y haciendo el balance de los Errores Tipo I y II, se optó por el tamaño de muestra de 572 pacientes, representando un nivel de confianza de 95% y una potencia de 85%.

3.) Contexto del Estudio

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). En el semestre otoño-invierno 2011 y primavera 2012 fue registrada la tesis y se realizaron los trámites para poder acceder al archivo del instituto. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario que el estudio fuera aprobado por el comité de ética. En el semestre otoño-invierno del 2012 se finalizaron los trámites y empezaron a ser captados los expedientes. Durante la primera mitad del año 2013 se terminó la fase de captura de datos, haciendo limpieza de la base simultáneamente.

Los pacientes que participaron en el estudio entraron por primera vez durante el periodo que abarca desde el 1 de enero hasta el 22 de agosto del 2012. Todo paciente primero pasa a una pre-consulta, donde es canalizado a una cita para establecer la historia clínica, o bien podría ser hospitalizado o mandado a otra institución. Durante esta pre-consulta el paciente puede o no ser recetado con algún medicamento (incluyendo un ISRS), pero lo más común es que se esperan hasta la cita de la historia clínica para poder contar con información más precisa acerca del padecimiento antes de recetar alguna sustancia. Sin embargo, a pesar de empezar los medicamentos en diferentes fechas, todos llegaban a la pre-consulta sin haber tomado ISRS y por esa razón se utiliza el peso de la pre-consulta como el peso basal.

Gráfica 1. Representación ficticia de distintos perfiles de tiempo



4.) Consideraciones Éticas

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo.

ARTÍCULO 17.-I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación **documental retrospectivos** y aquéllos **en los que no se realiza ninguna intervención o modificación** intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, **revisión de expedientes clínicos** y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Según esta definición, este estudio está clasificado como un proyecto de investigación sin riesgo. Sin embargo, no está exento de las consideraciones éticas. Precauciones fueron tomadas correctamente para evitar que la información confidencial fuera expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación. Para este fin, la base de datos no incluye los nombres de los pacientes, solo su número de expediente, iniciales y fecha de nacimiento.

Otra consideración era la de averiguar que los pacientes hayan marcado que sí autorizaban sus datos para fines de investigación en la hoja del consentimiento informado.

5.) Identificación y Operacionalización de las Variables

A continuación se observará una tabla de la identificación y operacionalización de cada variable propuesta. Así estaban captados los datos en la base de datos.

5.a) Variables Antecedentes (Tabla 5)

Tipo de Variable	Nombre de la Variable	Número de Veces Captado	Definición	Operacionalización	Escala
Antecedente	Diagnóstico Psiquiátrico (Grupo de trastornos y diagnóstico específico)	Una vez	Cual trastorno afectivo y de la ansiedad, bajo el criterio del psiquiatra, más se aproxima a los síntomas del paciente.	Afectivo -Depresión -Distimia Ansiedad -TAG -TOC -TEPT Otro (Psicóticos, Somatomorfos)	Cualitativa, Nominal, Categórica
Antecedente	Sexo	Una vez	Condición orgánica, masculina o femenina, de los seres humanos. No se presentó ningún paciente trans-género.	Obtenido del expediente: Mujer/Hombre	Cualitativa, Nominal, Categórica

Antecedente	Edad	Una vez	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en Años	Cuantitativa, Continuo, Intervalo
Antecedente	Consumo de Tabaco	Una vez	La costumbre de fumar productos que contienen nicotina y son derivados de la planta de tabaco.	Paciente reporta consumo de tabaco: Frecuente (≥ 1 diario), ocasional (≥ 1 a la semana), nunca, o ex-fumador.	Cualitativa, Nominal, Categórica

5.b y 5.c) Variable Dependiente y Variables Independientes (Tabla 6)

Tipo de Variable	Nombre de la Variable	Número de Veces Captado	Definición	Operacionalización	Escala
Dependiente	Peso	Pre-consulta y cada cita (hasta 5)	El peso corporal del paciente	Kilogramos	Cuantitativo, Continuo, Razón
Independiente	Tipo de ISRS	Cada Cita (aunque los pacientes siempre tomaba el mismo ISRS)	El nombre de la sustancia del medicamento ISRS que el paciente este tomando	Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Cualitativo Nominal, Categórica
Independiente	Dosis de ISRS	Cada cita (hasta 5)	La cantidad de ISRS que el paciente ingiere diariamente	Miligramos	Cuantitativo, Discreto, Razón
Independiente	Dosis Efectivo	Cada cita (hasta 5)	La dosis que este tomando el paciente estandarizado en comparación a una dosis terapéutica.	Para Citalopram, Fluoxetina y Paroxetina: 20mg Sertralina: 50mg Escitalopram: 10mg	Cuantitativo, Discreto, Razón
Independiente	Otros Medicamento	Cada cita (hasta 5)	La presencia de otros medicamentos. Si afirmativo, los nombres de las sustancias.	Nombre de la sustancia.	Cualitativo, Nominal, Categórica
Independiente	Adherencia al Tratamiento	Una vez	Si el paciente cumple fielmente a las recomendaciones y la receta médica de su psiquiatra.	Reporte de incumplimiento en el expediente: Sí/No	Cualitativo, Nominal, Categórica

Independiente	Duración del Tratamiento	Calculado después	La duración del tratamiento con ISRS de una manera regular.	Semanas de tratamiento.	Cuantitativo, Discreto, Razón
Independiente	Terapias No-Psiquiátricas	Una vez	Participación en terapia psicológica, comportamiento o relacionada con salud mental.	Nombre del otro tipo de terapia .	Cualitativo, Nominal, Categórica

5.d) Variables Intermedias (Tabla 7)

Tipo de Variable	Nombre de la Variable	Número de Veces Captado	Definición	Operacionalización	Escala
Intermedia	Participación en Inter-Consulta Nutrición	Una vez	El paciente había sido referida a la nutrióloga del INP, acudió a su consultorio y recibió consejos y/o consulta completa acerca de cómo modificar su dieta.	La existencia de un reporte de la nutrióloga dentro del expediente del paciente: Presente/Ausente.	Cualitativo, Nominal, Categórica
Intermedia	Síntomas de Hipo- o Hiperorexia	Una vez	Si el paciente reporta, durante el curso de su padecimiento, haber sufrido de algún síntoma relacionada con la ganancia o pérdida de apetito.	-No existe reporte -Niega haber padecido síntomas relacionadas con hipo- o hiperorexia -Hiporexia -Hiperorexia -Apetito variado (normalmente hiporexia alternando con hiperorexia en contexto de ansiedad)	Cualitativo, Nominal, Categórica
Intermedia	Cantidad de Hipo/Hiperorexia	Una vez	Si un paciente reporta haber padecido síntomas de hipo o hiperorexia, cuánto peso (en kilos) habían ganado o perdido como resultado.	Cuantos kilos había ganado o perdido y el número de meses	Cuantitativo, Razón, Continuo
Intermedia	Toxicomanías	Una vez	Si, según el juicio clínico del médico tratante, el paciente sufre de algún trastorno de sustancias.	Toxicomanías: Sí/No Sustancia: Nicotina, Etanol, Cannibis, Cocaína, Otros Grado: Uso Riesgoso, Abuso y Dependencia	Cualitativo, Nominal, Categórica

Intermedia	Cambios en Alimentación	Una vez	Si el paciente reporta cambios en sus hábitos alimenticios.	Sigue Hiporexia Sigue Hiperorexiz Presenta Hiporexia Presenta Hiperorexia Apetito Conservado Apetito Normalizado Malestares gastrointestinales o nauseas que interfieren con comer	Cualitativo, Nominal, Categórica
Intermedia	Antojos	Una vez	Si el paciente reporta antojos o necesidad de ingerir cierta categoría de alimentos.	Paciente reporta antojos: Sí/No Si sí: -Carbohidrato -Dulce	Cualitativa, Nominal, Categórica

6.) Metodología

Después de recibir permiso por parte de las autoridades del INPRFM, la investigadora principal entro al archivo del Instituto Nacional de Psiquiatría para la revisión de expedientes. Los expedientes fueron revisados y subsecuentemente captados hasta lograr el tamaño de la muestra; esto significa que cada paciente que ingresó al INPRFM de las fechas 1-1-2012 a 22-8-2012 y que cumplía los criterios de inclusión entró al estudio.

Los criterios de inclusión están presentados a continuación, así como las razones de su utilización: (**Tabla 8**)

Criterio	Razón
Todo paciente que haya recibido atención en consulta externa	Pacientes internados representan un sesgo. Los pacientes internados normalmente entran al Instituto por otro proceso de canalización. Aunado a esto, los pacientes tienen que ser gravemente-psicóticos y/o con un fuerte riesgo de suicidio. Durante su estancia en el INPRFM verán sus hábitos de dieta y ejercicio modificados por razones ajenas al tratamiento con ISRS.
Todo paciente de enero 2012 a la septiembre 2012	En enero se empezó el nuevo protocolo de toma de signos vitales en cada cita. Se captaron los expedientes hasta alcanzar el tamaño de la muestra de 572.
No haber tomado ISRS antes de acudir a su consulta.	Si un paciente ya ha tomado ISRS se estima que ya se habría presentado el cambio de peso. Fijamos una excepción para pacientes quienes no los tomaron por más de 8 semanas, quienes presentaron muy pobre apego en el pasado, o para quienes dejaron de tomar ISRS hace más de 5 años.
Tomar ISRS durante por lo menos 2 meses (8 semanas)	Se estima que el efecto completo de un ISRS empieza desde las 8 semanas y la ganancia de peso se empieza a presentar en este lapso.
Diagnóstico de cualquier trastorno	Esto incluye por lo menos uno de los siguientes trastornos: Afectivos, de la Ansiedad, Adaptativos, Control de Impulsos y

que amerite un tratamiento con ISRS	Somatomorfos.
--	---------------

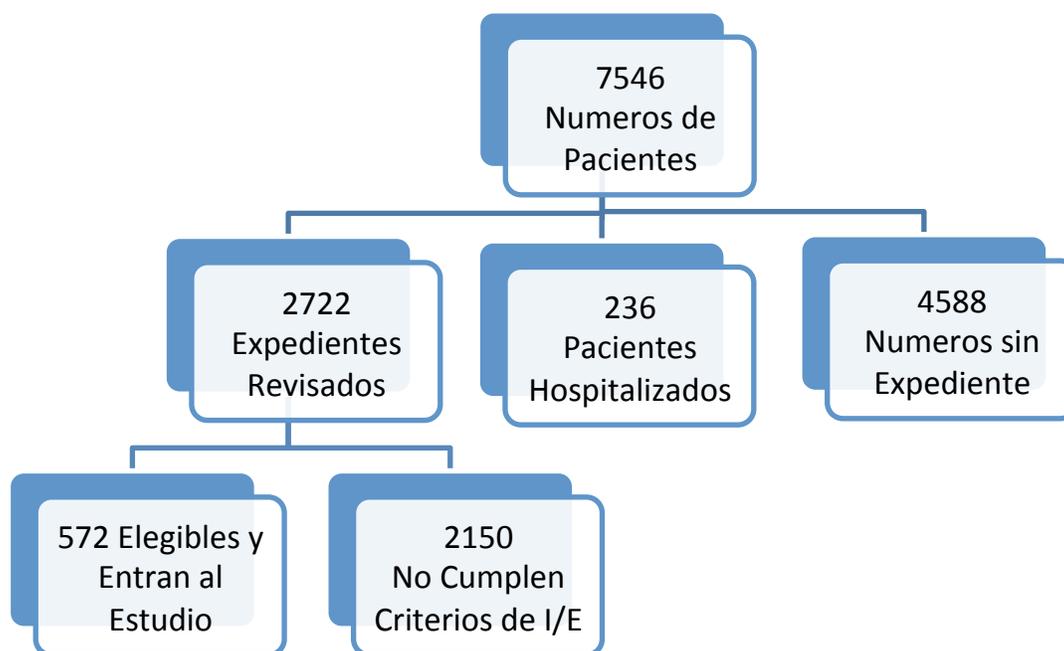
En cuanto a los criterios de exclusión, eran los siguientes: (**Tabla 9**)

Criterio	Razón
Diagnóstico de un Trastorno Alimenticio	Se espera que los pacientes con trastornos alimenticios ganen peso a medida que se recuperen de su trastorno. Esto no tendrá nada que ver con los ISRS. Sin embargo, se aceptan los pacientes con un diagnóstico de un trastorno alimenticio en “remisión total sostenida”.
Falta de Mediciones de Peso	Tener por lo menos dos mediciones (antes y después del tratamiento) para poder realizar una comparación de medias. En la práctica esto significa el haber acudido a su pre-consulta, historia clínica y por lo menos una cita 8 semanas después.
Menor de Edad	Los menores de edad no pueden dar consentimiento legalmente. Aunado a este dato, los menores de edad todavía están en un proceso de crecimiento, por lo que se espera ver una ganancia de peso.
Mayor de 60 años	Ya se ha documentado la ganancia de peso asociado al tratamiento con ISRS en una población geriátrica. ^{xxv} Los mayores de 60 años presentan otras complicaciones que son difíciles de controlar (por ejemplo, diabetes, demencia y anorexia). Ya en edades más avanzadas los pacientes dependen a otros para las decisiones respecto a los hábitos alimenticios.
Paciente no da su autorización	Durante la Pre-Consulta, los pacientes tachan un cuadro en el consentimiento indicando si acepten que sus datos sean utilizados en protocolos de investigación del instituto o si no dan esta autorización.

Se revisaron en total 7546 expedientes a partir de los cuales se seleccionaron 572 para alcanzar el tamaño de la muestra calculada. Esto prácticamente abarcó a todos los pacientes vistos en el INPRFM durante el periodo comprendido entre enero 2012 hasta agosto del mismo año. Sin embargo, muchos pacientes vienen a los servicios de Urgencias o solo vienen a hacer un estudio y a ellos no se les abre un expediente. En la práctica, esto significaba que de los más de 7,500 números revisados, 4588 carecían de un expediente.

Como solo pacientes de la Consulta Externa entraron al estudio, los 236 pacientes internados/hospitalizados eran excluidos.

Gráfica 2: Diagrama de flujo de la canalización de los pacientes



De los 2722 expedientes físicamente revisados, 2150 no cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Las razones más comunes de la no-participación de los pacientes en el estudio están representadas a continuación. No se pudo llevar un registro del número exacto de cuántos pacientes no eran elegibles, especialmente debido al hecho que muchos pacientes presentaron más de un criterio de eliminación. Sin embargo, se presenta una estimación a continuación para dar la idea de cómo se portaron los pacientes no elegibles.

Tabla 10: Conteo aproximado de los pacientes no elegibles a participar.

Razón	Número Aproximo
No regresa para una visita de seguimiento	500
Mayor a 60 años	400
ISRS no indicado para el padecimiento	400
Falta de Signos	200
No cumplen 8 semanas con el tratamiento de ISRS	200
Trastorno de la Conducta Alimentaria	120
Falta de la hoja de la visita de Pre-Consulta	100
Ya habían tomado ISRS o estaba tomando actualmente	100
Cambian de ISRS	50
Menor a 18	50

No dan consentimiento	20
Embarazo	10
Mandado a otro Instituto	10

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, se tuvo que captar los datos tal y como aparecían en los expedientes. Por ejemplo, si un paciente reportó que su apego era “adecuado” o su apetito “conservado” se captó ese dato aunque reconocemos que esto puede introducir sesgos.

Reconocemos también que el criterio puede variar de un médico a otro: para un doctor, tomar medicamento 5 días de la semana puede ser “buen apego”, aunque pueda ser “adecuado” para otro. Los pacientes pudieran mentir sobre la toma del medicamento, debido a razones sociales de intentar quedar bien con el doctor, aunque al leer las notas de consulta es aparente que la gente normalmente es honesta en cuanto a su apego. Además, se les solicita a los pacientes que lleven a un familiar con el propósito de corroborar el apego, situación que la mayoría de los pacientes hacen.

Resultados

1) Análisis Descriptivo

I.a) Perfil Socio-Demográfico

Para describir a la población bajo estudio, se realizó un análisis de frecuencias para las variables nominales categóricas que trataban del perfil socio-demográfico.

(Véase la Tabla 11)

Para las variables con características cuantitativas, se realizó un análisis descriptivo. En la Tabla 12, las medias así como las desviaciones estándares están reportadas para estas variables.

Tabla 11: Análisis de frecuencias de las variables sociodemográficas categóricas

Variable	Categoría	Citalopram		Escitalopram		Fluoxetina		Paroxetina		Sertralina		Total		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo	Hombre	25	24.8	4	44.4	56	27.2	29	28.2	29	18.8	143	25.0	.198
	Mujer	76	75.2	5	55.6	150	72.8	74	71.8	125	81.2	430	75.0	
Escolaridad	Sin Estudios	3	3.0	0	0	1	0.5	1	1.0	1	0.6	6	1.0	.598
	Primaria (e Incompleta)	14	13.9	1	11.1	21	10.2	9	8.7	24	15.6	69	12.0	
	Secundaria	25	24.8	0	0	55	26.7	25	24.3	36	23.4	141	24.6	
	Bachillerato y/o C.T.	33	32.7	4	44.4	71	34.5	42	40.8	48	31.2	198	34.6	
	Licenciatura en Adelante	26	25.7	4	44.4	58	28.2	26	25.2	45	29.2	159	27.7	
Estado de Fumador	No Fuma	67	66.2	8	89.9	141	68.4	69	67.0	110	71.6	395	68.9	.356
	Sí Fuma	21	20.9	1	11.1	33	16.0	23	22.3	32	21.1	110	19.2	
	Ocasional	13	12.9	0	0	32	15.5	11	10.7	12	7.3	68	11.9	

*C.T.=Carrera Técnica

Tabla 12: Análisis descriptivo de variables cuantitativas

(Media ± Desviación Estándar)	Citalopram N=100	Escitalopram N=9	Fluoxetina N=206	Paroxetina N=103	Sertralina N=154	Total N=573
Edad	41.53 ±12.67	45.78 ± 12.67	33.74±10.42	36.93±10.78	36.60±11.88	36.65±11.67
Peso Basal	70.20±16.41	67.62±14.70	69.31±16.93	63.70±12.94	66.88±15.11	67.78±15.78
Índice de Masa Corporal Basal	27.98±5.66	27.06±6.16	27.40±6.03	25.75±4.97	27.03±5.20	27.10±5.59
Tiempo de Tratamiento	27.39±12.63	31.32±11.71	28.41±12.28	29.83±12.65	29.39±13.10	28.80±12.61
Peso Final	70.44±16.20	69.70±14.58	69.88±17.04	66.64±13.80	67.63±15.04	68.79±15.80
Índice de Masa Corporal Final	28.09±5.65	27.90±6.23	27.61±6.01	26.93±5.23	27.34±5.20	27.50±5.59
Diferencia en Porcentaje	0.54±5.16	3.27±5.09	0.97±5.92	4.82±7.86	1.34±5.77	1.72±6.30
Diferencia en Kilos	0.24±3.71	2.08±3.12	0.58±3.95	2.94±4.93	0.76±3.82	1.01±4.15

Tabla 13

DIAGNOSTICO PRINCIPAL

	Adap.	Depre.	Bipolar	Angustia	TOC	TAG	TEPT	Fobia	Sustan.	Distimia	Otros	TOTAL
Sin Dx	0	34	1	12	4	8	2	0	0	1	4	66
Adap.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Depre.	0	0	1	22	7	28	14	1	3	9	4	89
Bipolar/	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Angustia	0	10	0	0	3	24	2	0	0	1	0	40
TDAH	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
TOC	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
TAG	3	134	0	34	0	1	0	0	3	3	1	179
TEPT	2	7	0	0	0	1	0	1	0	0	0	11
Fobia	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	5
Sustancia	1	10	0	1	0	1	0	0	0	1	0	14
Distimia	0	16	0	0	0	3	0	0	2	0	0	21
Sx Ans.	4	88	0	0	0	0	0	0	0	1	0	93
Sxs Dep.	0	0	0	4	2	11	0	0	0	0	1	18
Otros	0	12	0	1	0	10	0	0	0	0	3	26
TOTAL	10	317	2	77	16	89	18	3	9	18	14	573

Tabla 14

	SUSTANCIA								Total	
	(Es)Citalopram		Fluoxetina		Paroxetina		Sertralina			
TRASTORNO	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Adaptativo	2	1.8	3	1.5	1	1.0	4	2.6	10	100
Trastorno Depresivo	65	59.1	124	60.2	47	45.6	81	52.6	317	100
Bipolar/Ciclotimia	1	0.9	0	0	0	0	1	0.6	2	100
Angustia y Estrés Agudo	11	10.0	16	7.8	25	24.3	25	16.2	77	100
TOC	1	0.9	13	6.3	0	0	2	1.3	16	100
TAG	20	18.2	26	12.6	23	22.3	20	13.0	89	100
Trastorno de Estrés Post-Traumático	2	1.8	3	1.5	0	0	13	8.4	18	100
Fobia (Social o Específica)	1	0.9	1	0.5	1	1.0	0	0	3	100
Sustancia	2	1.8	0	0	3	2.9	4	2.6	9	100
Distimia (Temprano o Tardío)	3	2.7	12	5.8	2	1.9	1	0.6	18	100
Otros (Explosivo, Somatomorfo, etc.)	2	1.8	8	3.9	1	1.0	3	1.9	14	100
Total	110	100	206	100	103	100	154	100.0	573	100

I.c) Características de los Síntomas Antecedentes Relacionado al Apetito

Una aportación importante de este estudio es la inclusión de información acerca de si los pacientes reportaban cambios en su apetito debido a su padecimiento. La información que se pudo obtener de los pacientes se puede resumir de la siguiente forma: (**Tabla 15**)

Características de los Síntomas de Hipo o Hiperorexia	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
No mencionan síntomas	88	15.4
Niegan síntomas	29	5.1
Hiporexia	311	54.3
Hiperorexia	97	16.9
Mixto	48	8.4

Para los pacientes que reportaron cambios de peso durante el curso de su padecimiento, las estadísticas descriptivas son las siguientes: (**Tabla 16**)

	N	Min	Max	Media	D.E.
Cantidad de peso ganado o perdido durante el padecimiento	243	-36.00 kilos	30.00 kilos	-1.18 kilos	8.45
Meses en donde se presentó la ganancia o pérdida	243	.25 (1 semana)	144.00 (12 años)	11.01 meses	20.25

I.c.1) Interacción entre Diagnóstico y Síntomas Antecedentes Relacionados con el Apetito

Otro dato importante en este estudio es la relación entre síntomas relacionados con el apetito y el diagnóstico del paciente. La gran mayoría de los pacientes reportaron dentro de su cuadro sintomático una pérdida de apetito (hiporexia), esto seguido por pacientes reportando un aumento de apetito (hiperorexia). Cuarenta y ocho pacientes reportaron síntomas mixtos; esto normalmente se ve en los pacientes con Trastornos Depresivos con síntomas ansiosos o con un Trastorno de Ansiedad comórbido. Durante episodios de depresión por lo general los pacientes presentaban hiporexia pero en el contexto de ansiedad presentaban hiperorexia. (**Tabla 17**)

Grupo de Diagnóstico	No mencionan síntomas	Niega tener síntomas	Hiporexia	Hiperorexia	Mixto	Total
Otro	7	4	8	1	3	23
Afectivo	26	10	208	65	36	345
Ansioso	55	15	95	31	9	205
Total	88	29	311	97	48	573

La mayoría (60.29%) de los individuos sufriendo de algún trastorno afectivo también sufren de hiporexia, mientras que los individuos quienes padecen trastornos ansiosos u otros trastornos tienen síntomas más variados.

Para examinar si existe una relación entre estos síntomas y el diagnóstico del paciente, se realizó una prueba de Chi Cuadrada de Pearson, arrojando un valor de prueba de 62.681, que con 8 grados de libertad, equivale a un nivel de significancia <0.001 . Esto significa que existe asociación significativa entre los diagnósticos y los síntomas de hipo o hiperorexia.

I.d.) Antojos

Los datos que se pudieron obtener acerca de los antojos están representados en esta tabla, comparándolos contra los síntomas y efectos secundarios relacionados con el apetito.

(Tabla 18)

Antojos	No Men.	Sin Alt.	Norma -lizado	Nuevo Hiper	Nuevo Hipo	Sigue Hiper	Sigue Hipo	Sxs Gast.	Dieta	Total
Ningun Reportado	261	149	33	47	14	6	25	16	7	557
Antojo Reportado	1	2	1	9	0	2	0	0	0	15

A simple vista se puede apreciar que la mayoría de los pacientes que reportaron un antojo también reportaron hiporexia como efecto secundario del ISRS. Esto significa que la presencia de un nuevo antojo podría estar fuertemente asociada a la hiporexia. Para probar esta hipótesis, se colapsaron los datos para poder realizar una Chi Cuadrada. Fueron dicotomizados los pacientes quienes presentaron nuevos síntomas de hiperorexia y los pacientes quienes no presentaron nuevos síntomas de hiperorexia.

Tabla 19: Datos Dicotomizados

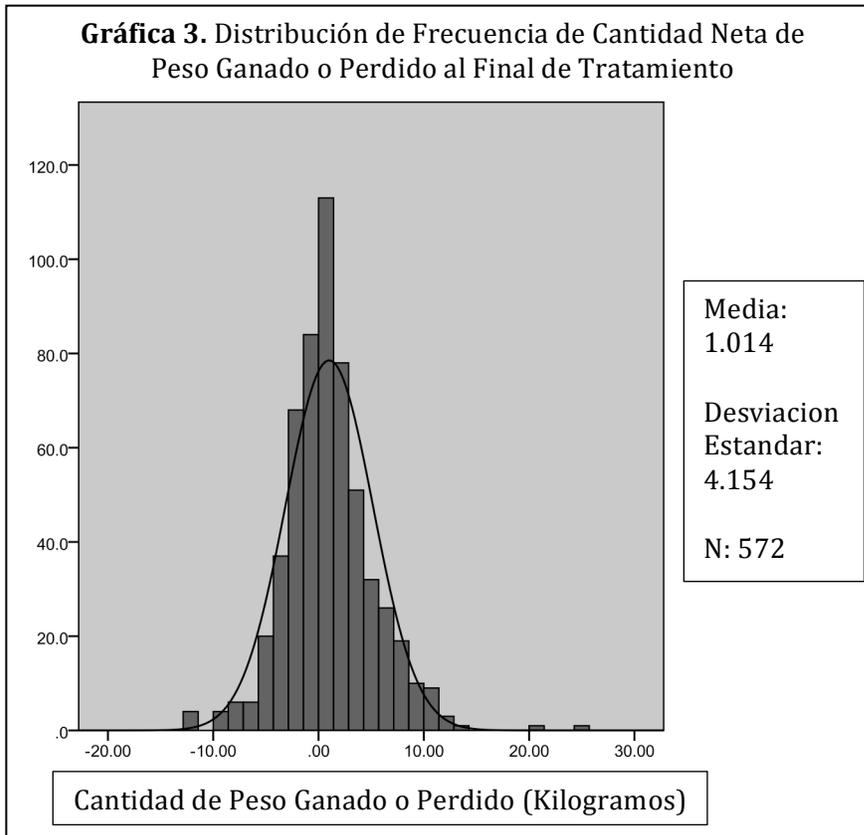
	No Menciona Antojos	Menciona Antojos
No Nuevo Hiper	510	6
Nuevo Hiperorexia	47	9

Esta prueba arrojó un valor de 43.97, lo cual, con un grado de libertad, significa un nivel de significancia de <0.0001 . Con estos datos significa que los antojos podrían estar influenciando en los síntomas relacionados con el apetito.

II.) Análisis Analítico

II.a) Exploración de Normalidad en los Datos

Se realizó una prueba de normalidad para la variable “Cantidad Neta de Peso Ganado o Perdido al Final del Tratamiento” para así determinar el tipo de análisis a usar.



A simple vista, se puede apreciar que hay unos resultados fuera de rango (*outliers*) o con valores atípicos, especialmente a la derecha. Aunado a esto, la mayoría de los datos se concentraron alrededor del valor nulo, dando a la curva un valor de kurtosis más grande que el valor aceptable para ser una curva normal. Para confirmar esta

sospecha, se corrió una prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables tratando la diferencia en kilos y como porcentaje del peso basal. Esta prueba arrojó los datos de 1.807 y 1.771 para las variables “Diferencia en Kilos” y “Diferencia en Porcentaje” que correspondían a un valor de significancia de 0.003 y 0.004 respectivamente. Tomando esta situación en cuenta, se realizó una transformación donde el logaritmo (natural) fue sacado de los datos para intentar normalizar los mismos. Sin embargo, al aplicar la misma prueba de Komogorov-Smirnov a estos datos transformados, se obtuvo un valor de la estadística de 1.511, con un valor de p correspondiente de 0.021. Por lo tanto, concluimos que los datos no se portan de una manera normal, aun después de una transformación, y por lo tanto habría que utilizar pruebas no-paramétricas.

II.b) Pruebas No-Paramétricas

II.b.1) Kruskall Wallis

Todas las pruebas examinan la diferencia en peso como porcentaje de peso basal.

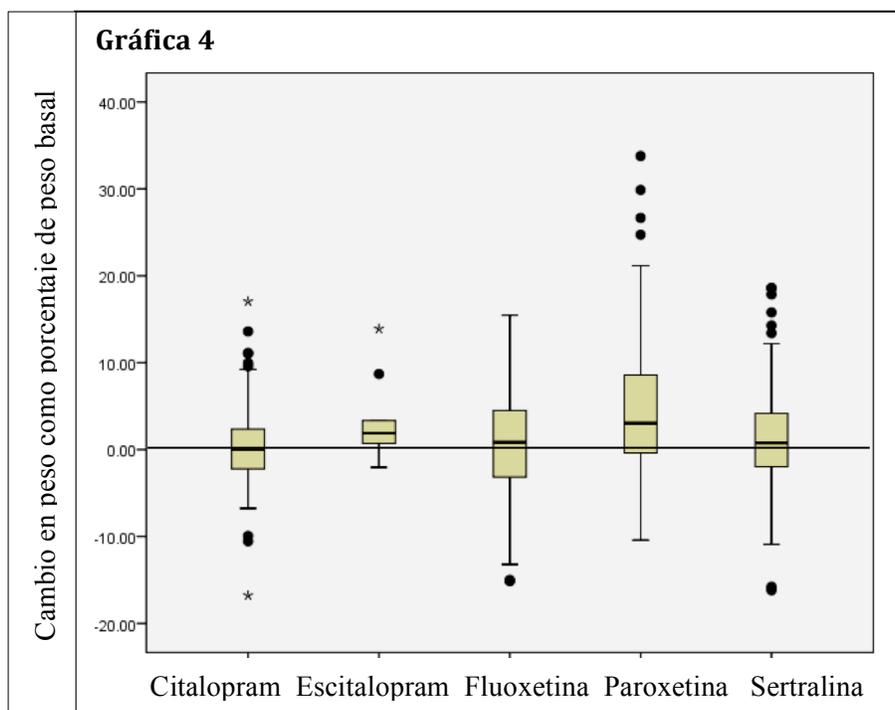
II.b.1.i) Variables No-Significativas (Tabla 22)

Variable de Agrupación	Categoría	Chi Cuadrada	Significancia
Síntomas de Hipo o Hiperorexia como parte del Trastorno	No Menciona Síntomas Niega Hipo o Hiperorexia Hiporexia Hiperorexia Mixto	1.358	0.852
Terapias	Ninguna Terapia ni Interconsulta Interconsulta de Nutrición Otra Terapia o Interconsulta	0.774	0.679
Estado de Fumador	No Fuma Sí Fuma Ocasional En proceso de dejar	1.599	0.660
Toxicomanía	Ninguna Toxicomanía Una o Más Toxicomanías	1.175	0.240
Grupo de Diagnóstico Principal	Otro Afectivo Ansioso	4.671	0.097
Apego	No Menciona Buen/Adecuado Apego Pobre Apego	0.987	0.610
Sexo	Hombre Mujer	0.051	0.822
Escolaridad	Sin Estudios Primaria (e Incompleta) Secundaria Bachillerato y/o Carrera Técnico Profesional en adelante	3.554	0.470

II.b.1.ii) Variables Significativas (Diferencia de Peso en Porcentaje) (Tabla 23)

Variable de Agrupación	Categoría	N	Rango Promedio	χ^2	p
Tipo de Sustancia (ISRS)	Citalopram	100	254.24	23.689	<0.001
	Escitalopram	9	335.78		
	Fluoxetina	206	271.74		
	Paroxetina	103	354.27		
	Sertralina	154	281.06		
Cambios en Alimentación Durante el Tratamiento (Efectos Secundarios)	No Menciona	262	275.99	38.864	<0.001
	Sin Alteraciones o Conservado	151	283.93		
	Normalizado	34	291.24		
	Nuevo Hiperorexia	56	386.55		
	Nuevo Hiporexia	14	248.36		
	Sigue Hiperorexia	8	444.81		
	Sigue Hiporexia	25	194.26		
	Síntomas Gástricos o Nauseas	16	236.38		
Antojos	No Menciona	557	282.87	10.268	.001
	Menciona Algún Antojos	15	421.43		
Clasificación Basal por Índice de Masa Corporal	Desnutrición	14	373.93	23.702	.000
	Normal	207	311.08		
	Sobrepeso	213	291.51		
	Obesidad I	92	238.30		
	Obesidad II	31	231.42		
	Obesidad III	15	203.97		

II.c) Sustancia/Tipo de ISRS



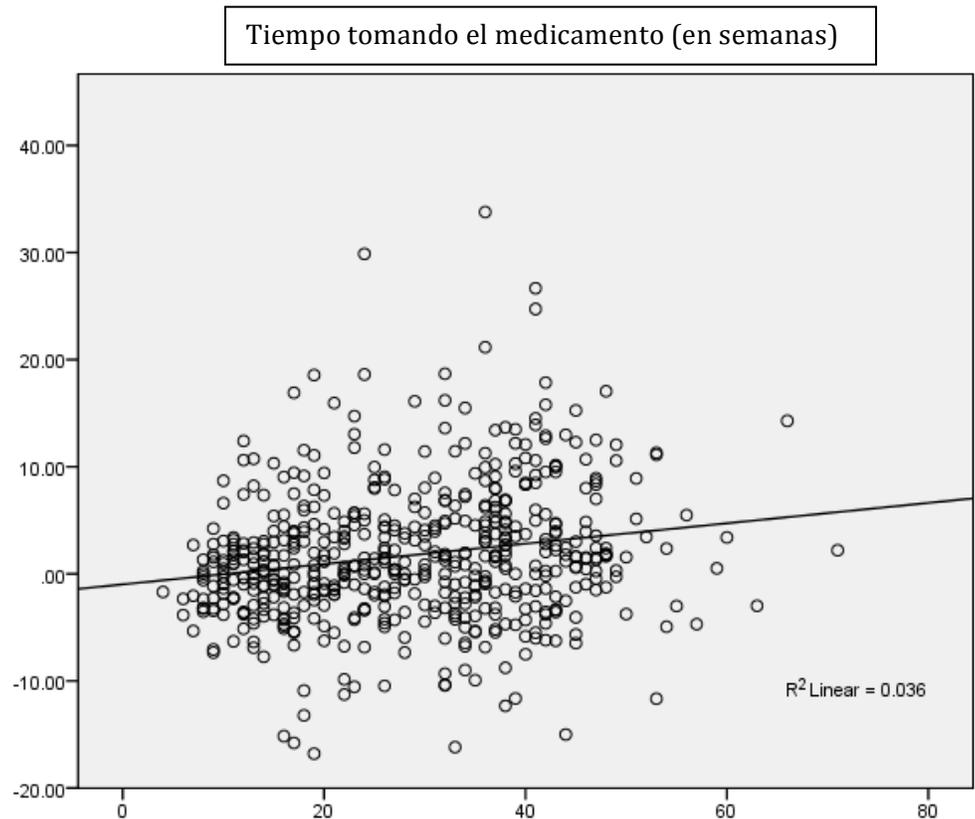
Como la variable tipo de ISRS fue de interés, se realizó una representación gráfica de “Caja y Bigotes”, donde agrupamos a las observaciones por tipo de sustancia tomada y podemos ver la ganancia o pérdida de peso como porcentaje del peso basal.

Está incluida una línea en el valor nulo de cero porcentaje ganado o perdido. Se ve que la mediana de uno de los ISRS, el Citalopram, está casi en la unidad, mientras para los otros está ligeramente arriba. La Paroxetina parece tener los valores más altos, además de tener varios *outliers* (valores atípicos) de pacientes que ganaron alrededor de 30% de su peso basal.

II.d) Tiempo

Usando una representación gráfica, (**Gráfica 5**) se visualiza que los valores están muy dispersos, aunque se agrupan con una ligera tendencia positiva. Al calcular el valor de la r^2 nos dio un valor de

0.036, lo cual significa que la variable “Tiempo” explica un 3.6% de la varianza en la variable de “Porcentaje de Peso Ganado o Perdido”. Este valor es bajo, pero resulta significativo, muy probablemente por el gran tamaño de muestra.



III. Modelo de Regresión Logística

En la práctica clínica, es de interés para el médico psiquiatra saber si un paciente va a ganar o perder peso como consecuencia del medicamento psiquiátrico. Con el fin de aportar un modelo para los psiquiatras, se realizó un modelo de regresión logística siendo la variable de desenlace ganar o no ganar peso. En otras palabras, se dicotomizaron a los pacientes en dos grupos: los que ganaron peso y los que mantuvieron su peso estable o bien lo perdieron.

Se incluyeron en el modelo a todas las variables que resultaron significativas en el análisis no paramétrico de comparación de medias, la prueba de Kruskal-Wallis. Estas variables eran el tiempo que duró el paciente tomando el ISRS, el tipo de ISRS, si reportaron síntomas o efectos secundarios relacionados con la hiperorexia, si tenían peso bajo o normal,

o bien si tenían sobrepeso u obesidad, y finalmente si reportaron o no la aparición de nuevos antojos.

Los resultados están representados a continuación: (Tabla 24)

Variable	Razón de Momios	Intervalo de Confianza de 95%	Valor p
Tiempo de Tratamiento (Semanas)	1.027	1.012, 1.042	<.0001
Tipo de ISRS			0.032
Citalopram*	1.00	1.00	
Escitalopram	3.18	0.60, 16.89	0.18
Fluoxetina	1.11	0.68, 1.83	0.67
Paroxetina	2.33	1.28, 4.25	0.006
Sertralina	1.25	0.74, 2.12	0.41
Hiperorexia (No*/Sí)	3.29	1.63, 6.66	0.001
IMC Basal (Normal*/Sobrepeso y Obesidad)	0.60	0.42, 0.87	0.006
Antojos (No*/Sí)	5.39	0.67, 43.61	0.11

*Categoría de referencia

La variable de “Cambios en la Alimentación” fue dicotomizada para aumentar el poder estadístico: se dividió a los pacientes entre los que comunicaron síntomas relacionados con hiperorexia antes del tratamiento (o padecieron hiperorexia y no se les desapareció) o bien los que presentaron hiperorexia durante el curso de su tratamiento, y los pacientes que no mencionan síntomas relacionadas con hiperorexia. (Este último grupo incluyó a los pacientes que no reportaron síntomas, o bien que negaron padecer efectos secundarios relacionados a la alimentación, así también a los que padecían hiporexia, síntomas gástricos, náuseas, o los que iniciaron una dieta.)

La variable de “Categoría de Índice de Masa Corporal” también fue dicotomizada en dos grupos: las personas con desnutrición o peso normal y las personas con sobrepeso y algún grado de obesidad (I, II o III). Estar en el grupo de peso bajo o normal se asoció con un riesgo de ganar peso, mientras que tener sobrepeso u obesidad representó un factor “protector”.

Discusión

1) Variables No-Significativas

Las variables de escolaridad, sexo, apego al tratamiento, el diagnóstico, hipo o hiperorexia como parte del trastorno, terapias adicionales, estado de fumador y abuso y/o dependencia a sustancias no arrojaron diferencias estadísticamente significativas al analizar la diferencia de peso como porcentaje de peso basal.

1.a) Escolaridad

En cuanto a escolaridad, no se observó significancia. Se había planteado esta variable como una aproximación para determinar el nivel de conocimientos y por consiguiente el apego a algún tratamiento (especialmente la capacidad de enfrentar el costo del medicamento), pero en la vida real hay muchos otros factores que influyen en el apego de algún tratamiento psiquiátrico, tales como el temor de que tomar medicamentos implique algún riesgo y al estigma social, entre otros. También se planteó la probabilidad de que a mayor educación más posibilidades de tener conciencia del su peso y por lo tanto de tener mayor información acerca de las dietas (qué es una caloría, cómo actúan los carbohidratos en el cuerpo, etc.) en el caso de querer cuidar su peso para no aumentarlo. Pero al final, no resultó significativo el nivel de escolaridad en cuanto a la ganancia de peso en esta población.

1.b) Sexo

Muchos estudios han encontrado diferencias en cuanto a ganancia de peso con respecto a mujeres y hombres. Fava (2000) encontró que una ganancia de peso extrema (más de 7%) en pacientes tratados con Paroxetina era más común en las mujeres que en los hombres.^{xxii} Al hacer este mismo análisis con

nuestros datos, nos arrojó un valor de Chi Cuadrada de 1.470, que con un grado de libertad da un valor de significancia de 0.225.

	Hombre	Mujer	Total
Pérdida o Menos de 7% Ganado	123	350	473
Más de 7% Ganado	20	79	99
Total	143	429	572

Otro estudio italiano, el de Maina, encontró una tendencia mayor en las mujeres que en los hombres para incrementar su peso promedio y que las diferencias en cuanto a ganancia de peso por tipo de medicamento solo se identificaron entre las mujeres.^{vi}

Estos hallazgos no se duplicaron en el estudio actual.

1.c) Apego al tratamiento

No se ha encontrado ningún estudio que haya examinado el efecto del apego al tratamiento entre los pacientes, pero como esta variable no resultó significativa, se puede asumir que tiene un efecto mínimo. También se puede asumir que es complicado hacer una medición confiable de este factor ya que hay grandes probabilidades de error en su medición debido a que se obtiene en forma retrospectiva, y además debido a los factores sociales de muchos individuos que no desean aceptar que transgredieron las indicaciones médicas.

1.d) Grupo de Diagnóstico Principal

El primer diagnóstico más comúnmente encontrado fue el de Trastorno Depresivo Mayor, como se puede observar en el hecho de que 316 de los pacientes lo padecen como diagnóstico principal. Dentro de este diagnóstico, las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron con el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y con Síntomas Ansiosos inespecíficos. El segundo diagnóstico por frecuencia encontrada fue el de TAG, cuyas comorbilidades más frecuentes fueron con Depresión y con los trastornos de Angustia (con o sin Agorafobia o crisis de angustia). Lo importante de entender de este perfil de la población, es que la gran mayoría de estos pacientes padecen una combinación de síntomas depresivos y síntomas ansiosos, aunque pueden variar en cuanto al diagnóstico principal. (Véase la **Tabla 13**)

La vasta mayoría de los estudios incluyen a pacientes con depresión, lo cual es natural ya que es la indicación principal de los ISRS. Sin embargo, en la práctica clínica son muy pocos los pacientes que presentan únicamente depresión. Como vimos, muchos tienen alguna comorbilidad y un porcentaje importante presenta en asociación trastornos de ansiedad o bien otros trastornos como diagnóstico principal y con depresión trastorno secundaria.

La naturaleza de la práctica psiquiatría es que puedan existir varias interacciones y confusores. Examinamos la relación entre el diagnóstico y la sustancia recetada, realizando un cruce del grupo de diagnóstico con la sustancia ingerida. Con estos datos se corrió una prueba de Chi Cuadrada para probar si existiera la posibilidad de un sesgo de recetar. (Véase la **Tabla 14**). El valor de la prueba fue de 80.22, lo cual, con 30 grados de libertad significa un valor de $p < 0.001$. Se encontró que ciertos medicamentos son indicados más para ciertos padecimientos, por ejemplo, Fluoxetina para Trastorno Bipolar.

El diagnóstico también influyó en los síntomas de los pacientes. En este estudio había una tendencia a que los pacientes con depresión presentaran síntomas de hiporexia durante su padecimiento, y de que los pacientes con trastornos clasificados como “Otro” presentaran más ganancia de peso. Estos trastornos incluyen los trastornos de abuso de sustancias,

somatomorfos, y de déficit de atención, entre otros. Sin embargo, en el momento de encontrar diferencias significativas entre los grupos, no se pudo lograr con esta variable de “diagnóstico”.

Maina encontró que un grupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo ganaron peso después de tomar ISRS.^{vi} Lecrubier estudió el efecto de los medicamentos sobre el incremento de peso en pacientes con trastorno de pánico comparando Paroxetina, clomipramina y placebo; encontró que solo los tratados con medicación activa ganaron peso.^{xxvi} Debido a que la hiporexia y/o la pérdida de peso normalmente no están asociados a este trastorno, el que los pacientes tratados con un placebo no ganaran peso indica que este efecto se debe principalmente al medicamento.

1.e) Hipo o Hiperorexia como parte del trastorno

El poder determinar si los cambios en el apetito son parte del mismo cuadro o bien son efectos del medicamento es complejo de lograr. Además de esta dificultad en sí misma, debido a la naturaleza retrospectiva de este trabajo en la captación de la información, es entendible que el auto-reporte de los pacientes en cuanto a sus síntomas de hipo o hiperorexia no resultara significativo. Esto puede ser debido a la falta de una interrogación a fondo con respecto a estos síntomas cuando se elaboró la historia clínica o bien si se preguntó, no quedó la información plasmada en el expediente.

Sin embargo, para los pacientes que sí contaban con información acerca de sus síntomas de hipo o hiperorexia, estos datos resultaron muy significativos. Al incluir la variable de “cambios en alimentación” en nuestro modelo de regresión logística, nos arroja una razón de momios de 3.29 (C.I.95% 1.63-6.66) y una $p < 0.001$, lo cual es muy significativo. Esto nos dice que un paciente con hiperorexia que no se le quita después de haber empezado su tratamiento con ISRS, o un paciente que presenta hiperorexia como efecto secundario del medicamento tiene un aumento en el riesgo de ganar peso de más del doble (2.29) de un paciente que no tiene estas síntomas.

En la clínica psiquiátrica existe mucho debate sobre este tema: mientras unos autores argumentan que la ganancia de peso observada con ciertos antidepresivos es producto de los medicamentos, otros argumentan que más que al efecto farmacológico se debe al “efecto recuperación” del cuadro clínico. Esto ha quedado evidenciado en varios trabajos de investigación clínica como, por ejemplo, un estudio italiano (Benazzi), que encontró en pacientes con depresión una ganancia del 72% del peso al recuperarse de su trastorno, independientemente al tratamiento que recibieron.^{xxvii} Orzac por su parte, asoció la Fluoxetina

con pérdida de peso si el peso basal era mayor al ideal, y con ganancia de peso si el peso basal era normal,^{xxviii} lo que da evidencia a la “normalización” del apetito.

En el estudio de Michelson, para los pacientes quienes terminaron 50 semanas de terapia, un grado mayor de hiporexia antes de empezar el tratamiento con ISRS se asociaba con ganancia de peso mayor. Cabe señalar que en este estudio los pacientes o recibieron Fluoxetina o un placebo, y que para ambos grupos un mejoramiento en apetito durante el estudio se asoció significativamente a ganancia de peso.^{xviii}

1.f) Terapias Adicionales

Si la teoría de que el “efecto recuperación” es la causa de la ganancia de peso, esperaríamos ver más cambios de peso en los pacientes que recibieron algún tratamiento no psiquiátrico. Esto lo encontró Tayek en pacientes tratados con Terapia Electro-Convulsiva.^{xxix} No obstante, en el estudio actual el efecto de recibir alguna terapia o interconsulta adicional en el INPRFM, incluyendo una consulta de nutrición, no resultó significativo en el análisis estadístico.

1.g) Estado de Fumador

La mayoría de los estudios encontrados eliminan a pacientes con algún uso de sustancias nocivas, especialmente el tabaco. Esto por lo tanto, no nos da información acerca de cómo se comportan los pacientes psiquiátricos en la vida real, debido a que los mismos factores que pueden predisponer a una persona a un trastorno del ánimo o de la ansiedad pueden ser los mismos factores que la inducen al abuso o la dependencia de una sustancia. No obstante, en este trabajo el análisis de esta variable no resultó significativo. Se había planteado que los pacientes que comenzaron a fumar o quienes dejaron de fumar durante su tratamiento experimentarían cambios en su peso corporal, pero en la realidad muy pocos pacientes cambiaron sus hábitos de fumar.

1.h) Abuso y/o dependencia a sustancias

Se examinó la relación entre la presencia o ausencia de alguna forma de consumo (uso riesgoso, abuso o dependencia) y ganancia de peso, definida como un aumento porcentual a partir del peso basal, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No existen muchos estudios que hayan valorado esta asociación, ya que es criterio de exclusión en muchos estudios.^{xxvii,vi} No obstante, es una realidad que muchos psiquiatras tienen que enfrentar: muchos pacientes con trastornos del estado de ánimo y/o de la ansiedad puedan presentar abuso y/o dependencia a diversas sustancias. Lamentablemente, debido a que pocos pacientes con trastornos de sustancia fueron elegibles para este estudio (la mayoría son

recetados con Risperidona en vez de un ISRS), no contamos con un número suficiente de observaciones para sacar conclusiones definitivas. Sería necesario realizar más estudios para examinar cambios en peso en pacientes con diferentes grados de consumo, así como por tipo de sustancia. Por ejemplo, no se puede esperar ver los mismos cambios de peso en un paciente quien tiene abuso de heroína y en un paciente quien tiene dependencia de etanol.

1.i) Dosis

Otra información importante es la relacionada a la dosis del medicamento que toma el paciente. Se había planteado que se verían más cambios de peso con una dosis más alta, lo cual hubiera señalado acerca de un gradiente biológico.

Para analizar la dosis, todas las dosis fueron estandarizadas. Esto significa que para Citlopram, Fluoxetina y Paroxetina, una dosis estándar era 20mg por día, mientras para Escitalopram una dosis estándar era 10mg/día y para Sertralina 50mg/día. De esta manera serán permitidas las comparaciones entre medicamentos.

Se incluyó en el análisis la dosis promedio, así como la dosis “usual” o de costumbre (matemáticamente siendo la moda) y la dosis máxima. A continuación se ve una representación gráfica ficticia de estos conceptos. (**Tabla 20**)

Número de Expediente	Forma de Escalon	Promedio	Dosis de Costumbre
*45	<p>0.5 de una dosis 1 dosis</p>	0.75 de una dosis	No Aplica
*63	<p>0.25 0.5 0.75</p>	0.5 de una dosis	.5 dosis
*76	<p>2 1 2</p>	1.5 de una dosis	1 dosis

Los datos arrojados acerca de las dosis de los pacientes son los siguientes: (**Tabla 21**)

	N	Mínimo	Máximo	Media	D.E.
Dosis Promedio	572	.25	3.33	1.03	.4244
Dosis Máximo	572	.50	5.00	1.54	.6286
Moda	572	.50	5.00	1.34	.5555

Según la teoría en este aspecto, las dosis altas pueden activar un mecanismo cerebral más generalizado, provocando así una mayor respuesta al medicamento. Sin embargo, en este caso, ni la dosis promedio ni máximo resultaron significativos en cuanto a cambios de peso.

2. Variables Significativas

Resulta interesante el hecho de que al usar tres métodos diferentes de análisis (Kruskal Wallis, Regresión Logística y Regresión Lineal Múltiple) las mismas variables salieron significativas.

Las variables que sí resultaron con un nivel de significancia eran: el tipo de medicamento (ISRS), el tiempo del tratamiento, la hiperorexia como efecto secundario y finalmente la clasificación basal por índice de masa corporal. Dos variables que señalaron una tendencia fueron las de “Grupo de Diagnóstico Principal” y “Antojos” si bien sin alcanzar un nivel de significancia.

2.a) Tipo de medicamento

En el modelo de regresión logística, otra variable importante era la del tipo de ISRS. El Citalopram, por tener la media de porcentaje de peso ganado o perdido más cercana a 0, fue elegido para ser el grupo de control. Sin embargo, el único que resultó con un valor de p significativo fue la Paroxetina; todos los demás tienen valores de p mayores a 0.05 y sus intervalos de confianza cruzan la unidad. Se discutirá cada medicamento individualmente.

2.a.1) Citalopram

Mackle y Kocsis no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a ganancia de peso cuando compararon un grupo de pacientes tratados con Citalopram versus un placebo.^{xxx} No obstante, el 3.9% de los pacientes tratados con Citalopram ganaron más de 7% de su peso basal, en comparación con el 2.8% de los pacientes tratados con placebo. En esta misma línea, Wade describió como el 4.7% de un grupo de 541 pacientes tratados con Citalopram reportaron ganancia mayor de 5 kilos después de un año de terapia.^{xxxi} Lo encontrado en este estudio es consistente con lo identificado por estos autores: en promedio los pacientes tomando Citalopram ganaron 0.54% de su peso basal, con una desviación estándar de 5.16%. Esto demuestra que el potencial de ganar peso debido a un mecanismo farmacológico durante un tratamiento con Citalopram es mínimo, aunque puedan haber cambios debidos a otros factores.

2.a.2) Escitalopram

Escitalopram es de los ISRS más recientes, y es un derivado de la misma estructura de Citalopram. El Escitalopram fue aprobado por el Food and Drug Administration de los Estados Unidos en el año 2002 pero todavía tardó varios años más en ganar popularidad en México. Hasta hace poco la formulación genérica no estaba disponible en México, lo cual

significaba que muchos pacientes no la recibieran debido a su costo. Aunque ya hay genéricos disponibles muchos médicos siguen prefiriendo recetar otros medicamentos. Esto es evidenciado en el hecho de que solo 9 pacientes de los 572 captados tomaron Escitalopram.

Por esta razón no pudimos comparar lo encontrado en este estudio con estudios previos hechos con Escitalopram. Debido a la pequeña cantidad de pacientes tomando Escitalopram tampoco se identificaron datos contundentes acerca de la ganancia de peso en estos pacientes.

2.a.3) Fluoxetina

La Fluoxetina es la sustancia más “controvertida” en cuanto a si genera o no un aumento de peso. Autores como De Jonghe describen cómo Fluoxetina se asocia con la pérdida de peso,^{xxii} mientras Fava no encontró diferencias estadísticamente significativas entre Fluoxetina y otras sustancias.^{xxii} Michelson, encontró que en el corto plazo (“terapia aguda”) la Fluoxetina se asocia con una pérdida de peso modesta, y que después de recuperarse de una depresión la ganancia de peso para pacientes tomando Fluoxetina es parecida a la de los pacientes tomando placebo.^{xviii} Por otro lado, en un estudio ya mencionado anteriormente, Orzac asoció la Fluoxetina con pérdida de peso si el peso basal era mayor al ideal, y con ganancia de peso si el peso basal era normal.^{xxviii}

Nosotros encontramos que, en promedio, un paciente tratado con Fluoxetina ganó 0.97% de su peso basal, aunque tenía una desviación estándar de 5.9, lo que habla de mucha variabilidad.

2.a.4) Paroxetina

La Paroxetina es el ISRS que más se ha asociado a ganancia de peso. Los mismos autores antes citados, Fava, Maina, además de Lecrubier^{xxiii}, entre otros, encuentran aumento significativo de peso después de un tratamiento con Paroxetina. Incluso se ha propuesto que el uso de Paroxetina puede llevar a niveles de sobrepeso o incluso obesidad. Raeder encontró en un estudio transversal que el uso de Paroxetina se asociaba fuertemente con obesidad general y abdominal.^{iv}

Efectivamente, después de realizar una prueba de Chi Cuadrada para examinar la relación entre la cantidad de pacientes con ganancia de peso de más del 7% versus los pacientes con ganancia menor o pérdida, resultó positiva la prueba. Un valor de 17.047

	(Es)Citalopram	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina
Menos de 7	95	174	71	133
Más de 7 Ganado o Perdido	14	32	32	21

con 3 grados de libertad resulta en un nivel de significancia del 0.001. Con este valor podemos concluir que existe asociación entre el cambio porcentual del peso y el ISRS Paroxetina. Otro dato importante es el hecho de que en promedio un paciente tratado con Paroxetina experimentaba una ganancia de peso de 4.8% pero con una desviación estándar de 7.86.

2.a.5) Sertralina

En la mayoría de los estudios con este fármaco se encuentra una ganancia modesta de peso sin alcanzar un nivel de significancia; tal es el caso con Fava y Maina.^{xxii-vi} Lo encontrado en este estudio está en línea con estas otras investigaciones. En promedio un individuo tomando Sertralina ganaba 1.33% de su peso basal.

2.b) Tiempo de Tratamiento

No se encontró ningún estudio que haya incluido el tiempo del tratamiento como variable, en otras palabras, un estudio con tiempo variable. La mayoría de los estudios examinan a una cohorte por un periodo de tiempo fijo, normalmente por 6 meses, aunque existen estudios de más de 2 años.^{vi} Por esta razón la inclusión de la variable “Tiempo de Tratamiento” (y el hecho de que haya resultado bastante significativa) es una aportación importante al entendimiento de la ganancia de peso en pacientes tratados con ISRS.

Aunque originalmente se planteó solo captar a los pacientes que habían cumplido 8 semanas con un tratamiento con ISRS, se incluyeron en la base de datos a 5 pacientes con tiempos menores a 8 semanas. Estos pacientes tenían los valores de tiempo de tratamiento total de 6.14, 6.29, 7.00, 7.00 y 7.14 semanas. Aunque no estaban contemplados, estos pacientes aportaron más riqueza al análisis, permitiéndonos ver precisamente en qué momento empiezan a ganar peso.

En el modelo de regresión logística, podemos apreciar la gran significancia de la variable de “Tiempo de Tratamiento” en semanas. Tiene un valor de $p < 0.0001$ y el intervalo de confianza del 95% no cruza la unidad. Al examinar el valor de razón de momios, este valor de 1.027 nos dice que por cada semana de tratamiento, aumenta el riesgo (momio) de ganar peso en un 2.7%. No parece mucho a simple vista, pero después de 10 semanas equivale a un aumento del 27% sobre el riesgo de ganar peso.

2.c) Hiperorexia como Efecto Secundario

La presencia de hiperorexia como efecto secundario del ISRS está relacionada con la presencia de antojos, un fenómeno descrito en la sección 2.e) de “Antojos”. Se considera que la serotonina juega un papel importante en la regulación del apetito, incluyendo la saciedad.

Por lo tanto, se asumiría que todos los ISRS tendrían un efecto anoréxico, lo cual no ha sido comprobado. Han sido propuestas varias teorías para explicar esta ganancia de peso “paradójica”, incluyendo teorías explicando la relación entre la histamina y la serotonina, la dopamina y la serotonina, y del rol de la histamina, serotonina, dopamina, receptores de los aminoácidos, y la leptina.^{xxxiv}

2.d) Clasificación Basal por Índice de Masa Corporal

Fava describió que en su estudio los pacientes que ganaron una cantidad “extrema” de peso (mayor al 7% de su peso basal) tenían una clasificación de IMC de normal o sobrepeso/obesidad.^{xxii} Michelson encontró que el IMC de los participantes en su estudio nunca fue correlacionado a ganancia de peso en un nivel significativo en ningún punto del estudio.^{xviii}

En nuestro trabajo encontramos que los pacientes con una clasificación basal de desnutrición con base en su Índice de Masa Corporal (IMC) eran los que más ganaron peso. Sin embargo, este resultado puede estar sesgado por el hecho de que los médicos están más propensos a recetar Paroxetina a los pacientes con desnutrición. De hecho, de los 14 pacientes con desnutrición, seis fueron recetados Paroxetina, cinco Fluoxetina y tres Sertralina. Ningún paciente con desnutrición fue recetado Citalopram o Escitalopram.

2.e) Antojos

La última variable incluida en el modelo de regresión fue la de “Antojos”, aunque no resultó significativa. Arrojó un valor de p de .114, que nos habla a una tendencia, aunque no es suficiente para argumentar una relación estrecha. Aunado a esto, el intervalo de confianza de la razón de momios de 5.388 va de 0.666 a 43.612, en otras palabras, cruza la unidad y es muy amplia. Sin embargo, consideramos que es necesario incluirlo en el análisis para contribuir a la discusión de los mecanismos causales de la ganancia de peso observada. Esto nos muestra que la importancia de estudios de seguimiento que incluyen datos de antojos para mejor analizar esta hipótesis.

Varios artículos han descrito la presencia de antojos durante el tratamiento con ISRS, normalmente antojos de carbohidratos, aunque se han descrito antojos de dulce y de comidas grasosas.^{xxxv} C.D. Bouwer y B.H. Harvey describen una serie de ocho casos de pacientes tratados con Citalopram quienes presentaron antojos fuertes de carbohidratos junto con una ganancia de peso significativa.^{xxxvi} Ellos argumentan que la serotonina típicamente media una reducción en la ingesta de carbohidratos y que se esperaría ver una reducción en la ingesta de carbohidratos, pero paradójicamente se observa lo opuesto. Los autores argumentan que existe

un mecanismo más complejo que involucra a la dopamina y/o histamina, con serotonina jugando un rol importante.

Lo importante de resaltar en este estudio es que la mayoría de los pacientes con antojos también presentaron hiperorexia, y que había una tendencia a ganar peso. Sin embargo, la presencia de antojos no resultó ser una variable significativa en el modelo de regresión logística.

3.) Hipótesis

La hipótesis original era que hubiera una diferencia estadísticamente significativa entre el peso basal de un paciente y el peso después de haberse sometido a un tratamiento con ISRS para su trastorno del estado de ánimo y de la ansiedad, y que esta diferencia se verá modificada por el tipo de ISRS, el tiempo del tratamiento y de la dosis administrada, entre otras características individuales del paciente.

En cuanto a las hipótesis específicas, sí se aportó evidencia al argumento que existe un mecanismo farmacológico de los ISRS que causa un aumento de peso, aunque este mecanismo solo es significativo en el caso de la Paroxetina.

Una hipótesis específica era que los pacientes quienes sufrieron pérdida de apetito como parte de la manifestación de su trastorno mental recuperarán su apetito después de recibir tratamiento, lo cual les llevará a ganar peso. Se encuentran datos en esta cohorte del INPRFM que respaldan esta hipótesis, aunque pueda ser que existan interacciones entre el tipo de medicamento y los síntomas.

Se encontró evidencia para comprobar la hipótesis de que los ISRS pueden causar un aumento en el hambre o ciertos antojos (de carbohidratos y de dulce, sobre todo) lo que llevará a los pacientes a presentar hiperfagia con la ganancia de peso correspondiente. Sin embargo, solo 15 de los 572 pacientes reportaron antojos, lo que habla de la necesidad de más concientización por parte del paciente y del médico, tanto para que el paciente este más consciente de sus cuerpo y para que el medico haga una interrogación más dirigida y profunda.

4.) Limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio vienen de su naturaleza retrospectiva y del hecho de que los datos vienen de una fuente secundaria. Un problema con el tema de psiquiatría y medicina en general es que existen muchos factores subjetivos. Por ejemplo, cada médico define que es “adecuado” o “buen” apego a un medicamento, así como que define una toxicomanía. Para un médico, tomar una taza de café al día, porque el paciente

reporta que es necesario para su buen funcionamiento, podría ser definido como una dependencia a la cafeína. Para otro médico, este dato ni entraría al expediente.

4.a) Sesgo de Recetar

Otra limitación debida a la naturaleza retrospectiva del estudio es el desconocimiento de la razón porque un paciente fue recetado cierto medicamento. El sesgo en el momento de recetar medicamentos es un problema en estudios de este tipo, donde la decisión de recetar un medicamento depende de otros factores, tales como el precio. Otro sesgo importante es el hecho de que Paroxetina ya tiene la fama de causar ganancia peso, y por esta razón es más probable que sea recetado a pacientes con bajo peso y/o desnutrición. Al examinar la relación entre el porcentaje de pacientes recetados una ISRS y su estado nutricional medido mediante el IMC, nos dio la tabla siguiente.

	(Es)Citalopram	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina
Desnutricion	0	5	6	3
Normal	40	74	43	50
Sobrepeso	34	76	35	68
Obesidad	35	51	19	33

Este análisis nos arrojó un valor de significancia al 95% de 0.046, lo cual muestra una tendencia moderadamente fuerte.

Podemos apreciar que más pacientes con desnutrición o peso normal fueron recetados Paroxetina versus el promedio (5.8% de los pacientes quienes fueron recetados Paroxetina tuvieron desnutrición/peso normal mientras el 2.44% de los pacientes en total tuvieron desnutrición/peso normal).

4.b) Sesgo de Selección

El hecho de que muchos pacientes fueran excluidos del estudio por falta de visitas de seguimiento podría representar un sesgo de selección. Sin embargo, se espera que los pacientes que sí regresan para sus citas subsecuentes fueran más responsables en cuanto a apego de las indicaciones de los médicos en cuanto a su tratamiento con ISRS.

4.c) Sesgo de Memoria

Otro sesgo inherente a los estudios retrospectivos es el sesgo de memoria. Este sesgo puede tener impacto en las variables que dependen del auto-reporte del paciente, tales como síntomas de hipo- o hiperorexia, cantidad de peso ganado o perdido, en cuanto tiempo, etc.

4.d) Sesgo de Medición

Desde el comienzo del estudio se habían contemplado complicaciones con las mediciones de peso, especialmente como esta variable es la variable dependiente y por lo

tanto, la más importante. Por esta razón el estudio tiene un tamaño de muestra bastante grande para poder controlar por variabilidad en las mediciones de peso (si el paciente venía después de haber comido versus en ayunas, por ejemplo). Es importante señalar que todas las mediciones fueron llevadas a cabo por enfermeros estandarizados del Instituto Nacional de Psiquiatría.

5.) Recomendaciones

Consideramos que este estudio es bastante práctico para médicos psiquiatras, debido a que estos pacientes representan la realidad de la práctica clínica. Está representada una amplia gama de trastornos y diagnósticos, así como categorías socio-económicas y estilos de vida. En el contexto actual de la práctica médica, recomendamos un enfoque individual, donde los psiquiatras tomen en cuenta todos los factores de riesgo de cada paciente antes de decidir utilizar un tratamiento. Si un paciente psiquiátrico tiene riesgo de desnutrición, la mejor opción sería asegurar una ganancia de peso saludable, a lo mejor auxiliado por un medicamento que cause ganancia de peso al mismo tiempo que trata el trastorno, como la Paroxetina. Si un paciente tiene sobrepeso u obesidad, sería necesario monitorear su peso, así como tener buena comunicación acerca de los efectos secundarios de los ISRS o cualquier otro antidepresivo, antipsicótico, etc. En pacientes con problemas de salud comórbidas, como la diabetes, la Fluoxetina ha sido probada en controlar peso y niveles de glucosa.^{xxxvii} Para las pacientes embarazadas, Sertralina es el único ISRS indicado; sin embargo, se ha visto que puede causar anorexia y falta de la ganancia de peso adecuada.^{xxxviii} Reiteramos que los psiquiatras deberían tomar en cuenta el peso saludable de un paciente en el momento de decidir el tratamiento.

Las soluciones son: cambiar de sustancia o agregar otra sustancia, tales como topiramato, sibutramina o fentermina, un psicestimulante, o bupropion.^{xxxix}

Especialmente en los pacientes con problemas de salud, el ser consciente de antojos, vigilar su peso, y realizar una dieta o aumentar el nivel de actividad física es una necesidad. Los médicos deberían hacerse responsables de comunicar esta información y auxiliar a los pacientes según sea el caso, especialmente si saben que el tratamiento que están recetando pueda inducir estos individuos a padecer cambios drásticos en su peso.

Bibliografía

- ⁱ Bitrán Colodro, Jose. "Trastornos de ánimo." Boletín de la Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. 23 (1994) 103-111.
- ⁱⁱ Saavedra, Javier E. "Situación de la salud mental en el Perú." Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" 20 Sept. 2011.
- ⁱⁱⁱ Doyma Mayo 2005 "Experiencia y Evidencia en Psiquiatría" Dr. Saraceno.
- ^{iv} Raeder M.B., Bjelland I., Vollset S.E., and Steen V.M. "Obesity, Dyslipidemia, and Diabetes With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: The Hordaland Health Study." Journal of Clinical Psychiatry. 67.12 (Dec. 2006): 1974-1982
- ^v Masand P.S. and Gupta S. "Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors: An Update" Harvard Review of Psychiatry. 7.2 (Jul.-Aug. 1999):69-84.
- ^{vi} Maina G., Albert U., Salvi V. and Bogetto F. "Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors." Journal of Clinical Psychiatry. 65.10 (Oct. 2004):1365-1371.
- ^{vii} Demyttenaere K. and Jaspers, L. "Bupropion and SSRI-Induced Side Effects." Journal of Psychopharmacology 22(7) (2008) 792-804
- ^{viii} Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al "Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate." J Clin Psychiatry. 2004; 65(7): 959-965.
- ^{ix} Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. "Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en Mexico." Salud Publica Mex 2005; 47 (Supl 1): S4-11 [Leído en Castillo-Quan]
- ^x Castillo-Quan, J.I., Barrera-Buenfil D.J., Pérez-Osorio, J.M., Alvarez-Cervera, F.J. "Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología." Revisión Neurología. 51.6 (2010) 347-359.
- ^{xi} Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, et al "Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys." JAMA 2004; 291: 2581-90 [Leído en Castillo-Quan].
- ^{xii} Patel, Vikram "Is Depression a Disease of Poverty?" Regional Health Forum WHO South-East Asia Region (Volume 5, Number 1).
- ^{xiii} Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of Citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. J Clin Psychiatry. 2004 Oct;65(10):1394-9.
- ^{xiv} Bostwick, Michael J. "A Generalist's Guide to Treating Patients with Depression with an Emphasis on Using Side Effects to Tailor Antidepressant Therapy." Mayo Clinic Proceedings. Volumen 85(6) June 2010 p. 538-550.
- ^{xv} Kivimaki, M, Batty, D; Singh-Manoux, A; Nabi, H; Sabia, S; Tabak, AG.; Vahtera J, Marmot M, and Jokela M. "Association between common mental disorder and obesity over the adult life course." Brit J of Psychiatry 195(2) Aug 2009: 149-155.
- ^{xvi} Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. "The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression." Rev Bras Psiquiatr 2003; 25:231-8 [Leído en Castillo-Quan]
- ^{xvii} Pariante CM, Lightman SL. "The HPA axis in major depression: classical theories and new developments." Trends Neurosci 2008; 31: 464-8
- ^{xviii} Michelson, Amsterdam, Quitkin "Changes in Weight During a 1-Year Trial of Fluoxetine." Am J Psychiatry 1999; 156:1170-1176.
- ^{xix} Eaton WW. "Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes." J Psychosom Res 2002; 53: 903-6
- ^{xx} Sussman N, Ginberg DL, Bikoff J. "Effects of nefazone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials." J Clin Psychiatry. 2001; 62(4): 256-260.
- ^{xxi} Patten SB, Williams JV, Lavorato DF, Brown L, McLaren L, Eliasziw M. "Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity." Psychother Psychosom 2009; 78:182-6
- ^{xxii} Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. "Fluoxetine versus sertraline and Paroxetina in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment." J Clin Psychiatry. 2000 Nov; 61(11): 863-7.
- ^{xxiii} Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. "Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en Mexico." Salud Publica Mex 2005; 47 (Supl 1): S4-11 [Leído en Castillo-Quan]
- ^{xxiv} Kivimaki M, Tabak AG, Lawlor DA, Batty GD, Singh-Manoux A, Jokela M, Virtanen M, Salo P, Oksanen T, Pentti J, Witte DR, Vahtera J. "Antidepressant Use Before and After the Treatment of Type 2 Diabetes: A Longitudinal Modeling Study." Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1471-6.

-
- ^{xxv} Rigler, Sally K.; Webb, Melissa J.; Redford, Linda; Brown, Edward F.; Zhou, Jinshi; Wallace, Dennis. "Weight Outcomes among Antidepressant Users in Nursing Facilities." *Journal of the American Geriatrics Society*. 49(1):49-55, January 2001.
- ^{xxvi} Lecrubier Y., Judge R. "Long-Term Evaluation of Paroxetine, Clomipramine and Placebo in Panic Disorder." *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:153-160.
- ^{xxvii} Benazzi, Franco. "Weight Gain in Depression Remitted with Antidepressants: Pharmacological or Recovery Effect?" *Psychother Psychosom* 1998;67:271-274.
- ^{xxviii} Orzack M.H. Friedman L.M., Marby D.W. "Weight Changes on Fluoxetine as a Function of Baseline Weight in Depressed Outpatients" *Psychopharmacol Bull* 1990;26:327-330.
- ^{xxix} Tayek J.A., Bistrian B.R., Blackburn G.L. "Improved Food Intake and Weight Gain in Adult Patients Following Electroconvulsive Therapy for Depression." *J Am Diet Assoc* 1988;88:63-65.
- ^{xxx} Mackle M., Kocsis J. "Effects on Body Weight of the SSRI Citalopram." *Scientific Abstracts of the 37th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*; Dec 14-18, 1998; Las Croabas, Puerto Rico. Abstract 56:204
- ^{xxxi} Wade A, Overo KF, Lemming O. "Weight Monitoring During Two Long-Term Trials of Citalopram." Citado en: Maina, Giuseppe "Weight Gain During Long-Term Treatment of OCD"
- ^{xxxii} De Jonghe, F., Ravelli, D.P., Tuynman-Qua H. "A Randomized, Double-Blind Study of Fluoxetine and Maptotiline in the Treatment of Major Depression." *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:62-67.
- ^{xxxiii} Lecrubier, Y, Judge, R. "Long Term Evaluation of Paroxetine, Clomipramine and Placebo in Panic Disorder." *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:153-160
- ^{xxxiv} Harvey, B.H. y Bouwer, C.D. "Neuropharmacology of Paradoxical Weight Gain with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors." *Clinical Neuropharmacology*. Vol 23; 2:90-97
- ^{xxxv} Ruetsch, O. Viala, A. Bardou, H. Martin, P. Vacheron, M N. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. [Review] [75 refs] [French] *Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge: revue des donnees de la litterature*. *Encephale*. 31(4 Pt 1):507-16, 2005 Jul-Aug.
- ^{xxxvi} Bouwer, C.D., Harvey, B.H. "Phasic Craving for Carbohydrate Observed with Citalopram." *International Clinical Psychopharmacology* 1996; 11:273-278.
- ^{xxxvii} Paul J. Goodnick "Use of Antidepressants in Treatment of Comorbid Diabetes Mellitus and Depression as Well as in Diabetic Neuropathy" *Annals of Clinical Psychiatry*, Vol. 13, No. 1, 2001
- ^{xxxviii} Bodnar, L.M., Sunder K.R., Wisner, K.L. "Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy: Deceleration of Weight Gain Because of Depression or Drug?" *Am J Psychiatry* 163:6, June 2006
- ^{xxxix} Dording, C.M. "The Pharmacologic Management of SSRI-Induced Side Effects: A Survey of Psychiatrists *Annals of Clinical Psychiatry*." Vol. 14, No. 3, September 2002