



TESIS DOCTORAL

**AUMENTO DE PESO Y DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS:
REVISIÓN CRÍTICA Y ESTUDIO LONGITUDINAL**

Silvia Funes Godoy
Universidad de Granada
Mayo 2013

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Silvia Funes Godoy
D.L.: GR 2250-2013
ISBN: 978-84-9028-625-8



Universidad de Granada

Departamento de Psiquiatría e Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"

Facultad de Medicina - Av. Madrid, 11 - E-18071 Granada - España

D. JOSÉ MARÍA MARTÍNEZ ORTEGA, Profesor Ayudante Doctor de Psiquiatría y Psicología Médica de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que **Dña. SILVIA FUNES GODOY**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el presente trabajo, titulado. **“Aumento de peso y de índice de masa corporal en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos: revisión crítica y estudio longitudinal”**, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctor.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación para ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Granada, dieciséis de abril de dos mil trece.

Fdo.: Dr. José M. Martínez Ortega

La doctoranda SILVIA FUNES GODOY y el director de la Tesis JOSÉ MARÍA MARTÍNEZ ORTEGA garantizamos, al firmar esta Tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección del director de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada a dieciséis de abril de dos mil trece

Director de la Tesis

Doctorando

Fdo.: José M. Martínez Ortega

Fdo.: Silvia Funes Godoy

**AUMENTO DE PESO Y DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS:
REVISIÓN CRÍTICA Y ESTUDIO LONGITUDINAL**

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por

Silvia Funes Godoy

Licenciada en Medicina y Cirugía

Médica Especialista en Psiquiatría

Programa de Doctorado “Medicina Clínica y Salud Pública”

Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz”

Universidad de Granada

Dirigida por el

Dr. José María Martínez Ortega

Profesor Ayudante Doctor

Departamento de Psiquiatría e Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz”

Universidad de Granada

2013

*“A mi abuelo, Juan Francisco,
gracias por tus bendiciones”*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José María Martínez Ortega, Tutor y Director de la presente Tesis, por su constante apoyo, empuje y motivación que ha hecho posible este proyecto. Por su paciencia y comprensión en los momentos complicados, por haber compartido su tiempo, por su gran aporte, calidad y rigor científico. Muchas gracias.

Al Dr. Francisco Díaz Atienza, Profesor asociado del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Granada, por coordinar y permitir desde la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil la obtención de la muestra que ha sido objeto de parte de esta Tesis.

Al Programa de Doctorado “Medicina Clínica y Salud Pública” de la Universidad de Granada y a sus miembros, en especial al Dr. José Juan Jiménez Moleón, por haberme dado las facilidades y el apoyo necesarios para poder presentar esta Tesis.

Al Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz” de la Universidad de Granada, a través del cual he podido presentar esta Tesis.

Al Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Granada, por su disponibilidad y por su ayuda.

A todo el personal de la Unidad de Gestión Clínica de Psiquiatría del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, de Granada. A mis compañeros de Residencia, en especial a la Dra. Pilar Lucas Borja, a la Dra. Sara Galiano Rus y a la Psicóloga Clínica Aurea López Mata, compañeras y mucho más que amigas.

A la Dra. Isabel Beltrán Velasco, por hacer que crezca cada día como persona y como profesional, por su apoyo constante y su cariño en todo momento. Lo que me ha enseñado, tanto dentro como fuera del mundo de la psiquiatría, va mucho más allá de la relación profesional.

A mis padres y hermana, por haberme brindado su comprensión y apoyo incondicional, por sus consejos que me orientaron a tomar las mejores decisiones y por creer en mí. Me habéis dado todo lo que soy. Os quiero.

A mis abuelos, en especial a mi abuelo Juan Francisco, para ti es esta Tesis, porque el orgullo que sientes por mí es lo que me hace ir hasta el final.

A mi marido, por ser una persona excepcional, por deslumbrarme cada día con su inmenso amor y comprensión, por hacer tuyas mis preocupaciones y desvelos. Por hacer perfecto aquello en que creo, sin ti no hubiera sido posible. Te quiero.

A todas las personas que han estado a mi lado y que han hecho posible que este trabajo fuese una realidad. A todos muchas gracias.

Y finalmente, a todas las personas con enfermedad mental, especialmente niños y adolescentes, que son mi vocación, por mostrar que la fuerza de voluntad que disponen es la que permite salir adelante y luchar contra los obstáculos.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Obesidad: Marco teórico	14
1.1.1 Definición y medidas de la obesidad	14
1.1.2 Epidemiología de la obesidad.....	17
1.1.3 Etiopatogenia de la obesidad	21
1.1.3.1 Factores neuroendocrinos	22
1.1.3.2 Factores genéticos	24
1.1.3.3 Factores ambientales	26
1.1.4 Morbimortalidad asociada a la obesidad. Factores de riesgo cardiovascular	28
1.1.5 La obesidad en la población infanto-juvenil	34
1.2 Obesidad y morbilidad psiquiátrica	38
1.2.1 Obesidad en población psiquiátrica	38
1.2.2 Implicaciones psicológicas de la obesidad en niños y adolescentes	41
1.3 Antipsicóticos y su implicación en el peso	43
1.3.1 Efectos asociados al empleo de antipsicóticos	44
1.3.2 Aumento de la prescripción de antipsicóticos de segunda generación en la población infantil y adolescente	50
1.3.3 Efectos sobre el aumento de peso y otros factores de riesgo cardiovascular asociados al uso de antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes.....	53
1.3.4 Enfoque terapéutico	57

4.2.3.2 Diferencias en las variaciones de los parámetros tras 12 meses de seguimiento según antipsicótico administrado	117
4.2.4 Variaciones en el BEDS	121
5. DISCUSIÓN	123
5.1 Limitaciones metodológicas frecuentes	124
5.2 Estudio longitudinal	128
5.2.1 Fortalezas y limitaciones	128
5.2.2 Sesgo por indicación de tratamiento	128
5.2.3 Incremento del IMC y del perímetro de la cintura	130
5.2.4 Variaciones de parámetros del hemograma, bioquímicos, metabólicos y hormonales	134
5.2.5 Cambios en la puntuación del BEDS según grupo de tratamiento	139
5.3 Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación	140
6. CONCLUSIONES	143
7. BIBLIOGRAFÍA.....	147
8. ANEXO 1: Consentimiento informado.....	177
9. ANEXO 2: Notificación al Ministerio Fiscal.....	179
10. ANEXO 3: Índice BEDS	180
11. ANEXO 4: Protocolo de seguimiento	181
12. ANEXO 5: Artículo publicado	188

RESUMEN

A lo largo de las dos últimas décadas ha habido un aumento generalizado de la prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) en niños y adolescentes. En esta población, el incremento del peso y de índice de masa corporal (IMC) emerge como uno de los efectos secundarios de los ASG, con el consiguiente aumento de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, morbilidad cardiovascular y síndrome metabólico.

Objetivos. 1) Hacer una revisión actualizada de la literatura existente sobre incremento de peso y de IMC en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos, haciendo una discusión crítica de los hallazgos y proponiendo direcciones para futuras investigaciones; y 2) Analizar la evolución de la ganancia de peso y del IMC así como de una serie de parámetros bioquímicos, metabólicos y hormonales en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos durante un período de 12 meses.

Método.

Revisión de la literatura. Se realizó una revisión de la literatura pediátrica hasta finales de 2012 mediante la base de datos PubMed. Tras excluir los estudios que no respondían a los criterios de selección, se analizaron un total de 127 estudios, incluyendo 14 estudios de revisión, 71 estudios experimentales y 42 estudios observacionales.

Estudio longitudinal. Estudio longitudinal que incluyó una muestra de niños y adolescentes (desde 8 a 17 años; n=17) que ingresaron de forma consecutiva en la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil de Granada y que no habían tomado antipsicóticos previamente. Los diagnósticos fueron establecidos por tres clínicos que usaron la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). De los 35 pacientes que fueron inicialmente incluidos en el estudio, un paciente diagnosticado de anorexia nerviosa fue excluido y 15 pacientes no completaron el estudio. De los 17 que finalizaron el seguimiento de 12 meses, 8 recibieron tratamiento con risperidona, 6 con aripiprazol, 2 con olanzapina y uno con quetiapina. Todos los pacientes fueron evaluados antes del comienzo del tratamiento; y al primer, tercer, sexto y duodécimo mes del comienzo del tratamiento. En cada evaluación se les midió diversos parámetros antropométricos (peso, talla, y perímetros de cintura y cadera), tensión arterial y numerosos parámetros bioquímicos, metabólicos y

hormonales. Además se calculó el índice BEDS (*Bipolar Eating Disorder Scale*), una escala autoaplicada que sirve de *screening* de alteraciones alimentarias; y el IMC estandarizado con el sexo y la edad (zIMC).

Resultados.

Revisión de la literatura. Los niños y adolescentes parecen tener un mayor riesgo que los adultos de experimentar aumento de peso o de IMC asociado al consumo de antipsicóticos. Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), en comparación con los de primera generación, parecen asociarse a un mayor aumento de peso y de IMC; y dentro de los ASG, la olanzapina parece causar el mayor aumento de peso y de IMC, mientras que la ziprasidona parece causar el menor. El aumento de IMC inducido por antipsicóticos no parece verse influido por estar o no en tratamiento simultáneo con otros fármacos psicotrópicos. Ciertos factores genéticos relacionados con los receptores de serotonina y hormonas como la leptina, adiponectina o la melanocortina podrían estar involucrados en la asociación entre aumento de peso y consumo de antipsicóticos. Numerosos estudios presentan limitaciones metodológicas tales como no medir el IMC estandarizado con el sexo y la edad; pequeños tamaños muestrales, corto período de seguimiento, gran heterogeneidad de diagnósticos psiquiátricos y no tener en cuenta el IMC basal lo que puede asociarse al sesgo por indicación de tratamiento.

Estudio longitudinal. Niños y adolescentes tras 12 meses de tratamiento antipsicótico presentaron un incremento significativo de zIMC ($F_{4,52}=5,8$; $p=0,001$), así como del perímetro de cintura ($F_{4,52}=5,7$; $p=0,001$). El zIMC basal fue significativamente más bajo en los pacientes en tratamiento con olanzapina o quetiapina que en los tratados con aripirazol o con risperidona (17,4 vs. 22,1; $p=0,035$). A los 6 meses de tratamiento antipsicótico el incremento de zIMC fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con olanzapina comparados con el resto de pacientes ($3,7 \pm 1,9$ vs. $1,02 \pm 1,3$; $p=0,019$). Sin embargo, esta diferencia dejó de ser significativa tras ajustar por posibles factores de confusión tales como sexo, edad y zIMC basal ($p=0,37$). Entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina redujeron su zIMC, mientras que aquellos tratados con aripirazol o con risperidona continuaron aumentándolo, de forma que el incremento de zIMC entre los 6 y los 12 meses fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con

aripiprazol que entre aquellos tratados con olanzapina o quetiapina ($1,3 \pm 1,1$ vs. $-0,53 \pm 0,7$; $p=0,038$). Tras 12 meses de tratamiento se observó un incremento significativamente mayor de hemoglobina, hematocrito y potasio entre los pacientes tratados con aripiprazol; de TSH y de prolactina entre los tratados con risperidona; y de ácido úrico entre aquellos tratados con olanzapina.

Conclusiones

El incremento significativo del zIMC y del perímetro de cintura en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos que encontramos en nuestro estudio longitudinal concuerda con la literatura revisada tanto en población adulta como infantil. Según nuestros resultados, al menos tras las primeras semanas de tratamiento, la olanzapina parece producir un aumento de peso de forma más acelerada que otros antipsicóticos como la risperidona o el aripiprazol. Sin embargo, el bajo zIMC basal entre pacientes tratados con olanzapina y el alto zIMC basal entre los tratados con risperidona o aripiprazol ha podido influir en la velocidad con la que aumentan el peso, al menos en los primeros meses. La tendencia de los clínicos a prescribir determinado antipsicótico de acuerdo con su impresión inicial del IMC del paciente, puede dar lugar al sesgo por indicación de tratamiento, propio de los estudios observacionales. Una de las formas de evitar este sesgo es la randomización.

Dado el riesgo que conlleva el empleo de fármacos antipsicóticos atípicos en la población infantil, sobre todo por la inducción de factores de riesgo cardiovascular, se hace necesario realizar frecuentes monitorizaciones para prevenir futuras complicaciones y establecer intervenciones tanto farmacológicas tales como cambiar a otro antipsicótico, bajar la dosis, introducir metformina o topiramato; como no farmacológicas, centradas en la educación y motivación en hábitos nutricionales y actividad física, así como técnicas de psicoterapia cognitivo-conductual.

Finalmente, se proponen posibles líneas de investigación futuras.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de las dos últimas décadas ha habido un aumento creciente de la prescripción de antipsicóticos en niños y adolescentes en numerosos países de todo el mundo (Almandil y Wong, 2011). En concreto, se ha extendido considerablemente el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (ASG) en niños y adolescentes diagnosticados de diversos trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos del desarrollo o del comportamiento. Este aumento en la prescripción de ASG en niños y adolescentes es principalmente debida a la menor tasa de efectos secundarios de tipo extrapiramidal, pero también a un incremento en el diagnóstico de esquizofrenia y trastorno bipolar en población joven (Dori y Green, 2011).

Entre niños y adolescentes, el incremento del peso y de índice de masa corporal (IMC) emerge como uno de los efectos secundarios de los ASG, con el consiguiente aumento de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, morbilidad cardiovascular y síndrome metabólico (Correll *et al.*, 2009; Eapen y John, 2011). En Estados Unidos, la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre niños y adolescentes hospitalizados y en tratamiento con ASG es triple que en niños y adolescentes de la población general (Patel *et al.*, 2007). Además, parece probable que la población infanto-juvenil sea más susceptible de sufrir aumento de peso como consecuencia del tratamiento antipsicótico que la población adulta (Correll *et al.*, 2009; Correll, 2011; Dori y Green, 2011), lo cual puede ser una causa frecuente

de no cumplimiento y de discontinuación del tratamiento con antipsicóticos (Fleischhaker *et al.*, 2008). El incremento de IMC en población infantil puede también ejercer un impacto psicológico importante tanto a corto como a largo plazo, generando baja autoestima, depresión, ideación suicida, ansiedad, trastornos de conducta alimentaria (como bulimia), inestabilidad emocional, estigmatización, rechazo social y aislamiento del entorno (De Cós Milas *et al.*, 2007; Duelo Marcos *et al.*, 2009).

En el presente estudio nos proponemos analizar el efecto sobre el IMC y otros parámetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos y hormonales en niños y adolescentes que eran naïve para antipsicóticos y que comenzaron tratamiento con antipsicóticos atípicos manteniéndolo durante un período de doce meses. Previamente, realizamos una revisión actualizada de la literatura pediátrica sobre incremento de peso y de IMC en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos. En esta introducción, realizamos un encuadre teórico de la obesidad en cuanto a su concepto, etiopatogenia y sus consecuencias. Posteriormente, introducimos los efectos asociados al empleo de los ASG, especialmente aquellos relacionados con la obesidad y otros factores cardiovasculares, haciendo especial énfasis en la población infantil y adolescente. Dado el importante impacto que estos factores pueden producir en esta población, finalmente expondremos un enfoque preventivo y terapéutico.

1.1. OBESIDAD MARCO TEÓRICO

1.1.1. Definición y medidas de la obesidad

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (WHO, 2010). La grasa corporal puede ser determinada mediante técnicas de valoración de la composición corporal: absorciometría con rayos X de doble energía, impedancia bioeléctrica, densitometría hidrostática, tomografía axial computerizada y resonancia magnética nuclear. Estos métodos son caros y poco accesibles. En la práctica se utilizan métodos antropométricos, considerados indicadores indirectos del exceso de grasa, para el diagnóstico de obesidad. El método aceptado internacionalmente para el diagnóstico y clasificación de la obesidad es el IMC o índice de Quetelet, que es un método sencillo, de fácil reproducibilidad y bajo coste. Se calcula dividiendo el peso corporal expresado en kilogramos por el cuadrado de la altura expresada en metros.

$$\text{IMC} = \text{Peso (en Kilogramos)} / \text{Talla (en metros)}^2$$

En la población adulta, se considera que hay sobrepeso a partir de un IMC igual o mayor a 25, mientras que ya hablamos de obesidad cuando el IMC sobrepasa los 30 (WHO, 2010). Con esta premisa un subgrupo de expertos de la WHO (*International Obesity Task Force*) desarrolló estándares de IMC para la población pediátrica basados en los mismos

puntos de corte. Posteriormente, estos se trasladaron a su equivalente de acuerdo con la edad. Estos estándares tienen el beneficio adicional de ser utilizables internacionalmente.

Definiciones de obesidad pediátrica (Achor *et al.*, 2007)

Para investigación y propósitos epidemiológicos:

- El sobrepeso se debe definir como $IMC \geq$ al percentil 85 para el sexo y la edad.
- La obesidad se debe definir como $IMC \geq$ al percentil 95 para el sexo y la edad.

Para propósitos clínicos:

- El sobrepeso se debe definir como $IMC \geq$ al percentil 91.
- La obesidad se debe definir como $IMC \geq$ al percentil 98.

A pesar de la alta especificidad, un IMC alto para la edad tiene escasa sensibilidad en niños y adolescentes (Himes, 2009).

Se ha observado que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona de manera directa, tanto en varones como en mujeres, con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Aranceta *et al.*, 2003). Por lo tanto, aunque es cierto que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, parece claro que son los pacientes con obesidad

visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo. Así, se ha demostrado que la acumulación regional de grasa en los depósitos viscerales es factor predictivo de riesgo cardiovascular más fiable que la cantidad total de grasa corporal (Alegría Ezquerro *et al.*, 2008). De este modo, lo interesante es utilizar una medida que nos aproxime hacia el patrón anatómico de distribución de la grasa corporal, de forma que aquellas medidas que nos orientan de una mayor acumulación de tejido adiposo a nivel visceral serán las que nos permitan predecir el riesgo cardiovascular. En este sentido contamos con medidas como el perímetro de la cintura o el índice perímetro cintura / perímetro cadera, que son medidas indirectas del patrón de distribución de la grasa corporal, indicándonos la adiposidad a nivel central o abdominal, que se correlaciona de forma significativa con el tejido adiposo visceral.

Clásicamente se ha distinguido entre un tipo de obesidad llamada androide, por ser típica de los varones, caracterizada por una acumulación de la grasa a nivel central, abdominal, y la obesidad ginoide, patrón más típico de las mujeres, en el que la distribución de la acumulación de grasa se da principalmente a nivel de los glúteos, caderas y muslos. Un patrón androide, de acumulación de tejido adiposo a nivel central o abdominal, se correlaciona con el acúmulo de grasa a nivel visceral, y, por tanto, se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular, como ya hemos comentado. Sin embargo, un patrón ginoide no sólo no favorece el riesgo cardiovascular, sino que incluso podría ser un factor protector (López-Villalta y Soto, 2010). Se consideran patológicos valores mayores o iguales

a 102 cm en varones y mayores o iguales a 88 cm en la mujer (Criterios NCEP/ATP III: *National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III*).

1.1.2. Epidemiología de la obesidad

La OMS considera la obesidad como la “pandemia del siglo XXI” por las dimensiones que ha adquirido a lo largo de las últimas décadas y por su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario (WHO, 2000). Según la OMS, en 2008, 1400 millones de adultos de 20 o más años tenían sobrepeso; de esta cifra, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. En general, más de una de cada 10 personas de la población adulta mundial eran obesas. En 2010, alrededor de 40 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Si bien el sobrepeso y la obesidad tiempo atrás eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo están viviendo cerca de 35 millones de niños con sobrepeso, mientras que en los países desarrollados esa cifra es de 8 millones. En el plano mundial, el sobrepeso y la obesidad están relacionados con un mayor número de defunciones que la insuficiencia ponderal. Por ejemplo, el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la insuficiencia ponderal (estos países incluyen a

todos los de ingresos altos y la mayoría de los de ingresos medianos).

Varios estudios han constatado este incremento en la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en las últimas décadas. Según la encuesta de salud estadounidense NHANES II (*National Health and Nutrition Examination Survey: 1976-1980*), la prevalencia de la obesidad en Estados Unidos aumentó desde un 25% a un 35% en la NHANES III (1990-1994) (Flegal *et al.*, 2002). Esta tendencia se ha constatado en Europa y en todos los países desarrollados o en vías de desarrollo, tanto en hombres como en mujeres, en todos los grupos de edad y en todos los grupos raciales. No obstante, Flegal *et al.* (2002) apuntan que en Estados Unidos la obesidad es más común entre los hispanos y los afroamericanos que entre otros grupos étnicos/raciales. Asimismo, encuentran que en las sociedades desarrolladas la obesidad guarda una relación inversa con el nivel de ingresos y otros indicadores de status socioeconómico, pero esta relación inversa probablemente se debilite con el tiempo.

España se sitúa en un punto intermedio de prevalencia entre los países nórdicos, Francia y Australia, que presentan los niveles más bajos y Estados Unidos y los países del este, que en la actualidad son los que presentan una prevalencia más elevada. En nuestro país la prevalencia de obesidad en adultos se sitúa en torno a 15,5% (17,5% en mujeres y 13,2% en varones) según los resultados del estudio Dorica realizado a nivel estatal en 2005 (Aranceta *et al.*, 2005). En este mismo estudio se encontró una prevalencia de sobrepeso en España del 38,5%.

El aumento en la prevalencia de obesidad acontecido en las últimas décadas puede explicarse por diversos cambios ambientales acontecidos, concernientes sobre todo a modificaciones en los patrones de consumo de alimentos y en la actividad física. Con el desarrollo de la biotecnología en la industria alimentaria ha aumentado la disponibilidad de los alimentos, y, con el abaratamiento de los costes, también ha mejorado la accesibilidad, especialmente los alimentos de elevado poder calórico y escaso valor nutritivo. A esto se une la incitación al consumo a través de importantes campañas publicitarias y de *marketing*. También la incorporación de la mujer al mundo laboral, las limitaciones de tiempo para desplazarse y cocinar y el incremento de la oferta de alimentos precocinados son factores que han contribuido a modificar los patrones alimentarios (Schluter y Lee, 1999). Otro factor ambiental que puede influenciar en la ingesta energética es el mayor tamaño de las porciones de los alimentos (Rolls *et al.*, 2002). Asimismo, se ha incrementado el consumo de comida rápida y comidas realizadas fuera de casa, que contienen más grasa saturada y sodio, así como poca fibra, hierro y calcio. También ha aumentado la tendencia a consumir alimentos fuera de las comidas (*snack*), lo cual se relaciona con un mayor consumo de porciones de alimentos que contienen azúcares en los jóvenes varones, y de azúcares y alimentos ricos en grasa en las mujeres (Cussatis y Shannon, 1996). Además, ha aumentado la ingesta de grandes volúmenes de refrescos carbonatados que en los últimos 30 años se ha triplicado en población juvenil, y que se ha relacionado con el consumo de comida rápida y con un menor consumo de frutas, verduras, cereales y sobre todo de leche (Troiano *et al.*, 2000). Finalmente, se ha descrito una

mayor utilización de azúcares y grasas añadidos a los alimentos como posible factor contribuyente al aumento de la obesidad (Drewnowski, 2003).

La creciente prevalencia de obesidad se puede deber también en parte a modelos de reducción de actividad física y de aumento de las conductas sedentarias. El esfuerzo físico destinado al trabajo ha disminuido en las últimas décadas, lo que se ha acompañado de un débil pero significativo incremento del IMC en varones, pero no en mujeres (Ferro-Luzzi y Martino, 1996).

Este aumento en la incidencia de obesidad no sólo es acusado en la población adulta, sino que también ha experimentado un incremento en la población infantil y adolescente, produciéndose un aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de todo el mundo en los últimos 10 años (Dietz, 2001). La presencia de obesidad infantojuvenil se asocia a padecer obesidad en la edad adulta (Freedman *et al.*, 2004). Por tanto, existe una tendencia demostrada a la presencia de obesidad y sus complicaciones en la edad adulta si se ha presentado obesidad en la infancia o adolescencia.

1.1.3. Etiopatogenia de la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial consecuencia de la interacción del genotipo y el ambiente. Es un proceso de patogenia

compleja, aún no claramente establecida, que se manifiesta por una expansión patológica de los depósitos adiposos corporales debida a un desbalance energético crónico (bien por una ingesta excesiva de energía, bien por un descenso en el gasto energético o desequilibrios en ambos factores). El peso y la composición corporal permanecen relativamente constantes en el individuo adulto por largos periodos de tiempo, a pesar de las fluctuaciones cotidianas en la ingesta y el gasto energético. En este sentido, se asume la existencia de procesos de regulación, que ajustan con precisión el aporte de nutrientes combustibles y las demandas de energía con objeto de mantener una masa corporal estable (Jequier y Tappy, 1999). En esto se basa la teoría del "punto de ajuste" o "punto fijo". Según ésta, existen mecanismos fisiológicos centrados en torno a un sistema de sensores del tejido adiposo, que reflejan el estado de los depósitos de grasa, y un receptor o "adipostato", situado en los centros hipotalámicos. Cuando los depósitos de grasa se vacían, la señal emitida por el adipostato es baja y el hipotálamo responde estimulando el hambre y disminuyendo el gasto energético para conservar la energía. Por el contrario, cuando los depósitos de grasa son abundantes, la señal aumenta y el hipotálamo responde disminuyendo el hambre e incrementando el gasto energético. La leptina, una hormona sintetizada por el tejido adiposo (y en menor cuantía, por la placenta y el estómago), se ha propuesto como uno de los principales mediadores en este proceso (López-Villalta y Soto, 2010). La leptina disminuye la ingestión de alimentos e incrementa el gasto energético, ejerciendo su efecto a través del receptor de la leptina (que actuaría como "adipostato"), ubicado en las neuronas del hipotálamo (López-Villalta y

Soto, 2010).

Puede hipotetizarse que el control del peso y la composición corporal depende de un eje con tres componentes estrechamente relacionados entre sí: 1) apetito, 2) metabolismo de nutrientes y termogénesis y 3) depósitos grasos corporales, existiendo complejos mecanismos de retroalimentación entre ellos (Martínez y Fruhbeck, 1996), e interviniendo en este proceso factores hormonales, el sistema nervioso y diversas citoquinas. Sin embargo, como apuntábamos al principio, debe asumirse siempre el punto de vista de que el peso corporal está finalmente determinado por la interacción de factores genéticos, ambientales (hábitos dietéticos y de actividad física fundamentalmente) y psicosociales, que actúan a través de diferentes mecanismos fisiológicos del apetito y del metabolismo energético (Martínez *et al.*, 2002).

1.1.3.1. Factores neuroendocrinos

En los últimos años se han llevado a cabo importantes descubrimientos sobre la compleja regulación del apetito-saciedad que aún no están aclarados en su totalidad. En la ingesta de alimentos intervienen factores psicológicos, sociales, hormonales y bioquímicos que se integran en el sistema nervioso central en el área hipotalámica. Se han descrito los siguientes factores orexigénicos (estimulantes del apetito): grelina, neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con el agutí (AgRP), orexinas, galanina, hormona concentradora melatonina (MCH), ácido

gammaaminobutírico (GABA) y endocannabionoides. Por otro lado, se han descrito los siguientes factores anorexígenos (saciantes): leptina, proopiomelanocortina (POM), transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART), hormona estimuladora de melanocitos (MSH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de tirotrópina (TRH), péptidos afines al glucagón (GLP), serotonina, noradrenalina y colecistoquinina. Las principales sustancias implicadas en la regulación del apetito son la leptina, grelina y el neuropéptido Y (NPY) (López-Villalta y Soto, 2010).

El tejido adiposo no tiene una función de almacén de energía exclusivamente sino que tiene también una función secretora (como ya apuntábamos al hablar de la leptina) de diversas citoquinas llamadas adipocitoquinas (factores producidos por el tejido adiposo que modulan la función de otros tejidos) que lo convierten en un verdadero órgano endocrino. En los últimos años se ha sugerido que la obesidad y el síndrome metabólico pueden ser enfermedades inflamatorias ya que se asocian con marcadores de inflamación de bajo grado, como la PCR. Este estado probablemente sea secundario a la secreción de determinadas adipocitoquinas como interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), reactantes de fase aguda (PCR) y fibrinógeno, que a su vez se relacionan con resistencia insulínica, disfunción endotelial y arterioesclerosis, dando lugar al exceso de riesgo cardiovascular de estos pacientes (Fernández-Real y Ricart, 2003).

1.1.3.2. Factores Genéticos

Parece claro que existe una implicación genética en la obesidad. Como no suele seguir un patrón de herencia monogénica, es difícil establecer dónde acaba la intervención de los genes y dónde comienza la de los factores ambientales. En relación con la obesidad, los hijos adoptivos suelen parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos, lo cual respalda claramente el papel de las influencias genéticas (O'Rahilly *et al.*, 2003). De igual forma, los IMC de los gemelos idénticos son muy similares, tanto si crecen juntos como si lo hacen separados, y guardan entre ellos una relación mucho más directa que los IMC de los gemelos dicigotos (Brauwald, 2002).

Los genes pueden determinar señales aferentes y eferentes así como mecanismos centrales implicados en la regulación del peso corporal. El número de genes o marcadores implicados en la obesidad pueden ser más de 200 (Pérusse *et al.*, 2001). La mayoría de los casos en los que hay una implicación genética en la obesidad se debe a interacciones poligénicas. No obstante, hay excepciones, como por ejemplo ocurre en el 1,8% de los obesos adultos y hasta el 6% de los niños con obesidad severa, que tienen obesidad monogénica dominante causada por mutaciones en el gen del receptor 4 de la melatonina (MCR4) (Martínez *et al.*, 2007).

Existen varios síndromes mendelianos con patrones hereditarios definidos que se asocian a obesidad: S. de Prader Willi, S. de Laurence-

Moon-Biedl, S. de Ahlstrom, S. de Cohen y S. de Carpenter. Aunque por el momento, no se han identificado los genes específicos, es probable que su identificación sirva para aumentar nuestros conocimientos sobre las formas más comunes de obesidad humana (Brauwald, 2002).

Uno de los descubrimientos más interesantes en el campo de la genética de la obesidad fue la identificación de la mutación del gen *ob* en los ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) (Bueno Sánchez, 1997). El ratón *ob/ob*, homocigoto para la variante mutante *ob* no sintetiza leptina y acaba padeciendo una obesidad grave con resistencia a la insulina e hiperfagia, así como un metabolismo eficiente (almacena grasa cuando recibe el mismo número de calorías que sus compañeros de camada delgados). El gen *ob* existe en el hombre también. Se han descrito varias familias con obesidad mórbida de comienzo precoz debida a mutaciones que inactivan la leptina o su receptor. Estos individuos comienzan a presentar obesidad, que es intensa y va acompañada de alteraciones neuroendocrinas poco después del nacimiento. Por el momento, no hay pruebas de que las mutaciones o los polimorfismos de los genes de la leptina o de su receptor desempeñen un papel importante en las formas habituales de obesidad. Es más, la inmensa mayoría de las personas obesas tiene niveles elevados de leptina, pero no mutaciones de ella ni de su receptor, por lo que en las formas habituales de obesidad probablemente lo que sucede es que hay una forma de "resistencia funcional a la leptina" (Brauwald, 2002).

1.1.3.3. Factores ambientales

La evidencia de que el hambre evita o revierte la obesidad, aun en las personas con gran carga genética, junto a su incremento en los países industrializados o en vías de desarrollo en los cuales la dieta es rica en grasas y carbohidratos y los hábitos sedentarios han aumentado, se muestra a favor del factor ambiental en el origen y desarrollo de la obesidad (Barceló Acosta y Borroto Díaz, 2001). El reciente aumento de la prevalencia de obesidad en el mundo occidental es demasiado rápido como para deberse a un cambio en un conjunto de genes, de modo que este hecho probablemente se explica por modificaciones en el ambiente (cambios en la conducta alimentaria y en el ejercicio físico), apoyando así la teoría de que el ambiente también juega un papel importante en la patogenia de la obesidad. Entre los factores ambientales destacan la dieta y el ejercicio físico.

Las dietas hipercalóricas se han asociado a obesidad. Existen estudios realizados en animales, en los que las dietas ricas en grasa se han relacionado con un incremento de la adiposidad, asociado (Hill, 1990) o no (Kim *et al.*, 1991) a una mayor ingesta energética. Uno de estos trabajos (Kim *et al.*, 1991) mostró que la obesidad se podía desarrollar con una dieta rica en azúcar, incluso sin incremento de la ingesta dietética o con una dieta rica en proteínas que indujera una mayor ingesta (Oscari *et al.*, 1987). Existe aún controversia en cuanto al papel de los diversos nutrientes en la obesidad, pues los resultados entre distintos estudios difieren,

probablemente por la heterogeneidad de sus diseños.

El IMC parece estar relacionado directamente con el tiempo destinado a estar sentado, e inversamente con la actividad física en el tiempo de ocio. Así, una baja participación en actividades deportivas, una ausencia de interés en participar en la actividad física y un alto número de horas de permanencia sentado en el trabajo son predictores significativos de obesidad (Martínez *et al.*, 1999). Recientemente, en la población infantil de la provincia de Granada, se ha puesto de manifiesto esta asociación entre baja actividad física y obesidad (Ortiz-Jiménez, 2010).

Por último, es importante señalar que el estrés, a través de varios mecanismos, aún no todos identificados, puede inducir obesidad. Los factores que parecen más consistentemente implicados en dicha asociación son el cortisol y los cambios en la conducta alimentaria inducidos por el estrés. Se ha encontrado que el cortisol se correlaciona con un aumento de adiposidad a nivel abdominal (Mc Ewen, 1998). En situaciones de estrés crónico mantenido el organismo disminuye su respuesta al cortisol, por lo que el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal responde secretando aún más cortisol. Por otro lado, el estrés podría influir en la conducta de ingesta de alimentos, de tal manera que las personas con normopeso tienden a disminuir la ingesta ante el estrés mientras que en las personas obesas el estrés no produce ese efecto de disminución de la ingesta (Schachter *et al.*, 1968). También se ha propuesto que las personas que están esforzándose por controlar su ingesta, que restringen su dieta, comen

más cuando están estresados, mientras que aquellos que no hacen esfuerzos restrictivos en su dieta no tienden a comer más en situaciones de estrés (Lattimore y Caswell, 2004). Se ha encontrado también una mayor posibilidad de ingesta en condiciones de estrés en las mujeres en comparación con los hombres (Grunberg y Straub, 1992). Además, se ha comprobado que aquellas personas que aumentan su ingesta en situaciones de estrés muestran una mayor preferencia por alimentos hipercalóricos, fundamentalmente ricos en grasas y/o hidratos de carbono (Torres y Nowson, 2007).

1.1.4. Morbimortalidad asociada a la obesidad. Factores de riesgo cardiovascular

La obesidad es considerada en sí misma como una enfermedad crónica, pero también como un importante factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades responsables de una elevada morbimortalidad en la edad adulta. Según señala la WHO (2012), el sobrepeso y la obesidad son el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen 2,8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad (WHO, 2012). Además, el 44 % de la carga de diabetes, el 23 % de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41 % de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad (WHO, 2011). Después del tabaco, la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y prevenible (Salas-Salvadó *et al.*, 2007). El riesgo de mortalidad cardiovascular en personas obesas que tienen un IMC mayor de 35 es de 2

a 3 veces superior al riesgo observado en personas con IMC entre 18,5 y 24,9; y por cada incremento de 5 unidades de IMC se observa un 30% más de mortalidad coronaria (Calle *et al.*, 1999). No obstante, la distribución visceral o abdominal de la grasa corporal (estimables mediante el cálculo del perímetro de cintura) se correlaciona mejor con el riesgo de cardiopatía isquémica que la cantidad de grasa total. A continuación se describen qué patologías pueden asociarse a la obesidad (López-Villalta y Soto, 2010):

Metabólicas

- Resistencia a la insulina
- Diabetes mellitus tipo 2
- Síndrome metabólico
- Dislipemia aterogénica
- Hiperuricemia

Cardiovasculares

- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad cerebrovascular
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Trombosis periférica
- Hipercoaguabilidad

Respiratorias

- Síndrome hipoventilación/obesidad
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)
- Asma

Digestivas

- Colelitiasis
- Esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis
- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato

Musculoesqueléticas

- Osteoartropatías
- Deformidades óseas

Alteraciones en la mujer

- Disfunción menstrual
- Síndrome de ovario poliquístico
- Infertilidad
- Aumento de riesgo perinatal
- Incontinencia urinaria

Otras alteraciones

- Insuficiencia venosa periférica
- Enfermedad tromboembólica

- Cáncer (mujer: útero, mama, vesícula y ovario. Varón: colon, recto y próstata)
- Hipertensión endocraneal benigna
- Trastornos del comportamiento alimentario
- Depresión
- Disminución de la autoestima y calidad de vida

En 1948, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos inició el *Framingham Heart Study*, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. A los cuatro años del comienzo del estudio, los investigadores identificaron el colesterol elevado y la presión arterial alta como factores de riesgo cardiovascular. En los años siguientes el estudio *Framingham* y otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar más factores de riesgo cardiovascular, que clásicamente se han clasificado en:

- Mayores o primarios: tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad (aunque otros la consideran factor de riesgo menor, la *American Heart Association* la incluye dentro de los mayores).
- Menores o secundarios: colesterol HDL bajo, sexo masculino, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, lipoproteína a aumentada, post-menopausia, aumento de fibrinógeno, aumento de homocisteína y sedentarismo.

Es frecuente que se asocie más de un factor de riesgo en la misma persona, lo cual multiplica el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, como hemos visto, la obesidad, que por sí misma es ya un factor de riesgo cardiovascular, también predispone a padecer otros factores de riesgo vascular. Una de las asociaciones más preocupantes es la de la obesidad con la diabetes mellitus tipo 2. En recientes estudios se constata que más del 80% de los pacientes diabéticos presentan obesidad (Mafong y Henry, 2008). El riesgo de padecer Diabetes mellitus tipo 2 es directamente proporcional al aumento del IMC. Se ha acuñado el término de "diabesidad" para definir esta asociación. Otra de las asociaciones importantes entre factores de riesgo la constituye lo que se denomina "síndrome metabólico" (Rodríguez *et al.*, 2002). El síndrome metabólico se relaciona con un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, multiplicando por 5 la mortalidad cardiovascular (Rodríguez *et al.*, 2002). El síndrome metabólico fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. Como ya hemos señalado, no se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud (que son factores de riesgo cardiovascular) que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales (epigenéticos) asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental, aunque aún quedan muchos aspectos de la patogenia sin aclarar. Se han propuesto múltiples definiciones por diversas organizaciones en la última década. En 2007 se publicó un

consenso de todas ellas para la armonización del diagnóstico (Salas-Salvadó *et al.*, 2007), tal y como mostramos en la tabla 1. Es necesaria la presencia de 3 de los 5 criterios siguientes para concluir que una persona tiene síndrome metabólico:

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico (adaptado de Salas-Salvadó *et al.*, 2007).

Criterio	Punto de corte
Perímetro de cintura elevado	Según población específica*
Aumento de triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL descendido	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
Incremento de la tensión arterial	≥ 130 sistólica y/o ≥ 85 mmHg diastólica
Elevación de la glucemia	≥ 100 mg/dl

*En nuestro medio se considera en varones PC>102 cm y en mujeres PC>88 cm

Aunque no se incluyen en la definición de síndrome metabólico, en ocasiones pueden ser útiles otros marcadores biológicos, como los relacionados con el tejido adiposo (porcentaje de grasa abdominal en los estudios de tomografía digital, cociente leptina / adiponectina), otros marcadores de dislipemia (apolipoproteína B o tamaño de las LDL), disfunción endotelial (medida por la respuesta vasodilatadora en la arteria humeral), marcadores de inflamación (proteína C reactiva) o marcadores de trombosis (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1) (Grundy *et al.*, 2006).

En las últimas décadas, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha mostrado una tendencia decreciente en los países desarrollados, confirmada asimismo en España (Villar *et al.*, 1998). No obstante, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad, produciendo el 40% de la misma en nuestro medio, destacando por su impacto la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000).

1.1.5. La obesidad en la población infanto-juvenil

A nivel mundial, no sólo ha habido un importante aumento de la prevalencia en obesidad en la población adulta, sino que también encontramos una evolución parecida en la población infantojuvenil tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Según Deckelbaum y Williams (2001), a nivel internacional, aproximadamente 22 millones de niños de menos de 5 años de edad pueden calificarse como afectos de sobrepeso. Rocchini (2002) señala que en los Estados Unidos se ha duplicado el número de niños con sobrepeso en las últimas décadas (Rocchini, 2002). En efecto, los datos de la encuesta nacional periódica de salud y nutrición (NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*, 1999) demuestran que en ese año la prevalencia de un IMC mayor del percentil 95 fue del 13% en niños entre 6 a 11 años y del 14% entre jóvenes entre 12 a 19 años, lo cual representaba un importante aumento con relación a las cifras del período 1963-70 en el que las prevalencias en esos grupos de edad fueron del 4% y del 5% respectivamente. Serra Majem *et*

al. (2003) encontraron que la prevalencia global en España de sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil entre 1998 y 2000 fue del 26,3% y 13.9% respectivamente, siendo ambas superiores en varones (Serra Majem *et al.*, 2003). Las mayores cifras se detectan en la prepubertad y, en concreto, en el grupo de edad de 6 a 12 años (Serra Majem *et al.*, 2003).

En comparación con el resto de Europa, España se sitúa en una posición intermedia en el porcentaje de adultos obesos. Sin embargo, en lo que se refiere a la población infantil, nuestro país presenta una de las cifras más altas, sólo comparable a las de otros países mediterráneos. Así, en niños españoles de 10 años la prevalencia de obesidad sólo es superada en Europa por los niños de Italia, Malta y Grecia (Serra Majem *et al.*, 2003). Los resultados de estudios sobre conducta alimentaria realizados en España indican que un elevado porcentaje de la población no cumple las recomendaciones de la dieta considerada como saludable, y que la dieta mediterránea está siendo abandonada y sustituida por otras con mayor contenido en grasa total, embutidos y huevos, y menor contenido de frutas, hortalizas, cereales y legumbres. Así, estudios realizados en población española de 4 a 14 años muestran que sólo el 34% comen dos o más raciones de verduras y hortalizas diarias, el 60% comen dos o más frutas al día, el 32% toman golosinas varias veces al día, y el 37% comen arroz o pasta casi a diario (Serra Majem *et al.*, 2003).

En cuanto a la forma física de los adolescentes, estudios realizados en la población infantojuvenil española muestran que es menor que la de

los adolescentes de otros países europeos, siendo los niños y las niñas españoles los que practican menos ejercicio en horario extraescolar: más del 60% no practica o practica ejercicio menos de dos veces a la semana, porcentaje que alcanza el 75% en las niñas (Serra Majem *et al.*, 2003).

En niños y adolescentes con obesidad se ha constatado que un elevado IMC se asocia con concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, y bajas concentraciones de HDL (que en lugar de factor de riesgo cardiovascular, es factor protector), y con hipertensión arterial.

Parece existir ya una tendencia a la agrupación de los diversos factores de riesgo cardiovascular a edades tempranas, como suele ocurrir en la edad adulta. Se ha demostrado en diversos estudios que hay niños que ya presentan placas de ateroma, por lo que las enfermedades cardiovasculares pueden empezar a gestarse ya desde edades tempranas. Se ha demostrado claramente que los niños y adolescentes obesos tendrán en el futuro un mayor riesgo de obesidad, de enfermedad cardiovascular, de hipertensión arterial y de muerte por enfermedades cardiovasculares isquémicas y arterioesclerosis (Hubert *et al.*, 1983; Newman *et al.*, 1986; Must *et al.*, 1992; Baker *et al.*, 2007). Estos estudios evidencian que la prevención de la obesidad desde la niñez disminuiría en forma significativa la morbimortalidad del adulto por estas causas. La mayor prevalencia de obesidad en esta población en la última década se asocia también a una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población menor de 20

años. En Estados Unidos, se ha observado un cambio en la prevalencia de diabetes tipo 2 en este grupo etario, pasando del 4% antes de 1992 al 16% después de esa fecha (Pinhas-Hamiel *et al.*, 1996; Scott *et al.*, 1997). Además de la asociación con la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad en esta población también se ha relacionado con una mayor incidencia de hiperinsulinismo, una mayor resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, e irregularidad menstrual (Calañas-Continente *et al.*, 2008).

Muchos estudios señalan que la distribución de la grasa corporal, más que la cantidad, son los determinantes de las alteraciones en los niveles de colesterol, presión arterial e insulina en los niños y adolescentes. Concretamente, sería la obesidad de tipo centrípeta o abdominal la que se asociaría a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, dislipidemia y diabetes tipo 2 en la edad adulta (Zwiauer *et al.*, 1990; Filipovsky *et al.*, 1993). Por tanto, las medidas del perímetro de la cintura o la relación cintura / cadera, en cuanto que estiman la distribución abdominal de la grasa (correlacionada con la grasa visceral), parecen ser mejores predictores del riesgo cardiovascular, especialmente en niños. La obesidad en la adolescencia se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer colorrectal y de gota en varones adultos y de artritis en mujeres (Must *et al.*, 1992).

1.2. OBESIDAD Y MORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

1.2.1. Obesidad en población psiquiátrica

La creciente prevalencia de sobrepeso y de obesidad en países desarrollados constituye un importante problema de salud pública. Estudios previos sugieren una asociación significativa entre la obesidad y los trastornos psiquiátricos (Susce *et al.*, 2005; Simon *et al.*, 2006; Petry *et al.*, 2008; Gurpegui *et al.*, 2012). En concreto, la obesidad se ha asociado con la esquizofrenia (Correll *et al.*, 2008; Gurpegui *et al.*, 2012), la depresión (Simon *et al.*, 2006), el trastorno bipolar (Simon *et al.*, 2006; Maina *et al.*, 2008; Gurpegui *et al.*, 2012;), los trastornos de personalidad (Petry *et al.*, 2008), y el trastorno de pánico o agorafobia (Simon *et al.*, 2006). Además, los pacientes psiquiátricos graves, en comparación con la población no psiquiátrica, tienen más riesgo de ser fumadores (Martínez-Ortega *et al.*, 2004; de Leon y Díaz, 2005) y de padecer más diabetes, hipertensión y dislipemia (Newcomer, 2007). Debido a estas situaciones clínicas, integrantes del denominado síndrome metabólico, los pacientes psiquiátricos tienen más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Newcomer (2007) mostró que, en comparación con la población general, los pacientes con trastornos psiquiátricos graves pierden entre 25 y 30 años de vida debido a las enfermedades cardiovasculares.

Los pacientes con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia, la depresión o el trastorno bipolar presentan una mayor

morbilidad y mortalidad en comparación con la población general, con un acortamiento de unos 25-30 años en la esperanza de vida debido fundamentalmente a la presencia de enfermedad cardiovascular prematura (Harris y Barraclough, 1998; Casey *et al.*, 2004;). Múltiples estudios han corroborado la existencia de mayores tasas de obesidad en la mayoría de los trastornos de ansiedad y trastornos afectivos (Simon *et al.*, 2006; Petry *et al.*, 2008), incluido el trastorno bipolar; en la esquizofrenia (Correll *et al.*, 2008; De Hert *et al.*, 2009) y en diversos trastornos de personalidad (Petry *et al.*, 2008). Sin embargo, en los trastornos por abuso de sustancias se ha observado una correlación inversa (Simon *et al.*, 2006; Petry *et al.*, 2008). En general, la mayor mortalidad cardiovascular asociada a la esquizofrenia, la depresión unipolar y el trastorno bipolar se atribuye a un mayor riesgo relativo de presentar factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular como la obesidad, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, que son de 1 a 5 veces superior en este grupo de pacientes con respecto a la población general. (Harris y Barraclough, 1998; Casey *et al.*, 2004; Colton y Manderscheid, 2006; Newcomer, 2006; Correll *et al.*, 2008; Daumit *et al.*, 2008).

Estos pacientes suelen reunir varios factores de riesgo cardiovascular al mismo tiempo, de modo que en ellos es también más prevalente el síndrome metabólico. Aún no está aclarado qué elementos son los que conducen a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en esta población. Además del papel de los psicofármacos (que será objeto del siguiente apartado), existen varios elementos que podrían estar implicados,

tales como un estilo de vida menos saludable con despreocupación por la imagen corporal, mayor consumo de tabaco, mayor sedentarismo (en relación con la sintomatología negativa de la esquizofrenia, o con la apatía y la anhedonia en la depresión), y una dieta más rica en grasas saturadas (Goff *et al.*, 2005). La tabla 2 muestra el riesgo relativo de diversos factores de riesgo cardiovascular modificables en la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Correll, 2007a). Además, un estatus socioeconómico más bajo se ha asociado a una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en los pacientes psiquiátricos (Susce *et al.*, 2005).

Tabla 2. Prevalencia y riesgo relativo (RR) estimados de los factores de riesgo cardiovascular modificables en la esquizofrenia y el trastorno bipolar respecto a la población general (adaptado de Correll, 2007a).

Factores de Riesgo Modificables	Esquizofrenia (%; RR)	Trastorno Bipolar (%; RR)
Obesidad	45-55; 1,5-2	21%-49; 1-2
Tabaquismo	50%-80; 2-3	54%-68; 2-3
Diabetes	10%-15; 2	8%-17; 1,5-2
Hipertensión	19%-58; 2-3	35%-61; 2-3
Dislipemia	25%-69; ≤ 5	23%-38; ≤ 3
Síndrome metabólico	37-63; 2-3	30%-49; 1,5-2

En cuanto a parámetros antropométricos o bioquímicos en pacientes psiquiátricos, se ha observado un mayor perímetro de cintura en pacientes con depresión mayor (Thakore *et al.*, 1997) y una elevación de la glucemia

y una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con primer brote psicótico (Ryan *et al.*, 2003; Spelman *et al.*, 2007;). En ambas muestras, esas alteraciones se encontraron antes del inicio del tratamiento.

Por otro lado, se ha encontrado evidencia que vincula la inflamación crónica con insulinoresistencia y aumento de riesgo cardiovascular. Hay citoquinas mediadoras de respuesta inflamatoria asociadas a insulinoresistencia, disfunción endotelial y enfermedad arterioesclerótica. En este sentido, es posible asociar la hipótesis que postula que la esquizofrenia correspondería a una patología mediada por un proceso inflamatorio, de origen aún no precisado, que tendría su inicio en el periodo intrauterino (Hanson y Gottesman, 2005). En pacientes con esquizofrenia se han evaluado los niveles de citoquinas inflamatorias, encontrándose hasta la fecha resultados variables en distintos estudios, pero en su mayoría muestran un aumento de IL-2, IL-6, y Factor de necrosis tumoral alfa (Gilmore *et al.*, 2004). Parece razonable, por tanto, relacionar estos mediadores inflamatorios presentes en los pacientes con esquizofrenia con las alteraciones detectadas en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Fan *et al.*, 2007).

1.2.2. Implicaciones psicológicas de la obesidad en niños y adolescentes

La obesidad en población infantojuvenil se ha asociado con una mayor incidencia de problemas en el plano psicológico tales como depresión o baja autoestima (Davidson y Brich, 2001), así como

alteraciones del comportamiento como aislamiento o reclusión. Los niños y adolescentes obesos tienen mayores problemas en su vida social y en las relaciones con sus iguales, lo cual se traduce en un peor grado de adaptación social a su entorno. Esta situación se ve potenciada en chicas y se incrementa con la edad (Reilly *et al.*, 2003).

En la génesis de estos problemas de integración social tiene especial importancia la escala de valores imperante en la sociedad actual que tiende a identificar la figura del obeso como algo imperfecto y propio del abandono personal, en contraposición con las figuras esbeltas y delgadas a las que se identifica como lo perfecto y deseado (Ortiz-Jiménez, 2010). Por tanto, los niños y adolescentes que padecen situaciones de sobrepeso u obesidad sentirán discriminación por parte de sus compañeros (e incluso de sus familias), y adoptarán actitudes de aislamiento y reclusión alcanzando en algunos casos consecuencias dramáticas con ideaciones o tentativas autolíticas (Eisenberg *et al.*, 2003).

1.3. ANTIPSICÓTICOS Y SU IMPLICACIÓN EN EL PESO

El consumo de antipsicóticos, en particular olanzapina y clozapina, parece constituir un factor relevante involucrado en el desarrollo de obesidad y del síndrome metabólico entre los pacientes psiquiátricos (Berkowitz y Fabricatore, 2005; Simon *et al.*, 2006; Henderson, 2007; Tohen *et al.*, 2007; Torrent *et al.*, 2008; Sicras-Mainar *et al.*, 2008). El Estudio Clínico para Evaluar la Efectividad del Uso de Antipsicóticos (CATIE, *Clinical Antipsychotic Trial Of Intervention Effectiveness*) fue el primer gran estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon distintos antipsicóticos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Los 1493 pacientes que participaron en este estudio fueron aleatoriamente asignados para recibir un tipo de antipsicótico (olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona o ziprasidona) y fueron seguidos durante 18 meses. Este estudio mostró un alto porcentaje de discontinuación del tratamiento (el 74% de los pacientes discontinuaron el tratamiento antes del final de los 18 meses) que variaba según el antipsicótico asignado. Los pacientes que tomaron olanzapina: 1) presentaron el porcentaje de discontinuación más bajo; y 2) tardaron más tiempo que el resto de pacientes en abandonar el tratamiento. La mayor parte de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con Olanzapina lo hicieron por haber aumentado de peso.

1.3.1. Efectos asociados al empleo de antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos han ayudado a millones de pacientes a manejar su sintomatología aguda, a reducir el número de ingresos y el tiempo de estancia hospitalaria, mejorando la sintomatología negativa y la evolución general de la esquizofrenia, y aportando al sujeto la posibilidad de reinserción social, al evitar la incapacidad o la invalidez precoz.

El tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos disminuye sustancialmente el riesgo de recaída en comparación con placebo y es beneficioso para los enfermos con esquizofrenia (Leucht *et al.*, 2012). No obstante, el uso de antipsicóticos tiene evidentes limitaciones tales como falta de eficacia sobre los síntomas o sobre la conducta, o aparición de reacciones adversas que en muchas ocasiones terminan produciendo el abandono de la medicación. Se hace necesario, por tanto, controlar y minimizar estos efectos adversos (Rodríguez-Artalejo, 2006).

Los primeros fármacos antipsicóticos fueron descubiertos accidentalmente en la década de 1950, cuando se observó por casualidad que un supuesto fármaco antihistamínico (la clorpromazina) presentaba efectos antipsicóticos al administrarlo en pacientes con esquizofrenia. Más tarde se comprobó que la clorpromazina y otros agentes antipsicóticos causaban neurolepsia, una extrema lentitud o ausencia de movimientos motores, así como una indiferencia conductual, en los animales de experimentación. Los antipsicóticos originarios fueron descubiertos en gran

parte por su capacidad para producir este efecto en animales de experimentación, y, debido a ello, a veces se les denomina neuroléptico. Estos fármacos antipsicóticos originarios, llamados también antipsicóticos típicos, convencionales o de primera generación, causan también un equivalente en humanos de la neurolepsia, caracterizado por retardo psicomotor, sosiego emocional e indiferencia afectiva. A finales de la década de 1960 y principios de la de 1970 se reconoció ampliamente que la propiedad farmacológica clave de todos los neurolépticos con propiedades antipsicóticas era su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos D2.

En función de una clasificación clínico-farmacológica existen dos tipos de antipsicóticos: antipsicóticos “típicos” o de primera generación y antipsicóticos “atípicos” o de segunda generación. Los antipsicóticos típicos actúan principalmente a través del bloqueo de receptores dopaminérgicos en las cuatro vías dopaminérgicas (vía tuberoinfundibular, vía nigroestriada, vía mesolímbica y vía mesocortical). El bloque dopaminérgico en la vía mesolímbica ocasiona un efecto terapéutico al reducir los síntomas positivos de las psicosis. Sin embargo, el bloqueo dopaminérgico en las otras tres vías produce efectos indeseables tales como síntomas extrapiramidales, posible empeoramiento de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, e hiperprolactinemia.

Los antipsicóticos atípicos, gracias a sus efectos no sólo de bloqueo de dopamina sino de serotonina, parecen producir menos efectos

secundarios sin dejar de mejorar los síntomas positivos igual que los típicos, o incluso, con mayor eficacia que los típicos (Hales y Yudofsky, 2005). Además, los antipsicóticos de segunda generación (ASG) tienen la ventaja añadida de que mejoran los síntomas negativos y cognitivos (Keefe *et al.*, 1999), circunstancia que no se daba en los de primera generación. Además, algunos ASG presentan propiedades estabilizadoras del humor e incluso antidepresivas (Saiz Ruiz y Montes Rodríguez, 2004). Debido a su eficacia y a la mejora en el perfil de efectos secundarios de los ASG en comparación con los de primera generación, se ha producido un aumento de la prescripción de ASG, recomendándose como primera elección en la mayoría de las guías de práctica clínica y manuales de psiquiatría actuales.

Sin embargo, los ASG presentan diversos efectos indeseables tales como aumento de peso (Andersen *et al.*, 2005; UÇok y Gaebel, 2008), resistencia insulínica (Mckee *et al.*, 2005; Chiu *et al.*, 2006; Howes *et al.*, 2006; Hardy *et al.*, 2007), aumento de las concentraciones de colesterol y lípidos (Melkesson y Dahl, 2003; Wu *et al.*, 2007), mayor prevalencia de síndrome metabólico, intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus 2 (Filakovic *et al.*, 2005; Henderson *et al.*, 2005a; Wu *et al.*, 2007; De Hert *et al.*, 2008).

El aumento de peso asociado al tratamiento antipsicótico es un efecto secundario que se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular, y es, además, un factor que ocasiona frecuentemente el abandono de la medicación entre los pacientes, sobre todo entre los más jóvenes, lo cual aumenta el riesgo de recaídas. En esta línea, Weiden *et al.* (2004),

encontraron una asociación significativa entre la obesidad y la falta de adherencia al tratamiento en una muestra de pacientes con esquizofrenia (Weiden *et al.*, 2004).

Allison *et al.* (1999) publicó un meta-análisis de más de 80 estudios, con un total de 30.000 pacientes de Estados Unidos, en el que se incluían tanto antipsicóticos típicos como atípicos. Este estudio mostró una ganancia de peso a las 10 semanas de 4,4 Kg entre los pacientes tratados con clozapina; 4,1 Kg entre pacientes tratados con olanzapina; 2,1 Kg entre los tratados con risperidona; y 0,04 Kg en aquellos en tratamiento con ziprasidona (Allison *et al.*, 1999). Newcomer (2007) mostró un incremento de 12 Kg entre los pacientes tratados con olanzapina; de 3,6 Kg en los tratados con quetiapina; de 2Kg en aquellos en tratamiento con risperidona; y de aproximadamente 1 Kg en los pacientes tratados con ziprasidona y aripiprazol (Newcomer, 2007). Entre enero de 2001 y diciembre de 2004 se llevó a cabo en Estados Unidos el primer gran estudio aleatorizado y doble ciego en el que se compararon distintos antipsicóticos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia (Estudio Clínico para Evaluar la Efectividad del Uso de Antipsicóticos, CATIE; Instituto Nacional de Salud Mental o NIMH de Estados Unidos). En este estudio, se incluyeron 1493 pacientes. que fueron aleatoriamente asignados a alguno de estos fármacos: olanzapina, perfenazina (el único típico), quetiapina, risperidona o ziprasidona; y fueron seguidos durante 18 meses. Este estudio mostró que el 74% de los pacientes discontinuaron el tratamiento antes del final de los 18 meses. Las tasas de interrupción del tratamiento difirieron

significativamente entre los tratamientos: 82% en el grupo de quetiapina; 79% en el de ziprasidona; 75% en el de perfenazina; 74% en el de risperidona; y 64% en el de olanzapina. Por tanto, los pacientes que tomaron olanzapina presentaron el porcentaje de discontinuación más bajo y tardaron más tiempo que el resto de pacientes en abandonar el tratamiento; sin embargo, la mayor parte de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con olanzapina, lo hicieron por haber aumentado de peso (Liebermann, 2005). De los 1493 pacientes, 444 entraron en la fase 2 del estudio, en la que se encontró un aumento de más del 7% de peso en el 27% de los pacientes que recibieron olanzapina; en el 13% de los que tomaron risperidona; en el 13% de los pacientes tratados con quetiapina; y en el 6% de los tratados con ziprasidona.

En cuanto al resto de alteraciones metabólicas, olanzapina y clozapina parecen ser los antipsicóticos que más alteraciones producen seguidos por risperidona y quetiapina (De Hert *et al.*, 2011). Si bien hay menos estudios, parece que ziprasidona, aripiprazol y sertindol tienen un papel mucho menos importante en la génesis de estas alteraciones (Amboage y Díaz, 2008). Una reciente revisión de todos los ASG respecto a los cambios en el peso y otros cambios metabólicos no ha podido mostrar que haya relación con las dosis de tratamiento antipsicótico (Simon *et al.*, 2009).

Los mecanismos subyacentes del aumento de peso asociado al tratamiento psicofarmacológico permanecen poco claros. No obstante, se

manejan varias hipótesis (Rison y Stanton, 1995). Los pacientes refieren frecuentemente un incremento general del apetito y del deseo de carbohidratos (Klimke y Klieser, 1995) así como una incapacidad para suprimir su apetito incluso después de una comida completa, lo cual se explica mejor como un cambio en la sensación de saciedad (Leadbetter *et al.*, 1992). El diferente efecto de cada antipsicótico sobre el aumento del apetito podría explicarse por la interacción que estos medicamentos tienen con algunos neuroreceptores a nivel central. De este modo, se ha postulado que el bloqueo de receptores de histamina H1, de serotonina 2C y de dopamina D2, podría inducir algunos de los cambios de la conducta alimentaria detectados, como son aumento del apetito y disminución de la saciedad. En particular, la clozapina y la olanzapina tienen un efecto antagónico sobre el receptor H1 más acentuado que la ziprasidona y el aripiprazol, explicando así la mayor ganancia de peso asociada a su uso (Casey y Zorn, 2001).

Comúnmente se ha aceptado que los efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, y, por tanto, sobre la posible aparición de síndrome metabólico son derivados de la obesidad/sobrepeso asociada a estos fármacos. De hecho, los fármacos que mayores efectos metabólicos presentan coinciden en ser los que mayor ganancia de peso producen y viceversa. Sin embargo, se ha demostrado que algunos de estos fármacos pueden ejercer un efecto directo sobre las alteraciones metabólicas, independientemente de la obesidad. Concretamente, se han observado casos de hiperglucemia severa y cetoacidosis diabética de forma

precoz y no explicados por un aumento de peso en pacientes tratados con clozapina y olanzapina (Rojas *et al.*, 2001). En los niños tratados con estos fármacos se observa un gran aumento de peso en muy poco tiempo, en contraste con el desarrollo de diabetes o síndrome metabólico, mucho más tardíos. Este retraso entre ambos efectos (aumento de peso y desarrollo de diabetes o síndrome metabólico) también sugiere la existencia de factores independientes al aumento de peso en el desarrollo de las otras alteraciones metabólicas (Henderson *et al.*, 2005a).

Parece existir una variabilidad interindividual (distinta en cada persona) en cuanto a la tolerabilidad y aparición de estos efectos secundarios, que puede explicarse por factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos que influyen en el metabolismo de los fármacos (Dahl, 2002).

1.3.2. Aumento de la prescripción de antipsicóticos de segunda generación en la población infantil y adolescente

A lo largo de las dos últimas décadas ha habido un aumento considerable de la prescripción de antipsicóticos en niños y adolescentes en numerosos países de todo el mundo (Almandil y Wong, 2011). Aunque el mayor aumento de prescripciones se ha dado en Estados Unidos (Therapeutics Initiative, 2009), también se ha observado un importante aumento en Alemania (Schubert y Lehmkuhl, 2009) y en Reino Unido (Rani *et al.*, 2008). En Estados Unidos, la prevalencia de sobrepeso y

obesidad entre niños y adolescentes hospitalizados y en tratamiento con ASG es triple que en niños y adolescentes de población general (Patel *et al.*, 2007). Además, parece probable que la población infanto-juvenil sea más susceptible de sufrir aumento de peso que la población adulta (Correll *et al.*, 2009; Correll, 2011; Dori y Green, 2011), que puede ser una causa de discontinuación del tratamiento (Fleischhaker *et al.*, 2008).

Algunas razones que pueden explicar el aumento en la prescripción de ASG en la población infanto-juvenil, incluyen: 1) aumento de ensayos que han demostrado eficacia en el tratamiento de diversas patologías (Panagiotopoulos *et al.*, 2010); 2) creciente evidencia de que el trastorno bipolar (Geller *et al.*, 2007; Dori y Green, 2011), y la esquizofrenia (Addington y Rapoport, 2009; Dori y Green, 2011) están presentes a edades menores, lo que ha llevado a iniciar el tratamiento más precozmente; 3) generalización del modelo médico para explicar los trastornos emocionales y del comportamiento; 4) aumento de presión para lograr una estabilización clínica rápida, y 5) percepción de la mejora del perfil de efectos secundarios particularmente respecto a los síntomas extrapiramidales, incluida la discinesia tardía (Dori y Green, 2011).

Los fármacos antipsicóticos no sólo se prescriben bajo las indicaciones aprobadas por la FDA ya que han demostrado eficacia para tratar diversos trastornos en niños y adolescentes. La tabla 3 muestra las distintas indicaciones de tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes que han demostrado evidencia

Tabla 3. Indicaciones de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes (adaptado de Panagiotopoulos *et al.*, 2010)

ANTIPSIKÓTICO	INDICACIÓN	SINTOMAS DIANA
ARIPRAZOL	Autismo T. Bipolar tipo I Esquizofrenia	Irritabilidad Episodios maníacos o mixtos Síntomas positivos o negativos
CLOZAPINA	Esquizofrenia	Psicosis
OLANZAPINA	Trastorno Bipolar tipo I Trastornos generalizados del desarrollo Esquizofrenia	Episodios maníacos o mixtos (tratamiento agudo y de mantenimiento) Agresión Síntomas positivos y negativos
QUETIAPINA	Esquizofrenia Trastorno Bipolar tipo I Trast. conducta	Síntomas positivos y negativos Episodios maníacos Agresión
RISPERIDONA	Autismo Trastorno Bipolar tipo I Trastornos del desarrollo, Retraso mental Trastornos del comportamiento (incluyendo TDAH) Esquizofrenia* Síndrome de Tourette	Irritabilidad, Agresión, comunicación, hiperactividad, regulación de la afectividad Episodios maníacos o mixtos Agresión, Autolesiones Problemas de conducta, Irritabilidad, Hiperactividad, agresión Síntomas positivos y negativos Tics
ZIPRASIDONA	Trastorno Bipolar tipo I Síndrome de Tourette	Manía Tics

* Indicación aprobada por la FDA

Cascade *et al.* (2009) analizaron la frecuencia de prescripción de antipsicóticos según patología psiquiátrica, y encontraron que la indicación mayoritaria de prescripción fue psicosis afectivas, principalmente trastorno bipolar (34%), seguida de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (12%), trastornos generalizados del desarrollo (10%), trastornos emocionales (10%) y trastornos de conducta (7%) (Figura 1).

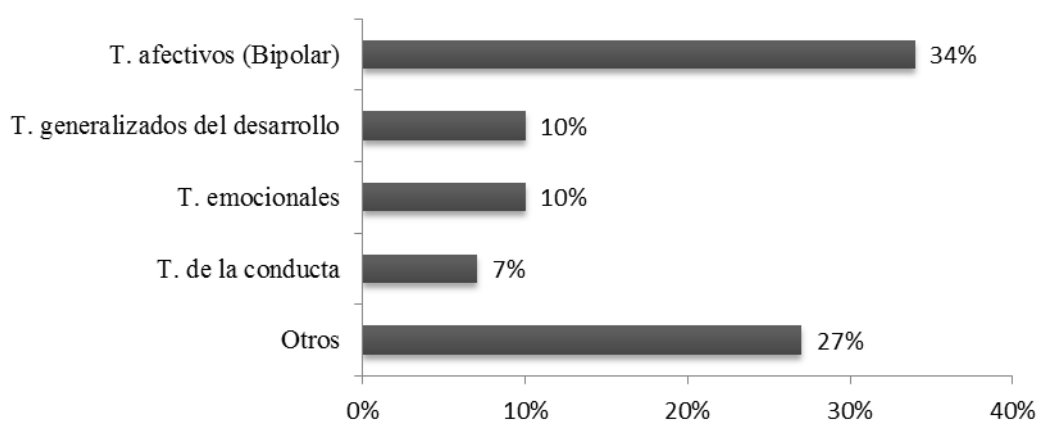


Figura 1. Frecuencias de prescripción de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes en Estados Unidos en 2009 según el estudio de SDI/Verispan y PDDA (Cascade *et al.*, 2009).

1.3.3. Efectos sobre el aumento de peso y otros factores de riesgo cardiovascular asociado al uso de antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes

Entre niños y adolescentes, el incremento del peso y de IMC emerge como uno de los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación, con el consiguiente aumento de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, morbilidad cardiovascular y síndrome metabólico (Correll *et al.*,

2009; Eapen y John, 2011).

Existe una evidencia creciente de que los niños y adolescentes son especialmente vulnerables al riesgo de aumento de peso y efectos metabólicos, presentando una susceptibilidad mayor a estos efectos que entre los adultos que toman los mismos fármacos (Correll, 2008). Así, encontramos estudios en los que se muestran cifras de aumento de peso muy superior en la población infanto-juvenil en comparación con los adultos. Por ejemplo, en un estudio alemán llevado a cabo en niños y adolescentes entre 1999 y 2003 se observó un aumento de peso promedio después de 45 semanas de tratamiento de 9,5 Kg con clozapina, 16,2 Kg con olanzapina y 7,2 Kg con risperidona (Fleischhaker *et al.*, 2008). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios previos (Fraizer *et al.*, 1994; Dittman *et al.*, 2008). Comparando los resultados obtenidos por Fleischhaker *et al* (2008) en niños y adolescentes con los hallados en el meta-análisis de Allison *et al* (1999) en adultos, se observa un aumento de peso en el intervalo de 6 semanas de 4,6 Kg en niños y adolescentes tratados con olanzapina frente a una ganancia de 2,5 Kg en la población adulta. En cuanto a la risperidona, frente a un aumento de 2,8 Kg en niños, sólo se producía de 1 Kg en adultos. Con la clozapina, en cambio, no había apenas diferencias (2,9 frente a 2,5 Kg). Además, los niños y adolescentes no sólo son más vulnerables a la aparición de efectos secundarios, sino que también son más sensibles al impacto negativo en la imagen corporal y la autoestima que los adultos (Arango *et al.*, 2004).

No se sabe cuál es la causa de esta posible mayor susceptibilidad a estos efectos secundarios de los ASG entre niños y adolescentes. Wirshing *et al.* (2002) han especulado que los adolescentes pueden ganar más peso que los adultos (particularmente con risperidona) debido al impacto del fármaco en la prolactina. Los adolescentes podrían ser más sensibles al impacto de esta hormona (Wirshing *et al.*, 2002). Los estudios que evalúan el desarrollo de diabetes mellitus asociado al uso de antipsicóticos no son igual de concluyentes que los hallazgos relacionados con la obesidad. No obstante, la mayoría coinciden en que los pacientes tratados con clozapina y olanzapina presentan niveles más elevados de glucemia en ayunas y de insulinoresistencia que en los tratados con risperidona (Henderson *et al.*, 2005b). Aunque los datos concernientes al desarrollo de dislipidemias son escasos, los resultados sugieren que el aumento de peso se asocia a cambios en el perfil lipídico, con efectos más marcados para clozapina y olanzapina, los cuales muestran la mayor elevación de colesterol-LDL, disminución del colesterol-HDL y aumento de los triglicéridos. Igualmente aripiprazol y ziprasidona mostraron menores efectos sobre el metabolismo lipídico (Meyer y Koro, 2004). Koro *et al.* (2002) encontraron que el uso de olanzapina se asoció a un riesgo 5 veces mayor de presentar dislipidemia (en relación a las personas que no usan antipsicóticos) en tanto que la risperidona no se asoció a un mayor riesgo de dislipidemias. Clark (2004) concluyó que la clozapina y la olanzapina tienen los efectos metabólicos más marcados en cuanto al incremento de peso, riesgo de diabetes mellitus, y dislipidemias; seguidos de risperidona y quetiapina; y de ziprasidona y aripiprazol.

La investigación sobre la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular asociados al empleo de antipsicóticos atípicos en población infantil y adolescente aún es escasa (Ratzoni *et al.*, 2002). Además, la mayoría de los estudios de seguimiento son de pocas semanas, meses, o en muy pocos casos, como máximo de un año (Martínez-Ortega *et al.*, 2013), lo cual limita mucho los hallazgos encontrados, ya que muchos efectos metabólicos pueden ser apreciables a largo plazo, y pasar inadvertidos si el tiempo del estudio no es más a largo plazo. La gran mayoría de los estudios concernientes a los factores de riesgo cardiovascular y su asociación con el consumo de antipsicóticos atípicos tienen el inconveniente de incluir a pacientes que no toman antipsicóticos por primera vez. De modo que no se puede valorar hasta qué punto las alteraciones en el peso y en el metabolismo se producen por el nuevo medicamento prescrito o bien son alteraciones debidas en parte al tratamiento anterior. Por otro lado, entre los escasos estudios al respecto, los resultados tienden a ser dispares probablemente debido a la disparidad de diseño, de edad o de diagnóstico. A pesar de la heterogeneidad en los resultados de los distintos estudios llevados a cabo en población infanto-juvenil, una aproximación basada en los datos disponibles hasta el momento sugieren el efecto sobre la ganancia de peso sigue este orden: olanzapina \geq clozapina > risperidona > quetiapina > aripiprazol = ziprasidona (Fraguas *et al.*, 2011).

Es importante cubrir esta carencia de estudios en la población infantil y adolescente en tratamiento con ASG con mayor investigación dado el gran impacto que producen estos factores de riesgo en esta población,

especialmente si además tenemos en cuenta el gran aumento en la prescripción de los ASG en las últimas décadas.

1.3.4. Enfoque terapéutico

Las organizaciones *American Diabetes Association*, *American Psychiatry Association*, *American Association of Clinical Endocrinologist* y *North American Association for the Study of Obesity*, en publicaciones de consenso señalan la recomendación de que todo paciente que reciba terapia con ASG debe ser cuidadosamente monitorizado en relación al aumento de peso, hiperglicemia y dislipidemia. Para prevenir estos efectos, se sugieren estrategias de educación y motivación en relación a hábitos nutricionales y aumento de la actividad física (Koro *et al.*, 2002). Por ejemplo, se ha propuesto que la terapia cognitivo-conductual y el consejo nutricional podrían resultar eficaces en la reducción o atenuación de la ganancia de peso inducida por antipsicóticos (Alvarez-Jiménez *et al.*, 2008).

En un reciente estudio se llevó a cabo un programa específico de dieta y ejercicio en los centros de día o rehabilitación que frecuentan muchos pacientes con problemas psiquiátricos. Se eligieron 10 instituciones de Baltimore (Estado Unidos) y se dividieron de forma aleatoria a 291 de sus usuarios habituales con sobrepeso u obesidad (su peso medio era de 102,7 kilos) para que recibieran de forma puntual información sobre el manejo del peso (grupo control) o se sometieran a un

programa que consistía en realizar ejercicio de forma colectiva tres veces por semana y participar periódicamente en sesiones informativas y de seguimiento por parte de profesionales. La evolución de ambos grupos (entre los que había pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión grave) se analizó a los 6, 12 y 18 meses de haber empezado la investigación. Una vez pasado este tiempo, los investigadores comprobaron que las pérdidas de peso eran significativamente mayores entre los pacientes que habían seguido el programa específico. De hecho, casi el 38% de estos enfermos consiguió perder al menos el 5% de su peso corporal, frente al 23% que lo hizo en el grupo de control. Como media, los participantes del grupo de adelgazamiento programado habían conseguido perder más de tres kilos al año y medio de haber iniciado el plan. Según el autor, aunque una pérdida de tres kilos puede considerarse modesta, la realidad es que esta reducción "conlleva la disminución de múltiples factores de riesgo cardiovascular" (Daumit *et al.*, 2013).

En cuanto al manejo farmacológico se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobrepeso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina y olanzapina a otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan, recomendándose preferentemente el uso de ziprasidona y aripiprazol (Weiden y Buckley, 2007). Por otro lado, se ha ensayado el uso de otros medicamentos asociados con el objeto de disminuir estos efectos secundarios, tales como sibutramina (produce una disminución del apetito y un aumento del gasto calórico basal), topiramato

(disminuye los atracones) y metformina (sensibilizador a la insulina que disminuye la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes). Estos medicamentos se han usado con resultados positivos, aunque moderados (Rojas *et al.*, 2009). Malhorta y McElroy (2002), y Baptista *et al.* (2004) inciden más en buscar una correcta elección de los fármacos antipsicóticos, dependiendo de las características del paciente, y de los otros psicofármacos que puedan tener asociados, y han editado una serie de recomendaciones que sirven de guía al respecto.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La literatura sobre incremento de peso o de IMC derivado del tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes parece ser incompleta ya que no suele ser el principal foco de atención de las investigaciones sino un resultado secundario. Además, muchos estudios presentan diversas limitaciones tales como heterogeneidad de diagnósticos, pequeños tamaños muestrales, corto periodo de seguimiento, no tener en cuenta el IMC previo al tratamiento, sesgo por indicación de tratamiento (Martínez-Ortega *et al.*, 2011) o no calcular el IMC estandarizado con el sexo y la edad (zIMC). Un mejor conocimiento de los factores asociados al incremento de peso y de IMC así como de diversos parámetros biológicos derivados del tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes puede ayudar a establecer estrategias de prevención más efectivas, especialmente en la población infanto-juvenil.

2.1 Hipótesis

Entre niños y adolescentes tratados con antipsicóticos:

1. Habría una importante discontinuación del tratamiento con antipsicóticos debido a los efectos secundarios de éstos fármacos, entre los que se encontrarían el incremento del IMC y otros parámetros biológicos.

2. La elección del antipsicótico por el clínico podría estar condicionada por el IMC basal del paciente.
3. El efecto de cada antipsicótico sobre el IMC podría variar considerablemente en función del IMC previo al tratamiento antipsicótico y en función de la duración del tratamiento. Así, fármacos que en las primeras semanas o meses repercuten con más intensidad sobre el incremento del IMC pueden disminuir su efecto a largo plazo y viceversa.

2.2 Objetivos

1. Hacer una revisión actualizada de la literatura existente sobre incremento de peso y de IMC en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos, haciendo una discusión crítica de los hallazgos y proponiendo direcciones para futuras investigaciones.
2. Analizar la evolución de la ganancia de peso y del IMC así como de una serie de parámetros antropométricos, bioquímicos y hormonales en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos durante un período de 12 meses. Para este análisis todos los sujetos incluidos en el estudio eran naïve para antipsicóticos y fueron tratados en la Unidad de Salud Mental Infantil de la provincia de Granada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Estudio de Revisión

Se realizó una revisión de la literatura pediátrica mediante la búsqueda en la base de datos PubMed - sin límite en cuanto a la fecha de publicación, hasta finales de 2012 - para revisiones, estudios observacionales transversales o prospectivos y ensayos experimentales, especificando los siguientes términos de búsqueda MeSH: [antipsicóticos] relacionados con [el aumento de peso] o [índice de masa corporal]. Se incluyeron los estudios que investigaron la relación existente entre los fármacos antipsicóticos y el incremento del IMC en los niños y adolescentes (de 0 a 18 años). Se excluyeron comentarios, cartas, estudios de casos, estudios en animales y estudios en los que en la muestra se incluían adultos o en los que el aumento de peso o del IMC no era una de las variables resultado. Asimismo, un estudio naturalístico en pacientes con VIH con síntomas psiquiátricos (Kapetanovic et al., 2009) también fue excluido.

Tras excluir los estudios que no respondían a los criterios de selección, se analizaron un total de 127 estudios, incluyendo 14 estudios de revisión, 71 estudios experimentales y 42 estudios observacionales.

3.2. Estudio longitudinal de 12 meses

Realizamos un estudio longitudinal que incluyó una muestra de niños y adolescentes (desde 8 a 17 años; n=17) que ingresaron de forma consecutiva en la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil de Granada del Sistema Andaluz de Salud y que fueron seguidos durante 12 meses. Los pacientes fueron reclutados entre Abril de 2007 y Marzo de 2009. Todos ellos reunían la condición de no haber tomado nunca un antipsicótico previamente. Eran pacientes que iban a iniciar tratamiento con antipsicóticos para el control sintomático de diversos trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Asperger y trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia). Los diagnósticos fueron establecidos por tres clínicos que usaron la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). La medicación antipsicótica y las dosis requeridas estuvieron basadas en la elección del clínico. Se les prescribió olanzapina (n=2), risperidona (n=8), aripiprazol (n=6) y quetiapina (n=1). Un paciente al que se le prescribió olanzapina fue excluído del estudio por presentar un trastorno de la conducta alimentaria y otros 17 pacientes no finalizaron el estudio por falta de eficacia del tratamiento, intolerancia al mismo, o negativa a continuar el seguimiento analítico periódico. La inclusión de los participantes en el estudio se efectuó tras informar a los padres o tutores y a los pacientes y obtener el consentimiento informado

firmado por los padres o tutores (anexo 1) que fue puesto en conocimiento del Ministerio fiscal (anexo 2). Antes de iniciar el tratamiento, a cada niño ó adolescente se le midió diversos parámetros antropométricos (peso, talla, y perímetros de cintura y cadera), tensión arterial y diversas analíticas entre las que se incluyeron:

- **Hemograma**

	Unidad	Valores normales
Leucocitos	$\times 10^3$ /UL	(4-10)
Hematíes	$\times 10^6$ /UL	(3.80-4.80)
Hemoglobina	g/dl	(12-15)
Hematocrito	%	(36-46)
VCM	fL	(81-100)
HCM	pg	(27.0-32.0)
CHCM	g/dl	(30.5-35.5)
RDW/IDE	%	(11-15)
Plaquetas	$\times 10^3$ /UL	(150-410)
Neutrófilos	%	(40-80)
Linfocitos	%	(20-40)
Monocitos	%	(2-10)
Eosinófilos	%	(1-6)
Basófilos	%	(0-2)
Luc	%	(0-6)
VSG	1ª Hora 10 mm	(0-25)

• **Bioquímica**

	Unidad	Valores normales
Glucemia Basal	mg/dl	(70-110)
Creatinina	mg/dl	(0.5-0.9)
Urea	mg/dl	(10-50)
Ácido Úrico	mg/dl	(2.4-5.7)
Colesterol Total	mg/dl	(110-200)
Triglicéridos	mg/dl	(50-200)
Colesterol HDL	mg/dl	(40-60)
Colesterol LDL*	mg/dl	(70-150)
G.O.T. (AST)	U/L	(1-32)
G.P.T. (ALT)	U/L	(1-33)
G.G.T.	U/L	(5-40)
Proteínas Totales	g/dl	(6.6-8.7)
Calcio	mg/dl	(8.6-10.2)
Fósforo	mg/dl	(2.7-4.5)
Hierro	µg/dl	(37-145)
Sodio	mmol/L	(135-145)
Potasio	mmol/L	(3.5-5)
Cloro	mmol/L	(90-110)
CPK	U/L	(24-170)

- Esta técnica se realiza por determinaciones directas de LDL en suero.

- **Pruebas Reumáticas dentro de la Bioquímica:**

	Unidad	Valores normales
* A.S.L.O.	UI/MI	(0-200)
* P.C.R.	mg/dl	(0.1-1)
* Factor Reumatoide	U/ml	(1-14)

- **Hormonas Tiroideas:**

	Unidad	Valores normales
TSH	μUI/ml	(0.25-5.00)
T4	μg/dl	(4,5-12,5)
T3	ng/dl	(0,60-1,85)

- **Prolactina:**

Expresada en ng/ml, los valores normales son los siguientes:

- Varón (3.0-17.0)

- Mujer.

* Fase Folicular (3.8-25.3)

* Mitad del ciclo (3.8-25.3)

* Fase luteínica (3.8-25.3)

* Post-menopausia(3.0-12.0)

- **Proteínas séricas:**

	Unidad	Valores normales
Transferrina	mg/dl	(200-360)
Prealbúmina	mg/dl	(20-40)
Albúmina	g/dl	(3.5-5.2)

- **Leptina:** expresada en ng/ml (valores normales 3 – 18)

- **Metabolismo Hidrocarbonado:**

	Unidad	Valores normales
Insulina basal	μUI/ml	(2.75-28.4)
Péptido C basal	ng/ml	(1.1-5.0)
Hemocisteína basal	Umol/l	(5-12)

- **Otros:**

	Unidad	Valores normales
Interleuquina 6	pg/ml	(0.7 y <12.5)
FT4	ng/dl	(0.65-1.90)
FNT-α	pg/ml	(0 - 20)

Además se calculó el índice BEDS en todos los niños (*Bipolar Eating Disorder Scale*, anexo 3), una escala autoaplicada que sirve de *screening* de alteraciones alimentarias. Nos permite evaluar la intensidad y frecuencia de las diferentes alteraciones de la conducta alimentaria. Consta de 10 ítems, con cuatro posibles respuestas cada uno (0 = nunca, 1 = algunas veces, 2 = a menudo, 3 = siempre). El total se obtiene sumando la puntuación de cada ítem, por lo tanto, la puntuación total puede ir de 0 a 30. Los puntos se pueden dividir en diferentes grupos: los que hacen referencia a la regularidad de los hábitos (comer a horarios fijos sin saltarse las comidas, picar entre comidas), a la influencia del estado de ánimo en la ingesta alimentaria, trastornos de la conducta alimentaria –como los atracones–, el mecanismo regulador de la saciedad, el hecho de comer de manera compulsiva y el craving de carbohidratos. Los pacientes con puntuaciones superiores a 13 probablemente sufran alteraciones relevantes en su conducta alimentaria. Aunque diseñada en un principio para pacientes con trastorno bipolar su uso puede extenderse al resto de enfermedades estudiadas, pues nos indica alteraciones generales en el comportamiento alimentario, independientemente del tipo de trastorno que el paciente presente.

Posteriormente, se tomaron estas mismas medidas (parámetros antropométricos y analíticas) a los 3, a los 6 y a los 12 meses siguientes. Al mes de la evaluación basal sólo se midieron los parámetros antropométricos, la tensión arterial y el índice BEDS.

Para obtener el peso, la talla, la tensión arterial y los perímetros de la cintura y de la cadera, se utilizaron siempre los mismos aparatos (báscula, metro y tensiómetro electrónico) en todos los participantes (ver protocolo de seguimiento en anexo 4).

En todas las evaluaciones se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) dividiendo el peso (medido en Kg) entre la talla (medida en metros) al cuadrado. Dado que nuestra muestra es de niños y adolescentes, para una mayor exactitud de medición, se calcularon la *z score* del IMC en cada sujeto. La *z score* del IMC se define como la desviación del valor de un determinado individuo, del valor medio de la población referencia, dividida entre la desviación estándar de la población referencia. Para realizar este cálculo se utilizó la herramienta virtual proporcionada por *Centers for Disease Control and Prevention*, 2011 (Acceso a través de <http://apps.nccd.cdc.gov/dnpabmi/>).

El perímetro de la cintura se midió en la línea media entre el margen costal inferior y la espina ilíaca anterosuperior, en bipedestación y en un plano paralelo al suelo tras una espiración poco profunda.

3.2.1. Análisis Estadístico

Para comparar las variaciones de los diferentes parámetros entre la evaluación basal y la evaluación a los doce meses, se realizaron pruebas T

de Student para datos emparejados. Sin embargo, para las variables que no siguieron una distribución normal (aquellas en las que el test de Kolmogorov-Smirnov fue estadísticamente significativo) se les aplicó el test de Wilcoxon para medias relacionadas. Para comparar las variaciones promedio de los distintos parámetros (variables dependientes) según el fármaco recibido (olanzapina, risperidona, aripiprazol o quetiapina) se utilizó el test de Kruskal-Wallis como técnica no paramétrica, ya que el pequeño tamaño muestral ($n=17$) no permitió realizar técnicas paramétricas como el análisis de la varianza (ANOVA).

Para medir los cambios observados en el zIMC o en el perímetro de cintura de los participantes en cada evaluación a lo largo del seguimiento, se utilizaron técnicas de análisis de medidas repetidas (modelo lineal general). El factor inter-sujetos fue el antipsicótico, con cuatro niveles (risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina); y el factor intra-sujetos fueron las determinaciones antropométricas en cinco niveles (en el momento basal, al mes y a los 3, 6 y 12 meses).

En todos los análisis realizados, se consideraron significativos los valores de “p” inferiores a 0.05 ($p<0.05$).

4. RESULTADOS

4.1. Estudio de Revisión

Las principales características y resultados (incluyendo número de sujetos, tipo y duración de cada estudio) de estudios observacionales, estudios experimentales y estudios de revisión están resumidos en las tablas 4, 5 y 6 respectivamente.

En la mayoría de los estudios, el incremento de peso y de IMC derivado del tratamiento antipsicótico no fue el principal objeto de investigación, sino más bien un resultado secundario en el contexto de los efectos secundarios del tratamiento con antipsicóticos.

Hemos dividido la sección de resultados en tres subapartados:

- 1) Efecto de los antipsicóticos sobre el peso o IMC
- 2) Factores predisponentes
- 3) Tratamiento del incremento de peso o del IMC inducido por los antipsicóticos.

Tabla 4. Estudios observacionales (n=42) sobre el aumento de peso e IMC inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes.

Autor, (año), país	Diseño	n	Fármaco (dosis, mg/día)	Edad Media (años)	Diagnóstico	Resultados
Bachmann <i>et al.</i> (2008a), Alemania	Pacientes admitidos consecutivamente. Se evaluaron las concentraciones séricas de OLA	85	OLA (15.8 ± 67.4)	16.7 ± 2.0	ESQ espectro	El IMC se vio influenciado significativamente por la variabilidad intra-individual de las concentraciones séricas de OLZ
Bachmann <i>et al.</i> (2008b), Alemania	Pacientes admitidos consecutivamente. Se evaluaron las concentraciones séricas de ARI	33	ARI (12.9 ± 6.4)	18.7 ± 1.7	ESQ espectro	EL IMC no se vio influenciado significativamente por las concentraciones séricas de ARI
Bachmann <i>et al.</i> (2012), Alemania	ET. Se evaluó de manera subjetiva parámetros relacionados con el peso en pacientes adolescentes	74	CLO u OLA	19.9 ± 2.3	ESQ	Un elevado IMC se asoció con deterioro del funcionamiento físico en las mujeres y con la valoración negativa de su cuerpo y del hambre en los hombres
Calarge <i>et al.</i> (2009a), Estados Unidos	ER. Se reclutaron niños tratados con RIS crónicamente.	99	RIS (0.03mg/kg/día)	7-17	Diversos TP	Hubo un aumento significativo en zIMC; el co-tratamiento con PST no atenuó este aumento de peso
Calarge <i>et al.</i> (2009b), Estados Unidos	ET. Se evaluó el efecto de los genotipos LEP sobre la concentración de leptina y zIMC	74	RIS (0.03mg/kg/día)	7-17	Diversos TP	Las variantes LEP-2548G / A parecen moderar el efecto de la alteración de peso con la RIS pero no de los PST
Calarge y Miller (2011), Estados Unidos	ET. Se midieron las concentraciones séricas de RIS y 9-hidroxi-RIS	107	RIS (0.03mg/kg/día)	7-17	Diversos TP	El metabolismo de la 9-hidroxi-RIS varía con la grasa corporal; zIMC predijo concentraciones mayores de 9-hidroxi-RIS

Canitano (2005), Italia	ENL (18 meses). Pacientes tratados con RIS y que recibieron TOP	10	RIS (0.5-1 mg/kg/día) TOP (1-3 mg/Kg/día)	8-19	TEA or TGD	Diversos grados de pérdida de peso fueron observados en cuatro pacientes, dos sujetos mostraron un aumento de peso
Castro-Fornieles <i>et al.</i> (2008), España	ENL (6 meses)	110	RIS (3.7 ± 1.7) QUE (183.3 ± 122.6) OLA (11.4 ± 5.9)	9-17	Primer Episodio Psicótico TEA	El aumento de peso fue mayor con OLA que con RIS ($p = 0.020$) o QUE ($p = 0.040$)
Correia <i>et al.</i> (2010), Portugal	ENL (1 año).	45	RIS (1.3 ± 0.7)	8.7 ± 4.3	TEA	HTR2C c.68G> C y los polimorfismos del CYP2D6 se asociaron con un aumento de IMC asociado a RIS
Correll <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	EL (81 meses). Una media de 10,8 semanas (rango intercuartil, 10,5-11,2 semanas) de tratamiento antipsicótico	205	RIS (1.5mg/d) ARI (10 mg/d) OLA (10 mg/d) QUE (275 mg/d)	4-19	ESQ, Trastornos del Humor, TCD	Aumento de peso de 8,5 kg con OLA, de 6,1 kg con QUE, de 5,3 kg con RIS, y de 4,4 kg con ARI en comparación con 0,2 kg en el grupo no tratado
Crocq <i>et al.</i> (2007), Francia	EL (12 semanas). Se comparó los cambios de peso e IMC entre OLA tabletas de desintegración oral (OTD), OLA estándar tabletas orales (OTO), y RIS	52	OTD (16.6 ± 4.4) OTO (18.0 ± 4.2) RIS (2.8 ± 1.2)	OTD (16.5 ± 1.7) OTO (17.0 ± 1.3) RIS (15.2 ± 1.4)	ESQ espectro	Los adolescentes ganaron menos peso con OLA tabletas de desintegración oral que con OLA estándar tabletas orales
de Hoogd <i>et al.</i> (2012), Holya	ER. Se comparó pacientes psiquiátricos ambulatorios que tomaban ASG y los controles psiquiátricos sin tratamiento con ASG	592	ASGs	4-18	Diversos TP	El zIMC en pacientes que tomaban ASG fue significativamente mayor que aquellos que no han tomado antes ASG, incluso después de la eliminación de los pacientes con otras medicaciones concomitantes.

Degrauw <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	EL (3 años). Se comparó el zIMC entre pacientes tratados con neurolépticos y no-tratados con neurolépticos	45	RIS (1-4 mg/día) Pimozida (1-4 mg/día)	5-15	ST	La media de la ganancia de peso en el primer año difirió significativamente (13,5 kg en tratados con neurolépticos frente a 3,2 kg en los que no tomaron neuroléptico (neurolépticos), aunque no fue así para los cambios a largo plazo del zIMC (0,3 frente a 0,1, p = 0,49)
Findling <i>et al.</i> (2011), Estados Unidos	EL (16 semanas)	96	ARI (dosis diaria máxima 15 mg/día)	4-9	TB	Los sujetos experimentaron un aumento de peso promedio de $2,4 \pm 1,9$ kg
Fleischhaker <i>et al.</i> (2006), Alemania	EL (6 semanas)	51	CLO (321.9 ± 156.5) OLA (16.6 ± 7.1) RIS (3.9 ± 1.7)	16.1 ± 2.1	Diversos TP	La ganancia de peso media fue significativamente mayor para el grupo de OLA ($4,6 \pm 1,9$ kg) que para el grupo de RIS ($2,8 \pm 1,3$ kg) y CLO ($2,5 \pm 2,9$ kg)
Fleischhaker <i>et al.</i> (2008), Alemania	EL (45 semanas)	33	CLO (25-825) OLA (2.5-20) RIS (0.25-10)	9.0-21.3	Diversos TP	OLA se asoció a una ganancia extrema de peso a largo plazo, superior a la esperada en los adultos; CLO y RIS se asociaron a un aumento de peso menos marcado, pero también mucho más alto que el esperado en adultos
Fraguas <i>et al.</i> (2008), España	EL (6 meses). El aumento de peso significativo se definió como un aumento de $\geq 0,5$ zIMC	66	RIS (3.5 ± 3.1) OLA (9.8 ± 5.6) QUE (390.8 ± 321.2)	15.2 ± 2.9	ESQ espectro	El zIMC se incrementó significativamente en pacientes que recibieron OLA y RIS
Frazier <i>et al.</i> (1999), Estados Unidos	ER. Se trataron con RIS durante un período medio de $6,1 \pm 8,5$ meses	28	RIS (1.7 ± 1.3 mg/día)	4-17	TB	Los efectos secundarios comunes incluyeron aumento de peso (n = 5; 18%)

Gagliano <i>et al.</i> (2004), Italia	EL (24 semanas)	20	RIS (1.3 ± 0.4)	3-10	TEA	El aumento de peso fue el efecto secundario más común, observándose un aumento medio de 3,7 ± 1,7 kg en el peso corporal
Goeb <i>et al.</i> (2010), Francia	EL (6 meses)	26	RIS (1-6 mg/día)	>16	ESQ de inicio temprano	Hubo un aumento significativo del zIMC (aumento de 1,1 puntos, p <0,0001)
Gothelf <i>et al.</i> (2002), Israel	EL (4 semanas)	20	OLA (14 ± 4.1) HAL (6.5 ± 3.4)	17 ± 1.6	ESQ	IMC aumentó significativamente en los que tomaban OLA, pero no en los que tomaban HAL, el aumento del IMC fue debido a un aumento en la ingesta calórica
Hrdlicka <i>et al.</i> (2009), República Checa	ER. Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar la terapia, y después de 1, 3, y 6 semanas de tratamiento	109	ASG o APG	15.8 ± 1.6	ESQ de inicio temprano	No se observó diferencia en la ganancia de peso entre los grupos ASG y APG, tan grave como se había descrito en la literatura
Jerrell y McIntyre, (2008), Estados Unidos	ER	864 0	ASG o APG	No disponible	Diversos TP	La polifarmacoterapia de antipsicóticos confiere un mayor riesgo de desarrollar un aumento de peso excesivo, especialmente en las mujeres
Kelly <i>et al.</i> (1998), Estados Unidos	ER (6 meses). Se midió el IMC mensualmente	60	APGs o RIS (2.8 ± 2.8)	12-18	Diversos TP	El grupo de RIS aumentó el IMC significativamente más que el grupo de APG (p = 0,001), el aumento de peso no se correlacionó ni con la dosis ni con los fármacos concomitantes
Khan <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	ER	49	OLA (5-25) RIS (1-7)	13 ± 3.5	Diversos TP	Tanto OLA como RIS se correlacionaron con un aumento de IMC significativo.

Kryzhanovskaya <i>et al.</i> (2012), Estados Unidos	EL (al menos 24 semanas)	445 9	OLA	2.5-20	Diversos TP	Entre los sujetos tratados con OLA el aumento de peso de $\geq 7\%$ se observó en el 89% de los adolescentes y el 55% de los adultos
Lindsay <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	EL (24 meses)	14	RIS (0.03 mg/kg/día)	9.7 ± 2.2	TCD	El aumento de peso durante el tratamiento con RIS es reversible (es decir, el peso fue significativamente menor después de discontinuar el tratamiento con RIS)
Malhotra <i>et al.</i> (2012), Estados Unidos	EL. Se llevó a cabo una asociación genómica en pacientes no tratados previamente con fármacos antipsicóticos	139	ASGs	No disponible	ESQ espectro	El gen del receptor de la melanocortina 4 (MC4R) se asoció con un mayor aumento de peso inducido por ASG
Martin <i>et al.</i> (2000), Estados Unidos	ER. Exposición a RIS de seis meses	70	RIS (2.8 ± 1.9) Controles	RIS 12.5 ± 2.4 Controles 13.5 ± 2.9	Diversos TP	RIS se asoció con un aumento de peso clínicamente significativo en el 78% de los pacientes tratados
Martin y L'Ecuyer (2002), Estados Unidos	ER	22	RIS (2.7 ± 2.2)	8-17	Diversos TP	Medidas repetidas de análisis de varianza mostraron un aumento significativo de peso ($7,0 \pm 4,7$ kg, $p < 0,001$)
Martin <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	EL (2 meses)	63	RIS (1.8 ± 0.5)	5-17	TEA	La exposición crónica a RIS en niños con TEA provocó un aumento de peso mayor de lo esperado, el cambio de leptina en suero no predijo un aumento de peso asociado a RIS
Masi <i>et al.</i> (2002), Italia	EL (6 meses)	10	CLO (142.5 ± 73.6)	12-17	Manía Resistente	La ganancia de peso después de 6 meses fue de $6,9 \pm 3,1$ kg

Masi <i>et al.</i> (2006), Italia	ER (6 a 12 meses)	39	OLA (8 ± 3.2)	13.6 ± 1.9	TCD	La ganancia media de peso al final del seguimiento fue de 4,6 ± 3 kg
McIntyre y Jerrell (2008), Canadá	ER. Se comparó niños que tomaban antipsicóticos con una muestra aleatorizada de 4500 niños no tratados con medicamentos psicotrónicos	864 0	APGs o ASGs	≤ 17	Diversos TP	La cohorte tratada tenía una mayor prevalencia de obesidad (OR = 2,13), especialmente a los niños que se les había prescrito varios antipsicóticos
Moreno <i>et al.</i> (2010), España	EL (3 meses)	90	RIS, OLA o QUE (226.4 ± 203.9 clorpromacina eq)	14.9 ± 3.0	TB y otros	Más del 70% de los pacientes tuvieron una ganancia de peso significativa, zIMC aumentó en todos los grupos de diagnóstico
Panagiotopoulos <i>et al.</i> (2009), Canadá	ER. Una revisión retrospectiva de las emergencias psiquiátricas durante 2,5 años	167	ASGs	11-17	Diversos TP	zIMC fue mayor para el grupo tratado con ASG que para el grupo naïve para ASG
Patle <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	ER	103	OLA (13.9 ± 7.3) QUE (510.9 ± 250.3)	11-17	TGD + RM	Los pacientes tratados con OLA tuvieron aumentos de peso y del IMC mayores que aquellos tratados con QUE (3,8 kg frente a 1,3 kg)
Patle <i>et al.</i> (2007), Estados Unidos	ER	95	OLA, RIS, ARI, QUE, ZIP	14 ± 3.0	Diversos TP	La prevalencia de sobrepeso entre los jóvenes hospitalizados y expuestos a ASG es el triple que la de la media nacional
Ratzoni <i>et al.</i> (2002), Israel	EL (12 semanas)	50	OLA (12.7 ± 3.1) RIS (17.1 ± 2.1) HAL (7.6 ± 4.0)	13-20	Diversos TP	El aumento de peso fue significativamente mayor para el grupo de OLA que para RIS y HAL; el aumento de peso en los grupos de OLA y RIS fue mayor que en adultos

Saklad <i>et al.</i> (2002), Estados Unidos	ER	68	OLA, QUE, RIS (dosis no disponibles)	14.75 ± 1.35	Diversos TP	Se observó un mayor aumento del IMC en hombres tratados con RIS y en mujeres con OLA
Schimmelmann <i>et al.</i> (2007), Alemania	EL (12 semanas)	56	QUE (200–800)	12-17	ESQ espectro	Se observó un aumento significativo en el peso y el IMC desde el inicio al punto final (6,2 kg y kg/m ² 2,1)
Szigethy <i>et al.</i> (1999), Estados Unidos	ER. La duración media del tratamiento de RIS fue de 15,2 meses	38	RIS (0.5-10 mg/día)	4-17	Diversos TP	La ganancia media de peso fue de 1,01 kg / mes (rango = 0.18-3.10 ± 0,73 kg)

Abreviaturas: OR = Odds Ratio; IC = Intervalo Confianza; IMC = Índice Masa Corporal; zIMC = IMC ajustado por sexo y edad; ET = Estudio Transversal; EL= Estudio Longitudinal; ER = Estudio Retrospectivo; ASG = Antipsicóticos de Segunda Generación; APG = Antipsicóticos de Primera Generación; PLA = Placebo; HAL = Haloperidol; RIS = Risperidona; OLA = Olanzapina; ARI = Aripiprazol; QUE = Quetiapina; CLO = Clozapina; ZIP = Ziprasidona; MET = Metformina; TOP = Topiramato; MFT = Metilfenidato; PST = Psicoestimulantes; TP = Trastorno Psiquiátrico; ESQ = Esquizofrenia; TB = Trastorno Bipolar; TESQ = Trastorno Esquizoafectivo; TCD = Trastorno Comportamiento Disruptivo; TDAH = Trastorno Déficit de Atención e Hiperactividad; TEA = Trastorno Espectro Autista; TGD = Trastorno Generalizado Desarrollo; ST = Síndrome Tourette; RM = Retraso Mental.

Tabla 5. Ensayos experimentales (n=71) sobre el aumento de peso e IMC inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes.

Autor, (año), país	Diseño (duración)	N	Fármaco (dosis, mg/día)	Edad (media, años)	Diagnóstico	Resultados
Aman <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	ECDC (6 semanas)	155	RIS (0.02-0.06 mg/Kg/día) + PST PLA + PST	5-12	DTB + TDAH	El aumento de peso fue similar en cada grupo, sin importar el uso concomitante de estimulantes
Aman <i>et al.</i> (2005), Estados Unidos	ECDC (8 semanas) y EA (16 semanas)	137	RIS (0.5-3.5) PLA	5-17	TEA	El IMC aumentó en los tratados con RIS durante la fase aguda y en la extensión del estudio abierto
Arango <i>et al.</i> (2009), España	EA (6 meses)	32	OLA (9.7 ± 6.5) QUE (532.8 ± 459.6)	16 ± 1.25	Psicosis	Los pacientes tratados con OLA aumentaron significativamente el peso e IMC más que los tratados con QUE
Arman <i>et al.</i> (2008), Irán	ECDC (12 semanas)	32	RIS (6) + MET (500) RIS (6) + PLA	MET: 11.25 ± 2.5 PLA: 8.9 ± 4.3	ESQ	El tratamiento con MET no mostró un efecto significativo en el control del índice de masa corporal de los pacientes después de 12 semanas
Armenteros <i>et al.</i> (1997), Estados Unidos	EA (6 semanas)	10	RIS (4-10)	11-18	ESQ	Se observó un aumento de peso en el 80% de los sujetos (media de 4,85 kg)
Armenteros <i>et al.</i> (2007), Estados Unidos	ECDC (4 semanas)	25	RIS (0.5-2) PLA	7-12	TDAH	No hubo diferencias significativas entre los grupos de RIS y de PLA después de 4 semanas (34,6 kg vs 35,4 kg, p = 0,32)
Arnold <i>et al.</i> (2010), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	101	RIS (1.7 ± 0.4) PLA	8.8 ± 2.7	TEA	Los que ganaron más peso mejoraron menos con RIS y más con PLA

Biederman <i>et al.</i> (2007a) Estados Unidos	EA (8 semanas)	14	ZIP (57.3 ± 33.9)	6-17	TB	No hubo un aumento estadísticamente significativo en el peso corporal después de 8 semanas (0,6 ± 0,4 kg, p = 0,2)
Biederman <i>et al.</i> (2007b) Estados Unidos	EA (8 semanas)	19	ARIP (9.4 ± 4.2)	6-17	TB	El aripiprazol fue bien tolerado sin un aumento significativo en el peso corporal (1,8 ± 1,7 kg, p = 0,2)
Buitelaar (2000), Holanda	EA (2-12 meses)	26	RIS (0.5-4)	10-18	DTB	Los efectos adversos después de 8-16 semanas de tratamiento incluyeron aumento de peso, que respondió a la reducción de dosis
Buitelaar <i>et al.</i> (2001), Holanda	ECDC (6 semanas)	38	RIS (1) PLA	RIS: 14.0 ± 1.5 PLA: 13.7 ± 2.0	DTB	Los efectos adversos incluyeron el aumento del 3,5% del peso corporal en el grupo que tomó RIS
Correia <i>et al.</i> (2005), Brasil.	EA (4 semanas)	45	RIS (0.5-4) MPH (> 0.7 mg/Kg/día)	6-16	RM + TDAH	Hubo una reducción significativa de peso en el grupo de MPH y un aumento de peso en el grupo de RIS
Cui <i>et al.</i> (2010), China	EA (8 semanas)	72	ARI (1.25-5)	10.2 ± 2.4	ST	No hubo diferencias significativas de IMC entre la visita inicial y final
DelBello <i>et al.</i> (2006), Estados Unidos	ECDC (4 semanas)	50	QUE (400-600), Divalproato (niveles séricos 80 - 120 microg/mL)	12-18	Manía	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en el aumento de peso desde el inicio al final del estudio
DelBello <i>et al.</i> (2007), Estados Unidos	EA (12 semanas)	20	QUE (460 ± 88)	12-18	TB	El IMC aumentó de 23,0 al inicio del estudio a 24,4 kg/m al final del estudio (p <0,0001)

DelBello <i>et al.</i> (2008), Estados Unidos	EA (27 semanas)	33	ZIP (20-160)	12-17	TB, ESQ, ESQAF	El 33,3% de los sujetos tratados con ZIP experimentaron un aumento de peso > 7% durante el estudio
DelBello <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	32	QUE (300-600) PLA	12-18	TB	Hubo diferencia significativa en el cambio de peso entre QUE y grupos de PLA
Dittmann <i>et al.</i> (2008), Alemania	EA (6 semanas) y extendido a 18 semanas	96	OLA (5-20)	12-19	ESQ espectro	La media del IMC aumentó de 21,2 al inicio del estudio a 22,8 en la semana 6 y 25,0 en la semana 24
Findling <i>et al.</i> (2000), Estados Unidos	ECDC (10 semanas)	20	RIS (0.75-1.5) PLA	5-15	DTB	El aumento de peso promedio para el grupo de RIS fue mayor que para el grupo con PLA ($4,2 \pm 0,7$ kg vs $0,74 \pm 0,9$ kg: $p = 0,003$)
Findling <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	ECDC (6 semanas) + EA (48 semanas)	107	RIS (1.5 ± 0.07)	5-12	DTB	El incremento medio de aumento de peso desde el inicio fue 5,5 kg hasta el final del estudio
Findling (2008), Estados Unidos	ECDC (6 semanas)	300	ARI (10) ARI (30) PLA	13-17	ESQ	Los pacientes en tratamiento con ARI mostraron un aumento de peso significativamente mayor en comparación con los tratados con PLA
Findling <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	ECDC (4 semanas)	296	ARI (10) ARI (30) PLA	10-17	TB	El aumento de peso promedio no fue significativamente diferente entre los tratados con ARI 10 mg (0,8 kg) o 30 mg (1,1 kg) en comparación con el grupo de PLA (0,56 kg)
Findling <i>et al.</i> (2010a), Estados Unidos	ECDC (6 semanas)	283	ZIP (80-160) PLA	13-17	ESQ	No se encontraron diferencias significativas en el aumento de peso observado entre ZIP y grupos PLA

Findling <i>et al.</i> (2010b), Estados Unidos	ECDC (8 semanas) y 44 semanas de mantenimiento del ensayo	116	OLA (2.5-20) RIS (0.5-6) Molindona (10-140)	8-19	ESQ	El aumento de peso fue más frecuente con OLA y RIS durante el episodio agudo, pero no surgieron diferencias significativas durante el proceso de mantenimiento
Frazier <i>et al.</i> (2001), Estados Unidos	EA (8-semanas)	23	OLA (2.5-20)	5-14	TB	El peso corporal aumentó significativamente durante el estudio ($5,0 \pm 2,3$ kg, $p < 0,001$)
Geller <i>et al.</i> (2012), Estados Unidos	ECDC (8-semanas)	279	RIS (4-6) Litio (1.1-1.3 mEq/L) Divalproato (111-125 μ g/mL)	10.1 ± 2.8	TB	Se observó un aumento de la ganancia de peso y del IMC con risperidona vs. Litio y vs. divalproato
Gencer <i>et al.</i> (2008), Turquía	ECDC (12 semanas) + EA (12 semanas)	28	RIS (0.01-0.08 mg/kg/día) HAL (0.01-0.08 mg/kg/día)	8-18	TEA	El aumento de peso se observó con mayor frecuencia en el grupo HAL en la semana 24
Haas <i>et al.</i> (2008), Bélgica	ECDC (6 meses) + EA (1 año)	232	RIS/RIS (0.25-1.5) PLA /RIS (0.25-1.5)	5-17	DTB	El peso y el zIMC promedio disminuyeron para los sujetos con RIS/RIS (-0.04 ± 0.3) y aumentó para los PLA/RIS (0.1 ± 0.4)
Haas <i>et al.</i> (2009a), Bélgica	ECDC (3 semanas)	169	RIS (0.5-2.5) RIS (3-6) PLA	10-17	TB	El aumento de peso promedio fue de $0,7 \pm 1,9$ kg, $1,9$ kg $\pm 1,7$ y $1,4 \pm 2,4$ kg en el grupo PLA, RIS 0.5-2.5 mg, y RIS 3-6 mg, respectivamente
Haas <i>et al.</i> (2009b), Bélgica	ECDC (8 semanas)	257	RIS (1.5-6.0, régimen A) RIS (0.15-0.6, régimen B)	13-17	ESQ	La ganancia media de peso fue de $3,2$ kg $\pm 3,5$ para el régimen A y $1,7 \pm 3,3$ kg para el régimen B

Handen y Hardan (2006), Estados Unidos	EA (8 semanas)	16	OLA (5-20)	13-17	MD + DTB	El efecto secundario más común fue la ganancia de peso (promedio de 5,8 Kg), el 67% de los sujetos adquiriendo $\geq 4,5$ Kg
Hoekstra <i>et al.</i> (2010), Holanda	EA (8 semanas)	32	RIS (1.7 ± 0.78)	5-16	TPD	El aumento zIMC fue significativamente mayor para los portadores del alelo T promotor HTR2C
Hollander <i>et al.</i> (2006), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	11	OLA (2.5-20) PLA	6-14	TPD	En comparación con el grupo PLA, OLA se asoció con aumento significativo de peso ($3,4 \pm 2,2$ frente a $0,7 \pm 0,7$ kg)
Jensen <i>et al.</i> (2008), Estados Unidos	ECDC (12 semanas)	30	OLA ($14.0 \text{ mg} \pm 4.6$) QUE ($611 \text{ mg} \pm 253.4$) RIS ($3.4 \text{ mg} \pm 1.5$)	10-18	ESQ espectro	Un aumento significativo en el peso y el IMC se observó para los tres grupos de tratamiento
Joshi <i>et al.</i> (2012), Estados Unidos	EA (8 semanas)	49	QUE $175.8 \pm 63.8 \text{ mg/día}$ QUE $248.7 \pm 153.1 \text{ mg/día}$	4-6 (n = 30) 6-15 (n = 19)	TB	QUE se asoció a un aumento de peso significativo
Kemner <i>et al.</i> (2002), Holanda	EA (12 semanas)	25	OLA (2.5-20)	6-16	TEA o TPD	Los efectos adversos más importantes fueron el aumento de peso y aumento del apetito
Klein <i>et al.</i> (2006), Estados Unidos	ECDC (16 semanas)	39	MET (850) + RIS (1.33 ± 0.98) OLA (10.0 ± 4.1) o QUE (400.0 ± 255.0)	10-17	Several TP	Mientras el grupo PLA continuó ganando peso durante 16 semanas, el peso de los sujetos tratados con MET mostró poco cambio durante el período de tratamiento
Kryzhanovskaya <i>et al.</i> (2009b), Estados Unidos	ECDC (6 semanas)	107	OLA (2.5-20) PLA	13-17	ESQ	La ganancia de peso $\geq 7\%$ se observó en el 46% de los pacientes en OLA y en el 15% de los sujetos del grupo PLA ($p = 0,002$)

Kumra <i>et al.</i> (2008), Estados Unidos	ECDC (12 semanas)	39	CLO (≥ 300) OLA (≥ 20)	10-18	ESQ	Ambos tratamientos se asociaron con alteraciones metabólicas y aumento de peso
Luby <i>et al.</i> (2006), Estados Unidos	ECDC (24 semanas)	24	RIS (0.5-1.5) PLA	2.5-6	TEA o TPD	El aumento de peso medio en el grupo RIS fue significativamente mayor que en el grupo PLA ($2,9 \pm 2,5$ vs $0,61 \pm 1,1$ kg)
Marcus <i>et al.</i> (2011), Estados Unidos	EA (52 semanas)	130	ARI (2-15)	6-17	TEA	El cambio medio en el peso corporal obtuvo una puntuación z 0,33 kg y zIMC fue de 0,31 kg/m ²
Martin <i>et al.</i> (1999), Estados Unidos	EA (16 semanas)	6	QUE (100-350)	10.9 ± 3.3	TEA	QUE fue mal tolerada y se asoció con aumento del apetito y aumento de peso (rango, 0,9 a 8,2 kg)
Masi <i>et al.</i> (2001), Italia	EA (16 semanas)	24	RIS (0.3-0.9)	3-7	TEA	Sólo tres sujetos tuvieron una ganancia de peso mayor que 10%
McConville <i>et al.</i> (2003), Estados Unidos	EA (88 semanas)	10	QUE (300-800)	12.3-15.9	ESQAF o TB	La media del índice de masa corporal basal, en la semana 64 y la semana 88 fueron $25,7 \pm 1,4$, $27,1 \pm 3$ y $28,1 \pm 2,4$ kg/m ² respectivamente
McCracken <i>et al.</i> (2002), Estados Unidos	ECDC (8 semanas) + EA (16 semanas)	101	RIS (0.5-2.5) PLA	8.8 ± 2.7	TEA	El aumento de peso promedio fue mayor en el grupo de RIS que en el grupo PLA ($2,7 \pm 2,9$ frente a $0,8 \pm 2,2$ kg, $p < 0,001$)
McCracken <i>et al.</i> (2008), Estados Unidos	EA (6 semanas)	12	OLA (2.5-20)	11.3 ± 2.4	ST	Se observó una ganancia media de peso de $4,1 \pm 2,0$ kg después de 6 semanas de tratamiento, y un cambio porcentual medio de $8,4 \pm 4,4$ ($p < 0,001$)
McDougle <i>et al.</i> (1997), Estados Unidos	EA (12 semanas)	18	RIS (1.8 ± 1.0)	10.2 ± 3.7	TPD	El efecto secundario más frecuente fue el aumento de peso (rango 4.5 a 15.9 Kg)

Mozes <i>et al.</i> (2003), Israel	EA (12 semanas)	9	OLA (5-20)	11-14	ESQ	El tratamiento se asoció a un aumento de peso significativo (6.10 ± 3.2 kg)
Mozes <i>et al.</i> (2006), Israel	EA (12 semanas)	25	OLA (8.18 ± 4.41) RIS (1.62 ± 1.02)	11.09 ± 1.55	ESQ	La ganancia media de peso para el grupo tratado con OLA no fue significativamente diferente que para el grupo RIS
Mukaddes <i>et al.</i> (2004), Turquía	EA (6 semanas)	19	RIS (0.5-1.5)	4-8	TEA	El aumento de peso y el aumento del sueño durante la noche fueron los efectos secundarios más frecuentes
Nagaraj <i>et al.</i> (2006), India	ECDC (28 semanas)	40	RIS (1) PLA	2-9	TEA	La RIS se asoció con un aumento del apetito y un leve aumento de peso
Nicolson <i>et al.</i> (1998), Canadá	EA (12 semanas)	10	RIS (1-2.5)	4-11	TEA	El peso fue significativamente mayor después de 12 semanas de tratamiento que al inicio del estudio ($30,9 \pm 5,9$ kg vs $27,4 \pm 4,3$ kg, $p = 0,003$)
Owen <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	98	ARI (5-15) PLA	6-17	TEA	La ganancia media de peso fue significativamente mayor en los tratados con ARI que en el grupo PLA en la semana 8 ($2,0$ vs $0,8$ kg)
Quintana <i>et al.</i> (2007), Estados Unidos	EA (6 semanas)	16	OLA (2.5-20)	8-17	ESQ	El aumento de peso promedio fue de $6,2$ kg durante el curso de 6 semanas de duración del estudio
Reyes <i>et al.</i> (2006), Bélgica	EA (2 años)	48	RIS (1-4)	6-15	DTB	El aumento de peso observado en el ensayo original se estabilizó durante el proceso de extensión.

Robb <i>et al.</i> (2011), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	313	ARI (2-15) PLA	6-17	TEA	El incremento de peso e IMC fueron significativamente mayores en el grupo de ARI que en el de PLA (1.6 vs. 0.7 kg, 0.4 vs. 0.2 kg/m ²)
Ross <i>et al.</i> (2003), Estados Unidos	EA (1 año)	20	OLA (5-10)	6-15	ESQ	El IMC fue mayor de lo esperado para un desarrollo normal en todos los niños
Salle <i>et al.</i> (2000), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	28	ZIP (5-40) PLA	7-18	ST	La ganancia de peso media fue similar en los tratados con ZIP que con PLA (0.7 ± 1.5 kg and 0.8 ± 2.3 kg)
Shaw <i>et al.</i> (2001), Estados Unidos	EA (8 semanas)	15	QUE (300-800)	13-17	TP	Después de la corrección de la ganancia de peso esperada para la edad, el aumento medio de peso durante el período de 8 semanas fue de 3,4 kg
Shaw <i>et al.</i> (2006), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	25	CLO (150-900) OLA (5-20)	7-16	ESQ	La media de aumento de peso fue similar para CLO y OLA (3.8 ± 6.0 kg y OLA 3.6 ± 4.0 kg; p = 0.96)
Shea <i>et al.</i> (2004), Canadá	ECDC (8 semanas)	79	RIS (0.01-0.06 mg/kg/día) PLA	5-12	TPD	Los sujetos tratados con RIS experimentaron un aumento de peso mayor, estadísticamente significativo (2,7 kg frente a 1,0)
Sholevar <i>et al.</i> (2000), Estados Unidos	EA (1.5 semanas)	15	OLA (5-20)	6-13	ESQ	No se observó aumento de peso durante el período de tratamiento
Sikich <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	50	OLA (2.5-12.5) RIS (0.5-3) HAL (1-5)	8-19	ESQ, TB ESQAF,	La media de incremento del IMC fue 1.4 ± 1.2 para RIS; 2.3 ± 1.2 para OLA; y 1.1 ± 1.2 para HAL; las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas

Sikich <i>et al.</i> (2008), Estados Unidos	ECDC (8 semanas)	119	OLA (2.5-20) RIS (0.5-6) Molindona (10-140)	8-19	ESQ y ESQAF	Los tratados con OLA mostraron un mayor riesgo de ganancia de peso en el seguimiento que los tratados con RIS
Snyder <i>et al.</i> (2002), Canadá	ECDC (1 semana)	110	RIS (0.02-0.06 mg/kg/día) PLA	5-12	DTB	La media de ganancia de peso fue mayor con RIS que con PLA (2.0 ± 0.18 vs. 0.2 ± 0.23 kg)
Swadi <i>et al.</i> (2010), Nueva Zelanda	ECDC (6 semanas)	22	QUE (> 800) RIS (> mg/día)	<19	Psicosis	El aumento de peso de pacientes tratados con QUE fue mayor que el de tratados con RIS para un aumento de peso > 10%.
Tramontina <i>et al.</i> (2009), Brasil	ECDC (6 semanas)	43	ARI (2-20) PLA	8-18	TB + TDAH	El aumento de peso no fue significativamente diferente entre los grupos tratados con ARI y el grupo PLA
Turgay <i>et al.</i> (2002), Canadá	EA (48 semanas)	77	RIS (0.02–0.06 mg/kg/día)	5-12	DTB	El aumento de peso fue más pronunciado durante los meses de inicio de tratamiento con RIS
VanBellinghen <i>et al.</i> (2001), Bélgica	ECDC (4 semanas)	13	RIS (0.03–0.06 mg/kg/día) PLA	6-14	DTB	No hubo diferencias significativas entre los grupos con RIS y el grupo PLA después de 4 semanas (11,8 kg vs 10,6 kg, p = 0,32)
Wozniak <i>et al.</i> (2009), Estados Unidos	EA (8 semanas)	40	OLA (2.5-20) TOP (100) + OLZ	6-17	TB	El aumento de peso en el grupo con OLA fue significativamente mayor que en el grupo OLA + TOP (5,3 ± 2,1 3,6 ± vs.2.6 kg)
Zuddas <i>et al.</i> (2000), Italia	EA (12 meses)	11	RIS (0.5-6)	7-17	TEA, TPD	Un efecto secundario frecuente fue el aumento de peso con el tiempo (de 42,9 ± 16,2 kg a 47,3 ± 15,7 kg a los 6 meses, p <0,01).

Abreviaturas: OR = Odds Ratio; IC = Intervalo Confianza; IMC = Índice Masa Corporal; zIMC = IMC ajustado por sexo y edad; ECDC = Ensayo Controlado Doble Ciego; EA = Ensayo Abierto; PLA = Placebo; HAL = Haloperidol; RIS = Risperidona; OLA = Olanzapina; ARI = Aripiprazol; QUE = Quetiapina; CLO = Clozapina; ZIP = Ziprasidona; MET = Metformina; TOP = Topiramato; MFT = Metilfenidato; PST = Psicoestimulantes; TP = Trastorno Psiquiátrico; ESQ = Esquizofrenia; TB = Trastorno Bipolar; TESQ = Trastorno Esquizoafectivo; TCD = Trastorno Comportamiento Disruptivo; TDAH = Trastorno Déficit de Atención e Hiperactividad; TEA = Trastorno Espectro Autista; TGD = Trastorno Generalizado Desarrollo; ST = Síndrome Tourette; RM = Retraso Mental

Tabla 6. Comentarios y meta-análisis (n=14) sobre el aumento de peso e IMC inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes

Autor, (año), país	Objetivo	Fármaco	Resultados
Armenteros y Davies (2006), Estados Unidos	Desarrollar evidencias en el uso de medicación antipsicótica en ESQ pediátrica	APG y ASG	El meta-análisis reveló que el aumento de peso promedio en los pacientes tratados con APG fue de 1,4 kg en comparación con 4,5 kg en los pacientes tratados con ASG
Björkhem-Bergman <i>et al.</i> (2011), Suecia	Determinar el efecto de la MET en el aumento de peso inducido por antipsicóticos	MET	Comparado con el placebo, el tratamiento MET provocó una reducción significativa del peso corporal en adultos no diabéticos tratados con ASG y en niños.
Cheng-Shannon <i>et al.</i> (2004), Estados Unidos	Revisar la literatura pediátrica disponible sobre la eficacia y seguridad de ASG	CLO, RIS, OLA, QUE, ZIP, y ARI	Los efectos secundarios más frecuentes incluyen la ganancia de peso, aunque las frecuencias relativas de estos efectos adversos varían entre los medicamentos
Cohen <i>et al.</i> (2012), Francia	Evaluar los efectos adversos a corto plazo (3-12 semanas) de ASG en jóvenes	ASG	Comparado con PLA, se observa un aumento de peso significativo en pacientes con OLA (3.99 kg); RIS (2.02 kg); QUE (1.74 kg); y ARI (0.89 kg)
Correll y Carlson (2006), Estados Unidos	Revisar los efectos adversos endocrinos y metabólicos de la medicación psicótropa en niños y adolescentes	Medicación Psicótropa	Los niños y adolescentes parecen estar en mayor riesgo que los adultos para la ganancia de peso inducida por antipsicóticos. Los PST causaron un leve retraso del crecimiento reversible en algunos pacientes. El valproato se asoció a un aumento de peso.
Correll (2007b), Estados Unidos	Revisar los efectos metabólicos y del peso de los tratamientos con EH en población pediátrica con TB	Litio, Antiepilépticos, o ASG, solos o combinados con Litio o Divalproato	El aumento de peso fue significativamente relevante en el 75% de los ensayos. La pérdida de peso fue significativa con TOP y con ARI. En los ensayos que duraron 12 semanas, el aumento de peso fue mayor con ASG más EH en comparación con la monoterapia con EH
Correll <i>et al.</i> (2010), Estados Unidos	Comparar la eficacia y tolerabilidad entre antipsicóticos y EH en jóvenes y adultos con TB	ASG y EH	Los ASG causaron más aumento de peso que los EH en jóvenes, pero no en los adultos. Sin embargo, los resultados fueron heterogéneos y no significativos en ninguno de los grupos de edad después de excluir TOP

De Hert <i>et al.</i> (2011), Bélgica	Revisar los efectos secundarios cardio-metabólicos y endocrinos de los ASG en niños y adolescentes	ASG	Un meta-análisis mostró un aumento de peso inducido por ASG en este orden: OLA> RIS> QUE> IRA> ZIP. El aumento de peso parece ser más prevalente en los pacientes con trastorno autista que también eran más jóvenes y probablemente menos expuestos a antipsicóticos anteriormente
Doey (2012), Canadá	Revisar la eficacia y tolerabilidad del ARI en la población pediátrica	ARI	El tratamiento con ARI obtuvo una menor incidencia de aumento de peso que otros ASG
Fedorowicz y Fombonne (2005), Canadá	Resumir los datos acerca de los efectos secundarios metabólicos de los ASG en niños	ASG	La ganancia de peso más alto está asociada con CLO y OLA. El riesgo de aumento de peso podría ser mayor en los niños más pequeños. Estos cambios parecen ser reversibles
Fraguas <i>et al.</i> (2011), España	Revisar los datos de eficacia y seguridad de los ASG en jóvenes con Trastornos Psicóticos o Trastornos del espectro Bipolar	ASG	La ganancia media de peso varió desde 3,8 hasta 16,2 kg para OLA, 0,9 a 9,5 kg de CLO, 1,9 a 7,2 kg para RIS, 2,3 a 6,1 kg para Que, y de 0 a 4,4 kg por ARI
Frémaux <i>et al.</i> (2007), Francia	Revisar las indicaciones y las reacciones adversas de la OLA en jóvenes	OLA	La reacción adversa más destacada fue el aumento de peso excesivo, más aún que en los pacientes adultos tratados con OLA.
Maayan and Correll (2011) Estados Unidos	Revisar las intervenciones para reducir en los jóvenes el aumento de peso inducido por antipsicóticos	ASG	La ganancia de peso inducida por ASG es en este orden: OLA> CLO> RIS> QUE> IRA> En el autismo y los trastornos del comportamiento disruptivo, se sugieren un mayor aumento de peso, posiblemente debido a la menor exposición a antipsicóticos
Pringsheim <i>et al.</i> (2011), Canada	Revisar los efectos adversos metabólicos asociado a ASG en niños	RIS, OLA, QUE, ARI, CLO, ZIP y Paliperidona	Meta-análisis mostraron que la ganancia media de peso en comparación con placebo fue mayor para OLA seguido de RIS, QUE y ARI

Abreviaturas: OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confianza; IMC = Índice Masa Corporal; zIMC = IMC corregido por sexo y edad; ASG = Antipsicóticos Segunda Generación; APG = Antipsicóticos Primera Generación; TB = Trastorno Bipolar; HAL = Haloperidol; CLO = Clozapina; RIS = Risperidona; OLA = Olanzapina; QUE = Quetiapina; ZIP = Ziprasidona; ARI = Aripiprazol; TOP = Topiramato; MET = Metformina; EH = Estabilizadores del Humor; PST = Psicoestimulantes; ESQ = Esquizofrenia; TDAH= Trastorno Déficit Atención Hiperactividad

4.1.1. Efecto de los Antipsicóticos sobre el peso o IMC

4.1.1.1. Antipsicóticos de primera generación *versus* antipsicóticos de segunda generación

Un meta-análisis sobre el tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes diagnosticados de esquizofrenia, mostró que los antipsicóticos de primera generación (APG) parecieron causar menos ganancia de peso que los antipsicóticos de segunda generación (ASG) [la media de incremento de peso en pacientes tratados con APG fue 1.4 kg en comparación con 4.5 kg en los tratados con ASG] (Armenteros y Davies, 2006). En un estudio abierto de 50 pacientes adolescentes que fueron seguidos durante 8 a 12 semanas, el aumento de peso medio \pm desviación estándar (DE) fue significativamente mayor en el grupo tratado con olanzapina ($7,2 \pm 6,3$ kg) que para el grupo tratado con risperidona ($3,9 \pm 4,8$ kg) y el grupo tratado con haloperidol ($1,1 \pm 3,3$ kg) (Ratzoni *et al.*, 2002). Los mismos tres antipsicóticos se evaluaron en un estudio doble ciego aleatorizado durante 8-semanas entre 50 niños y adolescentes (Sikich *et al.*, 2004) y, de nuevo, la olanzapina causó un aumento de peso significativamente mayor ($7,1 \pm 4,1$ kg) que la risperidona ($4,9 \pm 3,6$ kg) o el haloperidol ($3,5 \pm 3,7$ kg). En este estudio (Sikich *et al.*, 2004), los participantes tratados con haloperidol aumentaron de peso a un ritmo más lento (0,54 kg / semana), mientras que los tratados con los antipsicóticos atípicos ganaron peso más rápidamente (risperidona 0,77 kg / semana y olanzapina 0,99 kg / semana), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Otros estudios que comparan la ganancia de peso o incremento de IMC entre APG y ASG encontraron un aumento

mayor de peso o de IMC entre los tratados con ASG (Kelly *et al.*, 1998; Gothelf *et al.*, 2002; Sikich *et al.*, 2008). No obstante, otros autores no han confirmado estos resultados. En un ensayo aleatorizado, doble ciego con 116 jóvenes tratados con olanzapina, risperidona o molindona (Findling *et al.*, 2010b), el aumento de peso fue más frecuente con olanzapina y risperidona que con molindona durante la fase aguda (8 semanas), pero no hubo diferencias significativas durante la fase de mantenimiento (8 a 44 semanas). Por otro lado, en un estudio retrospectivo de 109 adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio temprano y tratados con antipsicóticos durante 6 semanas, no había diferencia significativa en el aumento de peso al finalizar el estudio entre los tratados con ASG (olanzapina, risperidona, ziprasidona o clozapina) y aquellos tratados con APG (haloperidol, perfenazina o sulpirida) (Hrdlicka *et al.*, 2009). Este estudio (Hrdlicka *et al.*, 2009) encontró que 1) el aumento de peso en pacientes tratados con ASG, en comparación con los tratados con APG, fue significativamente mayor durante la primera semana de tratamiento, pero inferior (aunque no significativamente) durante la segunda y tercera semana de tratamiento, y 2) en las últimas 3 semanas del período de observación de 6 semanas, en los pacientes con APG se estabilizó el peso alcanzado en la semana 3, mientras que los pacientes con ASG continuaron incrementando su peso. Frente a esto, un estudio experimental no aleatorizado de 24 semanas de duración que incluyó una muestra de 28 niños y adolescentes con trastorno autista tratados con risperidona o haloperidol (Gencer *et al.*, 2008) mostró un rápido aumento de peso en ambos grupos de tratamiento al inicio del estudio, aunque la ganancia de peso se detuvo después de las 12 semanas de tratamiento con risperidona,

sin embargo, en el grupo de haloperidol el peso siguió aumentando hasta la semana 24. No obstante, ambos estudios (Gencer *et al.*, 2008; Hrdlicka *et al.*, 2009) tuvieron la limitación de tamaños de muestra muy pequeños.

A pesar de ello, dicotomizar entre APG y ASG puede ser una excesiva simplificación ya que el riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos es heterogénea dentro de ambas clases de antipsicóticos (Maayan y Correll, 2011).

4.1.1.2. Efecto de cada antipsicótico de segunda generación

En la población pediátrica, particularmente en pacientes naïve para antipsicóticos, el aumento de peso puede ser un efecto secundario común a todos los ASG (Correll, 2005), como lo demuestra un estudio retrospectivo llevado a cabo en niños y adolescentes que ingresaron en una unidad de psiquiatría (Panagiotopoulos *et al.*, 2009), donde el zIMC fue mayor en el grupo tratado con ASG (n=68) que en el grupo ASG-naïve (n=99) (diferencia media: 0,81; 95% CI = 0.46-1.16). Aun así, la magnitud de la acción de los antipsicóticos en el aumento de peso parece diferir dependiendo del tipo de ASG (Cheng-Shannon *et al.*, 2004).

En un estudio longitudinal no randomizado que incluyó 205 niños y adolescentes en tratamiento con ASG se observó un aumento de peso de 8,5 kg (95% CI=7.4-9.7 kg) entre los pacientes tratados con olanzapina, de 6,1 kg (95% CI=4.9-7.2 kg) entre los pacientes tratados con quetiapina, de 5,3 kg (95% CI=4.8-5.9 kg) entre los tratados con risperidona y de 4,4 kg

(95% CI=3.7-5.2 kg) entre aquellos que tomaban aripiprazol en comparación con el cambio mínimo de peso de 0,2 kg (95 % CI=-1.0-1.4 kg) observado en el grupo control (Correll *et al.*, 2009). En un meta-análisis que incluía 24 ensayos de 3048 pacientes pediátricos con diferentes edades y diagnósticos (De Hert *et al.*, 2011), la olanzapina se asoció con la mayor ganancia de peso (3,45 kg, IC 95% = 2.9 a 3.9), seguido por risperidona (1,76 kg, IC 95% = 1,2-2,2), quetiapina (1,43 kg, IC 95% = 1.1-1.6), aripiprazol (0,79 kg, IC 95% = 0.54 a 1.04) y ziprasidona (-0,04 kg, IC del 95% CI = -0,38 hasta 0,30). De acuerdo con este estudio (De Hert *et al.*, 2011), el aripiprazol no está exento de producir una ganancia de peso significativa entre los pacientes con trastorno autista (de entre 1,3 y 2,0 kg), quienes sean seguramente los más jóvenes y, probablemente, los menos expuestos a antipsicóticos anteriormente.

Otra revisión que abarca 34 estudios y 2.719 jóvenes con psicosis o trastornos del espectro bipolar y que son tratados con ASG mostraron un aumento medio de peso que va desde 3,8 hasta 16,2 kg con olanzapina (n = 353), de 0,9 a 9,5 kg con clozapina (n = 97), de 1,9 a 7,2 kg con risperidona (n = 571), de 2,3 a 6,1 kg con quetiapina (n = 133), y de 0 a 4,4 kg con aripiprazol (n = 451) (Fraguas *et al.*, 2011). Resultados similares se encontraron en un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados (Pringsheim *et al.*, 2011), en el que se mostró que la ganancia media de peso, en comparación con placebo, fue para olanzapina la más alta, con 3,47 kg (95% CI = 2.94-3.99), seguido por risperidona [1,72 kg (95% CI = 1.17 a 2.26)], la quetiapina [1.41kg (95% IC = 1,10 hasta 1,81)] aripiprazol [0,85 kg (95% CI = 0.58-1.13)]. Otro reciente meta-análisis centrado en

estudios controlados a corto plazo (3-12 semanas) mostró que, en comparación con placebo, se observó una ganancia de peso significativa entre los pacientes tratados con olanzapina [3,99 kg (95% CI = 3.17-4.84)], risperidona [2,02 kg (95% IC = 1,39 a 2,66)], quetiapina [1,74 kg (95% CI = 0.99-2.5)] y aripiprazol [0,89 kg (95% CI = 0.26-1.51)] (Cohen *et al.*, 2012). En un estudio naturalístico que comparó el tratamiento con clozapina, olanzapina y risperidona (Fleischhaker *et al.*, 2006), mostró una ganancia de peso significativamente mayor con la olanzapina ($4,6 \pm 1,9$ kg) que con risperidona ($2,8 \pm 1,3$ kg) o clozapina ($2,5 \pm 2,9$ kg) después de 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, algunos estudios con muestras pequeñas no pudieron confirmar estos resultados (Jensen *et al.*, 2008; Mozes *et al.*, 2006). Diferentes estudios indicaron que el aumento de peso asociado con la quetiapina es menor que con olanzapina o risperidona. En un estudio longitudinal a 6-meses de 66 niños y adolescentes tratados con risperidona, olanzapina o quetiapina, se encontró que, en el resultado final, se produjo un aumento significativo del zIMC en pacientes tratados con olanzapina ($p < 0,001$) o risperidona ($p = 0,008$) pero no en los pacientes que recibieron quetiapina ($p = 0,14$) (Fraguas *et al.*, 2008). Igualmente, una revisión que incluía 24 ensayos controlados con placebo mostró que, el número necesario para evitar la ganancia de peso de $\geq 7\%$ en jóvenes con trastorno bipolar o esquizofrenia fue de 9 (IC = 7-14) para quetiapina, 6 (IC = 5 -8) para risperidona y 3 (IC = 3-4) para olanzapina (Maayan y Correll, 2011). Un estudio experimental doble ciego controlado mostró un aumento significativo en el peso y el IMC entre los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina (Arango *et al.*, 2009) aunque aquellos tratados con olanzapina ganaron significativamente más peso que los tratados con

quetiapina (15,5 frente a 5,5 kg, $p < 0,001$). Frente a esto, un ensayo aleatorizado de pequeña muestra reveló que el porcentaje de pacientes con un aumento de peso $> 10\%$ fue de un 27% para los tratados con quetiapina y de un 9% los tratados con risperidona, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (Swadi *et al.*, 2010).

Olanzapina

Varios estudios naturalísticos (Gothelf *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2004; Masi *et al.*, 2006; Castro-Fornieles *et al.*, 2008; Khan *et al.*, 2009;), estudios experimentales no aleatorizados (Frazier *et al.*, 2001; Kemner *et al.*, 2002; Mozes *et al.*, 2003; Ross *et al.*, 2003; Handen y Hardan, 2006; Quintana *et al.*, 2007; Dittmann *et al.*, 2008; Arango *et al.*, 2009; McCracken *et al.*, 2008) y ensayos clínicos doble ciego controlados (Hollander *et al.*, 2006; Sikich *et al.*, 2008; Kryzhanovskaya *et al.*, 2009b) demostraron que el aumento significativo de peso se asoció al tratamiento con olanzapina en niños y adolescentes (Tablas 1 y 2). La olanzapina pareció ser el ASG que causa más frecuente e intensamente aumento de peso (Ratzoni *et al.*, 2002; Fleischhaker *et al.*, 2007; Castro-Fornieles *et al.*, 2008; Fraguas *et al.*, 2008; Sikich *et al.*, 2008; Arango *et al.*, 2009; Correll *et al.*, 2009; De Hert *et al.*, 2011;). Una revisión de la literatura desde 1996 hasta 2004 acerca de las indicaciones y reacciones adversas de la olanzapina en niños y adolescentes con enfermedades psiquiátricas, mostró que la reacción adversa más destacada fue el excesivo aumento de peso, aún más que en los pacientes adultos tratados con olanzapina (Fremaux *et al.*, 2007). La olanzapina ha sido asociada con un aumento extremo de peso

en niños y adolescentes a largo plazo, muy superior a la esperada en los adultos (Fleischhaker *et al.*, 2008). Un estudio naturalístico a largo plazo (al menos 24 semanas) encontró que el porcentaje de adolescentes tratados con olanzapina (n = 179) con un aumento de peso medio $\geq 7\%$ fue de 89% frente al 55% en adultos (n = 4280) (Kryzhanovskaya *et al.*, 2012). El aumento de peso derivado del tratamiento con olanzapina se asoció con un aumento en la ingesta de calorías, sin ningún cambio en la composición de la dieta (Gothelf *et al.*, 2002). Por contraste, un estudio observacional de 15 jóvenes (con edades comprendidas entre los 6-13 años) diagnosticados de esquizofrenia y tratados con olanzapina (rango de dosis, 5-20 mg / día), no mostró un aumento significativo de peso durante su corto período de hospitalización (media de 11 días) (Sholevar *et al.*, 2000).

Existen pocos estudios de concentración sérica de olanzapina en niños y adolescentes. En un estudio que incluyó a 85 pacientes que fueron atendidos en un hospital psiquiátrico de niños y adolescentes (Bachmann *et al.*, 2008a), el IMC y otras variables tales como la dosis diaria de olanzapina, el número de medicaciones concomitantes y la edad mostraron una influencia significativa sobre la variabilidad intra-individual de la dosis corregidas de olanzapina en concentraciones séricas (todos $p < 0,001$).

Risperidona

El tratamiento con risperidona en niños y adolescentes se relacionó con un aumento de peso significativo en varios estudios naturalísticos (Frazier *et al.*, 1999; Szigethy *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 2000; Martin y

L'Ecuyer, 2002; Gagliano *et al.*, 2004; Goeb *et al.*, 2010), estudios experimentales no aleatorizados (Armenteros *et al.*, 1997; McDougle *et al.*, 1997; Nicolson *et al.*, 1998; Buitelaar, 2000; Zuddas *et al.*, 2000; Findling *et al.*, 2004; Mukaddes *et al.*, 2004; Reyes *et al.*, 2006; Haas *et al.*, 2008) y estudios doble ciego controlados (Findling *et al.*, 2000; Buitelaar *et al.*, 2001; McCracken *et al.*, 2002; Snyder *et al.*, 2002; Shea *et al.*, 2004; Aman *et al.*, 2005; Luby *et al.*, 2006; Nagaraj *et al.*, 2006). En contraste, dos ensayos doble ciego controlados con placebo con muestras pequeñas (Van Bellinghen y De Troch, 2001; Armenteros *et al.*, 2007) mostraron que el cambio medio de peso no fue significativamente diferente entre la risperidona y el placebo después de 4 semanas. Mientras tanto, una revisión retrospectiva en niños y adolescente diagnosticados de trastorno del comportamiento disruptivo (Masi *et al.*, 2001) y rango de dosis de risperidona bajo (0,3-0,9 mg / día) mostraron que sólo el 12,5% de los pacientes (3/24) tuvieron una ganancia de peso > 10%.

Los cambios de peso o del IMC inducidos por la risperidona pueden tender a estabilizarse en tratamientos a largo plazo. En un ensayo experimental no aleatorizado de 2 años de duración con 48 niños y adolescentes (rango de edad entre 6-15 años) en tratamiento con risperidona (1-4 mg / día), los cambios en el zIMC se estabilizaron después de los primeros 3-6 meses de terapia y no aumentó más allá del crecimiento normal más adelante (Reyes *et al.*, 2006). Además, el aumento de peso durante el tratamiento con risperidona puede revertirse tras la suspensión del fármaco, como mostró un estudio prospectivo longitudinal de 24 meses (Lindsay *et al.*, 2004). La relación dosis-respuesta entre la

risperidona y el aumento de peso no está clara. En un estudio doble ciego controlado con 257 adolescentes diagnosticados de esquizofrenia (Haas *et al.*, 2009b), el cambio promedio en el peso corporal fue significativamente mayor para la risperidona régimen A (1,5 a 6,0 mg / día) que para la risperidona régimen B (0,15-0,6 mg / día): $3,2 \pm 3,4$ frente a $1,7 \pm 3,2$ kg. Sin embargo, otros estudios no apoyan una relación dosis-respuesta (Kelly *et al.*, 1998; Martin *et al.*, 2000; Haas *et al.*, 2009a). En un estudio doble ciego controlado durante 3 semanas de 169 pacientes con manía aguda se comparó con placebo la risperidona en dosis más bajas (0.5-2.5 mg / día) y la risperidona en dosis más altas (3-6 mg / día), observándose un aumento de peso medio de $0,7 \pm 1,9$, $1,9 \pm 1,7$ y $1,4 \pm 2,4$ kg, respectivamente (Haas *et al.*, 2009a).

El metabolismo de la risperidona a 9-hidroxisperidona se ve aumentado con la grasa corporal. Así, un mayor ZIMC predijo una mayor concentración de 9-hidroxisperidona (Calarge y Miller, 2011). Entre los niños con trastorno autista, aquellos tratados con risperidona y que aumentaron más de peso mejoraron menos de su irritabilidad (Arnold *et al.*, 2010). El aumento de peso derivado de la risperidona no parece poder predecirse a partir del peso y el IMC basal u otras características tales como el uso de medicación concomitante, sexo, edad, y estado de pubertad (Martin *et al.*, 2000).

Quetiapina

Varios estudios experimentales no aleatorizados (Martin *et al.*, 1999;

Shaw *et al.*, 2001; McConville *et al.*, 2003; DelBello *et al.*, 2007; Joshi *et al.*, 2012) y un estudio naturalístico (Schimmelmann *et al.*, 2007) han encontrado un aumento de peso significativo asociado al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes. Estudios experimentales no aleatorizados han demostrado ganancias de peso de 4,1 kg (3,4 kg después del ajuste por edad ganancia de peso esperado) tras 8 semanas de tratamiento (Shaw *et al.*, 2001), 6,2 kg tras 12 semanas de tratamiento (Schimmelmann *et al.*, 2007), 2,9 kg tras 16 semanas de tratamiento (Martin *et al.*, 1999) y 2,3 kg tras 88 semanas de tratamiento (McConville *et al.*, 2003); asimismo, en un estudio a doble ciego de 4 semanas se observó un aumento de peso de 4,4 kg (DelBello *et al.*, 2006). Por el contrario, otros estudios mostraron una menor ganancia de peso, tal y como se observó en un ensayo aleatorizado con placebo de 8 semanas de duración, en el que se encontró un aumento de peso de 2,3 kg (DelBello *et al.*, 2009) y en un estudio experimental no aleatorizado de 12 semanas de duración, en el que se encontró un aumento de peso de 1,4 kg (DelBello *et al.*, 2007).

Clozapina

La clozapina se ha asociado con el aumento de peso entre los niños y adolescentes en estudios naturalísticos (Masi *et al.*, 2002; Fleischhaker *et al.*, 2008), así como en ensayos aleatorizados (Shaw *et al.*, 2006; Kumra *et al.*, 2008). Estudios prospectivos entre pacientes pediátricos mostraron ganancias de peso de 3,8 kg tras 8 semanas de tratamiento, 6,9 kg tras 28 semanas de tratamiento (Masi *et al.*, 2002.) y 9,5 kg tras 45 semanas de

tratamiento (Fleischhaker *et al.*, 2008), en comparación con los pacientes tratados con olanzapina que mostraron un aumento de 3,6 kg después de 8 semanas de tratamiento (Shaw *et al.*, 2006) y 16,2 kg después de 45 semanas de tratamiento (Fleischhaker *et al.*, 2008), y en comparación con los pacientes tratados con risperidona que mostraron un aumento de 7,2 kg después de 45 semanas (Fleischhaker *et al.*, 2008).

Aripiprazol

El tratamiento con aripiprazol en niños y adolescentes parece tener una menor incidencia de aumento de peso que otros ASG (Doey, 2012). Sin embargo, el aripiprazol se ha asociado con un aumento de peso significativo en estudios naturalísticos (Findling *et al.*, 2011), estudios experimentales no aleatorizados (Biederman *et al.*, 2007b; Cui *et al.*, 2010; Marcus *et al.*, 2011) y estudios controlados doble ciego (Findling 2008; Owen *et al.*, 2009; Robb *et al.*, 2011). Un estudio prospectivo de 96 niños de entre 4 y 9 años mostró un aumento significativo de peso (un promedio de 2,4 kg) tras 16 semanas (Findling *et al.*, 2011). En comparación con placebo, los pacientes que tomaron aripiprazol mostraron un aumento de peso significativamente mayor después de 6 semanas (Findling *et al.*, 2008.) y después de 8 semanas (Owen *et al.*, 2009; Robb *et al.*, 2011), lo que puede ser una razón frecuente de discontinuación del tratamiento (Marcus *et al.*, 2011). Por el contrario, otros estudios mostraron un aumento de peso no significativo, como por ejemplo un ensayo controlado con placebo aleatorizado de 6 semanas (con un promedio de aumento de peso de 1,2 kg en el grupo aripiprazol vs. 0,72 kg en el grupo placebo)

(Tramontina *et al.*, 2009) y dos estudios abiertos de 8 semanas (con un promedio de aumento del IMC de 0,86 kg/m²) (Cui *et al.*, 2010). Por otro lado, un estudio doble ciego controlado con 296 pacientes con trastorno bipolar tratados con aripiprazol (Findling *et al.*, 2009), mostró que la ganancia media de peso no fue significativamente diferente entre los de una dosis baja de aripiprazol (10 mg / día), los que tomaban una dosis alta (30 mg / día) y los sujetos tratados con placebo (0,82, 1,08 y 0,56 kg, respectivamente). El IMC no pareció influir en la dosis ajustada de aripiprazol en concentración sérica (Bachmann *et al.*, 2008b).

Ziprasidona

Además de los estudios que compararon ziprasidona con otros ASG, existen pocos estudios que analicen el aumento de peso inducido por ziprasidona específicamente. En un estudio experimental no aleatorizado de 8 semanas de duración (Biederman *et al.*, 2007a) y en dos estudios doble ciego aleatorizados (Sallee *et al.*, 2000; Findling *et al.*, 2010a) no se observó aumento de peso. En un estudio experimental no aleatorizado con ziprasidona a dosis fija diaria durante 3 semanas (80-160 mg / día) y en uno posterior de 24 semanas a dosis flexible diaria (20-160 mg / día) en pacientes de 10-17 años, la ganancia de peso media fue de 1,0 ± 1,0 kg en la semana 3 (n = 61) y de 2,8 ± 6,3 kg en la semana 27 (n = 47) (DelBello *et al.*, 2008).

4.1.1.3. Tratamientos concomitantes

La exposición a dos o más medicamentos parece ser un factor predictor de sobrepeso u obesidad, tal y como se vio en una muestra grande de pacientes pediátricos con trastorno bipolar (Goldstein *et al.*, 2008). En concreto, la exposición a varios antipsicóticos parece conferir un riesgo mayor de desarrollar eventos adversos que la monoterapia, especialmente para las mujeres (Jerrell y McIntyre, 2008). En una cohorte de 4.140 niños y adolescentes tratados con antipsicóticos (McIntyre y Jerrell, 2008), los pacientes expuestos a múltiples antipsicóticos tenían un riesgo significativamente más alto de presentar obesidad o aumento de peso (OR = 2,28, 95% CI = 1.43-3.65). Por otro lado, dos revisiones retrospectivas de menores con trastornos psiquiátricos hospitalizados que fueron expuestos a la risperidona durante 6 meses mostraron que el aumento de peso no se vio influenciado por el uso de otra medicación psicotrópica no-antipsicótica (Kelly *et al.*, 1998; Martin *et al.*, 2000). Del mismo modo, en otro estudio retrospectivo de pacientes ambulatorios tratados con ASG (risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina) se observó un zIMC significativamente mayor que los controles psiquiátricos que no tomaron SGA, y estas diferencias se mantuvieron después de la eliminación de los pacientes con cualquier otra medicación psicotrópica no antipsicótica (de Hoogd *et al.*, 2012). Otros tipos de medicamentos, de uso frecuente en niños y adolescentes, pueden tener efectos adversos endocrinos y metabólicos, incluido el aumento de peso. El valproato, a veces usado junto con los antipsicóticos, se ha asociado con el aumento de peso (Correll y Carlson, 2006). En una revisión acerca del trastorno bipolar pediátrico

(Correll, 2007b), los autores observaron que en estudios de 12 semanas de duración o menos, la ganancia de peso fue mayor con ASG más estabilizadores del ánimo, en comparación con la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo o varios estabilizadores del estado de ánimo, aunque en comparación con monoterapia antipsicótica la diferencia no alcanzó significación estadística. Los ASG parecen causar mayor aumento de peso que los estabilizadores del estado de ánimo en la juventud, pero no en adultos (Correll *et al.*, 2010; Geller *et al.*, 2012). Por otro lado, los psicoestimulantes parecen causar pérdida de peso (Correia Filho *et al.*, 2005) y leve retraso del crecimiento reversible en algunos pacientes, debido probablemente a la disminución de peso o a una disminución en el aumento de peso esperado (Correll y Carlson, 2006). Sin embargo, los psicoestimulantes junto con ASG no parecen atenuar la ganancia de peso inducida por los ASG (Aman *et al.*, 2004).

4.1.1.4. IMC antes del tratamiento con antipsicóticos

El IMC antes del tratamiento antipsicótico (pre-tratamiento o IMC basal) puede influir en el desarrollo del aumento de peso inducido por antipsicóticos, especialmente en tratamientos a largo plazo. Un estudio que evaluó la variación del peso a largo plazo ($7,3 \pm 9,2$ años) entre los adolescentes y adultos en tratamiento con clozapina, olanzapina y/o risperidona, mostró que el IMC previo al tratamiento tuvo un valor predictivo en la ganancia de peso inducida por antipsicóticos (Gebhardt *et al.*, 2009). En particular, este estudio (Gebhardt *et al.*, 2009) encontró que valores elevados de IMC en la etapa premórbida o antes del tratamiento

antipsicótico predice una mayor ganancia de peso corporal bajo tratamiento antipsicótico, pero, por otro lado, un bajo IMC anterior al tratamiento antipsicótico predice una mayor velocidad del aumento total del IMC en individuos vulnerables. Cuando los estudios se limitan a niños y adolescentes, existen escasos datos sobre este tema. Los resultados disponibles indican que los pacientes con menor peso al comienzo muestran un mayor aumento de peso: se ha observado una correlación negativa significativa entre el IMC basal y la ganancia de peso proporcional (Ratzoni *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2004; Calarge *et al.*, 2009a), aunque otro estudio no encontró una asociación significativa entre el IMC basal y el aumento de peso después de tratamiento con risperidona (Martin *et al.*, 2000).

4.1.2. Factores predisponentes

4.1.2.1. Factores genéticos

El aumento de peso inducido por antipsicóticos se ha correlacionado positivamente con el IMC de los padres en adultos (Gebhardt *et al.*, 2009) y en niños y adolescentes (Ratzoni *et al.*, 2002). Además, los estudios de gemelos monocigóticos sugieren que el aumento de peso inducido por antipsicóticos es más fuerte bajo el control genético que el ambiental (Theisen *et al.*, 2005; Gebhardt *et al.*, 2010). Gebhardt *et al.* (Gebhardt *et al.*, 2010) encontraron mayor similitud en los cambios inducidos por antipsicóticos en el IMC en los gemelos monocigóticos que en los hermanos del mismo sexo, con coeficientes de correlación intraclase de

0,87 y 0,56 respectivamente (Gebhardt *et al.*, 2010). Siguiendo la teoría de punto de ajuste (Cabanac *et al.*, 1971), Thiesen *et al.* (Theisen *et al.*, 2005) plantearon la hipótesis de que los efectos de los antipsicóticos sobre la ingesta y el gasto energético podrían conducir a un nuevo equilibrio de energía, lo que resultaría en un punto "más alto" dentro de los pacientes "de riesgo". Debido a que la ganancia de peso también se asocia con un incremento en la masa libre de grasa, que es el determinante principal del gasto de energía, el aumento de peso se dará por terminado ("peso meseta") una vez se obtenga el nuevo balance de energía (Theisen *et al.*, 2005). Otros estudios en adultos sugieren una relación entre los factores genéticos (como el 5-HT_{2C} loci del gen receptor) y la vulnerabilidad al aumento de peso inducido por antipsicóticos (Reynolds *et al.*, 2002; Bozina *et al.*, 2007). Uno de estos estudios (Bozina *et al.*, 2007) mostró una asociación entre el gen del transportador de serotonina (SERT) y el aumento de peso inducido por la olanzapina. En particular, la presencia de la variante alélica (S) SERT promotor y el genotipo ss se asoció con un aumento de peso significativamente mayor en los sujetos que no eran obesos en el momento de la admisión (Bozina *et al.*, 2007). El alelo T del polimorfismo de la variante-759C / T en la región promotora del gen HTR_{2C} parecía ser protector contra el aumento de peso inducido por risperidona (Hoekstra *et al.*, 2010) mientras que los p.C23S HTR_{2C} y polimorfismos CYP2D6 han sido asociados con aumento de la circunferencia de cintura o IMC inducido por risperidona (Correia *et al.*, 2010).

Por otro lado, los genes de algunas hormonas parecen estar relacionados con una mayor ganancia de peso inducida por antipsicóticos

en niños y adolescentes. Un estudio reciente ha demostrado una asociación significativa entre el gen del receptor de la melanocortina 4 (MC4R) y la ganancia de peso elevada inducida por ASG así como los trastornos metabólicos relacionados (Malhotra *et al.*, 2012). Por otro lado, la variante A del alelo de 2548G / A polimorfismo en la región promotora del gen de la leptina se ha asociado con un menor aumento de peso inducido por risperidona (Calarge *et al.*, 2009b), lo que sugiere diferencias genéticas en la sensibilidad del tejido a la leptina. Por lo tanto, un posible mecanismo de la ganancia de peso inducida por ASG puede ser la desensibilización de los receptores de leptina de modo que la respuesta de los adipocitos no “es escuchada” por el centro de la saciedad (Martin *et al.*, 2004). De modo que los altos niveles de leptina encontrados en la literatura en relación con la exposición ASG podría ser un efecto más que la causa del aumento de peso. De hecho, cambios en la leptina sérica no predicen de manera fiable un aumento de peso inducido por risperidona (Martin *et al.*, 2004). Finalmente, los cambios en el IMC inducidos por los antipsicóticos se han asociado con seis marcadores en el gen de la adiponectina entre los pacientes adultos con esquizofrenia (Jassim *et al.*, 2011). Sin embargo, poco se sabe acerca de este tema entre los niños y adolescentes.

4.1.2.2. Factores socio-demográficos

El sexo femenino se ha asociado con una mayor posibilidad de aumento de peso inducida por antipsicóticos (Jerrell y McIntyre, 2008; McIntyre y Jerrell, 2008). Por el contrario, en un estudio de 37 niños y adolescentes hospitalizados tratados con risperidona durante seis meses

consecutivos, no hubo diferencia en el riesgo de aumento de peso entre ambos sexos (Martin *et al.*, 2000). Por otra parte, en un estudio retrospectivo (Saklad *et al.*, 2002), el mayor incremento en el IMC se observó en los hombres entre los pacientes tratados con risperidona y en las mujeres entre los tratados con olanzapina. Mientras tanto, las consecuencias sociales y emocionales de la ganancia de peso en los niños y adolescentes pueden ser más fuertes en las niñas que en los niños. Un estudio prospectivo ha demostrado que las mujeres con síndrome metabólico en la infancia tienen mayores niveles de síntomas depresivos en la edad adulta que las mujeres libres del síndrome metabólico infantil (Pulkki-Raback *et al.*, 2009). Por otro lado, un estudio transversal que incluía a 74 adolescentes con esquizofrenia tratados con clozapina u olanzapina, mostró que un IMC elevado se asoció con alteraciones del funcionamiento físico en las mujeres y con la evaluación negativa del cuerpo y el hambre en los hombres (Bachmann *et al.*, 2012).

Respecto a la edad, parece probable que los jóvenes, en comparación con los adultos, son más susceptibles a los efectos adversos metabólicos secundarios de los antipsicóticos atípicos (Ratzoni *et al.*, 2002; Safer, 2004; Correll y Carlson, 2006; Fleischhaker *et al.*, 2008; Correll *et al.*, 2009; Correll, 2011; Dori y Green, 2011). Los niños y adolescentes parecen estar en mayor riesgo que los adultos de la ganancia de peso inducida por antipsicóticos (Correll y Carlson, 2006) y el riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos entre los niños podría ser mayor en los niños más pequeños (Fedorowicz y Fombonne, 2005). Entre los pacientes con esquizofrenia, los niños y los adolescentes parecen tener mayor riesgo de

aumento de peso asociado con el tratamiento antipsicótico (Citrome y Vreeland, 2008). En concreto, los adolescentes tratados con olanzapina experimentaron mayores aumentos en el peso corporal que los adultos tratados con olanzapina (Ratzoni *et al.*, 2002; Kryzhanovskaya *et al.*, 2009a). La risperidona y la clozapina también han sido asociados con un aumento de peso en los adolescentes muy superior al observado en adultos (Ratzoni *et al.*, 2002; Fleischhaker *et al.*, 2008).

El ser afroamericano se ha asociado con un menor riesgo de incidencia de obesidad incidente / aumento de peso entre los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos (McIntyre y Jerrell, 2008). Sin embargo, otros autores (Fraguas *et al.*, 2008) no encontraron diferencias entre las razas.

4.1.3. Tratamiento del aumento de IMC inducido por antipsicóticos

En algunos casos de aumento de peso o IMC inducido por antipsicóticos, debe ser considerado un tratamiento alternativo. La primera opción puede ser cambiar el fármaco antipsicótico, eligiendo un tipo de antipsicótico con una mejor relación beneficio/riesgo, tales como la ziprasidona, que podría ser indicado como primera elección en casos de IMC previo elevado o en casos de mayor vulnerabilidad a aumentar el IMC. No obstante, el aumento de peso inducido por antipsicóticos parece diferir dependiendo de la forma de presentación del medicamento. En adolescentes, en un estudio transversal que comparó el efecto sobre el peso y el IMC entre comprimidos bucodispersables de olanzapina, comprimidos

estándar de olanzapina y risperidona, se observó que los que tomaban comprimidos bucodispersables de olanzapina ganaron menos peso que los que tomaban comprimidos estándar de olanzapina, pero no menos que aquellos con risperidona (Crocq *et al.*, 2007). Sin embargo, entre adultos, el único estudio clínico randomizado que compara las dos formulaciones de olanzapina no encontró diferencias significativas (Karagianis *et al.*, 2009).

Una segunda opción podría ser prescribir el antipsicótico junto con otros fármacos tales como topiramato o metformina. El topiramato en niños y adolescentes diagnosticados de trastorno bipolar ha sido asociado con una reducción del peso (Correll, 2007b) así como en trastornos del espectro autístico (Canitano, 2005). En un estudio experimental no aleatorizado con pacientes pediátricos con trastorno bipolar (Wozniak *et al.*, 2009), después de 8 semanas de tratamiento, el aumento de peso fue 5.3 ± 2.1 kg en el grupo de olanzapina y de 2.6 ± 3.6 kg (esta diferencia fue estadísticamente significativamente). A su vez, la metformina parece tener un intenso efecto de reducción de peso en pacientes tratados con antipsicóticos. Una revisión sistemática (Bjorkhem-Bergman *et al.*, 2011) mostró que, en comparación con el placebo, el tratamiento con metformina produjo una reducción significativa del peso corporal en pacientes adultos no diabéticos, tratados con antipsicóticos atípicos (4,8%, IC 95% = 1,6 a 8,0) y en niños (4,1%, IC 95% = 2,2-6,0); cuando el análisis se limitó a los pacientes con un aumento manifiesto de peso corporal antes de la randomización (>10%), la metformina redujo el peso en un 7,5% (95% IC = 2,9 -12.0), y el efecto fue mayor en los asiáticos (7,8%, 95% CI = 4.4 a 11.2) que en los hispanos (2,0%, IC 95% = 0,7 a 3,3). Un estudio con metformina doble ciego

controlado que incluyó niños y adolescentes que habían ganado más de un 10% de su peso después del tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina, mostró que mientras que el grupo placebo continuó ganando peso (media=4,01 ± 6,2 kg) tras 16 semanas, el peso de los sujetos tratados con metformina mostró menor cambio tras el período de tratamiento (media = -0,13 ± 2,8 kg) (Klein *et al.*, 2006). Sin embargo, en otro estudio doble ciego controlado (Arman *et al.*, 2008), el tratamiento con metformina no mostró efecto significativo en el control del IMC en niños y adolescentes con esquizofrenia tras 12 semanas de tratamiento.

Por último, las terapias acerca del estilo de vida y otras intervenciones no farmacológicas han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos controlados (Citrome y Vreeland, 2008). En algunos casos, la estimulación magnética trans-craneal podría ser una alternativa, especialmente en esquizofrenia infantil fármaco-resistente (Goeb *et al.*, 2010).

4.2. Estudio Longitudinal de 12 meses

De los 35 pacientes que fueron inicialmente incluidos en el estudio, un paciente diagnosticado de anorexia nerviosa fue excluido y 15 pacientes no completaron el estudio. De éstos 15 pacientes, 2 abandonaron el tratamiento debido a un aumento del peso (uno en tratamiento con olanzapina y otro en tratamiento con risperidona), 3 abandonaron por falta de eficacia del tratamiento y uno por dolor de cabeza atribuido al tratamiento antipsicótico, 5 no colaboraron adecuadamente o se negaron a

tomar la medicación, y 6 fueron perdidos durante el seguimiento. Sin contar a estos últimos (de los que no tenemos certeza de que abandonaran el tratamiento), la proporción de abandono del tratamiento en nuestro estudio fue del 43% (12/28). Por tanto, la muestra evaluada incluyó 17 niños y adolescentes con un rango de edad entre 8 y 17 años (media \pm desviación típica = $12,7 \pm 2,7$). El 76% de la muestra (13/17) eran varones.

4.2.1. Variaciones del IMC

En promedio de zIMC en el total de la muestra (n=17) pasó de $21,2 \pm 3,5$ en la evaluación basal a $23,3 \pm 3,5$ tras 12 meses de tratamiento antipsicótico. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,09$).

Como muestra la figura 2, la media de zIMC basal fue diferente entre grupos de tratamiento: $17,6 \pm 1,1$ para los pacientes tratados con olanzapina (n=2); $21,4 \pm 1,7$ para los tratados con risperidona (n=8); $22,9 \pm 4,9$ para aquellos tratados con aripiprazol (n=6), y 17 para la paciente en tratamiento con quetiapina. Pacientes en tratamiento con olanzapina o quetiapina tuvieron un zIMC significativamente más bajo que los tratados con aripiprazol o con risperidona ($17,4$ vs. $22,1$, $p=0,035$).

El modelo lineal general de medidas repetidas mostró un incremento significativo del zIMC desde la evaluación basal hasta los 12 meses ($F_{4,52}=5,8$; $p=0,001$). Al estratificar por grupos, se observó que el

incremento medio de peso desde la evaluación basal hasta los 12 meses fue de $14,8 \pm 4,5$ Kg entre los pacientes tratados con olanzapina; de $9,7 \pm 5,1$ entre los tratados con risperidona; de $9,8 \pm 4,7$ en aquellos tratados con aripiprazol y de 0,5 Kg en la paciente tratada con quetiapina. El incremento de zIMC fue de $3,5 \pm 2,7$ para pacientes en tratamiento con olanzapina; $1,8 \pm 1,8$ para los tratados con risperidona; $2,4 \pm 2,2$ para aquellos tratados con aripiprazol; y $-0,2$ P para la paciente tratada con quetiapina.

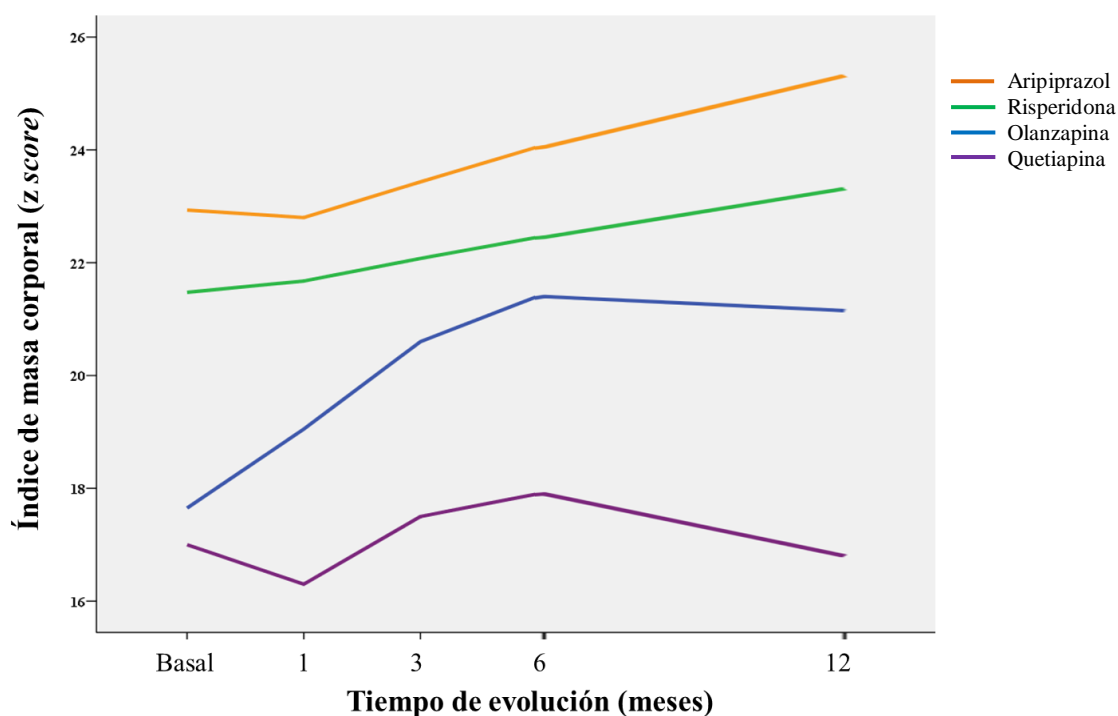


Figura 2. Incremento del Índice de Masa Corporal (z-score IMC) en niños y adolescentes tras 12 meses en tratamiento con antipsicóticos atípicos.

El incremento de zIMC a los 6 meses de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con olanzapina comparados con el resto de pacientes tratados con risperidona, quetiapina o aripiprazol ($3,7 \pm 1,9$ vs. $1,02 \pm 1,3$; $p = 0,019$). Sin embargo, este efecto de

la olanzapina sobre el zIMC se hizo no significativo después de ajustar por sexo, edad, zIMC basal y por la interacción entre zIMC y tratamiento con olanzapina ($p=0.37$). Además, entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina redujeron su zIMC, mientras que aquellos tratados con aripiprazol o con risperidona continuaron aumentándolo (figura 2). En concreto, el incremento de zIMC entre los 6 y los 12 meses de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con aripiprazol que en aquellos tratados con olanzapina o quetiapina ($1,3 \pm 1,1$ vs. $-0,53 \pm 0,7$; $p = 0,038$).

4.2.2. Variaciones del perímetro de la cintura

El modelo lineal general de medidas repetidas mostró un incremento significativo del perímetro de cintura desde la evaluación basal hasta los 12 meses ($F_{4,52}=5,7$; $p=0,001$). Al estratificar por grupos de tratamiento, se observó que el incremento medio del perímetro de cintura desde la evaluación basal hasta los 12 meses fue de $10,7 \pm 6,0$ cm entre pacientes tratados con olanzapina; de $6,0 \pm 5,2$ cm entre los tratados con risperidona; de $5,1 \pm 5,1$ cm en aquellos tratados con aripiprazol; y de 0,5 cm en la paciente tratada con quetiapina. Las variaciones del perímetro de cintura según tratamiento antipsicótico se muestran en la figura 3.

Al igual que con el zIMC, el perímetro de cintura en el momento de inclusión en el estudio fue significativamente menor en pacientes a los que se les prescribió olanzapina o quetiapina que a aquellos a los que se les prescribió risperidona o aripiprazol ($60,5 \pm 5,5$ cm vs. $74,1 \pm 9,4$; $p=0,031$).

Entre los 6 y los 12 meses, el incremento medio de perímetro de cintura fue significativamente mayor en pacientes tratados con risperidona o aripiprazol que en pacientes tratados con olanzapina o quetiapina ($3,2 \pm 3,8$ vs. $-1,1 \pm 0,2$; $p=0,001$).

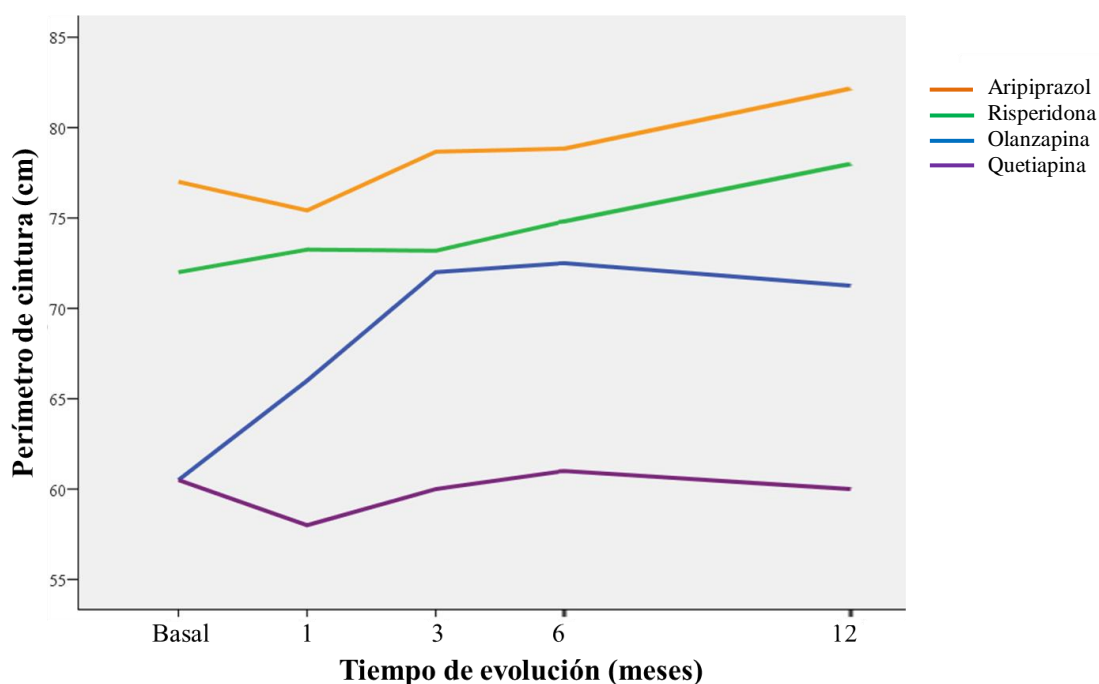


Figura 3. Incremento del perímetro de cintura (cm) en niños y adolescentes tras 12 meses en tratamiento con antipsicóticos atípicos.

4.2.3. Variaciones de parámetros del hemograma, bioquímicos, metabólicos y hormonales

4.2.3.1. Diferencias entre la evaluación basal y a los 12 meses de seguimiento en el total de la muestra

En el total de la muestra ($n=17$), los valores promedios obtenidos en la evaluación basal y tras 12 meses de tratamiento antipsicótico se muestran

en la tabla 7 para los parámetros del hemograma, en la tabla 8 para los parámetros bioquímicos y metabólicos, y en la tabla 9 para los parámetros hormonales.

Como muestra la tabla 7, los hematíes y el hematocrito aumentaron significativamente desde la evaluación basal hasta los 12 meses. Además, se encontró una elevación de la hemoglobina con tendencia a la significación estadística ($p=0,07$). Ningún parámetro medido a los 12 meses de tratamiento antipsicótico sobrepasó los límites de los valores de referencia.

Tabla 7. Parámetros del hemograma (media \pm desviación típica) en el momento de la evaluación y tras 12 meses de tratamiento antipsicótico en el total de la muestra de niños y adolescentes (n=17).

	Valores de referencia	Evaluación basal	Evaluación 12 meses	p
Hematíes ($\times 10^6$ /UL)	4 – 10	$5,0 \pm 3,0$	$5,2 \pm 0,2$	0,03
Hemoglobina (g/dl)	12 – 15	$14,2 \pm 0,9$	$14,6 \pm 1,1$	0,07
Hematocrito (%)	36 – 46	$40,6 \pm 2,0$	$42,2 \pm 3,6$	0,03
VCM (fL)	81 – 100	$80,9 \pm 4,4$	$80,6 \pm 4,8$	0,72
HCM (pg)	27 – 32	$28,2 \pm 2,1$	$27,9 \pm 1,3$	0,30
CHCM (g/dl)	30,5 – 35,5	$34,9 \pm 1,6$	$34,7 \pm 1,04$	0,74
Plaquetas ($\times 10^3$ /UL)	150 – 410	$282,8 \pm 73,9$	$271,4 \pm 67,0$	0,50

Tabla 8. Parámetros bioquímicos y metabólicos (media \pm desviación típica) en el momento de la evaluación y tras 12 meses de tratamiento antipsicótico en el total de la muestra de niños y adolescentes (n=17).

	Valores de referencia	Evaluación basal	Evaluación 12 meses	p
Glucemia (mg/dl)	70 – 110	86,8 \pm 8,6	92,3 \pm 7,7	0,02*
Colesterol total (mg/dl)	110 – 200	163,2 \pm 26,7	166,2 \pm 28,7	0,58
Colesterol HDL (mg/dl)	40 – 60	61,6 \pm 9,9	60,3 \pm 13,7	0,66
Colesterol LDL (mg/dl)	70 – 150	89,9 \pm 23,3	92,4 \pm 20,8	0,86
Triglicéridos (mg/dl)	50 – 200	64,7 \pm 19,8	73,8 \pm 23,9	0,19
Creatinina (mg/dl)	0,5 – 0,9	0,63 \pm 0,1	0,65 \pm 0,1	0,32
Urea (mg/dl)	10 – 50	23,5 \pm 6,8	27,2 \pm 4,9	0,03
Ácido Úrico (mg/dl)	2,5 – 5,7	4,1 \pm 1,3	4,6 \pm 1,1	0,005
G.O.T (AST) (U/L)	1 – 32	21,6 \pm 5,6	23,7 \pm 7,7	0,08
G.P.T (ALT) (U/L)	1 – 33	20,1 \pm 9,7	18,3 \pm 6,4	0,38
G.G.T (U/L)	5 – 40	13,0 \pm 7,1	16,4 \pm 16,4	0,08*
Proteínas totales (g/dl)	6,6 – 8,7	7,3 \pm 0,5	7,5 \pm 0,5	0,09
Calcio (mg/dl)	8,6 – 10,2	9,6 \pm 0,5	9,4 \pm 0,3	0,11
Fósforo (mg/dl)	2,7 – 4,5	4,7 \pm 0,6	4,3 \pm 0,7	0,008
Hierro (μ g/dl)	37 – 145	80,5 \pm 37,4	90,5 \pm 35,8	0,27
Sodio (mmol/L)	135 – 145	139,6 \pm 2,8	140,5 \pm 1,7	0,16*
Potasio (mmol/L)	3,5 – 5	4,5 \pm 0,3	4,6 \pm 0,4	0,47
Cloro (mmol/L)	90 – 110	102,6 \pm 5,1	104,3 \pm 3,3	0,11
CPK (U/L)	24 – 170	122,4 \pm 57,4	153,1 \pm 78,2	0,009
Transferrina (mg/dl)	200 – 360	286,4 \pm 39,7	302,8 \pm 32,05	0,23
Prealbúmina (mg/dl)	20 – 40	22,8 \pm 2,9	26,1 \pm 4,7	0,09
Albúmina (g/dl)	3,5 – 5,2	4,5 \pm 3,4	4,6 \pm 2,5	0,14
F. Reumatoide (U/ml)	1 – 14	7,5 \pm 3,6	7,5 \pm 3,0	0,76

* Variables que no siguieron una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov estadísticamente significativo) y a las que se les aplicó el test de Wilcoxon.

Tras 12 meses de tratamiento antipsicótico, se encontró un aumento significativo de la glucemia, de la urea, del ácido úrico y de la CPK; y una disminución significativa del fósforo (tabla 8). Ningún parámetro a los 12 meses de tratamiento antipsicótico sobrepasó los límites de referencia.

Finalmente, en cuanto a los parámetros hormonales (tabla 9), se encontró una disminución significativa en los niveles de leptina entre la evaluación basal y la evaluación tras 12 meses de tratamiento antipsicótico.

Tabla 9. Parámetros hormonales (media \pm desviación típica) en el momento de la evaluación y tras 12 meses de tratamiento antipsicótico en el total de la muestra de niños y adolescentes (n=17).

	Valores de referencia	Evaluación basal	Evaluación 12 meses	p
TSH (μ UI/ ml)	0,25 – 5	2,4 \pm 1,2	2,6 \pm 1,04	0,39
Prolactina (ng/ml)	3,0 – 25,3	8,8 \pm 5,8	8,9 \pm 7,1	0,95
Leptina (ng/ml)	3 – 18	9,7 \pm 19,9	8,3 \pm 7,1	0,009
Insulina (μ U/ml)	2,7 – 28,4	11,8 \pm 7,3	8,3 \pm 7,1	0,25*

* Variables que no siguieron una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov estadísticamente significativo) y a las que se les aplicó el test de Wilcoxon

4.2.3.2. Diferencias en las variaciones de los parámetros tras 12 meses de seguimiento según antipsicótico administrado

La variación promedia tras 12 meses de seguimiento para cada grupo de tratamiento antipsicótico se muestran en la tabla 10 para los parámetros del hemograma, en la tabla 11 para los parámetros bioquímicos y

metabólicos, y en la tabla 12 para los parámetros hormonales.

Como muestra la tabla 10, las variaciones de la hemoglobina fueron significativamente distintas entre los 4 grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con aripiprazol muestran un aumento mayor de hemoglobina, de hematíes, y de hematocrito tras 12 meses de tratamiento. De hecho, los pacientes tratados con aripiprazol en comparación con el resto, mostraron un incremento medio significativamente mayor de hemoglobina ($1,1 \pm 0,1$ g/dl vs. $0,1 \pm 0,4$ g/dl; $p < 0,001$) y de hematocrito ($3,7 \pm 3,2$ vs. $0,4 \pm 1,9$; $p = 0,01$) tras 12 meses de tratamiento.

Tabla 10. Incremento medio de parámetros del hemograma tras 12 meses de tratamiento antipsicótico (comparación según grupo de tratamiento, test de Kruskal-Wallis).

	Olanzapina	Risperidona	Aripiprazol	Quetiapina	p
Hematíes ($\times 10^6$ /UL)	$0,16 \pm 0,14$	$0,09 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,3$	0,1	0,38
Hemoglobina (g/dl)	$0,05 \pm 0,2$	$0,07 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	0,5	0,01
Hematocrito (%)	$0,3 \pm 3,2$	$0,4 \pm 2,0$	$3,7 \pm 3,2$	0,8	0,16
VCM (fL)	$2,05 \pm 3,6$	$-0,7 \pm 2,8$	$0,8 \pm 3,5$	-0,2	0,71
HCM (pg)	$-1,0 \pm 0,5$	$-0,4 \pm 0,7$	$0,01 \pm 1,6$	0,3	0,71
CHCM (g/dl)	$-0,2 \pm 2,05$	$-0,1 \pm 1,4$	$0,1 \pm 2,3$	0,5	0,96
Plaquetas ($\times 10^3$ /UL)	$0,25 \pm 2,05$	$-0,2 \pm 1,4$	$-0,2 \pm 2,2$	0,5	0,70

En cuanto a los parámetros bioquímicos y metabólicos, no se encontró ninguna diferencia significativa entre los 4 grupos de tratamiento (tabla 11). Sin embargo, se encontró una tendencia a la significación en las diferencias encontradas con respecto al potasio ($p = 0,08$).

Tabla 11. Incremento medio de parámetros bioquímicos y metabólicos tras 12 meses de tratamiento antipsicótico (comparación según grupo de tratamiento, test de Kruskal-Wallis).

	Olanzapina	Risperidona	Aripiprazol	Quetiapina	p
Glucemia (mg/dl)	9,0 ± 11,3	4,4 ± 4,9	5,0 ± 5,4	11,0	0,70
Colesterol total (mg/dl)	20,5 ± 26,1	-5,8 ± 18,1	8,3 ± 25,4	7	0,47
Colesterol HDL (mg/dl)	12,0 ± 5,6	13,3 ± 4,7	-8,8 ± 8,5	-1,0	0,18
Colesterol LDL (mg/dl)	23,5 ± 47,4	-1,8 ± 8,7	-4,3 ± 29,3	8,0	0,67
Triglicéridos (mg/dl)	-6,0 ± 7,1	1,7 ± 24,9	23,3 ± 34,7	14	0,42
Creatinina (mg/dl)	0,1 ± 0,1	0,002 ± 0,07	0,04 ± 0,1	-0,05	0,47
Urea (mg/dl)	3,5 ± 0,7	5,3 ± 6,5	2,5 ± 8,2	3,7	0,58
Ácido Úrico (mg/dl)	1,5 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,6	0,4	0,21
G.O.T (AST) (U/L)	-4,0 ± 5,6	2,2 ± 3,1	4,3 ± 5,1	-1,0	0,26
G.P.T (ALT) (U/L)	5,5 ± 4,9	-0,38 ± 5,4	-5,3 ± 10,8	-6,0	0,24
G.G.T (U/L)	-0,5 ± 3,5	2,5 ± 2,5	6,2 ± 17,2	2,0	0,44
Proteínas totales (g/dl)	0,05 ± 0,2	0,07 ± 0,4	0,3 ± 0,2	0,1	0,28
Calcio (mg/dl)	-0,6 ± 0,1	-0,3 ± 0,4	0,03 ± 0,4	0,5	0,11
Fósforo (mg/dl)	-0,3 ± 0,1	-0,2 ± 0,6	-0,6 ± 0,5	-0,5	0,37
Hierro (µg/dl)	50,0 ± 15,5	-7,2 ± 33,2	22,0 ± 37,1	-4	0,19
Sodio (mmol/L)	1,5 ± 0,7	1,9 ± 2,6	-0,6 ± 2,8	2,0	0,40
Potasio (mmol/L)	-0,2 ± 0,1	0,01 ± 0,4	0,4 ± 0,3	-0,6	0,08
Cloro (mmol/L)	4,0 ± 1,4	2,7 ± 5,2	0,3 ± 3,2	-1,0	0,54
CPK (U/L)	12,0 ± 100,4	44,6 ± 42,9	44,8 ± 52,6	-6,0	0,46
Transferrina (mg/dl)	-10,0 ± 11,3	6,7 ± 30,6	49,8 ± 78,6	-20,0	0,26
Prealbúmina (mg/dl)	3,6 ± 2,2	-0,6 ± 5,5	6,1 ± 5,4	6,5	0,26
Albúmina (g/dl)	300,0 ± 0,0	-14,3 ± 195,2	-898,9 ± 2248,3	-259,6	0,39
FNT α (pg/ml)	-14,9 ± 30,5	-51,5 ± 84,5	31,4 ± 124,7	-77,9	0,48
F. Reumatoide (U/ml)	-3,1 ± 1,7	0,3 ± 2,3	0,6 ± 2,7	-2,7	0,24

Al comparar los pacientes tratados con aripiprazol con el resto de pacientes, se encontró un incremento medio significativamente mayor de potasio ($0,4 \pm 0,3$ mmol/L *vs.* $-0,08 \pm 0,4$ mmol/L; $p=0,02$) y una disminución muy cercana a la significación de colesterol HDL ($-8,8 \pm 8,5$ mg/dl *vs.* $-2,8 \pm 12,1$ mg/dl; $p=0,056$) tras 12 meses de tratamiento.

Los pacientes tratados con olanzapina comparados con el resto de pacientes, mostraron un incremento medio significativamente mayor de ácido úrico ($1,5 \pm 0,7$ mg/dl *vs.* $0,4 \pm 0,5$ mg/dl; $p=0,01$).

Los pacientes tratados con risperidona comparados con el resto de pacientes, mostraron una disminución cercana a la significación de hierro ($-7,2 \pm 33,1$ µg/dl *vs.* $25,3 \pm 34,0$ µg/dl; $p=0,06$).

Finalmente, en cuanto a los parámetros hormonales (tabla 12), se encontraron diferencias significativas en la variación observada de los niveles de TSH y cercanas a la significación en los niveles de prolactina tras los 12 meses de seguimiento. En ambos casos, el mayor incremento de los niveles fue observado entre los pacientes tratados con risperidona que, comparados con el resto de pacientes, mostraron un incremento medio significativamente mayor de TSH ($0,7 \pm 0,5$ µUI/ml *vs.* $-0,3 \pm 0,8$ µUI/ml; $p=0,01$) y de prolactina ($5,5 \pm 7,3$ ng/ml *vs.* $-6,8 \pm 4,4$ ng/ml; $p=0,004$) tras 12 meses de tratamiento.

Tabla 12. Incremento medio de parámetros hormonales tras 12 meses de tratamiento antipsicótico (comparación según grupo de tratamiento, test de Kruskal-Wallis).

	Olanzapina	Risperidona	Aripiprazol	Quetiapina	P
TSH (μ UI/ ml)	-1,4 \pm 0,06	0,72 \pm 0,5	0,16 \pm 0,2	0,02	0,04
Prolactina (ng/ml)	-5,4 \pm 0,0	5,6 \pm 7,3	-7,9 \pm 5,3	-4,1	0,07
Leptina (ng/ml)	3,6 \pm 4,2	7,9 \pm 5,1	2,6 \pm 3,2	-1,1	0,11
Insulina (μ U/ml)	-2,9 \pm 0,07	1,9 \pm 5,0	0,2 \pm 2,5	1,9	0,21

Además, estos pacientes tratados con risperidona, comparados con el resto de pacientes, mostraron un incremento de leptina muy cercano a la significación ($p=0,055$).

4.2.4. Variaciones en el BEDS

Tras 6 meses de tratamiento antipsicótico la puntuación total en el índice BEDS aumentó en más de 2 puntos (pasó de $8,5 \pm 4,7$ en la evaluación basal a $10,5 \pm 8,3$ a los 6 meses). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Al comparar por grupos de tratamiento, se observó un aumento en la puntuación del índice BEDS en todos los pacientes, excepto en la paciente tratada con quetiapina, en la que hubo una disminución.

Tras 12 meses de tratamiento antipsicótico la puntuación total en el índice BEDS fue similar a la de la evaluación basal ($8,3 \pm 6,4$ y $8,5 \pm 4,7$ respectivamente). Al comparar por grupos de tratamiento, se observó una disminución en la puntuación del índice BEDS en todos los pacientes,

excepto en los pacientes tratados con aripiprazol. El variación promedio en el índice BEDS desde la evaluación basal hasta los 12 meses fue de $-1,5 \pm 0,7$ entre los tratados con olanzapina; de $-0,5 \pm 3,3$ entre los tratados con risperidona; de $1,5 \pm 3,3$ entre los pacientes tratados con aripiprazol y de $-6,0$ en la paciente tratada con quetiapina. Por tanto, los pacientes tratados con aripiprazol fueron los únicos que incrementaron la puntuación del índice BEDS tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento.

5. DISCUSIÓN

La literatura acerca del incremento de peso y de índice de masa corporal (IMC) asociado al tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes muestra que los antipsicóticos de segunda generación, en comparación con los de primera generación, parecen asociarse a una mayor ganancia de peso y de aumento de IMC. Dentro de los antipsicóticos de segunda generación, la olanzapina parece causar el mayor aumento de peso y de IMC, mientras que la ziprasidona parece causar el menor. No parece claro que haya una relación dosis-respuesta entre la dosis de antipsicóticos administrada y el grado de aumento de peso.

El aumento de IMC inducido por antipsicóticos no parece verse influido por estar o no en tratamiento simultáneo con otros fármacos psicotrópicos. Los niños y adolescentes parecen tener mayor riesgo que los adultos en desarrollar aumento de peso inducido por los antipsicóticos, y cuanto más joven es el niño, mayor es este riesgo.

Los factores genéticos o ambientales relacionados con el aumento de peso inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes son en su mayoría desconocidos. Ciertos factores genéticos asociados con la ganancia de peso inducida por antipsicóticos pueden estar relacionados con los receptores de serotonina y hormonas como la leptina, adiponectina, o la melanocortina.

5.1. Limitaciones metodológicas frecuentes

Numerosos estudios sobre el aumento de peso o de IMC inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes presentan diversas limitaciones metodológicas.

No medir el IMC estandarizado con el sexo y la edad

Una limitación metodológica extendida en muchos estudios es el no medir el IMC estandarizado con el sexo y la edad (zIMC), que es la medida más adecuada para evaluar a largo plazo el aumento de peso inducido por fármacos en comparación con los cambios en el desarrollo. Aunque el uso de esta metodología es crucial en los estudios a medio y largo plazo para evaluar el aumento de peso inducido por antipsicóticos, especialmente los antipsicóticos de segunda generación, pocos estudios la utilizan.

No tomar en cuenta el IMC antes del tratamiento antipsicótico

Otra limitación frecuente en muchos estudios es que no se toma en cuenta el IMC antes del tratamiento antipsicótico. El IMC previo al tratamiento puede predecir el futuro aumento de peso inducido por antipsicóticos. Por lo tanto, los estudios sobre el aumento de peso inducidos por antipsicóticos deberían incluir en sus análisis el IMC pre-tratamiento, especialmente cuando se comparan aumento del IMC después del tratamiento con diferentes fármacos antipsicóticos.

Sesgo por indicación de tratamiento

En relación con lo que se acaba de comentar, otra posible limitación al evaluar el aumento de peso inducido por antipsicóticos en los estudios observacionales es el “sesgo por indicación de tratamiento”, es decir que los clínicos podrían ser propensos a prescribir un determinado antipsicótico de acuerdo con su impresión clínica inicial sobre el peso del paciente. Los médicos pueden tener diferentes razones a la hora de prescribir un fármaco antipsicótico específico, y una razón importante puede ser el potencial aumento de peso asociado con cada fármaco. Este tipo de indicación podría actuar como factor de confusión (Martínez-Ortega *et al.*, 2011). Este es el caso de un estudio prospectivo (Edlinger *et al.*, 2009) que investigó los factores que influían en la elección por parte de los médicos del fármaco antipsicótico en el tratamiento de adultos con esquizofrenia. Estos autores encontraron que los pacientes con amisulpride tenían un IMC previo significativamente superior al de los pacientes con olanzapina.

Heterogeneidad de diagnósticos psiquiátricos

La heterogeneidad de los diagnósticos es muy frecuente en los estudios sobre el aumento de peso inducido por antipsicóticos, incluyendo el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, la conducta disruptiva, el síndrome de Tourette, trastornos psicóticos, ansiedad o trastornos afectivos (ver tablas 3, 4 y 5). No sólo el tratamiento antipsicótico sino la enfermedad mental en sí

puede conducir a la ganancia excesiva de peso entre los pacientes psiquiátricos, ya que estos individuos son más propensos al sedentarismo y a tener un patrón dietético más pobre que la población general, como se ha demostrado en adultos (Brown *et al.*, 1999; Gurpegui *et al.*, 2012). La ganancia de peso inducida por el tratamiento antipsicótico puede presentar particularidades dentro de una categoría diagnóstica específica. Una revisión de la literatura (De Hert *et al.*, 2011) mostró que el aumento de peso asociado al tratamiento antipsicótico parece ser más frecuente en los pacientes con trastorno autista que también eran más jóvenes y probablemente menos expuestos previamente a los antipsicóticos. Sin embargo, en un estudio longitudinal prospectivo de 3 meses que incluyó 90 niños y adolescentes tratados con ASG (Moreno *et al.*, 2010), el aumento de peso y zIMC fue significativamente mayor en los pacientes con trastorno bipolar, otros trastornos psicóticos u otros trastornos no psicóticos, pero las diferencias entre los grupos diagnósticos no alcanzó significación estadística. Dentro de los pacientes con esquizofrenia, la psicopatología (por ejemplo, delirios de intoxicación alimentaria), la comorbilidad con síndrome metabólico o con trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, así como un estilo de vida poco saludable puede influir en el aumento del IMC entre los niños y adolescentes que toman antipsicóticos.

Breve período de seguimiento

Un breve período de seguimiento del tratamiento es una

característica de la mayoría de los estudios sobre el aumento de peso entre los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos. Varios estudios a largo plazo muestran que el efecto sobre la ganancia de peso se reduce con el tiempo, como lo demuestra un estudio de casos y controles entre jóvenes con síndrome de Tourette que comparan los efectos en zIMC entre los pacientes tratados con pimozide o risperidona y los que no tomaban medicación antipsicótica, en particular, las diferencias observadas después de un año desaparecieron en el segundo y tercer año de seguimiento (Degrauw *et al.*, 2009). Sin embargo, otros estudios muestran un aumento acumulativo en el peso o en el zIMC a lo largo del tiempo (Turgay *et al.*, 2002; Findling *et al.*, 2010b). Aunque estudios a largo plazo pueden dar una mejor perspectiva, una proporción significativa de los pacientes pueden interrumpir su participación en el estudio debido a la ganancia de peso, produciéndose un sesgo de selección que puede poner en peligro la validez de los análisis en estudios con períodos de seguimiento más largos.

Pequeño tamaño muestral

Por último, la mayoría de los estudios incluyen un número pequeño de sujetos (ver tablas 3, 4 y 5) que podría llevar a resultados no significativos, sobre todo debido a un error de tipo 2.

5.2. Estudio Longitudinal

5.2.1. Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de este estudio destacan el diseño longitudinal con un período de seguimiento de 12 meses; la inclusión de pacientes naïve para medicación antipsicótica; y la determinación rigurosa de numerosos parámetros del hemograma, bioquímicos, metabólicos y hormonales evaluados.

Las principales limitaciones son el diseño no randomizado; y el pequeño tamaño muestral que apenas permite realizar análisis estadísticos multivariantes y que puede hacer que algunos de nuestros resultados no aparezcan como significativos, cuando en realidad sí lo son.

5.2.2. Sesgo por indicación de tratamiento

En nuestra muestra, los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina tenían un zIMC inicial significativamente más bajos que los tratados con risperidona o aripiprazol. A los 6 meses de tratamiento antipsicótico el incremento de IMC estandarizado con el sexo y la edad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con olanzapina comparados con el resto de pacientes. Sin embargo, esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa tras ajustar por posibles factores de confusión tales como el sexo, la edad, el zIMC basal y la interacción entre

el zIMC basal y el tratamiento con olanzapina. Además, entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina redujeron su zIMC, mientras que aquellos tratados con aripiprazol o con risperidona continuaron aumentándolo, de forma que el incremento de zIMC entre los 6 y los 12 meses fue significativamente mayor en los pacientes tratados con aripiprazol que en aquellos tratados con olanzapina o quetiapina.

Las diferencias de zIMC basal con las que se parten en nuestra muestra pueden ser expresión del denominado sesgo por indicación del tratamiento por el que los clínicos pueden tender a prescribir determinado antipsicótico de acuerdo con su impresión inicial del índice de masa corporal del paciente. Es decir, el clínico, “por defecto”, tiende a prescribir olanzapina o quetiapina a los pacientes que de *visu* presentan un menor IMC y risperidona o aripiprazol a los pacientes que presentan un IMC mayor.

Los pacientes tratados con olanzapina en nuestra muestra aparentemente mostraron un mayor incremento en su zIMC en comparación con los de risperidona o aripiprazol en los 6 primeros meses. Sin embargo, el sesgo por indicación de tratamiento ha podido ejercer cierta influencia y así, los pacientes en tratamiento con olanzapina podrían haber aumentado de peso con más facilidad ya que partían de un zIMC basal más bajo.

El sesgo por indicación de tratamiento es frecuente en estudios observacionales que evalúan los efectos de los fármacos (Green y Byar, 1984) y debe ser considerado sobre todo en los estudios que evalúan los efectos de los antipsicóticos. Este sesgo puede ser trascendental a la hora de evaluar el efecto de los antipsicóticos en niños y adolescentes, y puede llevar a una sobre-estimación de la eficacia o de los efectos secundarios de un determinado antipsicótico. La mayoría de los estudios sobre el aumento de peso entre los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos son observacionales e implican un corto período de tratamiento (Fleischhaker *et al.*, 2008). La randomización y un período de seguimiento más largo es una forma efectiva de evitar este sesgo y de llegar a resultados más acordes con la realidad.

5.2.3. Incremento de IMC y de perímetro de la cintura

En nuestra muestra se observa un incremento significativo del IMC y en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos desde la evaluación basal hasta completar el periodo de 12 meses. Estos resultados concuerdan con la literatura revisada tanto en población adulta (Allison *et al.*, 1999) como infantil (Correll *et al.*, 2009; Fraguas *et al.*, 2011, De Hert *et al.*, 2011, Cohen *et al.*, 2012; Martínez-Ortega *et al.*, 2013).

En nuestra muestra, encontramos que hasta los 6 meses de tratamiento antipsicótico, el mayor aumento de zIMC se da entre pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, partir de los 6 meses de seguimiento

se produce un descenso del IMC entre pacientes tratados con olanzapina o quetiapina; y un aumento de dichos parámetros entre los tratados con risperidona o aripiprazol. Por tanto, a partir de los 6 meses, el tratamiento con olanzapina ó quetiapina parece tener menos repercusión sobre el IMC que el tratamiento con risperidona ó aripiprazol.

En un meta-análisis que incluyó 24 ensayos de 3048 pacientes pediátricos (De Hert *et al.*, 2011) la olanzapina se asoció con la mayor ganancia de peso (3,45), seguido por risperidona (1,76 kg), quetiapina (1,43 kg), aripiprazol (0,79 kg) y ziprasidona (-0,04 kg). Sin embargo, como se muestra en una revisión recientemente publicada (Martínez-Ortega *et al.*, 2013), la mayoría de los estudios sobre el incremento de peso asociado al tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes incluyen cortos períodos de tratamiento o seguimiento, de tal manera que los datos de este meta-análisis probablemente se podrán aplicar sobre todo a los primeros meses de tratamiento antipsicótico. En esta misma línea, un estudio longitudinal no randomizado que incluyó una amplia muestra de niños y adolescentes en tratamiento con ASG (n=205) mostró un aumento de peso de 8,5 kg entre los pacientes tratados con olanzapina, de 6,1 kg entre los pacientes tratados con quetiapina, de 5,3 kg entre los tratados con risperidona y de 4,4 kg entre aquellos que tomaban aripiprazol; en comparación con una ganancia de peso de 0,2 kg en el grupo control (Correll *et al.*, 2009). Sin embargo, la media de duración de tratamiento antipsicótico fue de 10,8 semanas.

Por tanto, estos datos corroboran que (al menos tras las primeras semanas de tratamiento), la olanzapina parece producir un aumento de peso de forma más acelerada que otros antipsicóticos como la risperidona o el aripiprazol. La olanzapina parece ser el ASG que causa más frecuente e intensamente aumento de peso (Ratzoni *et al.*, 2002; Fleischhaker *et al.*, 2008; Castro-Fornieles *et al.*, 2008; Fraguas *et al.*, 2008; Sikich *et al.*, 2008; Arango *et al.*, 2009; Correll *et al.*, 2009; De Hert *et al.*, 2011); y este efecto parece ser mayor en población infantil que en adulta (Fremaux *et al.*, 2007; Fleischhaker *et al.*, 2008; Kryzhanovskaya *et al.*, 2012).

En nuestra muestra encontramos que entre los 6 y los 12 meses de tratamiento, los pacientes tratados con risperidona y sobre todo con aripiprazol, presentan un incremento significativamente mayor de zIMC. Como ya se ha comentado, el IMC basal puede influir en el desarrollo del aumento de peso inducido por antipsicóticos, especialmente en tratamientos a largo plazo. El IMC basal parece correlacionar con la futura ganancia de peso (Ratzoni *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2004; Calarge *et al.*, 2009a) y un bajo IMC basal predice una mayor velocidad del aumento total del IMC en individuos vulnerables (Gebhardt *et al.*, 2009). En nuestro estudio, el bajo zIMC basal entre pacientes tratados con olanzapina y el alto zIMC basal entre los tratados con risperidona o aripiprazol ha podido influir en la velocidad con la que aumentan el peso, al menos en los primeros meses.

Por otro lado, aunque el aripiprazol se ha asociado con modestos aumentos de peso significativo en estudios naturalísticos (Findling *et al.*,

2011), estudios experimentales no aleatorizados (Biederman *et al.*, 2007b; Cui *et al.*, 2010; Marcus *et al.*, 2011) y estudios controlados doble ciego (Findling 2008; Owen *et al.*, 2009; Robb *et al.*, 2011), el tiempo de tratamiento o de seguimiento en estos estudios fue desde 6 semanas (Findling 2008) a 16 semanas (Findling *et al.*, 2011). Por tanto, no existen estudios sobre el incremento de peso o de IMC asociado al tratamiento con aripiprazol a largo plazo. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el incremento de zIMC en niños y adolescentes tratados con aripiprazol y seguidos durante 12 meses, y observamos que el zIMC entre pacientes tratados con aripiprazol continúa aumentando más allá de los 6 meses de tratamiento y de forma más intensa que entre pacientes tratados con olanzapina.

En cuanto al incremento del perímetro de cintura, en el total de la muestra encontramos un incremento significativo desde la evaluación basal hasta los 12 meses. El incremento del perímetro de cintura tras 12 meses de tratamiento fue mayor entre los pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, al igual que con el zIMC, el perímetro de cintura en el momento de inclusión en el estudio fue significativamente menor en pacientes a los que se les prescribió olanzapina o quetiapina que a aquellos a los que se les prescribió risperidona o aripiprazol; y entre los 6 y los 12 meses, el incremento medio de perímetro de cintura fue significativamente mayor en pacientes tratados con risperidona o aripiprazol que en pacientes tratados con olanzapina o quetiapina.

Dada la similitud de resultados encontrados entre el zIMC y el perímetro de cintura, en nuestra opinión, las interpretaciones aportadas acerca de las variaciones encontradas para el aumento de zIMC son aplicables a las encontradas para el perímetro de cintura. En la investigación realizada por Correll *et al.* (2009) se observa que el incremento del perímetro de cintura (cm) fue de 8,5 en pacientes tratados con olanzapina; de 6,06 en pacientes tratados con quetiapina; de 5,3 en los tratados con risperidona; de 4,4 en aquellos en tratamiento con aripirazol; y de 0,19 en el grupo control. Por tanto, el mayor incremento del perímetro de cintura se asocia a la olanzapina y el menor con el aripirazol. Sin embargo, como muestra Correll *et al.* (2009), el perímetro de cintura basal fue de 80,7 cm en los pacientes que fueron tratados con aripirazol y de 75,5 cm en aquellos tratados con olanzapina. Por tanto, una vez más, las diferencias en la evaluación basal pudieron influir en los incrementos observados tras el tiempo de seguimiento.

El perímetro de cintura permite estimar de forma indirecta el grado de adiposidad visceral y, por ende, de síndrome metabólico y de riesgo cardiovascular (Correll *et al.*, 2009), por lo que es una medida que debería incluirse en las estrategias de prevención en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos.

5.2.4. Variaciones de parámetros del hemograma, bioquímicos, metabólicos y hormonales

Niños y adolescentes tras 12 meses en tratamiento con olanzapina,

risperidona, aripiprazol o quetiapina mostraron un incremento significativo del hematocrito, del número de hemáties; y de los niveles de glucosa, urea, ácido úrico y CPK; así como una disminución significativa de los niveles de fósforo y de leptina. Al comparar entre grupos de tratamiento se observó que en comparación con el resto de pacientes: 1) los **pacientes tratados con aripiprazol** mostraron un incremento significativamente mayor de hemoglobina, hematocrito y potasio; y una disminución cercana a la significación de colesterol HDL tras 12 meses de tratamiento; 2) los **pacientes tratados con risperidona** mostraron un incremento significativamente mayor de TSH y de prolactina; un incremento muy cercano a la significación de leptina tras 12 meses de tratamiento; y una disminución cercana a la significación de hierro; y 3) los **pacientes tratados con olanzapina** mostraron un incremento medio significativamente mayor de ácido úrico; el mayor incremento de colesterol total (sin alcanzar la significación); y el mayor incremento junto con la quetiapina de los niveles de glucemia.

Variaciones en pacientes tratados con aripiprazol

En nuestra muestra hemos encontrado un incremento promedio de los niveles de potasio en sangre de 0,4, significativamente superior a las variaciones de potasio encontradas con el resto de antipsicóticos (que prácticamente fueron iguales a las mediciones basales). Este incremento de potasio asociado al tratamiento con aripiprazol no ha sido descrito previamente en la literatura, pero podría contribuir al riesgo demostrado

que tiene el aripiprazol de producir alteraciones cardiovasculares. Además, el aumento significativo de hemoglobina y hematocrito que hemos encontrado en nuestros pacientes tratados con aripiprazol (que tampoco han sido descritas previamente) también incrementarían el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes ancianos. De hecho, tal como indica la ficha técnica de Abilify® (que es la única marca comercial de aripiprazol), durante la post-comercialización se han notificado reacciones adversas cardiovasculares tales como prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada y paro cardíaco.

Variaciones en pacientes tratados con risperidona

Los pacientes tratados con risperidona, en comparación con el resto de pacientes, mostraron un incremento significativamente mayor de TSH y de prolactina; y un incremento muy cercano a la significación de leptina.

Los escasos estudios que han evaluado la asociación entre la risperidona y las hormonas tiroideas no encuentran variaciones en las hormonas tiroideas tras tratamiento con risperidona (Kearns *et al.*, 2000; Kelly y Conley, 2005). Kelly y Conley (2005) compararon las variaciones en los niveles de hormonas tiroideas en una muestra de adultos con esquizofrenia tratados con risperidona, queitapina o flufenazina, y sólo encontraron una disminución de la T4 en pacientes tratados con queitapina.

La capacidad de la risperidona para inducir aumento de los niveles de prolactina es bien conocida y sigue un efecto dosis-dependiente. Kearns *et al.* (2000) encontraron que pacientes en tratamiento con risperidona presentaron concentraciones de prolactina significativamente más altas comparados con pacientes tratados con clozapina; y entre los hombres también comparados con pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos. Estos autores mostraron también que entre los pacientes tratados con risperidona, los niveles de prolactina fueron inversamente dependientes de la edad (Kearns *et al.*, 2000). Este aumento de las concentraciones plasmáticas de prolactina puede expresarse clínicamente con galactorrea, ginecomastia, alteraciones del ciclo menstrual y amenorreas, lo cual puede afectar considerablemente a la calidad de vida de los pacientes, especialmente de la población adolescente.

En cuanto al incremento de leptina, como se ha nombrado en la sección de resultados, determinados polimorfismos en la región promotora del gen de la leptina se han asociado con un menor aumento de peso inducido por risperidona (Calarge *et al.*, 2009b), lo que sugiere diferencias genéticas en la sensibilidad del tejido a la leptina. Los altos niveles de leptina que hemos encontrado en nuestros pacientes tratados con risperidona podrían ser un reflejo de la desensibilización de los receptores de leptina de modo que la respuesta de los adipocitos no “es escuchada” por el centro de la saciedad, tal y como han sugerido Martin *et al.* (2004).

Por otro lado, en nuestra muestra, observamos una disminución cercana a la significación de hierro tras 12 meses de tratamiento con

risperidona. En un reciente estudio que evaluó a 115 niños y adolescentes tratados a largo plazo con risperidona (Calarge y Ziegler, 2013), se observó que el 45% y el 15% de los sujetos presentaban depleción y déficit de hierro respectivamente. Estos autores encontraron además una asociación inversa entre los niveles de hierro y las concentraciones de prolactina, concluyendo que el déficit de hierro puede acentuar la elevación de prolactina inducida por la risperidona.

Variaciones en pacientes tratados con olanzapina

En nuestra muestra hemos encontrado un aumento significativo de ácido úrico entre los pacientes tratados con olanzapina. Al igual que nosotros, un ensayo randomizado controlado con placebo de 3 semanas de duración (Tohen et al., 2007), encontró que los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con los que recibieron placebo, presentaron un incremento significativo del ácido úrico. Poco se sabe sobre la fisiopatología subyacente, pero podría estar en relación con la excitación y deshidratación que pueden darse en episodios agudos o de agitación tal como propuso Nagamine (2010) que encontró un aumento significativo de ácido úrico durante la fase aguda (episodios que cursaban con agitación) entre adultos con esquizofrenia.

Por otro lado, al final del seguimiento de nuestra muestra, encontramos que los pacientes tratados con olanzapina, en comparación con el resto de pacientes, experimentan el mayor incremento de

colesterolemia total. Diversos estudios muestran que la olanzapina, junto con la clozapina, es el antipsicótico que mayor incremento producen tanto en los niveles de colesterolemia (Clark, 2004; Koro *et al.*, 2002), como en el peso (Fraizer *et al.*, 1994; Dittman *et al.*, 2008; Fleischhaker *et al.*, 2008; Fraguas *et al.*, 2011), el IMC y el perímetro de cintura (Correll *et al.*, 2009). Los niveles altos de colesterol en niños y adolescentes puede predisponer al desarrollo de lesiones arterioescleróticas con el consecuente riesgo cardiovascular. Se hace necesario, por tanto, un estricto control de los niveles de colesterol entre los pacientes tratados con olanzapina.

En cuanto a los niveles de glucemia, en nuestra muestra encontramos que los pacientes que experimentan el mayor aumento de glucemia son aquellos tratados con quetiapina y olanzapina. Estudios previos suelen asociar un mayor aumento de glucemia a tratamientos con olanzapina o clozapina (Clark *et al.*, 2004; Henderson *et al.*, 2005) mientras que la quetiapina, junto a la risperidona, ocuparían un lugar intermedio en cuanto al incremento en la glucemia (Amboage y Díaz, 2008).

5.2.5. Cambios en la puntuación del índice BEDS según grupo de tratamiento

En cuanto a la conducta alimentaria, hemos observado un incremento en el índice BEDS en los primeros 6 meses de la evaluación (salvo en el caso de la quetiapina), lo cual está en consonancia con aquellos que han planteado que el tratamiento con antipsicóticos atípicos puede producir cambios en la sensación de saciedad (Leadbetter *et al.* 1992) y/o un

incremento general del apetito y del deseo de carbohidratos (Klimke y Klieser, 1995). Sin embargo, en contra de lo esperado, en la evaluación a los 12 meses, encontramos una disminución en la puntuación total del índice BEDS en todos los pacientes salvo en los tratados con aripiprazol. Como hipótesis explicativas del aumento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos atípicos Leadbetter y colaboradores postulan que podría deberse a alteraciones en la sensación de saciedad (Leadbetter *et al.* 1992) y Klimke y Klieser (1995) lo relacionan con un aumento general del apetito y deseo de carbohidratos. Según esta teoría, los antipsicóticos que se asocien a un mayor aumento en la puntuación del índice BEDS irían asociados a una mayor ganancia de peso.

5.3. Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación

Pacientes psiquiátricos jóvenes en tratamiento con antipsicóticos constituyen una población de alto riesgo de desarrollar ganancia de peso y trastornos metabólicos que pueden aumentar la morbilidad y mortalidad de esta población. Además, la obesidad se asocia con peor pronóstico en algunos trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar (Jolin *et al.*, 2007).

Los clínicos deben tomar las precauciones adecuadas y proporcionar a los padres y tutores información nutricional de forma proactiva (Armenteros y Davies, 2006). Los médicos, antes de comenzar el tratamiento antipsicótico deben realizar una evaluación cuidadosa del

paciente y asesorar adecuadamente al paciente y a sus padres o tutores acerca de la dieta y el estilo de vida. Después, a lo largo del tratamiento se debe monitorizar la altura, el peso y el IMC estandarizado con el sexo y la edad, así como otros parámetros que puedan actuar como factores de riesgo cardiovascular (Correll *et al.*, 2006), lo cual mejorará la eficacia global del tratamiento (Correll, 2011).

Una buena colaboración entre psiquiatras infantiles, médicos generales y pediatras es esencial para maximizar los resultados generales y reducir la probabilidad de morbilidad y mortalidad cardiovascular prematura (De Hert *et al.*, 2011).

Las estrategias para reducir el aumento de peso y de IMC asociado al tratamiento con antipsicóticos incluyen intervenciones farmacológicas tales como cambiar a otro antipsicótico, bajar la dosis, introducir metformina o topiramato; y no farmacológicas centradas en la educación y motivación en hábitos nutricionales y actividad física, así como técnicas de psicoterapia cognitivo-conductual.

Los futuros estudios deben incluir seguimiento a largo plazo, ensayos doble ciego aleatorios y datos comparables de más de dos antipsicóticos atípicos para establecer los efectos reales de cada antipsicótico atípico en el aumento de la zIMC. El diseño de estudios debe incluir el análisis de zIMC, y no sólo el IMC, así como el ajuste de línea de base zIMC. Además, futuras investigaciones pueden centrarse en varios objetivos, tales

como: 1) incluir y comparar el aumento de peso inducido por antipsicóticos a través de diferentes diagnósticos psiquiátricos con el fin de definir los grupos de pacientes con mayor riesgo; 2) comparar, utilizando muestras de gran tamaño, antipsicóticos de segunda generación que aparentemente causan menos aumento de peso, tales como la ziprasidona, con los que aparentemente causan más aumento de peso como la olanzapina, en ensayos aleatorizados y estudios a largo plazo; 3) evaluar el efecto de dosis-respuesta entre la dosis de antipsicóticos y el grado de aumento índice de masa corporal; y 4) determinar los factores genéticos y ambientales que pueden subyacer en la asociación entre un antipsicótico específico y el aumento de índice de masa corporal.

El aumento de peso inducido por antipsicóticos puede ser una cuestión compleja en la que numerosas variables genéticas, clínicas, socio-demográficas o ambientales podrían intervenir. Estudios para determinar y controlar estos posibles factores de confusión son necesarios a fin de elaborar programas específicos de prevención.

6. CONCLUSIONES

Primera. La literatura acerca del incremento de peso y de índice de masa corporal asociado al tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes muestra que: *primero*, los niños y adolescentes parecen tener un mayor riesgo que los adultos, y cuanto más joven es el niño, mayor es el riesgo; *segundo*, los antipsicóticos de segunda generación, en comparación con los de primera generación, parecen asociarse a un mayor aumento de peso y de índice de masa corporal; *tercero*, dentro de los antipsicóticos de segunda generación, la olanzapina parece causar el mayor aumento de peso y de índice de masa corporal, mientras que la ziprasidona parece causar el menor; *cuarto*, el aumento de índice de masa corporal inducido por antipsicóticos no parece verse influido por estar o no en tratamiento simultáneo con otros fármacos psicotrópicos; y *quinto*, ciertos factores genéticos relacionados con los receptores de serotonina y hormonas como la leptina, adiponectina, o la melanocortina podrían estar involucrados en la asociación entre aumento de peso y consumo de antipsicóticos

Segunda. Numerosos estudios sobre el aumento de peso o de índice de masa corporal inducido por antipsicóticos en niños y adolescentes presentan diversas limitaciones metodológicas tales como no medir el índice de masa corporal estandarizado con el sexo y la edad; pequeños tamaños muestrales, corto período de seguimiento, gran heterogeneidad de diagnósticos psiquiátricos y no tener en cuenta el índice de masa corporal

basal lo que puede asociarse al sesgo por indicación de tratamiento. Estas limitaciones deberían ser evitadas en futuras investigaciones.

Tercera. En nuestro estudio longitudinal de niños y adolescentes naïve para antipsicóticos, la proporción de abandono del tratamiento antipsicótico fue del 43%, principalmente debido a la percepción de falta de eficacia o a la presencia de efectos secundarios entre los que destaca el aumento de peso.

Cuarta. El índice de masa corporal estandarizado con el sexo y la edad basal fue significativamente más bajo en los pacientes en tratamiento con olanzapina o quetiapina que en los tratados con aripirazol o con risperidona. Los clínicos pueden tender a prescribir determinado antipsicótico de acuerdo con su impresión inicial del índice de masa corporal del paciente, lo cual constituye el denominado sesgo por indicación de tratamiento que se puede evitar mediante la randomización.

Quinta. Tras 12 meses de tratamiento antipsicótico, niños y adolescentes presentan un incremento significativo de índice de masa corporal estandarizado con el sexo y la edad, así como del perímetro de cintura.

Sexta. A los 6 meses de tratamiento antipsicótico el incremento de índice de masa corporal estandarizado con el sexo y la edad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con olanzapina comparados con el resto de pacientes. Sin embargo, esta diferencia dejó de ser estadísticamente

significativa tras ajustar por posibles factores de confusión tales como sexo, edad e índice de masa corporal basal. Entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, los pacientes tratados con olanzapina o quetiapina redujeron su índice de masa corporal, mientras que aquellos tratados con aripiprazol o con risperidona continuaron aumentándolo, de forma que el incremento de índice de masa corporal entre los 6 y los 12 meses fue significativamente mayor en los pacientes tratados con aripiprazol que en aquellos tratados con olanzapina o quetiapina.

Séptima. Niños y adolescentes tras 12 meses en tratamiento con olanzapina, risperidona, aripiprazol o quetiapina mostraron un incremento significativo del hematocrito, del número de hematíes; y de los niveles de glucosa, urea, ácido úrico y CPK; así como una disminución significativa de los niveles de fósforo y de leptina. Al comparar entre grupos de tratamiento se observó un incremento significativamente mayor de hemoglobina, hematocrito y potasio entre los pacientes tratados con aripiprazol; de TSH y de prolactina entre los tratados con risperidona; y de ácido úrico entre aquellos tratados con olanzapina.

Octava. Dado el riesgo que conlleva el empleo de fármacos antipsicóticos atípicos en la población infantil, sobre todo por la inducción de factores de riesgo cardiovascular, se hace necesario realizar frecuentes monitorizaciones para prevenir futuras complicaciones; así como establecer intervenciones farmacológicas tales como cambiar a otro antipsicótico, bajar la dosis, introducir metformina o topiramato; y no farmacológicas

centradas en la educación y motivación en hábitos nutricionales y actividad física, así como técnicas de psicoterapia cognitivo-conductual.

Novena. Futuras investigaciones pueden centrarse en varios objetivos, tales como: *primero*, incluir y comparar el aumento de peso inducido por antipsicóticos a través de diferentes diagnósticos psiquiátricos con el fin de definir los grupos de pacientes con mayor riesgo; *segundo*, comparar, utilizando muestras de gran tamaño, antipsicóticos de segunda generación que aparentemente causan menos aumento de peso, tales como la ziprasidona, con los que aparentemente causan más aumento de peso como la olanzapina, en ensayos aleatorizados y estudios a largo plazo; *tercero*, evaluar el efecto de dosis-respuesta entre la dosis de antipsicóticos y el grado de aumento índice de masa corporal; y *cuarto*, determinar los factores genéticos y ambientales que pueden subyacer en la asociación entre un antipsicótico específico y el aumento de índice de masa corporal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Achor MS, Benitez Cima NA, Soledad-Brac E, Andrea-Barslund S (2007). Obesidad infantil. *Rev Posgrado Via Cátedra de Medicina* num.168.
2. Addington AM, Rapoport JL (2009). The genetics of childhood-onset schizophrenia: When madness strikes the pre-pubescent. *Curr Psychiatry Rep* 11: 156-161.
3. Alegría-Ezquerro E, Castellano-Vazquez JM, Alegría-Barrero A (2008). Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 61: 752-64.
4. Almandil NB, Wong IC (2011). Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96: 192-196.
5. Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD (2008). Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 193: 101-107.
6. Allison D, Mentore J, Moonseong H, Chandler L, Cappelleri J, Infante M, Weiden P (1999). Antipsychotic-induced weight gain. A Comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-1696.
7. Aman MG, Binder C, Turgay A (2004). Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 243-254.
8. Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M, McCracken JT, Tierney E, Nash PL, Posey DJ, Chuang S, Martin A, Shah B, Gonzalez NM, Swiezy NB, Ritz L, Koenig K, McGough J, Ghuman JK, Lindsay RL (2005). Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 869-884.
9. Amboage MT, Díaz JA (2008). Efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos. *Norte de Salud Mental* 32: 37-40.
10. Andersen SW, Clemow DB, Corya SA (2005). Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 1468-1476.

11. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, Moreno B (2003). Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 15: 196–233.
12. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Moreno Esteban B (2005). Grupo colaborativo SEEDO. Estudio DORICA. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clín (Barc)* 125: 460–466.
13. Arango C, Parellada M, Moreno D (2004). Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 471–479.
14. Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz–Sancho A, Medina O, Zabala A, Bombin I, Moreno D (2009). Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18: 418–428.
15. Arman S, Sadramely MR, Nadi M, Koleini N (2008). A randomized, double–blind, placebo–controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 29: 1130–1134.
16. Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J (1997). Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 694–700.
17. Armenteros JL, Davies M (2006). Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta–analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15: 141–148.
18. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M (2007). Risperidone augmentation for treatment–resistant aggression in attention–deficit/hyperactivity disorder: a placebo–controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 558–565.
19. Arnold LE, Farmer C, Kraemer HC, Davies M, Witwer A, Chuang S, DiSilvestro R, McDougale CJ, McCracken J, Vitiello B, Aman MG, Scahill L, Posey DJ, Swiezy NB (2010). Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20: 83–93.

20. Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzel–Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM (2008a). Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 30: 108–112.
21. Bachmann CJ, Rieger–Gies A, Heinzel–Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM (2008b). Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 30: 462–466.
22. Bachmann CJ, Gebhardt S, Lehr D, Haberhausen M, Kaiser C, Otto B, Theisen FM (2012). Subjective and biological weight–related parameters in adolescents and young adults with schizophrenia spectrum disorder under clozapine or olanzapine treatment. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 40: 151–159.
23. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI (2007). Childhood body–mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 357: 2329–2337.
24. Baptista T, Kin Y, Beaulieu S (2004). Treatment of the metabolic disturbance caused by antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 43: 1–15.
25. Barceló Acosta M, Borroto Díaz G (2001). Estilo de vida factor culminante en la aparición y tratamiento de la obesidad. *Rev Cubana Invest Biomed* 20: 287–95.
26. Berkowitz RI, Fabricatore AN (2005). Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr Clin North Am* 28: 39–54.
27. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J (2007a). A prospective open–label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9: 888–894.
28. Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, Kotarski M, Aleardi M, Wozniak J (2007b). An open–label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 12: 683–689.
29. Bjorkhem–Bergman L, Asplund AB, Lindh JD (2011). Metformin for weight reduction in non–diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta–analysis. *J Psychopharmacol* 25: 299–305.
30. Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J (2007). Association study of olanzapine–induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 21: 728–734.

31. Braunwald, ed. (2002). *Harrison: Principios de medicina interna*. Madrid: McGraw–Hill.
32. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C (1999). The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29: 697–701.
33. Bueno Sánchez M (1997). Genes y obesidad. *An Esp Pediatr* 46: 1–2.
34. Buitelaar JK (2000). Open–label treatment with risperidone of 26 psychiatrically–hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 19–26.
35. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen–Kettenis P, Melman CT (2001). A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 62: 239–248.
36. Cabanac M, Duclaux R, Spector NH (1971). Sensory feedback in regulation of body weight: is there a ponderostat? *Nature* 229: 125–127.
37. Calañas–Continente A, Arrizabalaga JJ, Caixás A, Cuatrecasas G, Díaz–Fernández MJ, García–Luna PP, Goday A, Masmiquel L, Monereo S, Morales MJ, Moreira J, Moreno B, Ricart W, Vidal J, Cordido F (2008). Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la preadolescencia y la adolescencia: Comorbilidades del exceso ponderal en el adolescente. *Endocrinol Nutr* 55: 41–59.
38. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansey M, Schlechte JA (2009a). Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19: 101–109.
39. Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Acion L, Sivitz WI, Schlechte JA (2009b). Leptin gene –2548G/A variants predict risperidone–associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Genet* 19: 320–327.
40. Calarge CA, Miller del D (2011). Predictors of risperidone and 9–hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21: 163–169.
41. Calarge CA, Ziegler EE (2013). Iron deficiency in pediatric patients in long–term risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23: 101–109.

42. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW Jr (1999). Body–mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Eng J Med* 341: 1097–1105.
43. Canitano R (2005). Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain Dev* 27: 228–232.
44. Cascade E, Kalali A, Findling R (2009). *Psychiatry (Edgmont)* 6: 21–23.
45. Casey DE, Zorn S (2001). The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62: 4–40.
46. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH (2004). Antipsychotic–induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 65: 4–18.
47. Castro–Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez–Pinto A, Graell M, Paya B, Moreno D, de la Serna E, Arango C (2008). Antipsychotic treatment in child and adolescent first–episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 327–336.
48. Clark N (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27: 596–601.
49. Citrome L, Vreeland B (2008). Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med* 120: 18–33.
50. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C (2012). Adverse effects of second–generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta–analysis. *J Clin Psychopharmacol* 32: 309–316.
51. Colton CW, Manderscheid RW (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 3: 42.
52. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA (2005). Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44: 748–755.

53. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, Abreu RL, Oliveira GG, Vicente AM (2010). Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 10: 418–430.
54. Correll CU (2005). Metabolic side effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a different story? *J Clin Psychiatry* 66: 1331–1332.
55. Correll CU, Carlson HE (2006). Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 771–791.
56. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, Malhotra AK (2006). Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15: 177–206.
57. Correll CU (2007a). Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 12: 12–20.
58. Correll CU (2007b). Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 687–700.
59. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P (2008). Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 10: 788–797.
60. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 302: 1765–1773.
61. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP (2010). Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 12: 116–141.
62. Correll CU (2011). Addressing adverse effects of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72: e01.
63. Crocq MA, Guillon MS, Bailey PE, Provost D (2007). Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *Eur Psychiatry* 22: 453–454.

64. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J (2010). Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20: 291–298.
65. Cusatis DC, Shannon BM (1996). Influences on adolescent eating behavior. *J Adolesc Health* 18: 27–34.
66. Cheng–Shannon J, McGough JJ, Pataki C, McCracken JT (2004). Second–generation antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 372–394.
67. Chiu C, Chen K, Liu H, Lu M (2006). The early effect of Olanzapine and Risperidone on insulin secretion in atypical–native schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 26: 504–7.
68. Dahl ML (2002). Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics. Useful aid to prescribing? *Clinical Pharmacokinetics* 41: 453–470.
69. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, Rosenheck R, Davis SM, Hsiao JK, Stroup TS, Lieberman JA (2008). Antipsychotic effects on estimated 10 year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 105: 175–187.
70. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CA, Young DR, Frick KD, Yu A, Gennusa JV 3rd, Oefinger M, Crum RM, Charleston J, Casagrande SS, Guallar E, Goldberg RW, Campbell LM, Appel LJ (2013). A behavioural weight–loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* [en prensa].
71. Davidson KK, Brich LL (2001). Weight status, parents reaction, and self–concept in five–year–old girls. *Pediatrics* 107: 46–53.
72. Deckelbaum RJ, Williams CL (2001). Childhood obesity: the health issue. *Obes Rev* 9: 239–243.
73. De Cós Milas A, Ruiz de la Hermosa Gutiérrez L, Mairena de La Torre MA (2007). Aspectos psiquiátricos de la obesidad infantil. *Interpsiquis* (<http://hdl.handle.net/10401/4373>).

74. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, van Winkel R (2008). Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 101: 295–303.
75. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Möller HJ (2009). Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2: 49–59.
76. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26: 144–158.
77. De Hoogd S, Overbeek WA, Heerdink ER, Correll CU, de Graeff ER, Staal WG (2012). Differences in body mass index z-scores and weight status in a Dutch pediatric psychiatric population with and without use of second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22: 166–173.
78. De Leon J, Diaz F (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76: 135–157.
79. Degrauw RS, Li JZ, Gilbert DL (2009). Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 41: 183–186.
80. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM (2006). A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 305–313.
81. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM (2007). A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 68: 789–795.

82. DelBello MP, Versavel M, Ice K, Keller D, Miceli J (2008). Tolerability of oral ziprasidone in children and adolescents with bipolar mania, schizophrenia, or schizoaffective disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 491–499.
83. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM (2009). A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11: 483–493.
84. Dietz WH (2001). The obesity epidemic in young children. Reduce television viewing and promote playing. *BMJ* 322: 313–4.
85. Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Junghanss J, Hagenah U, Schulte-Markwort M, Poustka F, Schmidt MH, Schulz E, Mastale A, Wehmeier PM (2008). Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 54–69.
86. Doey T (2012). Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *J Affect Disord* 138 Suppl: S15–21.
87. Dori N, Green T (2011). [The metabolic syndrome and antipsychotics in children and adolescents]. *Harefuah* 150: 791–796, 814, 813.
88. Drewnowski A (2003). Fat and sugar: an economic analysis. *J Nutr* 133: 828–840.
89. Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E, Muñoz Velasco F (2009). Obesidad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 11, supl. 16.
90. Eapen V, John G (2011). Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australas Psychiatry* 19: 232–235.
91. Edlinger M, Hofer A, Rettenbacher MA, Baumgartner S, Widschwendter CG, Kemmler G, Neco NA, Fleischhacker WW (2009). Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 113: 246–251.
92. Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D, Story M (2003). Associations of weight-based teasing and emotional well-being among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 733–738.

93. Fan X, Goff D, Henderson D (2007). Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurotherapeutics* 7: 789–796.
94. Fedorowicz VJ, Fombonne E (2005). Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol* 19: 533–550.
95. Fernández–Real JM, Ricart W (2003). Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 10: 278–301.
96. Ferro–Luzzi A, Martino I (1996). Obesity and physical activity. *Ciba Foundation Symposia* 20: 207–221.
97. Filakovic P, Laufer D, Radanovic–Grguric L, Koic O, Fijacko M, Durkovic M (2005). Newer antipsychotics and glucose metabolism: A comparison between Olanzapine and Risperidone. *Psychiatria Danubina* 17: 63–6.
98. Filipovsky J, Ducimetiere P, Darné B, Richard J (1993). Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular disease and cancer in middle aged men. *Int J Obesity* 17: 197–203.
99. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL (2000). A double–blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 509–516.
100. Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B (2004). Long–term, open–label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below–average IQ. *Am J Psychiatry* 161: 677–684.
101. Findling RL (2008). Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 69: 9–14.
102. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH (2008). A multiple–center, randomized, double–blind, placebo–controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165: 1432–1441.
103. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K (2009). Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double–blind, placebo–controlled study. *J Clin Psychiatry* 70: 1441–1451.

104. Findling RL, Cavus I, Pappadolulos E, Backinsky M, Schwartz JH, Vanderburg DG (2010a). A placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of flexibly dosed oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 117: 437.
105. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, Lieberman JA, Ritz L, McNamara NK, Lingler J, Hlastala S, Pierson L, Puglia M, Maloney AE, Kaufman EM, Noyes N, Sikich L (2010b). Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 583–594.
106. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Frazier TW, Lingler J, Otto BD, Demeter CA, Rowles BM, Calabrese JR (2011). An open-label study of aripiprazole in children with a bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21: 345–351.
107. Flegal K, Carrol M, Johnson C (2002). Prevalence and trends in obesity among Unites States adults. *Jama* 288: 1723–1727.
108. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2006). Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 308–316.
109. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2007). Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 114: 273–280.
110. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2008). Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm* 115: 1599–1608.
111. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Cifuentes A, Giraldez M, Arango C (2008). Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 69: 1166–1175.

112. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, Arango C (2011). Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: 621–645.
113. Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL (1994). An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 658–663.
114. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S (1999). Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 960–965.
115. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM (2001). A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 239–250.
116. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS (2004). Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 10–16.
117. Fremaux T, Reymann JM, Chevreuril C, Bentue-Ferrer D (2007). [Prescription of olanzapine in children and adolescent psychiatric patients]. *Encephale* 33: 188–196.
118. Gagliano A, Germano E, Pustorino G, Impallomeni C, D'Arrigo C, Calamoneri F, Spina E (2004). Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 39–47.
119. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM (2009). Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res* 43: 620–626.
120. Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kuhnau W, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J (2010). Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 35: 207–211.

121. Geller B, Tillman R, Bolhofner K (2007). Proposed definitions of bipolar I disorder episodes and daily rapid cycling phenomena in preschoolers, school-aged children, adolescents, and adults. *J Child Adolesc Psychopharm* 17: 217–222.
122. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, Axelson DA, Bolhofner K, Robb A, Wolf DV, Riddle MA, Birmaher B, Nusrat N, Ryan ND, Vitiello B, Tillman R, Lavori P (2012). A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 69: 515–528.
123. Gencer O, Emiroglu FN, Miral S, Baykara B, Baykara A, Dirik E (2008). Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17: 217–225.
124. Gilmore J, Fredrik J, Vadlamudi S (2004). Prenatal infection and risk for schizophrenia. IL- β , IL-6 and TNF α inhibit cortical neuron dendrite development. *Neuropsychopharmacology* 29: 1221–1229.
125. Goeb JL, Marco S, Duhamel A, Kechid G, Bordet R, Thomas P, Delion P, Jardri R (2010). [Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia]. *Encephale* 36: 242–252.
126. Goff D, Cather C, Evis D, Henderson D, Freudenreich O, Copeland P, Bierer M, Duckworth K, Sacks FM (2005). Medical morbidity and mortality in schizophrenia. Guidelines for psychiatrist. *J Clin Psychiatry* 66: 183–194.
127. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, Hunt J, Leonard H, Gill MK, Iyengar S, Grimm C, Yang M, Ryan ND, Keller MB (2008). Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 69: 1953–1959.
128. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A (2002). Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 159: 1055–1057.
129. Green SB, Byar DP (1984). Using observational data from registries to compare treatments: the fallacy of omnimetrics. *Stat Med* 3: 361–373.

130. Grunberg N, Straub R (1992). The role of gender and taste class in the effects of stress on eating. *Health Psychol* 77: 97–100.
131. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 21: 1–6.
132. Gurpegui M, Martinez–Ortega JM, Gutierrez–Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D (2012). Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non–psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37: 169–175.
133. Haas M, Karcher K, Pandina GJ (2008). Treating disruptive behavior disorders with risperidone: a 1–year, open–label safety study in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 337–345.
134. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V (2009a). Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double–blind, placebo–controlled study. *Bipolar Disord* 11: 687–700.
135. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, Pandina G, Kusumakar V (2009b). Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double–blind study. *Br J Psychiatry* 194: 158–164.
136. Hales RE, Yudofsky SC eds. (2005). *Tratado de psiquiatría clínica*. 4ª ed. Barcelona: Masson.
137. Handen BL, Hardan AY (2006). Open–label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavioral disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 928–935.
138. Hanson D, Gottesman I (2005). Theories of schizophrenia: a genetic–inflammatory–vascular synthesis. *BMC Medical Genetics* 6: 7.
139. Hardy TA, Meyers AL, Yu J, Shankar SS, Steinberg HO, Porsken NK (2007). Acute insulin response and B–cell compensation in normal subjects treated with Olanzapine or Risperidone for 2 weeks. *Diabetes Care* 30: 157–158.
140. Harris EC, Barraclough B (1998). Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 173: 11–53.

141. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC (2005a). Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 62: 19–28.
142. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC (2005b). Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: Results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 66: 1116–21.
143. Henderson DC (2007). Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 68: 18–26.
144. Himes JH (2009). Challenges of accurately measuring and using BMI and other indicators of obesity in children. *Pediatrics* 124; S3–S22.
145. Hill JO (1990). Body weight regulation in obese and obese-reduced rats. *Int J Obes* 14: 31–45.
146. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, Buitelaar JK, Anderson GM, Scahill L, Minderaa RB (2010). Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20: 473–477.
147. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S (2006). A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 541–548.
148. Howes OD, Smith S, Gaughran FP, Amiel SA, Murray RM, Pilowsky LS (2006). The relationship between prolactin levels and glucose homeostasis in antipsychotic-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 6: 629–31.
149. Hrdlicka M, Zedkova I, Blatny M, Urbanek T (2009). Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett* 30: 256–261.

150. Hubert HB, Feinleib DM, Mcnamara PM, Castelli WP (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in Framingham heart study. *Circulation* 67: 968–77.
151. Jassim G, Ferno J, Theisen FM, Haberhausen M, Christoforou A, Havik B, Gebhardt S, Remschmidt H, Mehler–Wex C, Hebebrand J, Lehellard S, Steen VM (2011). Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 44: 15–20.
152. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, Wozniak J, Lee SS, Schulz SC (2008). A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 317–326.
153. Jequier E, Tappy L (1999). Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 79: 451–480.
154. Jerrell JM, McIntyre RS (2008). Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol* 23: 283–290.
155. Jolin EM, Weller EB, Weller RA (2007). The public health aspects of bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep* 9: 106–113.
156. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Faraone SV, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, Walls S, Glaeser B, Brethel K, Yorks D, Biederman J (2012). A prospective open-label trial of quetiapine monotherapy in preschool and school age children with bipolar spectrum disorder. *J Affect Disord* 136: 1143–1153.
157. Kapetanovic S, Aaron L, Montepiedra G, Sirois PA, Oleske JM, Malee K, Pearson DA, Nichols SL, Garvie PA, Farley J, Nozyce ML, Mintz M, Williams PL (2009). The use of second-generation antipsychotics and the changes in physical growth in children and adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS Patient Care STDS* 23: 939–947.
158. Karagianis J, Grossman L, Landry J, Reed VA, de Haan L, Maguire GA, Hoffmann VP, Milev R (2009). A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 113: 41–48.

159. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH (2000). Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 6: 425–429.
160. Keefe RS, Arnold MC, Bayen UJ, Harvey PD (1999). Source monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychol Med* 29: 903–914.
161. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM (1998). Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8: 151–159.
162. Kelly DL, Conley RR (2005). Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 66: 80–84.
163. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H (2002). Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 455–460.
164. Khan RA, Mican LM, Suehs BT (2009). Effects of olanzapine and risperidone on metabolic factors in children and adolescents: a retrospective evaluation. *J Psychiatr Pract* 15: 320–328.
165. Kim S, Mauron J, Gleason R, Wurtman R (1991). Selection of carbohydrate to protein ratio and correlations with weight gain and body fat in rats allowed three dietary choices. *Int J Vit Nutr Res* 61: 166–179.
166. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163: 2072–2079.
167. Klimke A, Klieser E (1995). The atypical neuroleptic clozapine (Leponex)—current knowledge and recent clinical aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63: 173–193.
168. Koro C, Fedder D, Litalien J, Weiss S, Magder L, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW (2002). Assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 59: 1021–1026.

169. Kryzhanovskaya LA, Robertson–Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW (2009a). The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 70: 247–258.
170. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson–Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M (2009b). Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6–week, randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 60–70.
171. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O (2012). Comparison of long–term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22: 157–165.
172. Kumra S, Kranzler H, Gerbino–Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM (2008). Clozapine and "high–dose" olanzapine in refractory early–onset schizophrenia: a 12–week randomized and double–blind comparison. *Biol Psychiatry* 63: 524–529.
173. Lattimore P, Caswell N (2004). Differential effects of active and passive stress on food intake in restrained and unrestrained eaters. *Appetite* 42: 167–173.
174. Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgins P, Downs M (1992). Clozapine–induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 149: 68–72.
175. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G and Davis JM (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta–analysis. *Lancet* 379: 2063–2071.
176. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209–1223.
177. Lindsay RL, Leone S, Aman MG (2004). Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders. *Clin Pediatr* 43: 437–444.
178. López–Villalta Lozano MJ, Soto González A (2010). Actualización en obesidad. *Cad Aten Primaria* 17: 101–107.

179. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E (2006). Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 575–587.
180. Maayan L, Correll CU (2011). Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21: 517–535.
181. Mafong D, Henry R (2008). Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr Arteriocler Rep* 10: 55–60.
182. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F (2008). Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 110: 149–155.
183. Malhorta S, McElroy S (2002). Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry* 63: 24–32.
184. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, Muller DJ, Gregersen PK, Lee AT, Tiwari AK, Kane JM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Ophoff RA, Meltzer HY, Lencz T, Kennedy JL (2012). Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry* 69: 904–912.
185. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Findling RL (2011). Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 72: 1270–1276.
186. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J (1999). Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 99–107.
187. Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, Leckman JF (2000). Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 259–268.
188. Martin A, L'Ecuyer S (2002). Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths. A retrospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 11: 129–133.

189. Martin A, Scahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J, McDougle CJ, Tierney E, Chuang S, Vitiello B (2004). Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 161: 1125–1127.
190. Martínez JA, Fruhbeck G (1996). Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 52: 255–258.
191. Martínez JA, Kearney JM, Kafatos A, Paquet, Martínez-González MA (1999). Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr* 2: 125–133.
192. Martínez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes A (2002). Causas de obesidad. *ANALES Sis San Navarra* 25: 17–27.
193. Martínez JA, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Martí A (2007). Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 10: 1138–1144.
194. Martínez-Ortega JM, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J (2004). “*Tabaco y esquizofrenia*”. En: Becoña E, ed. *Monografía Tabaco, Adiciones* 16 (supl 2): 177–190. Valencia: Socidrogalcohol.
195. Martínez-Ortega JM, Diaz-Atienza F, Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M (2011). Confounding by indication of a specific antipsychotic and the increase of body mass index among children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20: 597–598.
196. Martínez-Ortega JM, Funes-Godoy S, Díaz-Atienza F, Gutierrez-Rojas L, Perez-Costillas L, Gurpegui M (2013). Weight gain and increase of body mass index among children and adolescent treated with antypsichotics: a critical review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [en prensa].
197. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P (2001). Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1206–1214.
198. Masi G, Mucci M, Millepiedi S (2002). Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12: 93–99.
199. Masi G, Milone A, Canepa G, Millepiedi S, Mucci M, Muratori F (2006). Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder. *Eur Psychiatry* 21: 51–57.

200. Mc Ewen BS (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 338: 171–9.
201. McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, Sorter M, Friedman L, Browne K (2003). Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13: 75–82.
202. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347: 314–321.
203. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J (2008). Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 501–508.
204. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ (1997). Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 685–693.
205. McIntyre RS, Jerrell JM (2008). Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 929–935.
206. McKee JR, Bodfish JW, Mahorney SL, Heeth WL, Ball MP (2005). Metabolic effects associated with atypical antipsychotic treatment in the developmentally disabled. *J Clin Psychiatry* 66: 1161–1168.
207. Melkersson KI, Dahl ML (2003). Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology* 170: 157–166.
208. Meyer J, Koro C (2004). The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 70: 1–17.

209. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis (2000). Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 74: 215–253.
210. Moreno C, Merchan–Naranjo J, Alvarez M, Baeza I, Alda JA, Martínez–Cantarero C, Parellada M, Sanchez B, de la Serna E, Giraldez M, Arango C (2010). Metabolic effects of second–generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disord* 12: 172–184.
211. Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R (2003). Olanzapine treatment in chronic drug–resistant childhood–onset schizophrenia: an open–label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13: 311–317.
212. Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A (2006). An open–label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood–onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 393–403.
213. Mukaddes NM, Abali O, Gurkan K (2004). Short–term efficacy and safety of risperidone in young children with autistic disorder (AD). *World J Biol Psychiatry* 5: 211–214.
214. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH (1992). Long–term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow–up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935. *N Engl J Med* 327: 1350–1355.
215. Nagamine T (2010). Abnormal laboratory values during the acute and recovery phases in schizophrenic patients: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6: 281–288.
216. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P (2006). Risperidone in children with autism: randomized, placebo–controlled, double–blind study. *J Child Neurol* 21: 450–455.
217. Newcomer JW (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67: 25–30.
218. Newcomer JW, (2007). Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 68: 8–13.

219. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS (1986). Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 314: 138–144.
220. Nicolson R, Awad G, Sloman L (1998). An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 372–376.
221. O’Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG (2003). Minireview: human obesity. Lesson from monogenic disorders. *Endocrinology* 144: 3757–3764.
222. Ortiz–Jiménez E (2010). *Evaluación de una intervención educativa sobre nutrición y actividad física en niños y adolescentes escolares con sobrepeso y obesidad de Granada y provincia*. [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada.
223. Oscai LB, Miller WC, Arnall DA (1987). Effects of dietary sugar and of dietary fat on food intake and body fat content in rats. *Growth* 51: 64–73.
224. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey–Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124: 1533–1540.
225. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J (2009). Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second–generation antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 54: 743–749.
226. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH (2010). First do not harm: promoting an evidence–based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 19: 124–137.
227. Patel NC, Kistler JS, James EB, Crismon ML (2004). A retrospective analysis of the short–term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 24: 824–830.
228. Patel NC, Hariparsad M, Matias–Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, Stanford KE, Strakowski SM, DelBello MP (2007). Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 303–311.

-
229. Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Randinen T, Snyder E, Sands J (2001). The human obesity Gene Map: The 2000 Update. *Obes Res* 9: 135–165.
230. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA (2008). Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 70: 288–297.
231. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM (2001). The association between childhood *depression* and adulthood body mass index. *Pediatrics* 107: 1049–1056.
232. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Sandiford D, Khoury PR, Zeitler P (1996). Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 128: 608–613.
233. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S (2011). Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 34: 651–668.
234. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, Marniemi J, Viikari JS, Keltikangas-Järvinen L (2009). Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol* 28: 108–116.
235. Quintana H, Wilson MS, 2nd, Purnell W, Layman AK, Mercante D (2007). An open-label study of olanzapine in children and adolescents with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 13: 86–96.
236. Rani F, Murray M L, Byrne PJ, Wong I (2008). Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 121: 1002–1009.
237. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R (2002). Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 337–343.
238. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, Kelnar CJ (2003). Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 88: 748–752.

239. Reyes M, Olah R, Csaba K, Augustyns I, Eerdeken M (2006). Long-term safety and efficacy of risperidone in children with disruptive behaviour disorders. Results of a 2-year extension study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15: 97–104.
240. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB (2002). Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 359: 2086–2087.
241. Rison RA, Stanton PK (1995). Long-term potentiation and N-methyl-D-aspartate receptors: foundations of memory and neurologic disease? *Neurosci Biobehav Rev* 19: 533–552.
242. Robb AS, Andersson C, Bellocchio EE, Manos G, Rojas-Fernandez C, Mathew S, Marcus R, Owen R, Mankoski R (2011). Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6–17 years old): results from a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion CNS Disord* 13.
243. Rocchini A (2002). Childhood obesity and diabetes epidemic. *N Engl J Med* 346: 854–855.
244. Rodríguez-Artalejo (2006). Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)* 127: 542–8.
245. Rojas P, Arancibia P, Bravo V, Varela S (2001). Diabetes mellitus inducida por olanzapina. Caso clínico. *Rev Med Chile* 129: 1183–1185.
246. Rojas P, Poblete C, Orellana X, Rouliez K, Liberman C (2009). Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Med Chile* 137: 106–114.
247. Rolls B, Morris E, Roe L (2002). Portion size of foods affects energy intake in normal-weight and overweight men and women. *Am J Clin Nutr* 76: 1207–1213.
248. Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE (2003). A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13: 301–309.
249. Ryan M, Collins P, Thakore J (2003). Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 284–289.

250. Safer DJ (2004). A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 24: 429–436.
251. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM (2004). El papel de los eutimizantes en la profilaxis de recaídas y recurrencias de la depresión. *Psiquiatr Biol* 11: 58–63.
252. Saklad SR, Ketchi CM, Amrung SA (2002). Gender differences in weight gain among adolescents started on atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12: 288–289.
253. Salas-Savadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B (2005). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* 125: 460–466.
254. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB (2000). Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 292–299.
255. Schachter S, Goldman R, Gordon A (1968). Effects of fear, food deprivation and obesity on eating. *J Pers Soc Psycho* 10: 91–97.
256. Schimmelmann BG, Mehler-Wex C, Lambert M, Schulze-zur-Wiesch C, Koch E, Flechtner HH, Gierow B, Maier J, Meyer E, Schulte-Markwort M (2007). A prospective 12-week study of quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 768–778.
257. Schluter G, Lee C (1999). Changing food consumption patterns: their effects on the US food system, 1972–92. *Food Rev* 22: 35–37.
258. Schubert I, Lehmkuhl PD (2009). Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany. *Psychiatr Serv* 60: 269.
259. Scott C, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C (1997). Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 100: 84–91.
260. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana J, Peña Quintana L (2003). Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998–200). *Med Clin* 121: 725–732.

261. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, Pupo-Guillen M (2001). A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 415–424.
262. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL (2006). Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63: 721–730.
263. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114: e634–641.
264. Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL (2000). Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 69–78.
265. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R (2008). Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry* 23: 100–108.
266. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 29: 133–145.
267. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delperto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165: 1420–1431.
268. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Velle G, Kessler RC (2006). Association between obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Arch Gen Psychiatry* 63: 824–830.
269. Simon V, Van Winkel R, De Hert M (2009). Are weight gain and metabolic side-effects of atypical antipsychotics dose-dependent? A Literature review. *J Clin Psychiatry* 70: 1041–1050.

270. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A (2002). Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1026–1036.
271. Spelman L, Walsh P, Sharifi, Collins P, Thakore J (2007). Impaired glucose tolerance in first episode, drug naive patients with schizophrenia. *Diabetes Med* 24: 481–485.
272. Susce MT, Villaneuva N, Díaz F, De León J (2005). Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses. A cross sectional survey. *J Clin Psychiatry* 66: 167–173.
273. Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC, Bobier CM (2010). A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15– to 18–year–old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* 25: 1–6.
274. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL (1999). Risperidone–induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 93–98.
275. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick RH (1997). Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computer tomography. *Biol Psychiatry* 41: 1140–1142.
276. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl–Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kuhnau W, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J (2005). Clozapine–induced weight gain: a study in monozygotic twins and same–sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 15: 285–289.
277. Therapeutics initiative. Evidence Based Drug Therapy [sitio web]. Vancouver: The University of British Columbia (2009) [acceso el 4 de noviembre de 2010]. Disponible en <http://www.ti.ubc.ca/newsletter/increasing–use–newer–antipsychotics–children–cause–concern>.
278. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson–Plouch C, Xu W, Dittmann RW, Biederman J (2007). Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 164: 1547–56.
279. Torrent C, Amann B, Sánchez–Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa AR, Scott J, Vieta E (2008). Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 118: 4–18

280. Torres S, Nowson C (2007). Relationship between stress, eating behavior and obesity. *Nutrition* 23: 887–894.
281. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA (2009). Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention–deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 70: 756–764.
282. Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K (2000). Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination surveys. *Am J Clin Nutr* 72: 1343–1353.
283. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S (2002). Long–term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 110: e34.
284. Uçok A, Gaebel W (2008). Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World Psychiatry* 7: 58–62.
285. Van Bellinghen M, De Troch C (2001). Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double–blind, placebo–controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 5–13.
286. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J (1998). Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975–1992). *Med Clin* 110: 321–27.
287. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD (2004). Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 66: 51–57.
288. Weiden P, Buckley P (2007). Reducing the burden of side effects during long–term antipsychotic therapy: the role of "switching" medications. *J Clin Psychiatry* 68: 14–23.
289. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon J, Marder S, Wirshing W (2002). The effects of novel antipsychotic on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 63: 856–865.

290. World Health Organization (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation. Technical report series 894. Geneva: World Health Organization.
291. World Health Organization (2010). Overweight and obesity. Geneva. Switzerland: World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
292. World Health Organization (2012). Overweight and obesity. Geneva. Switzerland: World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
293. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J (2009). Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19: 539–545.
294. Wu R, Zhao J, Zhai J, Guo X, Guo W (2007). Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose–insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 27: 374–379.
295. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C (2000). Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 79–90.
296. Zwiauer K, Widhalm K, Kerbl B (1990). Relationship between body fat distribution and blood lipids in obese adolescents. *Int J Obesity* 14: 271–277.

5. Caso de encontrar alguna alteración nos será comunicada de forma inmediata y el tratamiento será asumido por el Dr/a.....
en el centro.....
6. Los posibles efectos secundarios que nosotros como padres/tutor, debemos observar serán :
.....
.....
7. Las posibles molestias que pueden originar al niño/a serán:
.....
.....
8. Los efectos secundarios y/o complicaciones de las que se nos ha informado son:
.....
.....
9. También se nos ha informado de las diferentes posibilidades terapéuticas existentes:
.....
.....
- y se nos ha comunicado que la probabilidad de beneficio para nuestro hijo/a es de.....
10. Se nos ha comunicado que en caso de urgencia, el tfno. de contacto es.....
11. Se nos ha dejado un tiempo dedías para evaluar la decisión.
12. Se nos ha aclarado las dudas y preguntas que hemos solicitado.
13. Nuestra decisión ha sido tomada de forma libre, sin presiones de ningún tipo por parte del equipo terapéutico/ investigador.
14. Caso de nuestra negativa el equipo se compromete a respetar nuestra decisión, sin que dicha negativa influya en el tipo de ayuda que podamos solicitar para nuestro hijo/a.
15. Si lo solicitamos se nos aportará la información necesaria sobre el tratamiento cuando concluya.
16. Se nos ha asegurado la **confidencialidad de los datos y que sólo serán usados en nuestro beneficio.**

TRAS ESTA INFORMACIÓN HEMOS DECIDIDO DAR LA CONFORMIDAD PARA INICIAR EL CITADO SEGUIMIENTO EN LOS TÉRMINOS EN QUE HA SIDO EXPRESADO ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

En.....a.....de.....200

Fdo. Responsable del paciente

Fdo. El responsable de estudio/tratamiento
(tachar lo que no proceda)

ANEXO

DOCUMENTO DE NOTIFICACION AL MINISTERIO FISCAL

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del R D 561/1993, de 16 de abril (BOE 13.5.93), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos:

“ En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgar la siempre por escrito su representante legal (anexo 6 apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más Años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6 apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso **será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo**”

Le informamos que en el (Hospital o Centro)

.....se está realizando el proyecto de investigación “ Incidencia del aumento de peso y su relación con variables psicobiológicas en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con neurolépticos atípicos” autorizado por el Comité de Ética del HU Virgen de las Nieves de Granada en el cual se ha incluido a D., menor de edad o incapaz, y remitimos a ese Ministerio Fiscal copia de los siguientes documentos:

.....Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6 apartado 4 del RD 561/1993)

..... Consentimiento otorgado por el menor de edad cuando tenga 12 o mas años (anexo 6 apartado 2).

..... Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2).

Fecha

Firma del investigador

ILMO. SR. FISCAL JEFE DE LA AUDIENCIA PROVINCIAL DE

“Aumento de peso en relación con variables psicobiológicas en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos”

(Consejería de Salud. Proyecto ref. 309/06)

Paciente

Núm. Código proyecto.....

Fecha evaluación.....

Evaluación:

Basal 1mes 3meses 6 meses 12meses

ESCALA BEDS (Bipolar Eating Disorder Scales de Barcelona)

		0	1	2	3
1	¿Tiene dificultad en seguir los horarios de las diferentes comidas de forma regular sin saltarse ninguna?				
2	¿Cree que su estado de ánimo le influye en tener más o menos apetito?				
3	¿Alguna vez se ha levantado durante la noche con necesidad de comer?				
4	¿Le cuesta parar de comer siempre que se lo propone, aunque esté lleno?				
5	¿Cuándo se siente deprimido/a tiene tendencia a comer más?				
6	¿Si se encuentra eufórico/a le cambia el apetito?				
7	¿A veces realiza atracones de comida con la sensación de no poder parar de comer?				
8	¿Diría que tiene tendencia a comer cosas dulces?				
9	¿Considera que habitualmente tiene demasiado apetito y come en exceso?				
10	¿Tiene tendencia a picas entre comidas?				
				Total	

- 0: nunca
- 1: a veces
- 2: a menudo
- 3: siempre

Protocolo de seguimiento de pacientes en Tratamiento con neurolépticos atípicos

Nombre y Apellidos:.....NH:
Fecha de N:.....Edad:..... Género: Varón Mujer
Teléfono.....Fecha de inclusión en el estudio.....

Diagnóstico Multiaxial CIE 10 : (A cumplimentar por el psiquiatra/psicólogo)

Eje 1. Síndromes psiquiátricos clínicos

-
-
-

Eje 2. Trastornos específicos del desarrollo psicológico

-
-
- No evaluado

Eje 3. Nivel intelectual

- Tipo de prueba.....
- CI total.....CV.....CM.....
 - No evaluado

Eje 4. Condiciones médicas

-
-
- No evaluado

Eje 5. Situaciones psicosociales anómalas asociadas

-
-

Eje 6. Evaluación global de la discapacidad psicosocial:

-

Evaluación Basal (Antes del tratamiento): Fecha:.....

Información a familiares y Consentimiento informado

Peso:.....Talla.....IMC.....Frecuencia cardiaca.....Tens Arterial.....

C la Cintura..... C Cadera.....

Petición de Análisis

Complimentación encuestas dietéticas

Tratamiento (nombre, dosis y fecha de prescripción)

- Fecha.....
- Fecha.....
- Fecha.....

Otros Tratamientos médicos (nombre, dosis y fecha de prescripción)

- Fecha.....
- Fecha.....
- Fecha.....

Escala de Impresión Clínica Global

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?. Marcar con una cruz.

- 0. No evaluado
- 1. Normal, no enfermo
- 2. Dudosamente enfermo
- 3. Levemente enfermo
- 4. Moderadamente enfermo
- 5. Marcadamente enfermo
- 6. Gravemente enfermo
- 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Observaciones

Evaluación al primer mes: Fecha :.....

¿Ha acudido el paciente a la visita? Si No (finalización del estudio, no se incluye en el estudio)

El paciente se encuentra: Mejor Igual Peor

Peso:..... Talla..... IMC..... Frecuencia cardiaca..... Tens Arterial.....

C la Cintura..... C Cadera.....

Cumplimentación encuestas dietéticas

Tratamiento (nombre, dosis y fecha de prescripción)

- Fecha.....
- Fecha.....
- Fecha.....

Otros Tratamientos médicos (nombre, dosis y fecha de prescripción)

- Fecha.....
- Fecha.....
- Fecha.....

Escala de Efectos Secundarios
(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

	Evaluador			
	Paciente		Médico	
	ES	C	ES	C
	□	□	□	□
ES (Efectos Secundarios): 0 Sin efectos secundarios. 1 Sin interferencia significativa 2 Interferencia moderada 3 Interferencia marcada				
C (Consecuencias): 0 Ninguna acción. 1 No reducción dosis/tratamiento efectos secundarios. 2 Reducción dosis 3 Retirada medicación o cambio				

¿Describir cuáles han sido los efectos secundarios?

- Sueño- Alimentación Nerviosismo.....
- Otros.....

Escala de Impresión Clínica Global

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?. Marcar con una cruz.

- 0. No evaluado 1. Normal, no enfermo 2. Dudosamente enfermo
- 3. Levemente enfermo 4. Moderadamente enfermo 5. Marcadamente enfermo
- 6. Gravemente enfermo 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Evaluación a los Tres Meses: Fecha :.....

¿Ha acudido el paciente a la visita? Sí No (finalización del estudio, no se incluye en el estudio)

El paciente se encuentra: Mejor Igual Peor

Peso:.....Talla.....IMC.....Frecuencia cardiaca.....Tens Arterial.....

C la Cintura..... C Cadera.....

Cumplimentación encuestas dietéticas

Petición de análisis completa

Tratamiento (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Otros Tratamientos médicos (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Escala de Efectos Secundarios

(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente

	Evaluador			
	Paciente		Médico	
	ES	C	ES	C
	□	□	□	□

ES (Efectos Secundarios): 0 Sin efectos secundarios. 1 Sin interferencia significativa 2 Interferencia moderada
3 Interferencia marcada

C (Consecuencias): 0 Ninguna acción. 1 No reducción dosis/tratamiento efectos secundarios. 2 Reducción dosis
3 Retirada medicación o cambio

¿Describir cuáles han sido los efectos secundarios?

Sueño Alimentación Nerviosismo.....

Otros.....

Escala de Impresión Clínica Global

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?. Marcar con una cruz.

0. No evaluado 1. Normal, no enfermo 2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo 4. Moderadamente enfermo 5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Evaluación a los 6 Meses: Fecha :.....

¿Ha acudido el paciente a la visita? Si No (finalización del estudio, no se incluye en el estudio)

El paciente se encuentra: Mejor Igual Peor

Peso:.....Talla.....IMC.....Frecuencia cardíaca.....Tens Arterial.....

C la Cintura..... C Cadera.....

Complimentación encuestas dietéticas

Petición de análisis completa

Tratamiento (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Otros Tratamientos médicos (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Escala de Efectos Secundarios

(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente

	Evaluador			
	Paciente		Médico	
	ES	C	ES	C
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ES (Efectos Secundarios): 0 Sin efectos secundarios. 1 Sin interferencia significativa 2 Interferencia moderada 3 Interferencia marcada				
C (Consecuencias): 0 Ninguna acción. 1 No reducción dosis/tratamiento efectos secundarios. 2 Reducción dosis 3 Retirada medicación o cambio				

¿Describir cuáles han sido los efectos secundarios?

- Sueño Alimentación Nerviosismo.....
 Otros.....

Escala de Impresión Clínica Global

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?. Marcar con una cruz.

0. No evaluado 1. Normal, no enfermo 2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo 4. Moderadamente enfermo 5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Evaluación a los 12 Meses: Fecha :.....

¿Ha acudido el paciente a la visita? Sí No (Se incluye en el estudio)

El paciente se encuentra: Mejor Igual Peor

Peso:.....Talla.....IMC.....Frecuencia cardiaca.....Tens Arterial.....

C la Cintura..... C Cadera.....

Complimentación encuestas dietéticas

Petición de análisis completa

Tratamiento (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Otros Tratamientos médicos (nombre, dosis y fecha de prescripción)

..... Fecha.....

..... Fecha.....

..... Fecha.....

Escala de Efectos Secundarios

(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente

	Evaluador			
	Paciente		Médico	
	ES	C	ES	C
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ES (Efectos Secundarios): 0 Sin efectos secundarios. 1 Sin interferencia significativa 2 Interferencia moderada
3 Interferencia marcada

C (Consecuencias): 0 Ninguna acción. 1 No reducción dosis/tratamiento efectos secundarios. 2 Reducción dosis
3 Retirada medicación o cambio

¿Describir cuáles han sido los efectos secundarios?

Sueño- Alimentación Nerviosismo.....

Otros.....

Finalización del estudio

¿Ha finalizado el paciente el estudio?

- Si
- NO Abandono
- Falta de eficacia
- Aparición de efectos secundarios(describir brevemente)

Fecha :

Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review

José María Martínez-Ortega · Silvia Funes-Godoy ·
Francisco Díaz-Atienza · Luis Gutiérrez-Rojas ·
Lucía Pérez-Costillas · Manuel Gurpegui

Received: 11 December 2012 / Accepted: 28 February 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract We performed an updated review of the available literature on weight gain and increase of body mass index (BMI) among children and adolescents treated with antipsychotic medications. A PubMed search was conducted specifying the following MeSH terms: (antipsychotic agents) hedged with (weight gain) or (body mass index). We selected 127 reports, including 71 intervention trials, 42 observational studies and 14 literature reviews. Second-generation antipsychotics (SGAs), in comparison with first-generation antipsychotics, are associated with a greater risk for antipsychotic-induced weight gain although this oversimplification should be clarified by distinguishing

across different antipsychotic drugs. Among SGAs, olanzapine appears to cause the most significant weight gain, while ziprasidone seems to cause the least. Antipsychotic-induced BMI increase appears to remain regardless of the specific psychotropic co-treatment. Children and adolescents seem to be at a greater risk than adults for antipsychotic-induced weight gain; and the younger the child, the higher the risk. Genetic or environmental factors related to antipsychotic-induced weight gain among children and adolescents are mostly unknown, although certain genetic factors related to serotonin receptors or hormones such as leptin, adiponectin or melanocortin may be involved. Strategies to reduce this antipsychotic side effect include switching to another antipsychotic drug, lowering the dosage or initiating treatment with metformin or topiramate, as well as non-pharmacological interventions. Future research should avoid some methodological limitations such as not accounting for age- and sex-adjusted BMI (zBMI), small sample size, short period of treatment, great heterogeneity of diagnoses and confounding by indication.

Keywords Adolescents · Antipsychotic agents · Body mass index · Children · Weight gain

Introduction

Over the last two decades antipsychotics are increasingly prescribed to children and adolescents in many countries [1]. In particular, there has been a widespread use of second generation antipsychotic (SGA) treatment in children and adolescents with diagnosis of several psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder or disruptive conduct disorders. This rise in SGA prescription in youth is mainly not only due to lower rates of extrapyramidal side

J. M. Martínez-Ortega (✉) · F. Díaz-Atienza · M. Gurpegui
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,
University of Granada, Av. Madrid 11, 18071 Granada, Spain
e-mail: jmmartinezortega@ugr.es

J. M. Martínez-Ortega · S. Funes-Godoy · F. Díaz-Atienza
Child and Adolescent Mental Health Unit,
Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain


J. M. Martínez-Ortega · F. Díaz-Atienza · L. Gutiérrez-Rojas ·
M. Gurpegui
CTS-549 Research Group, Institute of Neurosciences,
Centre for Biomedical Research (CIBM),
University of Granada, Granada, Spain

L. Gutiérrez-Rojas
Psychiatry Service, San Cecilio University Hospital,
Granada, Spain

L. Pérez-Costillas
Psychiatry Service, Carlos Haya University Hospital, Málaga,
Spain

L. Pérez-Costillas
Department of Psychiatry, University of Málaga,
Málaga, Spain

Published online: 17 March 2013

 Springer

effects, but also to increased diagnosis of schizophrenia and bipolar disorder in youth (data obtained from the abstract of a review written in Hebrew) [49].

Among children and adolescents, weight gain or increase of body mass index (BMI) emerge as one of the most relevant side effects of SGA, with an ensuing risk of type II diabetes, cardiovascular morbidity and metabolic syndrome [34, 50]. The prevalence of overweight among hospitalised children and adolescents with exposure to SGAs is triple that of national norms in the United States [127]. In addition, it seems likely that the young are more susceptible to antipsychotic-induced weight gain than adults [30, 34, 49], which may be a frequent reason for non-compliance and for discontinuation of the antipsychotic treatment [63]. An excessive BMI among children and adolescents with psychiatric disorders may have other deleterious effects such as stigmatisation and further social withdrawal.

The literature on antipsychotic-induced weight or BMI increase among children and adolescents seems to be incomplete, since it usually is secondary to the main focus of research. In addition, most studies are hampered by limitations such as heterogeneity of diagnoses, small sample size, short period of treatment, confounding by indication [110] or not adjusting for BMI z score (standardised BMI, adjusted by age and sex, or zBMI).

The aim of this study was to review the weight gain or BMI increase among children and adolescents treated with antipsychotics in observational and intervention studies. We conclude with directions for future research.

Methods

We conducted a paediatric literature review by searching in PubMed database—without any limit regarding date of publication, until the end of 2012—for reviews, cross-sectional or prospective observational studies and intervention trials specifying the following MeSH search terms: (antipsychotic agents) hedged with (weight gain) or (body mass index). We included studies that investigated the relationship between antipsychotic medications and BMI increase in all children and adolescents (from 0 to 18 years). The principal exposure measure was antipsychotic agents, and we took weight gain or BMI increase as the outcome. We excluded comments, letters, case studies, animal studies and studies in which the sample included adults or the weight gain or BMI increase was not one of the outcome variables. In addition, a naturalistic study on HIV patients with psychiatric symptoms [91] was excluded.

After excluding studies that did not match our selection criteria, we analysed with 127 studies, including 14 literature reviews, 71 intervention trials and 42 observational studies.

Results

The main features and results (including the number of subjects, type and duration of each study) of observational studies, intervention trials and literature reviews are respectively summarised in Tables 1, 2 and 3. In most of these studies, antipsychotic-induced gain or BMI increase was not the main goal of research, but rather a secondary result usually within the context of antipsychotic side effects. We categorised the results in three main sections: (1) effect of antipsychotic drug on weight or BMI; (2) predisposing factors; and (3) treatment of antipsychotic-induced weight gain or BMI increase.

Effect of antipsychotic drug on weight or BMI

First generation versus SGAs

A meta-analysis of schizophrenia children and adolescents treated with antipsychotics showed that first generation antipsychotics (FGAs) appeared to cause less weight gain than SGAs (the average weight gain in patients treated with FGAs was 1.4 kg compared to 4.5 kg for those treated with SGAs) [6]. In an open-label study of 50 adolescent inpatients who were followed for 8–12 weeks, mean weight gain \pm standard deviation (SD) was significantly higher for the olanzapine group (7.2 ± 6.3 kg) than for the risperidone (3.9 ± 4.8 kg) and haloperidol (1.1 ± 3.3 kg) groups [132]. The same three antipsychotics were assessed in an 8-week double-blind randomised study among 50 children and adolescents [146] and, again, olanzapine caused significantly more weight gain (7.1 ± 4.1 kg) than risperidone (4.9 ± 3.6 kg) or haloperidol (3.5 ± 3.7 kg). In this study [146] participants treated with haloperidol gained weight at the slowest rate (0.54 kg/week), while those treated with the atypicals gained more quickly (risperidone 0.77 kg/week and olanzapine 0.99 kg/week), although the differences were not statistically significant. Further studies comparing weight gain or BMI increase between FGAs and SGAs reported a higher increase of weight or BMI among those treated with SGAs [76, 93, 145]. Nevertheless, other authors have not replicated these results. In a randomised, double-blind trial involving 116 youths on olanzapine, risperidone or molindone [56], weight gain was more frequent with olanzapine and risperidone than with molindone during the acute trial (8 weeks), but no significant differences remained during the maintenance trial (8–44 weeks). In addition, in a retrospective study of 109 schizophrenia early-onset adolescents treated with antipsychotics and followed for 6 weeks, there was no significant difference in weight gain at the endpoint between those on SGA (olanzapine, risperidone, ziprasidone or clozapine) and those on FGA (haloperidol,

Table 1 Naturalistic and observational studies of antipsychotic-induced weight or BMI increase among children and adolescents ($n = 42$)

References, country	Design	<i>n</i>	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Bachmann et al. [11], Germany	Patients consecutively admitted. Serum concentrations of OLA were assessed	85	OLZ (15.8 ± 67.4)	16.7 ± 2.0	SCH spectrum	BMI was significantly influenced by the intra-individual variability of OLZ serum concentrations
Bachmann et al. [12], Germany	Patients consecutively admitted. Serum concentrations of ARI were assessed	33	ARI (12.9 ± 6.4)	18.7 ± 1.7	SCH spectrum	No significant influence of ARI serum concentrations was detected on BMI
Bachmann et al. [10], Germany	CSS to assess subjective weight-related parameters in adolescent patients	74	CLO or OLA	19.9 ± 2.3	SCH	An elevated BMI was associated with impaired physical functioning in females and with negative body appraisal and hunger in males
Calarge et al. [21], USA	RS. Children chronically treated with RIS were recruited	99	RIS (0.03 mg/kg/day)	7–17	Several PD	There was a significant increase in zBMI; co-treatment with PST did not attenuate this weight gain
Calarge et al. [22], USA	CSS to assess the effect of LEP genotypes on leptin concentration and on zBMI	74	RIS (0.03 mg/kg/day)	7–17	Several PD	The LEP -2548G/A variants seem to moderate the weight-altering effect of RIS but not of PST
Calarge and Miller [23], USA	CSS. Serum RIS and 9-hydroxy-RIS concentrations were measured	107	RIS (0.03 mg/kg/day)	7–17	Several PD	The metabolism of 9-hydroxy-RIS varies with body fat; zBMI predicted a higher 9-hydroxy-RIS concentration
Canitano et al. [24], Italy	NLS (18 months). Patients were on RIS and received TOP	10	RIS (0.5–1 mg/kg/day) TOP (1–3 mg/kg/day)	8–19	ASD or PDD	Variable degrees of weight reduction were observed in four patients, two subjects showed weight increase
Castro-Fornieles et al. [25], Spain	NLS (6 months)	110	RIS (3.7 ± 1.7) QUE (183.3 ± 122.6) OLA (11.4 ± 5.9)	9–17	First psychotic episode	Weight increase was greater with OLA than with RIS ($p = 0.020$) or QUE ($p = 0.040$)
Correia et al. [28], Portugal	NLS (1 year).	45	RIS (1.3 ± 0.7)	8.7 ± 4.3	ASD	HTR2C c.68G>C and CYP2D6 polymorphisms were associated with RIS-induced increase in BMI
Correll et al. [34], USA	NLS (81 months). A median of 10.8 weeks (interquartile range, 10.5–11.2 weeks) of antipsychotic treatment	205	RIS (1.5 mg/d) ARI (10 mg/d) OLA (10 mg/d) QUE (275 mg/d)	4–19	SCH, Mood disorders, DBD	Weight increased by 8.5 kg with OLA, by 6.1 kg with QUE, by 5.3 kg with RIS, and by 4.4 kg with ARI compared with 0.2 kg in the untreated group
Crocq et al. [37], France	NLS (12 weeks) to compare weight and BMI changes between OLZ orally disintegrating tablets (ODT), OLZ standard oral tablets (SOT), or RIS	52	ODT (16.6 ± 4.4) SOT (18.0 ± 4.2) RIS (2.8 ± 1.2)	ODT (16.5 ± 1.7) SOT (17.0 ± 1.3) RIS (15.2 ± 1.4)	SCH spectrum	Adolescents gained less weight with OLZ orally disintegrating tablets than with OLZ standard oral tablets
de Hoogd et al. [41], The Netherlands	RS. Comparison between psychiatric outpatients on SGAs and psychiatric controls without lifetime SGA	592	SGAs	4–18	Several PD	zBMI in patients on SGAs was significantly higher than those without lifetime SGA use, even after eliminating patients on any co-medication.

Table 1 continued

References, country	Design	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Degrauw et al. [42], USA	NLS (3 years) to compare zBMI between neuroleptic-treated and non-neuroleptic-treated subjects	45	RIS (1–4 mg/day) Pimozide (1–4 mg/day)	5–15	TS	The mean first-year weight gain differed significantly (13.5 kg neuroleptic vs. 3.2 kg non-neuroleptic), yet the long-term zBMI changes did not (0.3 vs. 0.1; $p = 0.49$)
Findling et al. [58], USA	NLS (16 weeks)	96	ARI (maximum daily dose of 15 mg/day)	4–9	BD	Subjects experienced an average weight gain of 2.4 ± 1.9 kg
Fleischhaker et al. [61], Germany	NLS (6 weeks)	51	CLO (321.9 ± 156.5) OLA (16.6 ± 7.1) RIS (3.9 ± 1.7)	16.1 ± 2.1	Several PD	The average weight gain was significantly higher for the OLA group (4.6 ± 1.9 kg) than for the RIS (2.8 ± 1.3 kg) and CLO (2.5 ± 2.9 kg) groups
Fleischhaker et al. [63], Germany	NLS (45 weeks)	33	CLO (25–825) OLA (2.5–20) RIS (0.25–10)	9.0–21.3	Several PD	OLA is associated with extreme long-term weight gain, higher than that expected in adults; CLO and RIS are associated with a less marked weight gain but also much higher than that expected in adults
Fraguas et al. [65], Spain	NLS (6 months). Significant weight gain was defined as a ≥ 0.5 increase in zBMI	66	RIS (3.5 ± 3.1) OLA (9.8 ± 5.6) QUE (390.8 ± 321.2)	15.2 ± 2.9	SCH spectrum	zBMI increased significantly in patients receiving OLA and RIS
Frazier et al. [67], USA	RS. These children received RIS over an average period of 6.1 ± 8.5 months	28	RIS (1.7 ± 1.3 mg/day)	4–17	BD	Common side effects included weight gain ($n = 5$; 18 %)
Gagliano et al. [69], Italy	NLS (24 weeks)	20	RIS (1.3 ± 0.4)	3–10	ASD	Weight gain was the most common side effects; a mean increase of 3.7 ± 1.7 kg in body weight was observed
Goeb et al. [74], France	NLS (6 months)	26	RIS (1–6 mg/day)	up to 16	Early onset SCH	There was a significant increase of zBMI (increase of 1.1 point, $p < 0.0001$)
Gothelf et al. [76], Israel	NLS (4 weeks)	20	OLA (14 ± 4.1) HAL (6.5 ± 3.4)	17 ± 1.6	SCH	BMI significantly increased in those on OLA but not in those on HAL; the increase in BMI was due to an increase in caloric intake
Hrdlicka et al. [85], Czech Republic	RS. The patients were evaluated prior to starting therapy, and after 1, 3, and 6 weeks of treatment	109	SGA or FGA	15.8 ± 1.6	SCH early-onset	There was no difference in weight gain between the SGA and FGA groups, as large as has been described in the literature
Jerrell and McIntyre [88], USA	RS	8,640	SGA or FGA	Not available	Several PD	Antipsychotic polypharmacotherapy confers a risk of developing excessive weight gain, especially for females
Kelly et al. [93], USA	RS (6 months). Monthly BMI measurements were recorded	60	FGAs or RIS (2.8 ± 2.8)	12–18	Several PD	The RIS group gained significantly more BMI than did the FGAs group ($p = 0.001$); weight gain did not correlate with dose, and concomitant drugs

Table 1 continued

References, country	Design	<i>n</i>	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Khan et al. [95], USA	RS	49	OLA (5–25) RIS (1–7)	13 ± 3.5	Several PD	Both OLA and RIS were correlated with a significant increase in BMI
Kryzhanovskaya et al. [99], USA	NLS (at least 24 weeks)	4,459	OLA	2.5–20	Several PD	Among subjects on OLA, mean weight gain ≥ 7 % was observed in 89 % of adolescents and in 55 % of adults
Lindsay et al. [101], USA	NLS (24 months)	14	RIS (0.03 mg/kg/day)	9.7 ± 2.2	DBD	Weight gain during RIS treatment is reversible (i.e., significantly less weight after RIS was discontinued)
Malhotra et al. [104], USA	NLS to conduct a genomewide association in patients naïve to antipsychotic drugs	139	SGAs	Not available	SCH spectrum	The melanocortin 4 receptor (MC4R) gene was associated with extreme SGA-induced weight gain
Martin et al. [108], USA	RS. Six-month exposure to RIS	70	RIS (2.8 ± 1.9) Controls	RIS 12.5 ± 2.4 Controls 13.5 ± 2.9	Several PD	RIS was associated with clinically significant weight gain in 78 % of treated patients
Martin and L'Ecuyer [107], USA	RS	22	RIS (2.7 ± 2.2)	8–17	Several PD	Repeated measures analysis of variance revealed significant weight gain (7.0 ± 4.7 kg; <i>p</i> < 0.001)
Martin et al. [109], USA	NLS (2 months)	63	RIS (1.8 ± 0.5)	5–17	ASD	Chronic RIS exposure in children with ASD causes higher weight gain than expected; serum leptin change does not reliably predict RIS-associated weight gain
Masi et al. [113], Italy	NLS (6 months)	10	CLO (142.5 ± 73.6)	12–17	Resistant Mania	Mean weight gain after 6 months was 6.9 ± 3.1 kg
Masi et al. [112], Italy	RS (6–12 months)	39	OLA (8 ± 3.2)	13.6 ± 1.9	DBD	Mean weight gain at the end of the follow-up was 4.6 ± 3 kg
McIntyre and Jerrell [118], Canada	RS. Children on antipsychotics compared to a random sample of 4,500 children not treated with psychotropic medications	8,640	FGAs or SGAs	≤ 17	Several PD	The treated cohort had a higher prevalence of obesity (OR = 2.13), especially when multiple antipsychotics are co-prescribed
Moreno et al. [119], Spain	NLS (3 months)	90	RIS, OLA or QUE (226.4 ± 203.9 chlorpromazine eq)	14.9 ± 3.0	BD and others	More than 70 % patients had significant weight gain, zBMI increased in all diagnostic groups
Panagiotopoulos et al. [126], Canada	RS. A retrospective chart review of psychiatry emergencies over 2.5 years	167	SGAs	11–17	Several PD	zBMI was higher in the SGA-treated than in the SGA-naïve group
Patel et al. [128], USA	RS	103	OLA (13.9 ± 7.3) QUE (510.9 ± 250.3)	11–17	PDD + MR	Patients on OLA had greater increases in weight and BMI than those on QUE (3.8 vs. 1.3 kg)
Patel et al. [127], USA	RS	95	OLA, RIS, ARI, QUE, ZIP	14 ± 3.0	Several PD	The prevalence of overweight among hospitalised youth with exposure to SGAs is triple that of national norms

Table 1 continued

References, country	Design	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Ratzoni et al. [132], Israel	NLS (12 weeks)	50	OLA (12.7 ± 3.1) RIS (17.1 ± 2.1) HAL (7.6 ± 4.0)	13–20	Several PD	Weight gain was significantly higher for the OLA group than for the RIS and HAL groups; weight gain in OLA and RIS groups was higher than that reported in adults
Saklad et al. [138], USA	RS	68	OLA, QUE, RIS (doses not available)	14.75 ± 1.35	Several PD	Large increases in BMI were observed in males on RIS and females on OLA
Schimmelmann et al. [140], Germany	NLS (12 weeks)	56	QUE (200–800)	12–17	SCH spectrum	A significant increase in weight and BMI from baseline to endpoint was observed (6.2 kg and 2.1 kg/m ²)
Szigethy et al. [149], USA	RS. The mean length of RIS treatment was 15.2 months	38	RIS (0.5–10 mg/day)	4–17	Several PD	The mean weight gain was 1.01 kg/month (range = 0.18–3.10 ± 0.73 kg)

OR odds ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, zBMI sex- and age-standardised BMI, CSS cross sectional study, NLS naturalistic longitudinal study, RS retrospective study, SGA second generation antipsychotic, FGA first generation antipsychotic, PLA placebo, HAL haloperidol, RIS risperidone, OLA olanzapine, ARI Aripiprazole, QUE quetiapine, CLO clozapine, ZIP ziprasidone, MET metformin, TOP topiramate, MPH methylphenidate, PST psychostimulants, PD psychiatric disorder, SCH schizophrenia, BD bipolar disorder, SCHAF schizoaffective disorder, DBD disruptive behaviour disorders, ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, ASD autism spectrum disorder, PDD pervasive developmental disorder, TS Tourette syndrome, MR mental retardation

perphenazine or sulpiride) [85]. This study [85] found that (1) weight gain in patients on SGA, in comparison with those on FGA, was significantly higher during the first week of treatment but lower (although non-significantly) during the second and third week of treatment; and (2) in the last 3 weeks of the 6-week observation period, patients on FGA stabilised at the weight reached at week 3, whereas patients on SGAs continued increasing their weight. In contrast, a 24-week open-label study of 28 children and adolescents with autistic disorder treated with risperidone or haloperidol [73] showed a rapid weight gain in both treatment groups at the beginning of the study, then weight gain stopped after week 12 of the risperidone treatment, yet in the haloperidol group weight continued to increase until the week 24. However, both studies [73, 85] had the limitation of quite small sample sizes in their arms.

Nevertheless, there is growing recognition that the polarised dichotomisation of FGAs versus SGAs is an oversimplification since the risk potential for weight gain is heterogeneous within both antipsychotic classes [103].

Type of SGA

In paediatric populations, particularly in antipsychotic-naïve patients, weight gain may be a side effect common to all SGAs [31], as illustrated by a retrospective chart review conducted for all child and adolescent psychiatry emergency admissions over 2.5 years [126], where the mean zBMI was higher in the SGA-treated ($n = 68$) than in the

SGA-naïve group ($n = 99$) (mean difference 0.81, 95 % CI = 0.46–1.16). Notwithstanding, the magnitude of antipsychotic-induced weight gain seems to differ depending on the SGA [39]. A long non-randomised SGA treatment involving 205 children and adolescents led to weight increases by 8.5 kg (95 % CI = 7.4–9.7 kg) among patients on olanzapine, by 6.1 kg (95 % CI = 4.9–7.2 kg) among patients on quetiapine, by 5.3 kg (95 % CI = 4.8–5.9 kg) among those on risperidone, and by 4.4 kg (95 % CI = 3.7–5.2 kg) among those on aripiprazole, compared with the minimal weight change of 0.2 kg (95 % CI = -1.0 to 1.4 kg) in the untreated comparison group [34]. In a meta-analysis including 24 trials of 3,048 paediatric patients with varying ages and diagnoses [40], olanzapine was associated with the greatest weight gain (3.45 kg; 95 % CI = 2.9–3.9), followed by risperidone (1.76 kg; 95 % CI = 1.2–2.2), quetiapine (1.43 kg; 95 % CI = 1.1–1.6), aripiprazole (0.79 kg; 95 % CI = 0.54–1.04) and ziprasidone (-0.04 kg; 95 % CI = -0.38 to 0.30). According to this study [40], aripiprazole is not devoid of significant weight gain among patients with autistic disorder (between 1.3 and 2.0 kg), who are younger and probably less exposed to antipsychotics previously.

Another review covering 34 studies and 2,719 youths with psychotic or bipolar spectrum disorders and treated with SGAs showed a mean weight gain ranging from 3.8 to 16.2 kg with olanzapine ($n = 353$), from 0.9 to 9.5 kg with clozapine ($n = 97$), from 1.9 to 7.2 kg with risperidone ($n = 571$), from 2.3 to 6.1 kg with quetiapine ($n = 133$)

Table 2 Experimental trials of antipsychotic-induced weight or BMI increase among children and adolescents ($n = 71$)

References, country	Design (duration)	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Aman et al. [3], USA	DBCT (6 weeks)	155	RIS (0.02–0.06 mg/kg/day) + PST PLA + PST	5–12	DBD + ADHD	Weight gain was comparable within each group, regardless of concomitant stimulant use
Aman et al. [2], USA	DBCT (8 weeks) and OLT (16 weeks)	137	RIS (0.5–3.5) PLA	5–17	ASD	BMI increased with RIS during the acute trial and into open-label extension
Arango et al. [4], Spain	OLT (6 months)	32	OLA (9.7 ± 6.5) QUE (532.8 ± 459.6)	16 ± 1.25	Psychosis	Patients on OLA gained significantly more weight and BMI than patients on QUE
Arman et al. [5], Iran	DBCT (12 weeks)	32	RIS (6) + MET (500) RIS (6) + PLA	MET: 11.25 ± 2.5 PLA: 8.9 ± 4.3	SCH	MET treatment did not show a significant effect in controlling the BMI of patients after 12 weeks
Armenteros et al. [8] USA	OLT (6 weeks)	10	RIS (4–10)	11–18	SCH	Weight gain was observed in 80 % of subjects (mean 4.85 kg)
Armenteros et al. [7] USA	DBCT (4 weeks)	25	RIS (0.5–2) PLA	7–12	ADHD	There were no significant differences between RIS and PLA groups after 4 weeks (34.6 vs. 35.4 kg; $p = 0.32$)
Arnold et al. [9], USA	DBCT (8 weeks)	101	RIS (1.7 ± 0.4) PLA	8.8 ± 2.7	ASD	Those who gained more weight improved less with RIS and more with PLA
Biederman et al. [13], USA	OLT (8 weeks)	14	ZIP (57.3 ± 33.9)	6–17	BD	There was no statistically significant increase in body weight after 8 weeks (0.6 ± 0.4 kg, $p = 0.2$)
Biederman et al. [14], USA	OLT (8 weeks)	19	ARIP (9.4 ± 4.2)	6–17	BD	Aripiprazole was well tolerated with no significant increase in body weight (1.8 ± 1.7 kg, $p = 0.2$)
Buitelaar [18], The Netherlands	OLT (2–12 months)	26	RIS (0.5–4)	10–18	DBD	Adverse effects after 8–16 weeks of treatment included weight gain which responded to dose reduction
Buitelaar et al. [19], The Netherlands	DBCT (6 weeks)	38	RIS (1) PLA	RIS: 14.0 ± 1.5 PLA: 13.7 ± 2.0	DBD	Untoward effects included 3.5 % of body weight in the RIS group
Correia et al. [29], Brasil.	OLT (4 weeks)	45	RIS (0.5–4) MPH (up to 0.7 mg/kg/day)	6–16	MR + ADHD	There was a significant weight reduction in the MPH group and a weight gain in the RIS group
Cui et al. [38], China	OLT (8 weeks)	72	ARI (1.25–5)	10.2 ± 2.4	TS	There was no significant difference of BMI between initial and final visit
DelBello et al. [45], USA	DBCT (4 weeks)	50	QUE (400–600), Divalproex (serum level 80–120 µ/mL)	12–18	Mania	There was no statistically significant difference between the groups in weight gain from baseline to endpoint
DelBello et al. [43], USA	OLT (12 weeks)	20	QUE (460 ± 88)	12–18	BD	BMI increased from 23.0 kg/m ² at baseline to 24.4 kg/m ² at endpoint ($p < 0.0001$)
DelBello et al. [46], USA	OLT (27 weeks)	33	ZIP (20–160)	12–17	BD, SCH, SCHAF	33.3 % of subjects on ZIP experienced >7 % weight gain during the study

Table 2 continued

References, country	Design (duration)	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
DelBello et al. [44], USA	DBCT (8 weeks)	32	QUE (300–600) PLA	12–18	BD	There was no significant difference in weight change between QUE and PLA groups
Dittmann et al. [47], Germany	OLT (6 weeks) and extended 18 weeks	96	OLA (5–20)	12–19	SCH spectrum	The mean BMI increased from 21.2 at baseline to 22.8 at week 6 and 25.0 at week 24
Findling et al. [57], USA	DBCT (10 weeks)	20	RIS (0.75–1.5) PLA	5–15	DBD	The mean weight gain for RIS group was higher than for PLA group (4.2 ± 0.7 vs. 0.74 ± 0.9 kg; $p = 0.003$)
Findling et al. [54], USA	DBCT (6 weeks) + OLT (48 weeks)	107	RIS (1.5 ± 0.07)	5–12	DBD	The mean increase of weight gain from baseline was 5.5 kg at the endpoint
Findling et al. [60], USA	DBCT (6 weeks)	300	ARI (10) ARI (30) PLA	13–17	SCH	Patients on ARI showed a significantly greater weight gain in comparison with PLA
Findling et al. [59], USA	DBCT (4 weeks)	296	ARI (10) ARI (30) PLA	10–17	BD	Average weight gain was not significantly different between the ARI 10 mg (0.8 kg) or 30 mg (1.1 kg) groups compared with the PLA group (0.56 kg)
Findling et al. [55], USA	DBCT (6 weeks)	283	ZIP (80–160) PLA	13–17	SCH	No significant weight gain difference was observed between ZIP and PLA groups
Findling et al. [56], USA	DBCT (8 weeks) and 44 weeks of maintenance trial	116	OLA (2.5–20) RIS (0.5–6) Molindone (10–140)	8–19	SCH	Weight gain was more frequent with OLA and RIS during the acute trial, but no significant differences emerged during maintenance trial
Frazier et al. [66], USA	OLT (8 weeks)	23	OLA (2.5–20)	5–14	BD	Body weight increased significantly over the study (5.0 ± 2.3 kg, $p < 0.001$)
Geller et al. [72], USA	DBCT (8 weeks)	279	RIS (4–6) Lithium (1.1–1.3 mEq/L) Divalproex (111–125 µg/mL)	10.1 ± 2.8	BD	Increased weight gain and BMI with risperidone vs. lithium and vs. divalproex sodium was observed
Gencer et al. [73], Turkey	DBCT (12 weeks) + OLT (12 weeks)	28	RIS (0.01–0.08 mg/kg/day) HAL (0.01–0.08 mg/kg/day)	8–18	ASD	Weight gain was observed more frequently in the HAL group at week 24
Haas et al. [81], Belgium	DBCT (6 months) + OLT (1 year)	232	RIS/RIS (0.25–1.5) PLA/RIS (0.25–1.5)	5–17	DBD	Mean weight zBMI decreased for RIS/RIS subjects (-0.04 ± 0.3) and increased for PLA/RIS ones (0.1 ± 0.4)
Haas et al. [79], Belgium	DBCT (3 weeks)	169	RIS (0.5–2.5) RIS (3–6) PLA	10–17	BD	The mean weight gain was 0.7 ± 1.9 , 1.9 ± 1.7 , and 1.4 ± 2.4 kg in the PLA, RIS 0.5–2.5 mg, and RIS 3–6 mg groups, respectively
Haas et al. [80], Belgium	DBCT (8 weeks)	257	RIS (1.5–6.0, regimen A) RIS (0.15–0.6, regimen B)	13–17	SCH	The mean weight gain was 3.2 ± 3.5 kg for regimen A and 1.7 ± 3.3 kg for regimen B

Table 2 continued

References, country	Design (duration)	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Handen and Hardan [82], USA	OLT (8 weeks)	16	OLA (5–20)	13–17	MD + DBD	The most common side effect was weight gain (averaging 5.8 kg), 67 % of subjects gaining ≥ 4.5 kg
Hoekstra et al. [83], The Netherlands	OLT (8 weeks)	32	RIS (1.7 \pm 0.78)	5–16	PDD	zBMI increase was significantly higher for carriers of the HTR2C promoter T allele
Hollander et al. [84], USA	DBCT (8 weeks)	11	OLA (2.5–20) PLA	6–14	PDD	In comparison with PLA group, OLA was associated with significant weight gain (3.4 \pm 2.2 vs. 0.7 \pm 0.7 kg)
Jensen et al. [87], USA	DBCT (12 weeks)	30	OLA (14.0 mg \pm 4.6) QUE (611 mg \pm 253.4) RIS (3.4 mg \pm 1.5)	10–18	SCH spectrum	A significant increase in both weight and BMI was observed for the three treatment groups
Joshi et al. [90], USA	OLT (8 weeks)	49	QUE 175.8 \pm 63.8 mg/day QUE 248.7 \pm 153.1 mg/day	4–6 (n = 30) 6–15 (n = 19)	BD	QUE was associated with significant weight gain
Kemner et al. [94], The Netherlands	OLT (12 weeks)	25	OLA (2.5–20)	6–16	ASD or PDD	The most important adverse events were weight gain and increased appetite
Klein et al. [96], USA	DBCT (16 weeks)	39	MET (850)+ RIS (1.33 \pm 0.98) OLA (10.0 \pm 4.1) or QUE (400.0 \pm 255.0)	10–17	Several PD	While PLA group continued to gain weight over 16 weeks, the weight of the subjects treated with MET showed little change over the treatment period
Kryzhanovskaya et al. [98], USA	DBCT (6 weeks)	107	OLA (2.5–20) PLA	13–17	SCH	Mean weight gain ≥ 7 % was observed in 46 % of patients on OLA and in 15 % of PLA subjects (p = 0.002)
Kumra et al. [100], USA	DBCT (12 weeks)	39	CLO (≥ 300) OLA (≥ 20)	10–18	SCH	Both treatments were associated with significant weight gain and related metabolic abnormalities
Luby et al. [102], USA	DBCT (24 weeks)	24	RIS (0.5–1.5) PLA	2.5–6	ASD or PDD	The mean weight gain in RIS group was significantly higher than in PLA group (2.9 \pm 2.5 vs. 0.61 \pm 1.1 kg)
Marcus et al. [105], USA	OLT (52 weeks)	130	ARI (2–15)	6–17	ASD	The mean change in body weight z score was 0.33 kg and zBMI was 0.31 kg/m ²
Martin et al. [106], USA	OLT (16 weeks)	6	QUE (100–350)	10.9 \pm 3.3	ASD	QUE was poorly tolerated and associated with increased appetite and weight gain (range, 0.9–8.2 kg)
Masi et al. [111], Italy	OLT (16 weeks)	24	RIS (0.3–0.9)	3–7	ASD	Only three subjects had a weight gain greater than 10 %
McConville et al. [114], USA	OLT (88 weeks)	10	QUE (300–800)	12.3–15.9	SCHAF or BD	The mean BMI at baseline, weeks 64 and 88, were 25.7 \pm 1.4, 27.1 \pm 3 and 28.1 \pm 2.4 kg/m ² , respectively

Table 2 continued

References, country	Design (duration)	n	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
McCracken et al. [115], USA	DBCT (8 weeks) + OLT (16 weeks)	101	RIS (0.5–2.5) PLA	8.8 ± 2.7	ASD	Weight gain on average was higher in RIS group than in PLA group (2.7 ± 2.9 vs. 0.8 ± 2.2 kg, $p < 0.001$)
McCracken et al. [116], USA	OLT (6 weeks)	12	OLA (2.5–20)	11.3 ± 2.4	TS	The mean weight gain of 4.1 ± 2.0 kg was observed after 6 weeks, a mean percent change of 8.4 ± 4.4 ($p < 0.001$)
McDougle et al. [117], USA	OLT (12 weeks)	18	RIS (1.8 ± 1.0)	10.2 ± 3.7	PDD	The most common side effect was weight gain (range 4.5–15.9 kg)
Mozes et al. [121], Israel	OLT (12 weeks)	9	OLA (5–20)	11–14	SCH	The treatment was associated with a significant weight gain (6.10 ± 3.2 kg)
Mozes et al. [120], Israel	OLT (12 weeks)	25	OLA (8.18 ± 4.41) RIS (1.62 ± 1.02)	11.09 ± 1.55	SCH	The mean weight gain for the OLA group was not significantly different than for RIS group
Mukaddes et al. [122], Turkey	OLT (6 weeks)	19	RIS (0.5–1.5)	4–8	ASD	Weight gain and increase in night-time sleep were the most frequent side effects.
Nagaraj et al. [123], India	DBCT (28 weeks)	40	RIS (1) PLA	2–9	ASD	RIS was associated with increased appetite and a mild weight gain
Nicolson et al. [124], Canada	OLT (12 weeks)	10	RIS (1–2.5)	4–11	ASD	Weight was significantly higher after 12 weeks than at baseline (30.9 ± 5.9 vs. 27.4 ± 4.3 kg; $p = 0.003$)
Owen et al. [125], USA	DBCT (8 weeks)	98	ARI (5–15) PLA	6–17	ASD	The mean weight gain was significantly greater in ARI than in PLA group at week 8 (2.0 vs. 0.8 kg)
Quintana et al. [131], USA	OLT (6 weeks)	16	OLA (2.5–20)	8–17	SCH	Weight gain on average was 6.2 kg during the 6-week course of the study
Reyes et al. [133], Belgium	OLT (2 years)	48	RIS (1–4)	6–15	DBD	Weight gain observed in the original trial stabilised during this extension trial
Robb et al. [135], USA	DBCT (8 weeks)	313	ARI (2–15) PLA	6–17	ASD	Weight and BMI increase were significantly higher in ARI than PLA group (1.6 vs. 0.7 kg, 0.4 vs. 0.2 kg/m ²)
Ross et al. [136], USA	OLT (1 year)	20	OLA (5–10)	6–15	SCH	BMI was higher than expected for normal development in every child
Salle et al. [139], USA	DBCT (8 weeks)	28	ZIP (5–40) PLA	7–18	TS	The mean weight gain was similar in the ZIP than in PLA group (0.7 ± 1.5 and 0.8 ± 2.3 kg)
Shaw et al. [141], USA	OLT (8 weeks)	15	QUE (300–800)	13–17	Psychotic disorders	After correction for age expected weight gain, the mean weight gain over the 8-week period was 3.4 kg
Shaw et al. [142], USA	DBCT (8 weeks)	25	CLO (150–900) OLA (5–20)	7–16	SCH	The mean weight gain was similar in CLO and OLA groups (3.8 ± 6.0 kg and OLA 3.6 ± 4.0 kg; $p = 0.96$)

Table 2 continued

References, country	Design (duration)	<i>n</i>	Drug (dose, mg/day)	Age (years)	Diagnoses	Outcome
Shea et al. [143], Canada	DBCT (8 weeks)	79	RIS (0.01–0.06 mg/kg/day) PLA	5–12	PDD	Risperidone-treated subjects experienced statistically significantly greater increases in weight (2.7 vs. 1.0 kg)
Sholevar et al. [144], USA	OLT (1.5 weeks)	15	OLA (5–20)	6–13	SCH	No weight gain was noted during the period of treatment
Sikich et al. [146], USA	DBCT (8 weeks)	50	OLA (2.5–12.5) RIS (0.5–3) HAL (1–5)	8–19	SCH, BD SCHAF,	Mean BMI increase was 1.4 ± 1.2 kg/m ² for RIS; 2.3 ± 1.2 kg/m ² for OLA; and 1.1 ± 1.2 kg/m ² for HAL; these between-group differences were statistically significant
Sikich et al. [145], USA	DBCT (8 weeks)	119	OLA (2.5–20) RIS (0.5–6) Molindone (10–140)	8–19	SCH and SCHAF	OLA showed the greatest risk of weight gain followed by RIS
Snyder et al. [147], Canada	DBCT (1 week)	110	RIS (0.02–0.06 mg/kg/day) PLA	5–12	DBD	The mean weight gain was significantly higher among RIS than PLA group (2.0 ± 0.18 vs. 0.2 ± 0.23 kg)
Swadi et al. [148], New Zealand	DBCT (6 weeks)	22	QUE (up to 800) RIS (up to 6 mg/day)	Under 19	Psychosis	The percentage of patients with increase of >10 % was higher (but not significantly) in QUE than in RIS
Tramontina et al. [151], Brazil	DBCT (6 weeks)	43	ARI (2–20) PLA	8–18	BD + ADHD	Weight gain was not significantly different between ARI and PLA groups
Turgay et al. [152], Canada	OLT (48 weeks)	77	RIS (0.02–0.06 mg/kg/day)	5–12	DBD	Weight gain was more pronounced during the first months of RIS treatment
Van Bellinghen and Troch [153], Belgium	DBCT (4 weeks)	13	RIS (0.03–0.06 mg/kg/day) PLA	6–14	DBD	There were no significant differences between RIS and PLA groups after 4 weeks (11.8 vs. 10.6 kg; <i>p</i> = 0.32)
Wozniak et al. [154], USA	OLT (8 weeks)	40	OLA (2.5–20) TOP (100) + OLZ	6–17	BD	The weight gain in the OLA group was significantly higher than in the OLA + TOP group (5.3 ± 2.1 vs. 2.6 ± 3.6 kg)
Zuddas et al. [155], Italy	OLT (12 months)	11	RIS (0.5–6)	7–17	ASD, PDD	A frequent side effect was weight gain over time (from 42.9 ± 16.2 to 47.3 ± 15.7 kg at 6 months; <i>p</i> < 0.01).

OR odds ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, *z*BMI sex- and age-standardised BMI, DBCT double-blind controlled trial, OLT open-label trial, PLA placebo, HAL haloperidol, RIS risperidone, OLA olanzapine, ARI aripiprazole, QUE quetiapine, CLO clozapine, MET metformin, TOP topiramate, PST psychostimulants, MPH methylphenidate, PD psychiatric disorder, SCH Schizophrenia, BD bipolar disorder, SCHAF schizoaffective disorder, DBD disruptive behaviour disorders, ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, ASD autism spectrum disorder, PDD pervasive developmental disorder, TS Tourette syndrome, MR mental retardation

and from 0 to 4.4 kg with aripiprazole (*n* = 451) [64]. Similar results were found in a meta-analysis of randomised controlled trials [129] which revealed that mean weight gain, compared with placebo, was the highest for olanzapine, 3.47 kg (95 % CI = 2.94–3.99), followed by risperidone [1.72 kg (95 % CI = 1.17–2.26)], quetiapine [1.41 kg (95 % CI = 1.10–1.81)] and aripiprazole [0.85 kg

(95 % CI = 0.58–1.13)]. Another recent meta-analysis focusing on short-term (3–12 weeks) controlled studies showed that, compared with placebo, significant weight gain were observed among patients on olanzapine [3.99 kg (95 % CI = 3.17–4.84)], risperidone [2.02 kg (95 % CI = 1.39–2.66)], quetiapine [1.74 kg (95 % CI = 0.99–2.5)] and aripiprazole [0.89 kg (95 % CI = 0.26–1.51)]

Table 3 Reviews and meta-analysis of antipsychotic-induced weight or BMI increase among children and adolescents ($n = 14$)

References, country	Aim	Drug	Outcome
Armenteros and Davies [6], USA	To develop an evidence for using anti-psychotic medications for paediatric SCH	FGAs and SGAs	Meta-analysis revealed that average weight gain in patients treated with FGAs was 1.4 kg compared to 4.5 kg for those treated with SGAs
Björkhem-Bergman et al. [15], Sweden	To determine the MET effect on antipsychotic-induced weight gain	MET	Compared with placebo, MET treatment caused a significant body weight reduction in adult non-diabetic patients treated with SGAs and in children
Cheng-Shannon et al. [39], USA	To review available paediatric literature on efficacy and safety of SGAs	CLO, RIS, OLA, QUE, ZIP, and ARI	The most frequently reported side effects included weight gain, although the relative frequencies of these untoward effects vary among medications
Cohen et al. [27], France	To assess short-term (3–12 weeks) adverse effects of SGAs in youth	SGAs	Compared with PLA, significant weight gain were observed among patients on OLA (3.99 kg), RIS (2.02 kg), QUE (1.74 kg) and ARI (0.89 kg)
Correll and Carlson [33], USA	To review endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents	Psychotropic medications	Children and adolescents appeared to be at higher risk than adults for antipsychotic-induced weight gain. PSTs caused mild reversible growth retardation in some patients. Valproate was associated with weight gain
Correll [32], USA	To review weight and metabolic effects of MS treatments in paediatric BD	Lithium, antiepileptics, or SGAs, alone or combined with lithium or divalproex	Weight gain was significantly relevant in 75 % of trials. Weight loss was significant with TOP and present with ARI. In trials lasting 12 weeks, weight gain was greater with SGAs plus MS compared to MS monotherapy
Correll et al. [36], USA	To compare efficacy and tolerability between antipsychotics and MS in youth and adults with BD	SGAs and MS	SGAs caused more weight gain than MS in youth but not in adults. However, results were heterogeneous and not significant in either age group after excluding TOP
De Hert et al. [40], Belgium	To review cardiometabolic and endocrine side effects of SGAs in children and adolescents	SGAs	A meta-analysis showed SGAs-induced weight gain in this order: OLA > RIS > QUE > ARI > ZIP. Significant weight gain appeared to be more prevalent in patients with autistic disorder who were also younger and likely less exposed to antipsychotics previously
Doey [48], Canada	To review efficacy and tolerability of ARI in paediatric population	ARI	Treatment with ARI is reported to have a lower incidence of weight gain than other SGAs
Fedorowicz and Fombonne [52], Canada	To summarise the data about metabolic side effects of SGAs in children	SGAs	The highest weight gain is associated with CLO and OLA. The risk of weight gain might be higher in younger children. These changes seem to be reversible
Fraguas et al. [64], Spain	To review data on efficacy and safety of SGAs in youth with psychotic and bipolar spectrum disorders	SGAs	Mean weight gain ranged from 3.8 to 16.2 kg for OLA, from 0.9 to 9.5 kg for CLO, from 1.9 to 7.2 kg for RIS, from 2.3 to 6.1 kg for QUE and from 0 to 4.4 kg for ARI
Frémaux et al. [68], France	To review indications and adverse reactions of OLA in youth	OLA	The most prominent adverse reaction was excessive weight gain, even more so than in adult patients treated with OLA
Maayan and Correll [103]	To review antipsychotic-related weight gain and interventions for its reduction in youth	SGAs	SGAs-induced weight gain in this order: OLA > CLO > RIS > QUE > ARI > In autism and disruptive behaviour disorders, suggest greater weight gain, possibly due to less prior antipsychotic exposure
Pringsheim et al. [129], Canada	To review metabolic adverse effects associated with SGAs in children	RIS, OLA, QUE, ARI, CLO, ZIP and paliperidone	Meta-analysis revealed that mean weight gain compared with placebo was the highest for OLA followed by RIS, QUE and ARI

OR odds ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, z BMI sex- and age-standardised BMI, SGA second generation antipsychotic, FGA first generation antipsychotic, BD bipolar disorder, HAL haloperidol, CLO clozapine, RIS risperidone, OLA olanzapine, QUE quetiapine, ZIP ziprasidone, ARI aripiprazole, TOP topiramate, MET metformin, MS mood stabilisers, PST psychostimulants, SCH schizophrenia, ADHD attention-deficit hyperactivity disorder

[27]. In a naturalistic study comparing treatment with clozapine, olanzapine and risperidone [61], the average weight gain after 6 weeks of treatment was significantly higher with olanzapine (4.6 ± 1.9 kg) than with risperidone (2.8 ± 1.3 kg) or clozapine (2.5 ± 2.9 kg). However, some small sample studies were not able to confirm these results [87, 120].

A number of studies indicated that weight gain associated with quetiapine is lower than with olanzapine or risperidone. A 6-month follow-up study of 66 children and adolescents on risperidone, olanzapine or quetiapine, found that, at the endpoint, there was a significant increase in zBMI in patients receiving olanzapine ($p < 0.001$) or risperidone ($p = 0.008$) but not in patients receiving quetiapine ($p = 0.14$) [65]. Similarly, a review including 24 placebo-controlled trials showed that the numbers-needed-to-harm for weight gain $\geq 7\%$ in youth with bipolar disorder or schizophrenia was 9 (CI = 7–14) for quetiapine, 6 (CI = 5–8) for risperidone and 3 (CI = 3–4) for olanzapine [103]. A double-blind controlled trial showed significant increase in weight and BMI among patients on olanzapine or quetiapine [4] although those on olanzapine gained significantly more weight than those on quetiapine (15.5 vs. 5.5 kg, $p < 0.001$). In contrast, a small sample randomised trial found that the percentage of patients with $>10\%$ weight gained to be 27% for quetiapine and 9% for risperidone, though the difference did not reach statistical significance [148].

Olanzapine Several naturalistic [25, 76, 95, 112, 128], open-label [4, 47, 66, 82, 94, 116, 121, 131, 136] and double-blind controlled trials [84, 97, 145] have demonstrated that significant weight gain is associated to treatment with olanzapine in children and adolescents (Tables 1, 2). Olanzapine seems to be the SGA that causes the most frequent and intense weight gain [4, 25, 34, 40, 62, 65, 132, 145]. A review of the literature from 1996 to 2004 on the indications and adverse reactions of olanzapine in children and adolescents with psychiatric illness showed that the most prominent adverse reaction was excessive weight gain, even more so than in adult patients treated with olanzapine [68]. Olanzapine was associated with extreme long-term weight gain in children and adolescents, much higher than that expected in adults [63]. A long-term (at least 24 weeks) naturalistic study found that the percentage of olanzapine-treated adolescents ($n = 179$) with $\geq 7\%$ mean weight gain was 89% compared with 55% in adults ($n = 4,280$) [99]. The weight gain was associated with an increase in caloric intake, without change in diet composition [76]. A clinical observation of 15 youths (age range, 6–13 years) with childhood-onset schizophrenia showed no significant weight gain during their short period of hospitalisation (mean of 11 days) under treatment with olanzapine (dose range, 5–20 mg/day) [144].

There have been few olanzapine serum concentration studies among children and adolescents. In a study that included 85 patients attending a child and adolescent psychiatric hospital [11], BMI and other variables such as olanzapine daily dose, number of co-medications, age and post-dose interval had a significant influence on the intra-individual variability of dose-corrected olanzapine serum concentrations (all $p < 0.001$).

Risperidone Treatment with risperidone in children and adolescents has been related to significant weight gain in several in naturalistic [67, 69, 74, 107, 108, 149], open-label [8, 18, 54, 81, 117, 122, 124, 133, 155] and double-blind controlled studies [2, 19, 57, 102, 115, 123, 143, 147]. In contrast, two double-blind placebo-controlled trials involving small samples [7, 153] showed that the mean weight change was not significantly different between risperidone and placebo groups after 4 weeks. Meanwhile, a retrospective chart review of children and adolescents with disruptive behaviour disorder [111] and a low dose range of risperidone (0.3–0.9 mg/day) showed that only 12.5% of patients (3/24) had a $>10\%$ weight gain.

Weight or BMI changes induced by risperidone may tend to stabilise in long-term therapy. In a 2-year open-label trial of 48 children and adolescents (range age, 6–15 years) on risperidone (1–4 mg/day), zBMI changes stabilised after the first 3–6 months of therapy and did not increase beyond normal growth thereafter [133]. In addition, weight gain during risperidone treatment may reverse after discontinuation, as reported in a prospective longitudinal study of 24 months [101].

Research concerning a dose–response effect between risperidone and weight gain is unclear. On the positive side, in a double-blind controlled trial involving 257 schizophrenia adolescents [80], mean change in body weight was significantly higher for risperidone regimen A (1.5–6.0 mg/day) than for risperidone regimen B (0.15–0.6 mg/day): 3.2 ± 3.4 vs. 1.7 ± 3.2 kg. However, other studies did not support a dose–response relationship [79, 93, 108]. In a 3-week double-blind controlled trial of 169 patients with acute mania which compares placebo, risperidone in lower dose (0.5–2.5 mg/day) and risperidone in higher dose (3–6 mg/day), mean weight gain was 0.7 ± 1.9 , 1.9 ± 1.7 and 1.4 ± 2.4 kg, respectively [79].

Weight gain with risperidone may be relevant beyond its metabolic implications. The metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone increased with body fat; a higher zBMI predicted a higher 9-hydroxyrisperidone concentration [23]. Among children with autistic disorder, those on risperidone who gained more weight improved less from their irritability [9]. Unfortunately, weight gain from risperidone treatment could not be predicted from baseline weight and BMI or other characteristics such as

concomitant medication use, sex, age and pubertal status [108].

Quetiapine Several open-label trials [43, 90, 106, 114, 141] and a naturalistic study [140] have reported significant weight gain associated with quetiapine treatment among children and adolescents. Open-label trials have shown average weight gains of 4.1 kg (3.4 kg after adjustment by age expected weight gain) over 8 weeks [141], 6.2 kg over 12 weeks [140], 2.9 kg over 16 weeks [106] and 2.3 kg over 88 weeks [114]; in addition, a weight gain of 4.4 kg in a 4-week double-blind study [45]. In contrast, other studies reported lower weight gain, such as 2.3 kg in an 8-week randomised placebo-controlled trial [44] and 1.4 kg in a 12-week open-label study where no patient discontinued treatment because of weight gain [43].

Clozapine Clozapine has been associated with weight gain among children and adolescents in naturalistic studies [63, 113] as well as in randomised trials [100, 142]. Prospective studies among paediatric inpatients have shown average weight gains of 3.8 over 8 weeks, 6.9 kg over 28 weeks [113] and 9.5 kg over 45 weeks [63]; in comparison, patients on olanzapine increased 3.6 kg after 8 weeks [142] and 16.2 kg after 45 weeks [63]; and those on risperidone, 7.2 kg after 45 weeks [63].

Aripiprazole Treatment with aripiprazole among children and adolescents is reported to have a lower incidence of weight gain than other SGA [48]. However, aripiprazole has been associated with significant weight gain in naturalistic [58], open-label [14, 38, 105] and double-blind controlled studies [53, 125, 135]. A prospective study among 96 children aged 4–9 has shown a significant increase (an average of 2.4 kg) in weight over 16 weeks [58]. In comparison with placebo, patients on aripiprazole showed a significantly greater weight gain after 6 weeks [60] and after 8 weeks [125, 135]; which may be a frequent reason for discontinuing treatment [105]. In contrast, other studies reported non-significant weight gain, such as an 8-week randomised placebo-controlled trial (an average of weight gain of 1.2 kg in the aripiprazole group vs. 0.72 kg in the placebo group) [151] and two 8-week open-label studies (an average of BMI increase of 0.86 kg/m²) [38]. In addition, a double-blind controlled trial involving 296 bipolar disorder patients on aripiprazole [59] showed that the average weight gain was not significantly different between those on a low dose of aripiprazole (10 mg/day), those on a high dose (30 mg/day) and subjects on placebo (0.82, 1.08 and 0.56 kg, respectively). BMI appeared not to influence the dose-adjusted aripiprazole serum concentration [12].

Ziprasidone In addition to studies comparing ziprasidone with other SGAs, there are a few studies analysing weight gain induced by ziprasidone specifically. After 8 weeks of treatment, no significant weight gain has been observed in an open-label, uncontrolled study [13] and in two double-blind randomised studies [55, 139]. In a ziprasidone open-label trial consisting of a 3-week fixed-dose period (80–160 mg/day) and a subsequent 24-week flexible-dose period (20–160 mg/day) in patients aged 10–17 years, the mean weight gain was 1.0 ± 1.0 kg at week 3 ($n = 61$) and 2.8 ± 6.3 kg at week 27 ($n = 47$) [46].

Concomitant treatment

Exposure to two or more medications would appear to be a predictor of overweight or obesity, as seen in a large sample of bipolar disorder paediatric patients [75]. In particular, exposure to antipsychotic poly-pharmacotherapy may confer a higher risk of developing adverse events than monotherapy, especially for females [88]. In a cohort of 4,140 children and adolescents on antipsychotics [118], patients exposed to multiple antipsychotics were at a significantly higher risk for incident obesity or weight gain (OR = 2.28; 95 % CI = 1.43–3.65). On the other hand, two retrospective chart reviews of juvenile psychiatric inpatients exposed to risperidone during 6 months showed that weight gain was not influenced by the use of other non-antipsychotic psychotropic medications [93, 108]. Similarly, in another recent chart review study among children and adolescents, psychiatric outpatients treated with SGAs (risperidone, aripiprazole, olanzapine and quetiapine) had a zBMI significantly higher than psychiatric controls without lifetime SGA, and these differences remained after eliminating patients on any co-medication [41]. Other types of drugs, often used in children and adolescents, can have endocrine and metabolic adverse effects, including weight gain. Valproate, sometimes used together with antipsychotics, has been associated with weight gain [33]. In a bipolar disorder paediatric review [32], the authors observed that in trials lasting 12 weeks or less, weight gain was greater with SGAs plus mood stabilisers as compared to mood-stabiliser monotherapy or mood-stabiliser co-treatment, though compared with antipsychotic monotherapy the difference did not reach statistical significance. SGAs seemed to cause more weight gain than mood stabilisers in youth but not in adults [36, 72]. On the other hand, psychostimulants appeared to cause weight loss [29] and mild reversible growth retardation in some patients, most likely because of decreased weight or a slowing of expected weight gain [33]. However, psychostimulants in co-treatment with SGAs did not seem to attenuate SGA-induced weight gain [3].

BMI before antipsychotic treatment

Body mass index before antipsychotic treatment (pre-treatment or baseline BMI) may influence the development of antipsychotic-induced weight gain, especially in long-term treatments. One study which performed a systematic categorisation of the long-term (7.3 ± 9.2 years) weight course among adolescents and adults on clozapine, olanzapine and/or risperidone, showed that pre-treatment BMI had a predictive value on the antipsychotic-induced weight gain [70]. In particular, this study [70] found that increased values of patient's BMI at premorbid stage or prior to antipsychotic treatment predicted higher body weight gain under antipsychotic treatment, but, on the other hand, a low BMI prior to first antipsychotic treatment predicted a higher speed of the total increase of BMI in vulnerable individuals.

When studies are restricted to children and adolescents, there are limited data on this issue. Available results suggest that patients with lower weight at onset show greater weight increase: it has been observed a significant negative correlation between baseline BMI and proportional weight gain [21, 128, 132], although other study could not find significant association between baseline BMI and weight gain after risperidone treatment [108].

*Predisposing factors**Genetic factors*

Antipsychotic-induced weight gain has been positively correlated with parental BMI among adults [70] and among children and adolescents [132]. In addition, twin studies based on monozygotic twin pairs and sib-pair studies suggested that antipsychotic-induced weight gain is more strongly under genetic than environmental control [71, 150]. Gebhardt et al. [71] found greater similarity in antipsychotic-induced BMI change in monozygotic twins than in same-sex sibs, with intra-class correlation coefficients of 0.87 and 0.56, respectively [71]. Following the set point theory [20], Thiesen et al. [150] hypothesised that antipsychotic effects on energy intake and expenditure might lead to a new energy balance, thus resulting in a 'higher' set point in patients 'at risk'. Because weight gain is also associated with an increment in fat-free mass, which is the main determinant of energy expenditure, weight gain will be terminated (weight plateau) once a new energy balance is achieved [150]. Other studies in adults suggested an association between genetic factors (such as 5-HT_{2C} receptor gene loci) and vulnerability to weight gain induced by antipsychotics [16, 134]. One of these studies [16] showed an association between serotonin transporter (SERT) gene and olanzapine-induced weight gain. In particular, the presence

of the short (s) SERT promoter allelic variant and ss genotype was associated with significantly higher weight gain in subjects who were not obese at the time of admission [16]. The variant T allele of the -759C/T polymorphism in the promoter region of the HTR2C gene seemed to be protective against risperidone-induced weight gain [83], whereas the HTR2C p.C23S and CYP2D6 polymorphisms have been associated with risperidone-induced increase in BMI or waist circumference [28].

On the other hand, genes of several hormones may be related to greater antipsychotic-induced weight gain among children and adolescents. A recent study have shown a significant association between the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene and extreme SGA-induced weight gain and related metabolic disturbances [104]. Moreover, the variant A allele of the -2548G/A polymorphism in the promoter region of the leptin gene has been associated with a lower risperidone-induced weight gain, [22] suggesting genetic differences in tissue sensitivity to leptin. Therefore, a possible mechanism of SGA-induced weight gain may be the desensitisation of leptin receptors so that the feedback from the adipocytes is not "heard" by the satiety centre [109]. In this way, high leptin levels reported in the literature in association with SGA exposure could be an effect rather than the cause of weight gain. In fact, serum leptin change did not reliably predict risperidone-associated weight gain [109]. Finally, antipsychotic-induced changes in BMI have been associated with six markers in the adiponectin gene among adult patients with schizophrenia [86]. Nevertheless, little is known regarding this topic among children and adolescents.

Socio-demographic factors

Female sex has been associated with a higher possibility of antipsychotic-induced weight gain [88, 118]. Contrariwise, in a study of 37 child and adolescent inpatients treated with risperidone for 6 consecutive months there was no difference in the risk of weight gain between both sexes [108]. Moreover, in a retrospective study [138], the largest increase in BMI was observed in males among patients on risperidone and in females among those on olanzapine. Meanwhile, the social and emotional consequences of weight gain in children and adolescents may be stronger in girls than in boys. A prospective study has demonstrated that women with metabolic syndrome in childhood have higher levels of depressive symptoms in adulthood than women free of childhood metabolic syndrome [130]. On the other hand, a cross-sectional study including 74 adolescents with schizophrenia on clozapine or olanzapine showed that an elevated BMI was associated with impaired physical functioning in females and with negative body appraisal and hunger in males [10].

Regarding age, it seems likely that youth, in comparison with adults, are more susceptible to adverse atypical antipsychotic metabolic side effects [30, 33, 34, 49, 63, 132, 137]. Children and adolescents appeared to be at higher risk than adults for antipsychotic-induced weight gain [33] and the risk of antipsychotic-induced weight gain among children might be higher in younger children [52]. Among patients with schizophrenia, children and adolescents appeared to be at higher risk for weight gain associated with antipsychotic treatment [26]. Specifically, olanzapine-treated adolescents experienced greater increases in body weight than olanzapine-treated adults [98, 132]. Risperidone and clozapine have similarly been associated with weight gain in adolescents, much higher than that reported in adults [63, 132].

African-American race has been associated with a lower risk for incident obesity/weight gain among children and adolescents on antipsychotics [118]. However, other authors [65] did not find differences across races.

Treatment of antipsychotic-induced BMI increase

In some cases of weight or BMI increase induced by antipsychotics, alternative treatment should be considered. The first option may be changing the antipsychotic drug or choosing a type of antipsychotic with a better benefit/risk ratio such as ziprasidone, which might be given as a first prescription in cases of higher BMI or higher vulnerability to increase BMI. Notwithstanding, antipsychotic-induced weight gain seems to differ depending on the particular drug presentation. Among adolescents, a cross-sectional study to compare the changes in weight and BMI associated with olanzapine orally disintegrating tablets, olanzapine standard oral tablets or risperidone, reported that those on olanzapine orally disintegrating tablets gained less weight than those on olanzapine standard oral tablets, but not less than those on risperidone [37]. However, among adults, the only randomised clinical trial comparing these two olanzapine formulations found no significant difference [92].

A second option could be to prescribe co-treatment with other drugs such as topiramate or metformin. Topiramate among children and adolescents has been associated with weight loss among those with bipolar disorder [32] and those with autistic spectrum disorders [24]. In an open-label trial involving paediatric patients with bipolar disorder [154], after 8 weeks of treatment, the main weight gain in the olanzapine group was 5.3 ± 2.1 kg and the weight gain in the olanzapine plus topiramate group was significantly lower, 2.6 ± 3.6 kg. In turn, metformin seemed to have a pronounced weight-reducing effect in antipsychotic-treated patients, especially in those with a manifest weight gain. A systematic review [15] showed that, compared with

placebo, metformin treatment caused a significant body weight reduction in adult non-diabetic patients treated with atypical antipsychotics (4.8 %; 95 % CI = 1.6–8.0) and in children (4.1 %; 95 % CI = 2.2–6.0); when the analysis was restricted to patients with a manifest body weight increase (>10 %) prior to randomisation, metformin reduced weight by 7.5 % (95 % CI = 2.9–12.0); the effect was larger in Asians (7.8 %; 95 % CI = 4.4–11.2) than in Hispanics (2.0 %; 95 % CI = 0.7–3.3) [15]. A metformin double-blind controlled trial including children and adolescents who had gained more than 10 % of their pre-drug weight after treatment with olanzapine, risperidone or quetiapine, showed that while the placebo group continued to gain weight (mean = 4.01 ± 6.2 kg) over 16 weeks, the weight of the subjects treated with metformin showed little change over the treatment period (mean = -0.13 ± 2.8 kg) [96]. However, in another double-blind controlled trial [5], metformin treatment did not show a significant effect in controlling the BMI of children and adolescents with schizophrenia after 12 weeks.

Finally, lifestyle therapies and other non-pharmacological interventions have been shown to be effective in controlled clinical trials [26]. In some cases, alternative treatments such as repetitive trans-cranial magnetic stimulations may be required; their efficacy and their place in the therapeutic strategy of pharmaco-resistant schizophrenia in children and adolescents need to be assessed with regard to metabolic and blood side effects of clozapine [74].

Discussion

This is a comprehensive and descriptive review intended to highlight our knowledge about one of the most important issues for public health in conjunction with the use of antipsychotic medication. There is evidence that SGAs, in comparison with FGAs, are associated with a higher weight gain and increase of BMI. Within SGAs, olanzapine appears to cause the most significant weight gain, while ziprasidone seems to cause the least. The dose–response relationship between antipsychotic doses and degree of weight gain remains unclear. Antipsychotic-induced BMI increase tends to remain regardless of the specific psychotropic co-treatment. Children and adolescents would appear to be at a greater risk than adults for antipsychotic-induced weight gain; and the younger the child, the higher the risk. Genetic or environmental factors related to antipsychotic-induced weight gain among children and adolescents are mostly unknown. Certain genetic factors associated with antipsychotic-induced weight gain may be related to serotonin receptors or hormones such as leptin, adiponectin or melanocortin.

Several methodological limitations in studies of anti-psychotic-induced weight gain or BMI increase must be underlined. An extended methodological limitation across many studies is not accounting for sex- and age-standardised BMI (zBMI, which is the best-suited measure to assess long-term drug-induced weight gain in comparison to developmental changes). Although the use of this methodology is crucial in medium-term and long-term studies of SGA-induced weight gain, few studies have used it so far [35]. Another frequent limitation in many studies is not taking into account the BMI before antipsychotic treatment. As it has been explained above (“BMI before antipsychotic treatment”), pre-treatment BMI may predict future antipsychotic-induced weight gain. Therefore, studies on antipsychotic-induced weight gain should include in their analyses the pre-treatment BMI, especially when they compare increase of BMI after treatment with different antipsychotic drugs.

Another possible bias when assessing antipsychotic-induced weight gain in observational studies is “confounding by indication,” meaning that physicians might be prone to prescribe a specific atypical antipsychotic drug according to the initial clinician’s impression about the patient’s weight. Clinicians may have different reasons for prescribing a specific antipsychotic drug, and one important reason may be the potential weight gain associated with each drug. This type of indication is opposed to randomisation and therefore might be confounding [110]. This was the case in a prospective study [51] investigating the factors influencing physicians’ choice of antipsychotic drug therapy in the treatment of adults with schizophrenia, where it was found that patients on amisulpride had a significantly higher previous BMI than patients on olanzapine. In a previous study [110], we conducted a 6-month follow-up of children and adolescents naïve to antipsychotic medication who were prescribed a SGA (aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone), and we found that patients on olanzapine or quetiapine had an initial zBMI significantly lower than those on aripiprazole. The increase in zBMI at the end of the follow-up was significantly higher for patients on olanzapine than for the rest of the patients (4.0 vs. 1.1 kg/m²; $p = 0.021$). Nevertheless, the olanzapine effect became non-significant ($p = 0.37$) after adjusting by sex, age, baseline zBMI and the interaction between baseline zBMI and olanzapine treatment. Patients on olanzapine in our sample apparently showed a higher increase in their zBMI when compared to those on risperidone or aripiprazole, although confounding by indication may have exerted some influence and they might have gained weight more easily since their initial zBMI was lower [110]. Confounding by indication is the main bias of observational studies of treatment effects [77] and must be considered especially when evaluating antipsychotic effects. Most

studies of weight gain among children and adolescents treated with atypical antipsychotics are observational and involve a short period of treatment [63].

Heterogeneity of diagnoses is very frequent among studies on antipsychotic-induced weight gain studies, including attention-deficit hyperactivity disorder, autism, pervasive developmental disorder, disruptive behaviour, Tourette syndrome and psychotic, anxiety or affective disorders (Tables 1, 2, 3). Not only the antipsychotic treatment but also mental illness itself may be conducive to excessive weight gain among psychiatric patients, as these individuals are less likely to be active and more likely to have a poor dietary pattern than the general population, as has been shown in adults [17, 78]. Weight gain induced by antipsychotic treatment might present peculiarities within a specific diagnostic category; for instance, a literature review [40] showed that significant weight gain appears to be more prevalent in patients with autistic disorder who also were younger and probably less previously exposed to antipsychotics. Nevertheless, in a 3-month prospective longitudinal study of 90 children and adolescents treated with SGAs [119], weight gain and zBMI significantly increased in patients with bipolar disorder, other psychotic disorders or other non-psychotic disorders, but the differences between diagnostic groups did not reach statistical significance. Within patients with schizophrenia, psychopathology (e.g. food poisoning delusions), comorbidity with metabolic syndrome or psychoactive substance use disorder, and unhealthy lifestyle may influence BMI increase among children and adolescents taking antipsychotics. This point could be a line of future research.

A short period of treatment is a feature of most studies on weight gain among children and adolescents treated with atypical antipsychotics. Several long-term studies show that the effect on weight gain becomes smaller over time, as shown by a case-control study among youths with Tourette syndrome comparing the effects on zBMI between patients treated with pimozide or risperidone and those without antipsychotic medication; in particular, the differences observed after 1 year disappeared in the second and third year of follow-up [42]. Nevertheless, an accumulative increase in weight or zBMI became patent over time [56, 152]. Although long-term studies may give a better perspective, a significant proportion of patients may discontinue their participation in the trial because of weight gain and, therefore, a selection bias may undermine the validity of longer follow-up analyses, as can be observed in a multi-centre trial analysing, among other variables, weight and BMI changed after both an acute 8-week phase and a 44-week extension [56]. Finally, most studies include a short number of subjects (Tables 1, 2, 3) which could lead to non-significant results, mostly due to a type-2 error.

Youth psychiatric patients on antipsychotic treatment constitute a group at high risk of developing weight gain and metabolic disturbances which may increase the morbidity and mortality of this population. Moreover, obesity is associated with worse outcomes in some psychiatric disorders such as bipolar disorder [89]. Clinicians should take adequate precautions and provide parents and guardians with nutritional information in a proactive manner [6], and monitoring height, weight and BMI should always be part of regular side effect and health monitoring in paediatric patients [35]. Clinicians should complete careful baseline assessments and perform dietary and lifestyle counselling when initiating antipsychotic treatment, and then proactively monitor for adverse effects to optimise physical as well as psychiatric outcomes [30]. A good collaboration between child/adolescent psychiatrists, general practitioners and paediatricians is essential to maximise overall outcomes and to reduce the likelihood of premature cardiovascular morbidity and mortality [40]. In addition, strategies to reduce this antipsychotic side effect include switching to medications that have a lower effect in weight gain, lowering the dosage of medications and initiating treatment with metformin or topiramate to address clinically relevant changes. In addition, some lifestyle therapies and other non-pharmacological interventions may be required.

Future studies should include long-term double-blind randomised trials and comparable data for more than two atypical antipsychotics to establish the real effects of each atypical antipsychotic in the increase of the zBMI. Designs of studies should include analysis of zBMI, and not just BMI, as well adjustment by baseline zBMI. In addition, future studies may be focused on several targets such as (1) to include and compare antipsychotic-induced weight gain across different psychiatric diagnoses to define the groups of patients at higher risk to develop weight gain or zBMI increase; (2) to compare, using large samples, SGAs that apparently cause less weight gain such as ziprasidone with those that apparently cause more weight gain such as olanzapine in long-term double-blind randomised trials; (3) to assess the dose–response effect between antipsychotic doses and the degree of zBMI increase; and (4) to determine genetic and environmental factors which may be confounding the association between a specific antipsychotic and increase of zBMI.

Antipsychotic-induced weight gain may be a complex matter in which numerous variables of a genetic, clinical, socio-demographic or environmental nature apparently intervene. Studies to determine and control for these possible confounding factors are needed to devise specific prevention programs.

Conflict of interest The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

References

- Almandil NB, Wong IC (2011) Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:192–196
- Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M, McCracken JT, Tierney E, Nash PL, Posey DJ, Chuang S, Martin A, Shah B, Gonzalez NM, Swiezy NB, Ritz L, Koenig K, McGough J, Ghuman JK, Lindsay RL (2005) Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:869–884
- Aman MG, Binder C, Turgay A (2004) Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:243–254
- Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz-Sancho A, Medina O, Zabala A, Bombin I, Moreno D (2009) Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18:418–428
- Arman S, Sadramely MR, Nadi M, Koleini N (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 29:1130–1134
- Armenteros JL, Davies M (2006) Antipsychotics in early onset Schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:141–148
- Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M (2007) Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:558–565
- Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J (1997) Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:694–700
- Arnold LE, Farmer C, Kraemer HC, Davies M, Witwer A, Chuang S, DiSilvestro R, McDougle CJ, McCracken J, Vitiello B, Aman MG, Scahill L, Posey DJ, Swiezy NB (2010) Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:83–93
- Bachmann CJ, Gebhardt S, Lehr D, Haberhausen M, Kaiser C, Otto B, Theisen FM (2012) Subjective and biological weight-related parameters in adolescents and young adults with schizophrenia spectrum disorder under clozapine or olanzapine treatment. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 40:151–158 (quiz 158–159)
- Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM (2008) Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 30:108–112
- Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM (2008) Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 30:462–466
- Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J (2007) A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9:888–894
- Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hamerness P, Kotarski M, Aleardi M, Wozniak J (2007) An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 12:683–689
- Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD (2011) Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 25:299–305

16. Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J (2007) Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 21:728–734
17. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C (1999) The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29:697–701
18. Buitelaar JK (2000) Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:19–26
19. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT (2001) A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with sub-average cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 62:239–248
20. Cabanac M, Duclaux R, Spector NH (1971) Sensory feedback in regulation of body weight: is there a ponderostat? *Nature* 229:125–127
21. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansley M, Schlechte JA (2009) Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19:101–109
22. Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Acion L, Sivitz WI, Schlechte JA (2009) Leptin gene -2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Genet* 19:320–327
23. Calarge CA, del Miller D (2011) Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:163–169
24. Canitano R (2005) Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain Dev* 27:228–232
25. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, Paya B, Moreno D, de la Serna E, Arango C (2008) Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:327–336
26. Citrome L, Vreeland B (2008) Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med* 120:18–33
27. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C (2012) Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 32:309–316
28. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, Abreu RL, Oliveira GG, Vicente AM (2010) Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics* 10:418–430
29. Correia FAG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA (2005) Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:748–755
30. Correll CU (2011) Addressing adverse effects of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72:e01
31. Correll CU (2005) Metabolic side effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a different story? *J Clin Psychiatry* 66:1331–1332
32. Correll CU (2007) Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:687–700
33. Correll CU, Carlson HE (2006) Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:771–791
34. Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK (2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 302:1765–1773
35. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, Malhotra AK (2006) Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:177–206
36. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP (2010) Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 12:116–141
37. Crocq MA, Guillon MS, Bailey PE, Provost D (2007) Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *Eur Psychiatry* 22:453–454
38. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J (2010) Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:291–298
39. Cheng-Shannon J, McGough JJ, Pataki C, McCracken JT (2004) Second-generation antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:372–394
40. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU (2011) Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26:144–158
41. de Hoogd S, Overbeek WA, Heerdink ER, Correll CU, de Graeff ER, Staal WG (2012) Differences in body mass index z-scores and weight status in a Dutch pediatric psychiatric population with and without use of second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22:166–173
42. Degrauw RS, Li JZ, Gilbert DL (2009) Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 41:183–186
43. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM (2007) A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 68:789–795
44. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM (2009) A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11:483–493
45. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM (2006) A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:305–313
46. DelBello MP, Versavel M, Ice K, Keller D, Miceli J (2008) Tolerability of oral ziprasidone in children and adolescents with bipolar mania, schizophrenia, or schizoaffective disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:491–499
47. Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Junghans J, Hagenah U, Schulte-Markwort M, Poustka F, Schmidt MH, Schulz E, Mastele A, Wehmeier PM (2008) Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:54–69
48. Doey T (2012) Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *J Affect Disord* 138(Suppl):S15–S21
49. Dori N, Green T (2011) The metabolic syndrome and antipsychotics in children and adolescents. *Harefuah* 150:791–796, 814, 813

50. Eapen V, John G (2011) Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australas Psychiatry* 19:232–235
51. Edlinger M, Hofer A, Rettenbacher MA, Baumgartner S, Widschwendter CG, Kemmler G, Neco NA, Fleischhacker WW (2009) Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 113:246–251
52. Fedorowicz VJ, Fombonne E (2005) Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol* 19:533–550
53. Findling RL (2008) Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 69(Suppl 4):9–14
54. Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B (2004) Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry* 161:677–684
55. Findling RL, Cavus I, Pappadoulou E, Backinsky M, Schwartz JH, Vanderburg DG (2010) A placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of flexibly dosed oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 117:437
56. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, Lieberman JA, Ritz L, McNamara NK, Lingler J, Hlatala S, Pierson L, Puglia M, Maloney AE, Kaufman EM, Noyes N, Sikich L (2010) Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:583–594 (quiz 632)
57. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL (2000) A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:509–516
58. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Frazier TW, Lingler J, Otto BD, Demeter CA, Rowles BM, Calabrese JR (2011) An open-label study of aripiprazole in children with a bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:345–351
59. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K (2009) Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 70:1441–1451
60. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH (2008) A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:1432–1441
61. Fleischhacker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2006) Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:308–316
62. Fleischhacker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2007) Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 114:273–280
63. Fleischhacker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A (2008) Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm* 115:1599–1608
64. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, Arango C (2011) Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:621–645
65. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Cifuentes A, Giraldez M, Arango C (2008) Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 69:1166–1175
66. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM (2001) A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:239–250
67. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S (1999) Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:960–965
68. Frémaux T, Reymann JM, Chevreuil C, Bentue-Ferrer D (2007) Prescription of olanzapine in children and adolescent psychiatric patients. *Encephale* 33:188–196
69. Gagliano A, Germano E, Pustorino G, Impallomeni C, D'Arrigo C, Calamoneri F, Spina E (2004) Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:39–47
70. Gebhardt S, Habershausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM (2009) Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res* 43:620–626
71. Gebhardt S, Theisen FM, Habershausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kuhnau W, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J (2010) Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 35:207–211
72. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, Axelson DA, Bolhofner K, Robb A, Wolf DV, Riddle MA, Birmaher B, Nusrat N, Ryan ND, Vitiello B, Tillman R, Lavori P (2012) A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 69:515–528
73. Gencer O, Emiroglu FN, Miral S, Baykara B, Baykara A, Dirik E (2008) Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:217–225
74. Goeb JL, Marco S, Duhamel A, Kechid G, Bordet R, Thomas P, Delion P, Jardri R (2010) Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia. *Encephale* 36:242–252
75. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, Hunt J, Leonard H, Gill MK, Iyengar S, Grimm C, Yang M, Ryan ND, Keller MB (2008) Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 69:1953–1959
76. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A (2002) Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 159:1055–1057
77. Green SB, Byar DP (1984) Using observational data from registries to compare treatments: the fallacy of omnimetrics. *Stat Med* 3:361–373
78. Gurpegui M, Martinez-Ortega JM, Gutierrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D (2012) Overweight and obesity in patients

- with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37:169–175
79. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V (2009) Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 11:687–700
 80. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, Pandina G, Kusumakar V (2009) Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry* 194:158–164
 81. Haas M, Karcher K, Pandina GJ (2008) Treating disruptive behavior disorders with risperidone: a 1-year, open-label safety study in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:337–345
 82. Handen BL, Hardan AY (2006) Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavioral disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:928–935
 83. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, Buitelaar JK, Anderson GM, Scathill L, Minderaa RB (2010) Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:473–477
 84. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S (2006) A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:541–548
 85. Hrdlicka M, Zedkova I, Blatny M, Urbanek T (2009) Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: a retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett* 30:256–261
 86. Jassim G, Ferno J, Theisen FM, Haberhausen M, Christoforou A, Havik B, Gebhardt S, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Hebebrand J, Lehellard S, Steen VM (2011) Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 44:15–20
 87. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, Wozniak J, Lee SS, Schulz SC (2008) A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:317–326
 88. Jerrell JM, McIntyre RS (2008) Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol* 23:283–290
 89. Jolin EM, Weller EB, Weller RA (2007) The public health aspects of bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep* 9:106–113
 90. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Faraone SV, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, Walls S, Glaeser B, Brethel K, Yorks D, Biederman J (2012) A prospective open-label trial of quetiapine monotherapy in preschool and school age children with bipolar spectrum disorder. *J Affect Disord* 136:1143–1153
 91. Kapetanovic S, Aaron L, Montepiedra G, Sirois PA, Oleske JM, Malee K, Pearson DA, Nichols SL, Garvie PA, Farley J, Nozyce ML, Mintz M, Williams PL (2009) The use of second-generation antipsychotics and the changes in physical growth in children and adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS Patient Care STDS* 23:939–947
 92. Karagianis J, Grossman L, Landry J, Reed VA, de Haan L, Maguire GA, Hoffmann VP, Milev R (2009) A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 113:41–48
 93. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM (1998) Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8:151–159
 94. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H (2002) Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22:455–460
 95. Khan RA, Mican LM, Suehs BT (2009) Effects of olanzapine and risperidone on metabolic factors in children and adolescents: a retrospective evaluation. *J Psychiatr Pract* 15:320–328
 96. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163:2072–2079
 97. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M (2009) Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:60–70
 98. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW (2009) The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 70:247–258
 99. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O (2012) Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22:157–165
 100. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM (2008) Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 63:524–529
 101. Lindsay RL, Leone S, Aman MG (2004) Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders. *Clin Pediatr (Phila)* 43:437–444
 102. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E (2006) Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:575–587
 103. Maayan L, Correll CU (2011) Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:517–535
 104. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, Muller DJ, Gregersen PK, Lee AT, Tiwari AK, Kane JM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Ophoff RA, Meltzer HY, Lencz T, Kennedy JL (2012) Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry* 69:904–912
 105. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Findling RL (2011) Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 72:1270–1276
 106. Martin A, Koenig K, Scathill L, Bregman J (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9:99–107
 107. Martin A, L’Ecuyer S (2002) Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths. A retrospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 11:129–133

108. Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, Leckman JF (2000) Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:259–268
109. Martin A, Scahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J, McDougle CJ, Tierney E, Chuang S, Vitiello B (2004) Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 161:1125–1127
110. Martínez-Ortega JM, Díaz-Atienza F, Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M (2011) Confounding by indication of a specific antipsychotic and the increase of body mass index among children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20:597–598
111. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P (2001) Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1206–1214
112. Masi G, Milone A, Canepa G, Millepiedi S, Mucci M, Muratori F (2006) Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder. *Eur Psychiatry* 21:51–57
113. Masi G, Mucci M, Millepiedi S (2002) Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:93–99
114. McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, Sorter M, Friedman L, Browne K (2003) Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:75–82
115. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D (2002) Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347:314–321
116. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J (2008) Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:501–508
117. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ (1997) Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:685–693
118. McIntyre RS, Jerrell JM (2008) Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:929–935
119. Moreno C, Merchan-Naranjo J, Alvarez M, Baeza I, Alda JA, Martínez-Cantarero C, Parellada M, Sanchez B, de la Serna E, Giraldez M, Arango C (2010) Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disord* 12:172–184
120. Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A (2006) An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:393–403
121. Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R (2003) Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:311–317
122. Mukaddes NM, Abali O, Gurkan K (2004) Short-term efficacy and safety of risperidone in young children with autistic disorder (AD). *World J Biol Psychiatry* 5:211–214
123. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P (2006) Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 21:450–455
124. Nicolson R, Awad G, Sloman L (1998) An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:372–376
125. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL (2009) Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124:1533–1540
126. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J (2009) Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 54:743–749
127. Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akhtar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, Stanford KE, Strakowski SM, DelBello MP (2007) Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:303–311
128. Patel NC, Kistler JS, James EB, Crisman ML (2004) A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 24:824–830
129. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S (2011) Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 34:651–668
130. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, Marniemi J, Viikari JS, Keltikangas-Jarvinen L (2009) Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol* 28:108–116
131. Quintana H, Wilson MS 2nd, Purnell W, Layman AK, Mercante D (2007) An open-label study of olanzapine in children and adolescents with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 13:86–96
132. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R (2002) Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:337–343
133. Reyes M, Olah R, Csaba K, Augustyns I, Eerdeken M (2006) Long-term safety and efficacy of risperidone in children with disruptive behaviour disorders. Results of a 2-year extension study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:97–104
134. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 359:2086–2087
135. Robb AS, Andersson C, Bellocchio EE, Manos G, Rojas-Fernandez C, Mathew S, Marcus R, Owen R, Mankoski R (2011) Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6–17 years old): results from a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion CNS Disord* 13
136. Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE (2003) A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:301–309
137. Safer DJ (2004) A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 24:429–436
138. Saklad SR, Ketchi CM, Amrungs SA (2002) Gender differences in weight gain among adolescents started on atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:288–289
139. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB (2000) Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:292–299
140. Schimmelmann BG, Mehler-Wex C, Lambert M, Schulze-zur-Wiesch C, Koch E, Flechtner HH, Gierow B, Maier J, Meyer E, Schulte-Markwort M (2007) A prospective 12-week study of

- quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:768–778
141. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, Pupo-Guillen M (2001) A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:415–424
 142. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL (2006) Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63:721–730
 143. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F (2004) Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114:e634–e641
 144. Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL (2000) Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:69–78
 145. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delperto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165:1420–1431
 146. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA (2004) A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 29:133–145
 147. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A (2002) Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:1026–1036
 148. Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC, Bobier CM (2010) A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* 25:1–6
 149. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL (1999) Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9:93–98
 150. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kuhnau W, Schmidtke J, Renschmidt H, Hebebrand J (2005) Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 15:285–289
 151. Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA (2009) Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 70:756–764
 152. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S (2002) Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 110:e34
 153. Van Bellinghen M, De Troch C (2001) Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:5–13
 154. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J (2009) Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19:539–545
 155. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C (2000) Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:79–90