

Fenproporex en el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia por estrés

Wazcar Verduzco Fragoso*

RESUMEN

Antecedentes: el uso de medicamentos para el tratamiento de la obesidad es objeto de gran debate. Con la prohibición de las anfetaminas, el fenproporex (3-[1-metil-2-feniletilamina] propionitrilo) es una de las primeras moléculas que se desarrollan con la intención de usarlo como sustituto por su acción anorexigénica. No obstante su posible potencial adictivo, es ampliamente utilizado en muchos países. Se ha planteado que su combinación con diazepam mejoraría los resultados de eficacia por la importante asociación entre hiperfagia y estrés como causa de la obesidad.

Objetivo: definir el lugar que ocupa actualmente el fenproporex como alternativa farmacológica para el tratamiento de la obesidad y su combinación con diazepam en el tratamiento de la hiperfagia por estrés.

Metodología: se realizó una búsqueda automatizada en OVID con las palabras clave fenproporex, diazepam, hiperfagia, estrés, obesidad y salud mental. Se eligieron 63 artículos.

Resultados: en la literatura médica se encuentra evidencia que apoya el uso de fenproporex en combinación con diazepam para el tratamiento de la obesidad

Conclusiones: si bien el uso de estas formulaciones continúa siendo controvertido, la experiencia del clínico y su amplio conocimiento sobre el mecanismo de acción, así como el perfil del paciente, entre otros factores, deben determinar su prescripción y, para evitar su mal uso y sus posibles efectos adversos graves, el clínico debe controlar y monitorear periódicamente a los pacientes.

Palabras clave: fenproporex, diazepam, hiperfagia, estrés, obesidad y salud mental.

ABSTRACT

Background: The use of drugs for the treatment of obesity is object of great debate. Following the ban on amphetamines, fenproporex (3 - [1-methyl-2-phenylethylamine] propionitrile) is one of the first molecules developed as a substitute due to its anorexigenic action. Despite its addictive potential, it is currently used in many countries. It has been suggested that its combination with diazepam could improve the efficacy due to the significant association between stress and hyperphagia as causes of obesity.

Objective: Define the current role of fenproporex as a pharmacological alternative for the treatment of obesity and its combination with diazepam in the treatment of hyperphagia due to stress.

Methodology: An automated search was carried out in OVID with the key words fenproporex, diazepam, polyphagia, stress, obesity and mental health. Sixty-three articles were chosen.

Results: There is evidence in medical literature supporting the use of fenproporex in combination with diazepam for the treatment of obesity.

Conclusions: Although the use of these formulations is still controversial, factors such as clinical experience, a broad knowledge about their action mechanism and the patient profile, are crucial for its prescription. Patients should be controlled and monitored periodically by the clinician in order to avoid misuse and potential serious adverse effects.

Key words: fenproporex, diazepam, hyperphagia, stress, obesity and mental health.

* Médico psiquiatra y psicoterapeuta. Médico adscrito al Hospital de Psiquiatría Héctor H. Tovar Acosta, IMSS. México, DF.

Correspondencia: Wazcar Verduzco Fragoso. Correo electrónico: wverduzco@gmail.com

Recibido: 14 de febrero 2012. Aceptado: 7 de marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Verduzco-Fragoso W. Fenproporex en el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia por estrés. Rev Latinoam de Psiquiatría 2012;11(2):46-51.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la obesidad ha sido objeto de gran debate y controversia. Existen ideas acerca de su empleo que no han sido debidamente documentadas o que derivan de los criterios prevalentes en otras épocas, como limitar su administración por 12 semanas, bajo los mismos preceptos de tolerancia y habituación.¹

Hoy en día, la controversia prevalece. Una postura es que el uso de psicoestimulantes debe limitarse por sus posibles efectos indeseables severos y su potencial de abuso; se los considera peligrosos, por lo que debe restringirse su prescripción y deben administrarse con cautela, aunque los prescriba un médico especialista.² Otra postura es que son una herramienta que vale la pena aprovechar, en especial si se consideran las características de cronicidad, comorbilidad y el riesgo asociado a la obesidad.¹ Es importante actualizar la información de los medicamentos antiobesidad, sobre todo en México, donde están a la venta la mayoría de los compuestos que se consideran útiles para su tratamiento.^{3,4,5}

ANTECEDENTES

Con la prohibición de las anfetaminas, el fenproporex (3-(1-metil-2-feniletilamina) propionitrilo) es una de las primeras moléculas que se desarrollan con la intención de sustituirlas en el tratamiento de la obesidad.⁶ La intención es mantener la acción anorexigénica pero sin la estimulación cortical y otros efectos indeseables de las anfetaminas como la adicción.⁷

La información cuantitativa concerniente al abuso de medicamentos en la población general es escasa, aunque la dependencia a medicamentos de prescripción con potencial adictivo conocido involucra a un porcentaje muy alto. La falsificación de prescripciones médicas podría ser un indicador de tal abuso.⁸

Estos fármacos llevan a posibles resultados positivos para anfetaminas aunque éstas no se administren, situación que debe tenerse en mente al interpretar estudios de laboratorio y es un reto para el clínico y la toxicología forense porque, entre otras razones, muchas sustancias son metabolizadas a metanfetamina o anfetamina; por ejemplo, el anfetaminil, la benzfetamina, el clobenzorex, el deprenyl, la dimetilanfetamina, la etilanfetamina, la famprofazona, la fencamina, la fenetilina, el fenproporex, el furfenorex, el mefenorex, el mesocarb y la prenilamina.^{9,10,11}

El fenproporex es anorexigénico por su efecto sobre el hipotálamo, en los centros del hambre y saciedad, y no altera la corteza cerebral, por lo que en un principio se consideró que produciría menos insomnio y excitación.¹² Posteriormente se afirmó que tenía un efecto lipolítico además de la acción central anorexigénica.¹³ Se ha postulado que, al activar la adenilciclase del tejido adiposo, el fenpro-

porex activa, a su vez, la lipasa sensible a la hormona que rompe los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol, lo cual permite su rápida oxidación.¹⁴ Otros estudios sugieren la interferencia del fenproporex en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica.¹⁵ El fenproporex es actualmente uno de los fármacos anorexigénicos más ampliamente utilizados en muchos países.

Fenproporex y obesidad

Los estudios clínicos iniciales del fenproporex aparecen a finales de la década de 1970. En ellos se reportó su efecto en pacientes obesos a dosis de 11.2 mg dos a cuatro veces al día, con resultado de pérdidas ponderales de 1 a 2 kg/semana^{6,12,13} o reducción importante del hambre.¹⁴ En estos estudios se incluían pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, con alteraciones ahora consideradas como comorbilidad de obesidad: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, diabetes y otras, sin que se presentaran efectos negativos sobre estos padecimientos.^{6,12,14} La falta de validez científica de estos estudios deriva de la variabilidad o falta de información acerca de la duración del tratamiento (1-12 semanas), tipo de dieta (normal, restrictiva, hipoglucídica, etc.), actividad física (prohibida, permitida, ambulatorios, hospitalizados), además de haber sido estudios abiertos sin grupos de control con placebo.

Un factor que tal vez contribuye a la percepción negativa sobre este fármaco antiobesidad es su metabolismo. Aproximadamente 30% del fenproporex administrado se convierte en anfetamina y es posible detectarlo en la orina hasta después de cuatro o cinco días de haber administrado una dosis única. Debe considerarse una ventaja adicional de las formulaciones de liberación lenta el que evitan las concentraciones elevadas que se asocian con los fenómenos de dependencia y con ello el potencial mal uso o abuso de este compuesto que se ha reportado en algunos países.¹⁶

Hoy se acepta que con reducciones de peso de 5% se mejora el perfil metabólico de los pacientes obesos en lo que se refiere a resistencia a la insulina, presión arterial e hiperlipidemia;⁴ al tener pérdidas de peso sensiblemente mayores es posible que se tengan ventajas adicionales con el uso de fenproporex.

En cuanto a otros efectos indeseables, un estudio brasileño¹⁷ muestra que las crías de ratones Swiss hembras expuestas a fenproporex durante el embarazo presentaron

conductas características de alteraciones en la transmisión dopaminérgica, lo que sugiere que hijos de mujeres que abusan de fenproporex durante la gestación podrían manifestar una alteración permanente de la neurotransmisión dopaminérgica que podría dar por resultado una enfermedad neuropsiquiátrica o la falta de respuesta a medicamentos psicotrópicos. Otro estudio brasileño en ratones reporta que el fenproporex exhibe baja toxicidad materna y bajo potencial teratogénico.¹⁸

El polimorfismo genético del citocromo P450 (CYP) y las interacciones farmacológicas son relevantes en la farmacocinética del fenproporex. A la fecha no pueden ser objetivamente evaluadas debido a los datos insuficientes sobre su efecto en humanos.¹⁰

Se ha postulado que el fenproporex no comparte las propiedades estimulantes de las anfetaminas,^{19,20} por lo que debe recomendarse como el fármaco de elección en el tratamiento de la obesidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.^{6,14} Sin embargo, se ha observado que su administración en animales y humanos causa la formación de cantidades considerables de anfetamina con sus concomitantes efectos estimulantes. Por eso algunos autores consideran el fenproporex un preparado anfetamínico.^{21,22}

El estudio de Morín y colaboradores¹ contradice lo expuesto hace años respecto a que la pérdida de peso con los anorexigénicos no continúa después de ocho semanas de terapia, con excepción de la fenfluramina.^{23,24} Rebaten aquel paradigma con datos que confirman que la administración de fenproporex o fenproporex y diacepam combinados con una dieta y el ejercicio permiten lograr un balance energético negativo y la pérdida de peso continua y significativa hasta por 180 días.¹ Ya que ninguno de los pacientes de este estudio reportó abstinencia asociada al retiro del medicamento, no hay bases para limitar su empleo a menos de seis meses.

Scoville,²⁵ que revisó 200 estudios con casos de control que incluyeron más de 10,000 pacientes, concluyó que con los fármacos contra la obesidad los obesos pierden una fracción de peso corporal cada semana hasta llegar a un nivel en la que sólo se mantiene el peso. Este fenómeno se interpretó erróneamente como un signo de tolerancia y no como el logro de la eficacia. Este autor agrega que la incidencia de efectos adversos por los medicamentos antiobesidad es de poca importancia y que la evidencia de abuso por parte de la población blanco es pequeña o inexistente. Este hecho también se demuestra en el mencionado

estudio de Morín y colaboradores,¹ en el que no se reportó ningún caso de síndrome de abstinencia durante la fase de retiro de los medicamentos (días 180-210).

El deseo de lograr la normalización del peso corporal o un peso saludable con la utilización de anorexigénicos en un lapso de 12 semanas no es aceptable porque la obesidad, en tanto enfermedad crónica, causa cambios metabólicos sobre carbohidratos y lípidos que obligan a procedimientos de control de largo plazo. No es razonable tratar a los medicamentos contra la obesidad de manera diferente a los utilizados contra otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, epilepsia y artritis.⁴

Los beneficios de extender la duración del tratamiento aumentan al disminuir los riesgos, sobre todo en aquellos pacientes que no pueden perder suficiente peso con terapias convencionales, pero que lo logran con la administración de fármacos a largo plazo.

Obesidad y estrés, hiperfagia por estrés

No queda claro por qué se agregó diacepam a la formulación del fenproporex, que tiene más de 40 años en el mercado. En principio, la intención era contrarrestar la estimulación simpática de este catecolaminérgico mediante la acción gabaérgica del diacepam para reducir el nerviosismo e insomnio que suele presentarse con la administración de simpaticomiméticos.²⁶ Bajo la perspectiva actual, que entiende la obesidad como multifactorial: genética, metabólica, psicológica, social y cultural,^{28,29} es importante reconocer la asociación entre hiperfagia y estrés como causa de la obesidad. Por esto, se puede proponer que el diacepam reduce el estado de ansiedad y estrés que se asocia a los cambios en el estilo de vida y, por tanto, este ansiolítico mejora los resultados de eficacia en el tratamiento de la obesidad.²⁷

En la bibliografía médica hay evidencia que apoya esta combinación. Es ampliamente aceptado que el estrés conduce a hiperfagia^{30,31,32} y para probarlo se emplean dos modelos; uno enfocado a determinar si el estrés incrementa la ingesta de alimentos en todos los organismos expuestos (Modelo de efecto general, MEG), por ejemplo, en ratas,³³ y otro enfocado a probar si las diferencias en la vulnerabilidad individual al estrés inducen hiperfagia en humanos y si esto causa la obesidad (Modelo de las diferencias individuales, MDI).³⁴

La hiperfagia por estrés, también llamada *conducta alimentaria emocional*, es un concepto que se refiere a la

ingesta de alimentos no relacionada con la sensación de hambre, sino con un malestar psicológico por aburrimiento, angustia o dificultad para la solución de problemas. Se ha considerado que hasta 60% de las personas expuestas a estrés psicológico padecen hiperfagia, que se acompaña de personalidad inmadura con rasgos ansioso/depresivos y se asocia con trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, ataques de pánico e insomnio. En este sentido, la obesidad puede considerarse como la consecuencia de un problema de ajuste psicosocial.^{29, 35, 36}

El estudio de Newmana³⁷ reporta que algunos sujetos aumentaron su ingesta de refrigerios con el estrés, lo cual podría deberse a un cambio de atención hacia el estímulo alimenticio; Silva³⁸ señala que, bajo estrés, la restricción alimenticia crónica usualmente se alterna con periodos de sobrealimentación y recurre a teorías psicológicas para explicarlo, como la psicósomática,^{39,40} de la distractibilidad cognitiva,⁴¹ del enmascaramiento,^{42,43} y a los modelos asociados al *self* en general,^{43,44,45} sin proporcionar suficiente evidencia al respecto. La investigación metabólica y endocrina sugiere una predisposición de los “*comedores refrenados*” (*restrained eaters*)⁴⁶ o “*dietantes crónicos*”⁴⁷ a ganar peso ante la exposición crónica al estrés, lo que representaría un riesgo de obesidad, sin que tampoco proporcione evidencia concluyente.^{48,49}

Weinstein y colaboradores⁵⁰ reportan que en las mujeres la incapacidad para mantener el control de reglas autoimpuestas relacionadas a la ingesta de alimento es un factor importante en la relación estrés/hiperfagia. Para Wardle y colaboradores⁵¹ es importante considerar el estrés psicológico asociado a la autoimagen corporal. Roemmich y colaboradores⁵² concluyen que los niños que se someten a una restricción dietética son susceptibles a que el estrés interpersonal los induzca y esto puede llevarles a sobrepeso. Por el contrario, Francis⁵³ concluye que hay poca evidencia de que el estrés module la ingesta de grasa en la dieta.

En consecuencia, se requiere de mayor investigación para determinar como el estrés desarrolla estas conductas y si las rachas de estrés que ocurren a lo largo del día incrementan la apetencia por los refrigerios o por el consumo de mayor cantidad de alimentos durante la comida. La interpretación actual involucra a las monoaminas y a los opioides endógenos así como a otros neuropéptidos en la regulación central de la relación estrés/hiperfagia.³¹ Si esta hipótesis es correcta, sería interesante estudiar otros ansiolíticos utilizados contra la obesidad y otras enfer-

medades crónicas que requieren cambios importantes en el estilo de vida.

Benzodiazepinas

Se han prescrito las benzodiazepinas ampliamente por más de 40 años debido a su alto índice terapéutico y su baja toxicidad. Producen un amplio espectro de efectos conductuales, los cuales pueden ser clínicamente deseables o indeseables; modulan alostéricamente los efectos del ácido γ -aminobutírico (GABA) sobre los receptores GABA_A, aunque su mecanismo no es bien comprendido.^{54,55} Los resultados de Vargas y colaboradores⁵⁶ en ratas indican que el diazepam puede estimular la actividad basal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal por una vía mediada por proteína cinasa A dependiente de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico.

El uso terapéutico de las benzodiazepinas puede asociarse con riesgos potenciales para los pacientes. Su uso crónico puede causar dependencia física, definida por la aparición de una constelación de síntomas de discontinuación secundarios a la supresión abrupta. Estos síntomas pueden dividirse en tres categorías: rebote, recurrencia y supresión. Los síntomas de rebote, primeros en aparecer al suspender el uso del fármaco, son su imagen en espejo (empeoramiento de la ansiedad, insomnio e inquietud) y pueden ser lo suficientemente severos como para ocasionar que el sujeto restablezca el medicamento. Para algunas benzodiazepinas de acción corta los síntomas pueden aparecer entre dosis, por lo que los pacientes pueden llegar a ser dependientes y conscientes de la necesidad de la siguiente dosis. Otros síntomas de discontinuación generalmente aparecen después del rebote y pueden ser idénticos a aquéllos por los que el fármaco fue prescrito inicialmente y confundir tanto al paciente como al clínico. Es difícil determinar si estos síntomas representan una recurrencia de las manifestaciones originales que determinaron la prescripción de la benzodiazepinas, una manifestación de la discontinuación del medicamento o ambas. Los síntomas de supresión que no estaban presentes cuando el medicamento se prescribió configuran la tercera.⁵⁷ Deben considerarse la edad del paciente y la farmacocinética del diazepam para su uso racional.⁵⁸

RESULTADOS

La presente revisión muestra que se puede considerar el fenproporex como una buena alternativa para el

tratamiento de la obesidad y que las formulaciones de liberación lenta del medicamento, solo y en combinación con diacepam, presentan un perfil adecuado de eficacia y seguridad.^{1,59}

En apoyo del uso de benzodiacepinas en el tratamiento de la obesidad, Morín y colaboradores¹ reportaron que la pérdida de peso a los seis meses es superior con fenproporex y fenproporex más diacepam que con otros fármacos antiobesidad más recientes.^{60,61}

Por la magnitud del problema, la elección de un fármaco para el tratamiento de la obesidad debe basarse no sólo en su eficacia y seguridad sino también en su costo. Se debe tomar en cuenta la idea de que el problema de la obesidad es una enfermedad crónica, dado el tratamiento de largo plazo que por consiguiente se requiere para su control.⁶²

CONCLUSIONES

Aunque continúa siendo controvertido el uso de fenproporex, la experiencia del clínico y su amplio conocimiento sobre el mecanismo de acción del medicamento, así como el perfil del paciente, entre otros factores, deben determinar su prescripción.

Si en un principio, se instrumentó la combinación de fenproporex y diacepam con el objetivo de mitigar los efectos indeseables del fenproporex, hoy en día el mayor conocimiento sobre la asociación de la hiperfagia/obesidad con la ansiedad/estrés hacen de dicha combinación una buena alternativa. Al igual que con otros medicamentos antiobesidad, el médico debe controlar y monitorear periódicamente a los pacientes para evitar el mal uso del fenproporex y del fenproporex más diacepam y sus posibles efectos adversos graves.

Agradecimientos

Al licenciado en nutrición Julián Vázquez Talavera por el apoyo brindado para realizar la búsqueda electrónica sistematizada y a la doctora Juana Rosado Pérez que tradujo el resumen del artículo al inglés.

REFERENCIAS

1. Morín R, Ponce ML, Lonngi S, Alcaraz R, Lonngi G. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad. *Rev Mex Cardiología* 2005;16(4):146-154.

2. Pe'lissier-Alicot AL, Piercecchi-Marti MD, Bartoli C, Kuhlmann E, Coiffait PE, Sanvoisin A, Giocanti D, Le'onetti G. Abusive Prescription of psychostimulants: A study of two cases. *J Forensic Sci* 2006;51(2):407-410.
3. The Practical guide to the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Maryland: NIH; Publication number 00-4084, 2000.
4. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:647-657.
5. Silverstone T. Appetite suppressants. *Drugs* 1992; 43:820-836.
6. Warembourg H, Jaillard J. Expérimentation clinique du fenproporex dans le traitement des obesites. *Lille Medical* 1968;13: 273-276.
7. Hensrud DD. Farmacoterapia para la obesidad. *Clin Med Norteamérica* 2000;2:455-466.
8. Baumevielle M, Haramburu F, Bégaud B. Abuse of prescription medicines in southwestern France. *Ann Pharmacother* 1997;31:847-850.
9. Cody JT. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results. *J Occupat Environm Medicine* 2002;44(5):1-25.
10. Kraemer T, Pflugmann T, Bossmann M, Kneller NM, Peters FT, Paul LD, Springer D, Staack RF, Maurer HH. Fenproporex N-dealkylation to amphetamine—enantioselective in vitro studies in human liver microsomes as well as enantioselective in vivo studies in Wistar and Dark Agouti rats. *Biochem Pharm* 2004;(68):947-995.
11. Musshoff F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metab Rev.* 2000;32(1):15-44.
12. Soulairac A. Etude electroencephalographique et statokinésimétrique du perphoxene chez l'homme. *Therapeutique* 1971;47: 365-369.
13. Luquero F. Tratamiento de la obesidad con un nuevo fármaco lipolítico y anorexigénico: el fenproporex. *Rev Esp Ap Resp* 1971;34:91-98.
14. Faivre G, Dodinot B, Hua G. Traitement de l'obesite chez les cardiaques experimentation d'un nouvel anorexigene. *La Vie Medicale* 1969;2:730-734.
15. Rodrigues AM, Bento B, de Lacerda H, Monteiro De Almeida S, Artigas Patricia, Boguszewski CL. The Cerebrospinal Fluid/Serum Leptin Ratio during Pharmacological Therapy for Obesity. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1621-1626, doi: 10.1210/jc.87.4.1621
16. Silva O, Yonamine M, Antunes C, Greve J, Midio A. Fenproporex abuse by truck drivers in Brazil. www.tiaft.org/tiaft98/thu/p/t_p_32.html.
17. Moreira CQ, Faria MJ, Moreira EG. Behavioral neurotoxicity in adolescent and adult mice exposed to fenproporex during pregnancy. *Human Exp Toxicol* 2005;24:403-408.
18. Moreira CQ, Faria MJ, Baroneza JE, Oliveira RJ, Moreira EG. Developmental exposure to fenproporex: reproductive and morphological evaluation. *Human Exp Toxicol* 2005;24:397-402.
19. Plauchu MM, Arnaud M, Pousset G. Etude clinique d'un nouvel anorexigène, *Lyon Med* 1968;(14):111-116.
20. Vague J, Codaccioni JL, Kelisbauer JP. Etude clinique chez 44 obeses d'un nouvel anorexigène actif par voie buccale: le fenproporex. *Sud Med Chirurg* 1967;2:541-545.

21. Tognoni G, Morselli PL, Garattini S. Amphetamine concentrations in rat brain and human urine after fenproporex administration. *Eur J Pharmacol* 1972;(20):125-126.
22. Beckett AH, Shenoy EVB, Salmon JA. The influence of replacement of the N-ethyl groups by the cyanoethyl group on the absorption, distribution and metabolism of (l) ethyl amphetamine in man. *J Pharm Pharmacol* 1972;24(3):194-202.
23. Munro JF. Clinical aspects of the treatment of obesity by drugs: a review. *Int J Obesity* 1979;3:171-80.
24. Galloway S, Fuqua D, Munro JF. The current status of antiobesity drugs. *Postgr Med J* 1984;60(Suppl. 3):19-26.
25. Scoville BA. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgement. In: Bray GA, editor. *Obesity in perspective*. DHEW Publ. No. (NIH) 75-708, Bethesda (MD): National Institutes of Health, 1975:441-443.
26. Rall T, Schleifer L. Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. *Bases Farmacológicas de Terapéutica*. Goodman y Guillian, 8a Ed. Panamericana. 1991:433-457.
27. Morín R, Lonngi G, Alcaraz R, Rosas D. Comparación de dos formulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. *Med Int Mex* 2001;17:260-271.
28. Verduzco W, Platas C. Obesidad y Salud Mental. *Psiquiatría* 1999;5(3):49-55.
29. Villaseñor SJ, Ontiveros C, Cárdenas KV. Salud mental y obesidad. *Inv Salud* 2006;8(2):86-90.
30. Greeno C, Wing R. Stress-induced eating. *Psychol Bull* 1994,15(3):444-464.
31. Morley JE, Levine AS, Rowland NE. Stress inducing eating. *Life Sci*, 1983;32:2169-2182.
32. Shelley HP. Eating Behavior. Social facilitation or social inhibition? *Psychonomic Sci* 1965;3:521-522.
33. Rowland NE, Antelman SM. Stress-induced hyperphagia and obesity in rats: A possible model for understanding human obesity. *Science* 1976;141(4224):310-312.
34. Schachter S, Goldman R, Gordon A. Effects of fear, food, deprivation and obesity on eating. *J Personality Soc Psychology* 1968;10:91-97.
35. Vakhmistrov AV, Voznesenskaia TG, Posokhov SI. Clinical and psychological analysis of eating disorders in obesity. *Vakhmistrov Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2001;101(12):19-24(Abstract en ingles).
36. Lazarevich I, Rodríguez JH. Manifestaciones psiquiátricas en los trastornos tiroideos, diabetes mellitus y obesidad. *Psiquis* 2003; 23(5):149-151.
37. Newmana E, O'Connor DB, Conner M. Attentional biases for food stimuli in external eaters: Possible mechanism for stress-induced eating? *Appetite* 2008;51:339-342.
38. Silva JR. Sobrealimentación inducida por la ansiedad. Parte I: Evidencia conductual, afectiva, metabólica y endocrina. *Terapia Psicológica* 2007;25(2):141-154.
39. Kaplan H, Kaplan H. A Psychosomatic concept. *Am J Psychother* 1957;11:16-38.
40. Bruch H. Transformation of oral impulses in eating disorders: A conceptual approach. *Psychiatr Q* 1961;35:458-481.
41. Herman CP, Polivy J. Anxiety, restraint and eating behavior. *J Abnor Psychology* 1975;84:666-672.
42. Herman CP, Polivy J. Restraint and excess and in dieters and in bulimics. In Pirke KM, Ploog D y Vandereycken W eds. *Psychobiology of Bulimia*, Berlín, Springer, 1988, pp 33-34.
43. Polivy J, Herman CP. Distress and eating. Why Do dieters overeat? *Intern J Eating Disord* 1999;2:153-164.
44. Haetheron T, Baumeister R. Binge-eaters as escape of self-awareness. *Psychol Bull* 1991;110:86-188.
45. Wallis D, Hetherington M. Stress and eating: the effects of egothreat and cognitive demand on food intake in restrained and emotional eaters. *Appetite* 2004;43:39-46.
46. Herman CP, Polivy J. Restrained eating. In: Stunkard A ed. *Obesity*. Philadelphia, Saunders, 1980, pp 208-225.
47. Silva JR. Ansiedad y sobrealimentación. *Investigación y Ciencia* 2005;341:33-34.
48. Lowe M, Kral T. Stress induced eating in restrained eaters may not be caused for stress or restraint. *Appetite* 2006;46:16-21.
49. Grenggrass JR, Harberd V, Field CJ, McCargar LJ. Metabolic assessment of female chronic dieters with either normal or low resting energy expenditures. *Am J Clin Nutrition* 2000;71:1413-1420.
50. Weinstein SE, Shide DJ, Rolls BJ. Changes in food intake in response to stress in men and women: psychological factor. *Appetite* 1997;28:7-18.
51. Wardle J, Waller J, Rapoport L. Body dissatisfaction and binge eating in obese women: the role of restraint and depression. *Obes Res* 2001;9:778-787.
52. Roemmich J, Wright SM, Epstein LH. Dietary restraint and stress-induced snacking in youth. *Obes Res* 2002;10:1120-1126.
53. Francis JL. Psychosocial predictors of dietary fat reduction: the role of stress and the transtheoretical model in a dietary intervention. Department of Psychology, Louisiana State University, 2003.
54. Paronis CA. Modulating GABA modulators. *Br J Pharmacol* 2006;147:237-238.
55. Downing SS, Lee YT, Farb DH, Gibbs TT. Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABAA receptors supports an allosteric model of modulation. *Br J Pharmacol* 2005;145:894-906.
56. Vargas ML, Abella C, Hernández J. Diazepam increases the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2001;133:1355-1361.
57. The APA Task Force Report on Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse *Am J Psychiatry* 1991;148(2):151-153.
58. Klotz U, Avmrr GR, Hoyumpa A, Sciemmm S, Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Inv* 1975; 55:347-359.
59. Rossner S. Long-term intervention strategies in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 7):29-33.
60. Bray G, Ryan D, Gordon D, Heidigssfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4:263-70.
61. Davidson MH et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with Orlistat. *JAMA* 1999;281:235-242.
62. Kinell HG. European withdrawal of appetite suppressants. *Obesity Rev* 2003;4:79-81.