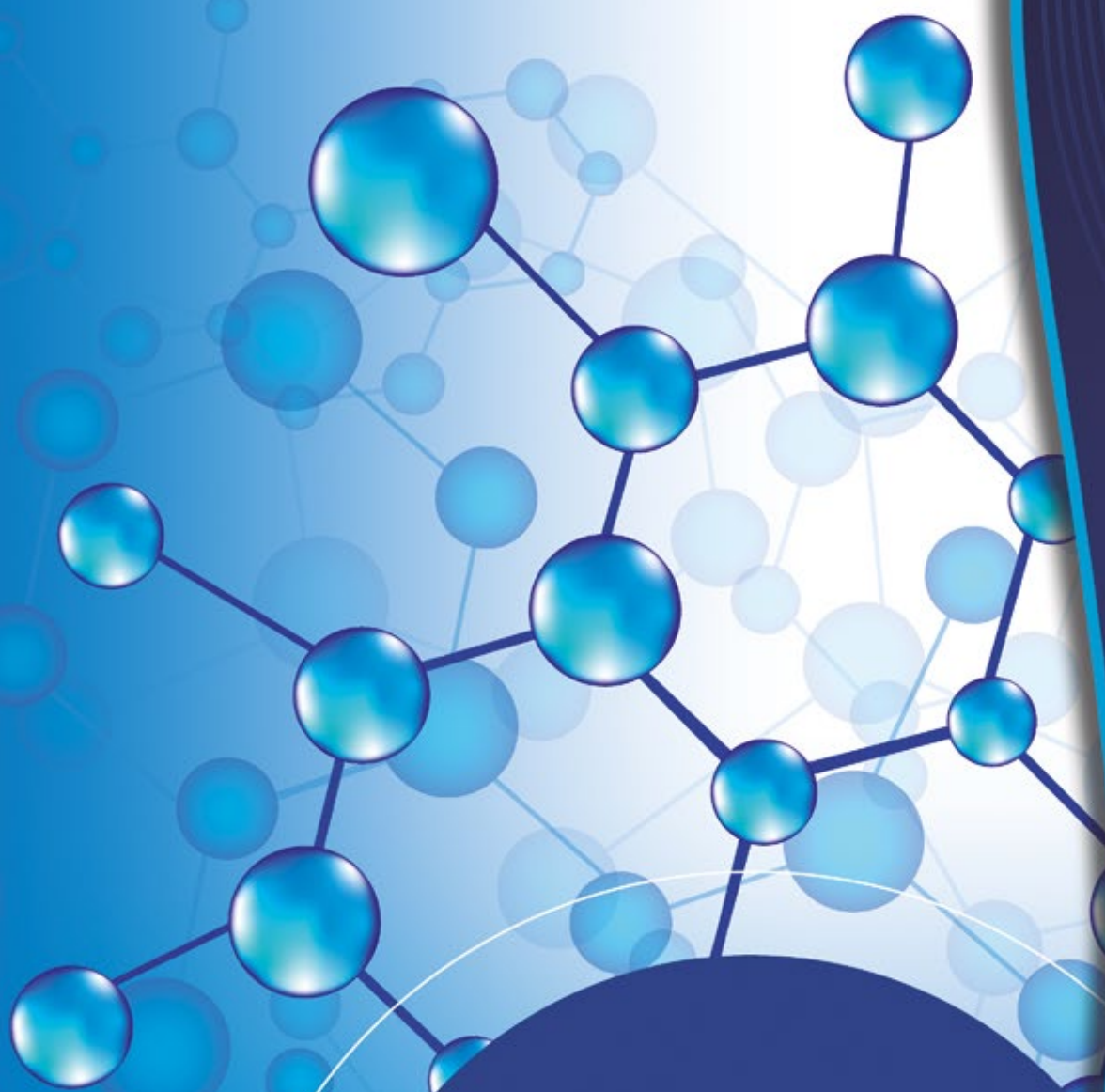


# Conagrad®

*Solución integral a la obesidad*



## Monografía del producto

Cetus®



# Conagrad®

*Resveratrol más orlistat*  
*Solución integral a la obesidad*

● La obesidad es un problema importante de salud pública a nivel mundial y se asocia a una mayor probabilidad de padecer:

- **Hipertensión**
- **Dislipemia**
- **Diabetes tipo 2**

● El tratamiento actual de la obesidad es relevante, porque debe ser **eficaz**, bien tolerado, sostenible y sobre todo, **seguro**.

# TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>2. FARMACOCINÉTICA</b>	<b>3</b>
2.1. Absorción	3
2.2. Distribución	4
2.3. Biotransformación	4
2.4. Eliminación	5
<b>3. FARMACODINAMIA</b>	<b>5</b>
<b>4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS</b>	<b>6</b>
<b>5. EFICACIA</b>	<b>8</b>
<b>6. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD</b>	<b>11</b>
6.1. Advertencias y precauciones de uso	11
6.2. Efectos secundarios y adversos	11
6.3. Fertilidad, Embarazo y Lactancia	13
6.4. Efectos sobre la habilidad de conducir y uso de maquinaria	13
6.5. Sobredosis	13
<b>7. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>8. LUGAR EN LA TERAPÉUTICA</b>	<b>14</b>
<b>9. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO</b>	<b>15</b>
<b>10. REFERENCIAS</b>	<b>19</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las enfermedades que se ven con mayor frecuencia en la práctica clínica y también una de las más difíciles y frustrantes en su tratamiento. Su prevalencia se incrementa constantemente desde hace 30 años en México y en el mundo. Esta condición se asocia fuertemente a enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, así como a varias formas de cáncer; y ha añadido una carga tremenda a los sistemas de salud. [1]

El primer paso en el tratamiento de la obesidad consiste en la implementación de intervenciones no farmacológicas, tales como una dieta hipocalórica balanceada, actividad física y terapia conductual. Si el paciente no logra una reducción de peso adecuada con cambios a su estilo de vida, añadir farmacoterapia es una opción eficaz. [2]

El orlistat es un inhibidor selectivo y potente de la lipasa pancreática, enzima que es indispensable para la hidrólisis de las grasas alimentarias en el tracto gastrointestinal a ácidos grasos y monoacilglicerol. Este medicamento tiene aprobación en los Estados Unidos, Europa, México y muchos otros países, como un tratamiento a largo plazo para la obesidad. Ya que el orlistat no se absorbe de forma significativa, rara vez provoca reacciones adversas sistémicas. Está demostrado que el tratamiento con orlistat logra reducciones de peso mayores que el placebo y que los cambios al estilo de vida. [2]

El resveratrol (3, 5, 4'-trihidroxiestilbeno) es un fitoquímico polifenólico; se trata de un potente antioxidante producido por más de 70 especies de plantas en respuesta a agresiones ambientales (radiación ultravioleta, infecciones fúngicas, etc.). Está presente en varios frutos y semillas que forman parte de la dieta humana, como los arándanos, la grosella, las moras, uvas y los cacahuates. Uno de los alimentos con mayor contenido de resveratrol es el vino tinto, que en la dieta mediterránea es la principal fuente de esta sustancia. En la naturaleza se encuentra al resveratrol como dos estructuras isoméricas, el cis-resveratrol y el trans-resveratrol. [3]

El alto nivel de resveratrol en el vino tinto ha sido postulado como un factor que podría explicar la "Paradoja Francesa", en la que datos epidemiológicos revelan una aparente desconexión entre los patrones franceses de baja frecuencia de enfermedad cardiovascular, a pesar de un consumo elevado de grasas saturadas. [4]

El resveratrol ejerce numerosos efectos en los adipocitos, hepatocitos y en el desarrollo y función de las células endoteliales. Muchas investigaciones han demostrado la capacidad del resveratrol para regular el ciclo de vida de los adipocitos, la síntesis lipídica y mejorar el metabolismo de lípidos en el hígado. El resveratrol tiene efectos protectores vasculares en el tejido endotelial, incluyendo actividad como antiagregante plaquetario. Este fármaco también reduce el estrés oxidativo intracelular. En estudios clínicos se ha observado que el resveratrol reduce la liberación de citocinas proinflamatorias y mejora la regulación sistémica de la glucosa y la insulina, además de reducir el estrés oxidativo celular. [5]

Particularmente hablando de sus efectos sobre el sobrepeso y la obesidad, el resveratrol reduce la adipogénesis y la viabilidad de adipocitos en maduración; estos efectos son mediados no sólo a través de la regulación a la baja de enzimas y factores de transcripción específicos de los adipocitos, sino también por genes que modulan la función mitocondrial. Adicionalmente, el resveratrol incrementa la lipólisis y reduce la lipogénesis en adipocitos maduros. [6]

Se ha establecido que la sirtuina SIRT1 es una de las dianas terapéuticas del resveratrol, que es capaz de aumentar su expresión hasta en 10 veces. La SIRT1 es un importante regulador de procesos metabólicos como la lipólisis, oxidación de ácidos grasos, actividad mitocondrial y gluconeogénesis. La SIRT1 es inducida normalmente como respuesta a una dieta con restricción calórica y su activación específica por sustancias exógenas provoca un efecto que imita la restricción calórica y protege contra la obesidad inducida por la dieta. [3]

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el resveratrol promueve la fosforilación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). Esta molécula es un sensor de los niveles de energía celular; es activado por incrementos en la razón AMP:ATP celular y actúa como una especie de barómetro para la preservación de los niveles energéticos celulares. La activación del AMPK por el resveratrol, podría actuar regulando los niveles intracelulares de energía, controlando el metabolismo intracelular y finalmente así, ayudando a regular el peso corporal. Estudios recientes han sugerido inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y supresión de la expresión de genes de lipogénesis, como mecanismos alternativos mediante los cuales el resveratrol inhibe la acumulación de lípidos, protegiendo así contra la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina. [7]

Estudios en modelos animales han reportado que el resveratrol tiene efectos miméticos de la restricción calórica, que han resultado en pérdida de peso y mejoría en el periodo de vida de animales bajo dietas altas en calorías. Los efectos de reducción de peso inducidos por el resveratrol pueden ser, en parte, debidos a sus efectos sobre los adipocitos. Otros estudios preclínicos han mostrado que el resveratrol aumenta la capacidad aeróbica, fenómeno asociado con una inducción de genes para la fosforilación oxidativa y la biogénesis mitocondrial, y que se tradujo en una mejoría en el tiempo de supervivencia de los animales en estudio. En ratas alimentadas con dietas altas en grasas, el resveratrol previene la obesidad abdominal y la acumulación de triglicéridos en células hepáticas. [7]

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego en pacientes mexicanos con obesidad, en el que se comparó el efecto de 6 meses de tratamiento con la combinación de orlistat y resveratrol versus orlistat solo, resveratrol solo y placebo, sobre el peso, el Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia abdominal, porcentaje de grasa corporal, y otras mediciones físicas y bioquímicas. El estudio concluye que la combinación de orlistat con resveratrol fue significativamente el mejor tratamiento de reducción de peso entre las 4 intervenciones estudiadas (detalles del estudio se presentan más adelante). [8]

## 2. FARMACOCINÉTICA

### 2.1. Absorción

La absorción del orlistat es mínima; las concentraciones plasmáticas de orlistat inalterado fueron no medibles (< 5 ng/mL) 8 horas después de su administración oral. En general, en dosis terapéuticas, la detección de orlistat intacto en plasma fue esporádica y en esos casos, las concentraciones fueron extremadamente bajas (< 10 ng/mL), sin evidencia de acumulación, lo que es consistente con una absorción mínima y no significativa. [9-11]

La estructura molecular del resveratrol lo lleva a tener baja hidrosolubilidad, pero alta permeabilidad; a nivel intestinal, el resveratrol se absorbe por difusión pasiva o formando complejos con transportadores de membrana, como las integrinas. El resveratrol parece absorberse de forma adecuada en el ser humano, pero tiene una baja biodisponibilidad debido a un rápido metabolismo de primer paso hepático. [4,12]

La absorción del resveratrol puede variar dependiendo en la forma en la que se consume y de su fuente. La baja biodisponibilidad del resveratrol es un factor que puede reducir sus efectos, pero a pesar de ella muestra eficacia in vivo. Esto podría explicarse por la conversión de los conjugados sulfato y glucurónido a resveratrol en órganos diana como el hígado. Otra explicación factible podría ser la circulación enterohepática de los metabolitos de resveratrol, seguida de su desconjugación en el intestino delgado y su reabsorción. [4,11]

Después de la administración de resveratrol radiomarcado se observó que se absorbe aproximadamente el 75% de la dosis administrada por vía oral. Esta es una absorción inusualmente alta para un polifenol, particularmente por la baja hidrosolubilidad de este compuesto. [4]

## **2.2. Distribución**

En el caso del orlistat no puede ser determinada ya que el fármaco no presenta una absorción sistémica significativa. [9,10]

Una vez en el torrente sanguíneo, el resveratrol puede ser encontrado esencialmente en 3 formas distintas: glucurónido, sulfato o libre. La forma libre puede fijarse a albúmina y a lipoproteínas como las LDL. Estos complejos, a su vez, pueden ser disociados en las membranas celulares que tienen receptores para albúmina o LDL, dejando al resveratrol de nuevo libre y permitiendo su entrada a las células. La afinidad del resveratrol a la albúmina sugiere que ésta podría ser un reservorio natural de polifenoles y jugar un papel importante en su distribución y biodisponibilidad. [4,11]

## **2.3. Biotransformación**

Con base en información obtenida en estudios no clínicos, se considera probable que el metabolismo del orlistat ocurra principalmente en la pared gastrointestinal. En un estudio realizado en pacientes obesos se observó que de la mínima fracción del activo que se absorbe, se detectaron dos metabolitos en la circulación sistémica: M1 y M3, que ocupaban el 42% de la concentración plasmática total. Los metabolitos tienen una acción inhibitoria de la lipasa muy leve y se consideran farmacológicamente inactivos. [9,10]

El metabolismo del resveratrol ocurre en el hígado. Existe transporte enterohepático en la bilis, que puede resultar en algunos ciclos de retorno al intestino delgado. Además, el resveratrol es capaz de inducir su propio metabolismo e incrementar la actividad de enzimas hepáticas responsables de este proceso. El resveratrol tiene un metabolismo alto, que lleva a la producción de conjugados con sulfato o glucurónido, que retienen alguna actividad biológica, y a 5 diferentes metabolitos presentes en la orina: monosulfato de resveratrol, dos formas isoméricas de monoglucurónido de resveratrol, monosulfato de dihidroresveratrol y monoglucurónido de dihidroresveratrol. Sin embargo, la naturaleza y cantidad de estos metabolitos puede variar. La glucuronidación de la forma cis es 5 a 10 veces más rápida que la de la forma trans, lo que lleva a una menor biodisponibilidad de la forma cis. [4,11]

## 2.4. Eliminación

La principal ruta de eliminación del orlistat es fecal, del fármaco no absorbido. Aproximadamente 97% de la dosis administrada fue excretada en las heces y 83% de la misma fue como orlistat inalterado. La excreción renal acumulativa del total de las sustancias relacionadas al orlistat fue de < 2% de la dosis administrada. El tiempo para alcanzar la excreción total (fecal más urinaria) fue de 3 a 5 días. [9,10]

Los metabolitos del resveratrol se encuentran tanto en orina como en heces. En estudios en los que se ha administrado resveratrol radiomarcado a sujetos sanos, la mayoría de la radioactividad fue recuperada en la orina (53 – 85%), con una muy alta variabilidad en la proporción excretada en las heces (0.3 – 38%). [4,11,13]

## 3. FARMACODINAMIA

El orlistat es un inhibidor potente, específico y de acción prolongada de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en la luz del estómago e intestino delgado al formar un enlace covalente con el sitio activo serina de la lipasa gástrica o pancreática. La enzima inactivada está entonces no disponible para hidrolizar los triglicéridos de los alimentos en ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles. Los triglicéridos sin digerir son entonces excretados en las heces, lo que resulta en una inhibición del 30% de la absorción de las grasas de la dieta (con una dosis de 120 mg, 3 veces por día). [9,10]

Debido a sus características físicas y químicas, el resveratrol puede atravesar la membrana celular de forma pasiva o acoplarse a receptores de membrana; por lo tanto, puede interactuar con moléculas extracelulares e intracelulares. Por esta causa, su mecanismo o mecanismos de acción a nivel celular pueden ser desencadenados por la activación de vías de señalización al fijarse a receptores de membrana, o también al activar mecanismos intracelulares, o incluso desarrollando sus efectos dentro del núcleo. [4]

Información de la literatura científica indica que el resveratrol es capaz de compensar parcialmente los efectos dañinos de una dieta alta en calorías, y además también puede inducir cambios similares a los provocados por una dieta con restricción calórica. El mecanismo mediante el que el resveratrol ejerce estos efectos favorables parece estar relacionado a la inducción de genes para la fosforilación oxidativa y biogénesis mitocondrial. Una gran cantidad de datos indican que la activación de la deacetilasa proteica dependiente de NAD<sup>+</sup>, SIRT1, es fundamental para la acción del resveratrol. La SIRT1 cataliza, entre otras reacciones, la deacetilación y activación del coactivador-1 $\alpha$  gamma proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), un cofactor en la biogénesis mitocondrial. Se ha demostrado que los efectos benéficos inducidos por el resveratrol en ratas sometidas a una dieta alta en calorías se acompañaron de la activación de la SIRT1, mientras que en experimentos con fibroblastos embrionarios obtenidos de ratones Sirt<sup>-/-</sup>, el resveratrol fue ineficaz y falló en reducir la acetilación de PGC-1 $\alpha$  y en modular la expresión de los genes diana de PGC-1 $\alpha$ . También se observó una expresión incrementada de PGC-1 $\alpha$  y proteína de desacoplamiento 1 (UCP-1) en tejido adiposo pardo en ratones ob/ob que recibían resveratrol. El importante papel de la activación del SIRT1 en la acción del resveratrol fue adicionalmente soportado por resultados que demuestran que activadores sintéticos de la SIRT1 inducen efectos comparables a aquellos causados por el resveratrol. Además, otros estudios han reportado que la sobreexpresión modesta de SIRT1, alivió, de forma similar al resveratrol, los cambios desfavorables inducidos por una dieta rica en grasas. También es conocido que la restricción calórica per se incrementa la expresión de SIRT1. [14]

La activación de SIRT1 no es el único efecto mediante el cual el resveratrol provoca respuestas que semejan a la restricción calórica y reducción de las consecuencias patológicas de una dieta hipercalórica. Se ha propuesto que algunos beneficios del resveratrol resultan de la fosforilación/activación de AMPK. Una vez activada, la AMPK inhibe a la acetil-CoA carboxilasa, lo que incrementa la oxidación de ácidos grasos y reduce su síntesis. [7,14]

Otros estudios han sugerido también que la inhibición de la producción del TNF- $\alpha$  y la supresión de la expresión de genes relacionados con la lipogénesis, podrían ser mecanismos alternativos por los cuales el resveratrol inhibe la acumulación de lípidos, y por lo tanto, proteger contra la obesidad exógena y la resistencia a la insulina. [7]

Además de sus efectos sobre el tejido graso, el resveratrol tiene propiedades:

- Fitoestrogénicas
- Antioxidantes
- Antitumorales
- Como antiagregante plaquetario
- Antiinflamatorias
- De inducción de la lipólisis en adipocitos [4,12,15-18]

## **4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **ORLISTAT:**

#### **Ciclosporina**

En estudios de interacción farmacológica se ha observado que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina pueden reducirse si se administra de forma concomitante con orlistat. Esto puede llevar a una reducción de la eficacia inmunosupresora, por lo que la administración conjunta no se recomienda. [9]

#### **Acarbosa**

Ya que no hay estudios de interacción entre orlistat y acarbosa, su administración concomitante debe evitarse. [9]

#### **Anticoagulantes orales**

Debe monitorearse el INR (International Normalized Ratio) cuando se administra orlistat junto con warfarina u otros anticoagulantes orales. La administración a largo plazo de orlistat puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles, que incluyen a la vitamina K; con el resultado de que podría requerirse una reducción en la dosis de la warfarina u otros anticoagulantes orales. Lo anterior puede deberse en parte al cambio voluntario del paciente a una dieta hipolipídica baja en vitamina K o a un efecto directo sobre la absorción de la vitamina K. [9]

#### **Vitaminas liposolubles**

El tratamiento con orlistat puede potencialmente afectar la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La gran mayoría de los pacientes que recibieron orlistat en estudios clínicos, por hasta 4 años, tuvieron niveles de vitaminas A, D, E, K y beta-caroteno dentro del rango de normalidad. Para asegurar una nutrición adecuada, los pacientes que se encuentren en una dieta de reducción de peso, deben ser advertidos de incluir frutas y verduras en su alimentación, y de considerar el tomar un multivitamínico. Si se recomienda



un suplemento de este tipo, debe tomarse al menos dos horas después de la administración de orlistat, o al momento de ir a dormir por la noche. [9]

### Amiodarona

Se ha observado una reducción leve de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, cuando se ha administrado como dosis única, en sujetos sanos que recibieron orlistat de manera concomitante. La relevancia clínica de este hallazgo se desconoce, pero en pacientes que reciban amiodarona y orlistat, debe reforzarse el seguimiento clínico y electrocardiográfico. [9]

### Anticonvulsivantes

Se han reportado crisis convulsivas en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes junto con orlistat, y una relación de causalidad no puede ser excluida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados por posibles cambios en la frecuencia o severidad de las convulsiones. [9]

### Levotiroxina

Rara vez puede ocurrir hipotiroidismo y/o control reducido del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado por completo, puede involucrar una absorción reducida de sales de yodo y/o levotiroxina. [9]

### Otros

Existen algunos reportes de casos de eficacia reducida de medicamentos antirretrovirales para el VIH, antidepresivos, y antipsicóticos (incluyendo litio), que coinciden con el inicio del tratamiento con orlistat, en pacientes previamente bien controlados. Por lo tanto, el tratamiento con orlistat debe iniciarse sólo tras una cuidadosa consideración del posible impacto en estos pacientes. [9]

### Anticonceptivos orales

La ausencia de interacción entre los anticonceptivos orales y orlistat se ha demostrado en estudios específicos de interacción farmacológica. Sin embargo, el orlistat puede reducir de forma indirecta la disponibilidad de los anticonceptivos orales y llevar a embarazos no esperados en algunos casos individuales. Se recomienda un método anticonceptivo adicional en caso de diarrea severa inducida por orlistat. [9]

### RESVERATROL:

La administración de 1 g de resveratrol por 4 semanas a 42 voluntarios sanos inhibió la actividad de CYP3A, CYP2D6, y CYP2C9, e indujo la actividad de CYP1A2. Estas isoenzimas del citocromo P450 metabolizan más del 75% de los medicamentos que están en el mercado, por lo que la coadministración con resveratrol podría influenciar la farmacocinética de fármacos que son significativamente metabolizados por estas enzimas. [3]

En estudios in vitro se ha encontrado que el resveratrol inhibe la agregación plaquetaria. En teoría, el consumo de resveratrol podría incrementar el riesgo de equimosis o sangrado cuando es coadministrado con anticoagulantes como la warfarina o la heparina; o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria como clopidogrel, dipyridamol y antiinflamatorios no esteroideos. [12]

## 5. EFICACIA

### ORLISTAT:

#### Reducción de peso

Datos unificados de 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados indican que la media de pérdida de peso desde la aleatorización hasta un año de tratamiento fue de 6.07 kg en los pacientes tratados con orlistat y 2.63 kg en los pacientes tratados con placebo. Tras un año de tratamiento, la media de la diferencia en el porcentaje de peso perdido entre los pacientes tratados con orlistat y los tratados con placebo fue de 3%. 57% de los pacientes tratados con orlistat lograron pérdidas de peso de al menos 5% de su peso, mientras que solo 31% de los pacientes lo lograron con el placebo. [10]

Tres estudios se llevaron a cabo para evaluar el efecto del orlistat en comparación con placebo, para evitar la recuperación de peso tras una pérdida de peso (haya sido lograda con dieta o con orlistat). En todos los estudios el resultado fue que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con orlistat tuvieron ganancias de peso significativamente menores a las observadas con el placebo. [10]

Un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de 4 años de duración; realizado en 3304 pacientes con sobrepeso y obesidad, reveló que 21% de los pacientes con intolerancia a la glucosa lograron una reducción media de peso de más de 11% en comparación con el peso basal en el grupo que recibió orlistat, en comparación con una reducción de 6% en el grupo tratado con placebo; durante el primer año de uso. Si se compara orlistat más cambios en el estilo de vida con sólo cambios en el estilo de vida, con el medicamento se logró una reducción más importante en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en 4 años. Además, el orlistat puede mejorar otros factores de riesgo cardiovascular; en el grupo tratado con este fármaco, se observaron reducciones de presión arterial sistólica, diastólica, colesterol total, colesterol LDL, y glucosa. Revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores han confirmado estos hallazgos. [2, 19]

Después de la reducción inicial de peso, la mayoría de los pacientes en intervenciones conductuales vuelven a subir de peso; el mantenimiento de la pérdida inicial de peso es crucial para lograr los beneficios de la reducción de peso y una disminución del riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de 8 estudios clínicos, y que combinó los datos de 1738 participantes, muestra que la adición de orlistat ayuda a mantener la reducción inicial de peso por hasta 36 meses. [20]

#### Inicio de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos

En el estudio XENDOS (un estudio aleatorizado de orlistat como adjunto a cambios en el estilo de vida para la prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos), el orlistat retrasó el inicio de la diabetes mellitus tipo 2; al final de un tratamiento de 4 años, la tasa de incidencia acumulada de diabetes mellitus tipo 2 fue de 8.3% en el grupo de placebo, en comparación con 5.5% en el grupo que recibió orlistat ( $p=0.01$ ). Este hallazgo en la población general del estudio, fue producto de una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que entraron al estudio con intolerancia a la glucosa. El orlistat no redujo el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que en la medición basal tuvieron tolerancia normal a la glucosa. El efecto del orlistat para retrasar el inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa probablemente se debe a la reducción en el peso y no a efectos directos del fármaco sobre el metabolismo de la glucosa o la resistencia a la insulina. El efecto del orlistat en el peso es coadyuvante a la dieta y al ejercicio. [10]

**RESVERATROL:**

Entre el 2013 y el 2015, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo y doble ciego, para evaluar la eficacia de la combinación de orlistat más resveratrol (**Conograd**), en comparación con orlistat solo, resveratrol solo y placebo. El estudio se llevó a cabo en pacientes adultos (20 – 60 años) mexicanos con obesidad (IMC 30.00 – 39.99 kg/m<sup>2</sup>), sin diabetes mellitus tipo 2 y sin comorbilidades y/o medicación concomitante significativas. [8]

La totalidad de los pacientes fueron sometidos a una dieta hipocalórica y baja en grasas saturadas, que se mantuvo durante todo el estudio. Dos semanas después de iniciar la dieta y de verificar su cumplimiento, los sujetos fueron asignados de manera aleatoria a las intervenciones evaluadas:

- a) Orlistat 120 mg
- b) Resveratrol 100 mg
- c) Orlistat 120 mg + Resveratrol 100 mg
- d) Placebo

La duración del tratamiento fue de 6 meses. Las formulaciones eran físicamente indistinguibles entre sí para asegurar el doble cegamiento del estudio. El cumplimiento con el tratamiento fue evaluado por conteo de las cápsulas en cada visita al sitio de investigación y mediante llamadas telefónicas semanales. Las variables medidas fueron peso, IMC, circunferencia abdominal, porcentaje de masa corporal de grasa, porcentaje de masa corporal magra, glucosa en ayuno, triglicéridos, adiponectina, leptina e insulina; todas medidas antes, durante y al final del tratamiento. [8]

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos de pacientes en cuanto a características demográficas y basales, y tampoco en cuanto al consumo de calorías basal y durante el estudio. [8]

Los resultados en reducción de peso al final del tratamiento se muestran a continuación:

Tratamiento	Reducción de peso kg (IC95%)	Porcentaje del peso reducido % (IC95%)
Orlistat + Resveratrol	-6.82 (-8.37, -5.26)	-6.34 (-7.96, -4.72)
Orlistat	-6.02 (-7.68, -4.36)	-5.41 (-7.14, -3.68)
Resveratrol	-4.68 (-6.64, -2.71)	-4.18 (-6.23, -2.13)
Placebo	-3.50 (-5.05, -1.95)	-2.74 (-4.36, -1.11)

Fuente: [8]

La reducción de peso observada con la combinación (Conagrad) fue superior significativamente a la obtenida con placebo ( $p = 0.021$ ); en contraste, las reducciones detectadas con orlistat solo y resveratrol solo no alcanzaron significancia estadística al ser comparadas contra el placebo. Las variables asociadas a la pérdida de peso, como IMC o porcentaje de masa grasa se comportaron de manera similar. [8]

No se observaron diferencias significativas en glucosa o adiponectina; sin embargo, las concentraciones de leptina y triglicéridos tuvieron una reducción mayor y significativa en el grupo de la combinación en comparación con placebo. El análisis de la razón leptina/adiponectina, índice que se considera relacionado a la adiposidad y a la susceptibilidad a aterosclerosis, reveló que la combinación de orlistat con resveratrol (Conagrad) la redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) en comparación con otros grupos de tratamiento. La concentración de insulina y el índice HOMA (Homeostatic Model Assessment) disminuyeron en pacientes que recibieron orlistat más resveratrol (Conagrad) u orlistat solo. La tolerabilidad fue adecuada y similar en los 4 grupos de tratamiento. [8]

El estudio concluye que la combinación de orlistat más resveratrol (Conagrad) fue el tratamiento para reducción de peso más eficaz entre los evaluados, y que constituye una opción terapéutica novedosa para la obesidad, debido a que puede actuar de manera simultánea sobre varios de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la obesidad y en sus complicaciones. También concluye que se requieren estudios con la combinación en tratamientos más prolongados, estudios de replicación de resultados en otras poblaciones y comparativos con otras medidas farmacológicas contra la obesidad. [8]

Varios estudios clínicos internacionales han examinado los efectos del resveratrol en la inflamación, glucosa, lípidos, oxidación grasa, y gasto energético relacionado a la obesidad. En un estudio clínico cruzado controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, se reportan efectos benéficos de la suplementación con resveratrol por 30 días en los perfiles metabólicos de hombres obesos sin comorbilidades; efectos que parecen imitar a aquellos de la restricción calórica. Los cambios metabólicos incluyeron mejoría en la homeostasis de la glucosa (reducción de la glucemia, insulina, HOMA y leptina) y del perfil de lípidos (reducción de ácidos grasos plasmáticos, glicerol y triglicéridos). [1]

En un estudio clínico controlado con placebo, de dosis-respuesta, aleatorizado, triple ciego, se reportó que la ingesta diaria de un suplemento rico en resveratrol y otros polifenoles de la uva, redujo significativamente el colesterol LDL, LDL oxidado y ApoB en pacientes en tratamiento para prevención primaria de enfermedad cardiovascular con medicación considerada estándar de oro. En otro estudio con un año de seguimiento, se encontró que el suplemento mejoró el estado inflamatorio y fibrinolítico en pacientes que recibían estatinas para prevención primaria de enfermedad cardiovascular. En un estudio reciente conducido por el mismo equipo, los autores obtuvieron evidencia de que la suplementación con resveratrol resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de adiponectina, una citocina antiinflamatoria; y en una reducción del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) al modular 6 factores de transcripción asociados a inflamación, junto con 27 genes involucrados en la inflamación, migración celular y señales de interacción en linfocitos T. Sin embargo, en estos estudios no es posible descartar una interacción entre el resveratrol con otros polifenoles de la uva. [1]

En resumen, evidencia de estos estudios clínicos, combinado con los resultados de estudios in vitro e in vivo, indican que los efectos potenciales anti-obesidad del resveratrol pueden lograrse mediante su suplementación. [1]

## 6. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

### 6.1. Advertencias y precauciones de uso

No se recomienda la administración concomitante de orlistat y ciclosporina. [9]

Los pacientes deben ser informados de que la posibilidad de experimentar reacciones adversas gastrointestinales se incrementa cuando orlistat se administra con una dieta alta en grasas. [9]

Se han reportado casos de sangrado rectal en pacientes que recibían orlistat. Los médicos tratantes deben investigar adecuadamente la causa en caso de síntomas severos o persistentes. [9]

Se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional (en el caso de que se use un anticonceptivo oral) para prevenir la posible falla de la anticoncepción que puede ocurrir en casos de diarrea severa. [9]

En pacientes que toman anticoagulantes orales y orlistat se deben monitorear los parámetros de la coagulación. [9]

El uso de orlistat puede asociarse a hiperoxaluria y nefropatía por oxalato, que en ocasiones puede llevar a falla renal. El riesgo se incrementa en pacientes con enfermedad renal crónica subyacente y/o depleción de volumen circulante. [9]

Raramente puede ocurrir hipotiroidismo y/o reducción en el control del hipotiroidismo. El mecanismo, que no ha sido comprobado, podría involucrar una reducción en la absorción intestinal de sales de Yodo y/o levotiroxina. [9]

El tratamiento con orlistat puede desestabilizar el tratamiento anticonvulsivante al reducir la absorción de fármacos antiepilépticos, y provocar crisis convulsivas. [9]

Potencialmente el orlistat puede reducir la absorción de medicamentos antirretrovirales y afectar de forma negativa su eficacia. [9]

El resveratrol podría incrementar el riesgo de sangrado durante y después de un procedimiento quirúrgico, por lo que su uso debe suspenderse al menos 2 semanas antes de un procedimiento programado. [12]

### 6.2. Efectos secundarios y adversos

Las reacciones adversas al orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal. La incidencia de reacciones adversas se reduce con el uso prolongado. [9]



Los eventos adversos reportados en estudios clínicos con orlistat, con una frecuencia mayor al 2%, y con una incidencia  $\geq 1\%$  sobre el placebo, fueron:

Muy comunes ( $\geq 1/10$ ):	Comunes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ):
• Cefalea	• Infección de vías respiratorias inferiores
• Infección de vías respiratorias superiores	• Dolor o malestar rectal
• Dolor o malestar abdominal	• Evacuaciones suaves
• Goteo graso proveniente del recto	• Incontinencia fecal
• Flatos con descarga	• Distensión abdominal
• Urgencia fecal	• Trastornos de los dientes
• Flatulencia	• Trastornos de las encías
• Evacuaciones líquidas	• Infección de vías urinarias
• Evacuaciones oleosas	• Fatiga
• Aumento en la defecación	• Irregularidades menstruales
• Hipoglucemia	• Ansiedad [9]

Durante la experiencia postcomercialización con orlistat se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- Gastrointestinales
  - Sangrado rectal
  - Diverticulitis
  - Pancreatitis
  
- Piel y tejido subcutáneo
  - Erupciones bulosas
  
- Sistema inmunológico
  - Hipersensibilidad (prurito, exantema, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxia)
  
- Hígado y vías biliares
  - Colestasis
  - Hepatitis que puede ser grave; se han reportado casos fatales o casos que requirieron trasplante de hígado
  
- Riñón y vías urinarias
  - Nefropatía por oxalato que puede llevar a falla renal
  
- Alteraciones en pruebas auxiliares del diagnóstico
  - Aumento de aminotransferasas y fosfatasa alcalina
  - En pacientes que son tratados con orlistat y anticoagulantes orales se han reportado: reducción de protrombina, INR aumentado y desbalance en el tratamiento anticoagulante, que resultan en alteraciones de los parámetros de la hemostasia. [9]

Se conoce que el resveratrol no es tóxico, ni causa de reacciones adversas significativas en el ser humano; sin embargo, la experiencia en ensayos clínicos controlados aún es limitada. En estudios de seguimiento con sujetos que consumían más de 1000 mg por día de resveratrol por 29 días consecutivos, se observaron eventos adversos gastrointestinales leves a moderados, incluyendo náusea, dolor abdominal, flatulencia y diarrea. [21]

En el estudio clínico antes mencionado, de la combinación de orlistat más resveratrol (Conagrad) realizado en población mexicana, la tolerabilidad fue buena. En el grupo que recibía la combinación de orlistat y resveratrol se detectó sólo un paciente con evento adverso (diarrea) relacionado con el producto. En el grupo que recibió orlistat solo se reportó sólo una persona con esteatorrea, mientras que en el grupo que recibió solo resveratrol se reportaron casos aislados de dolor abdominal, diarrea y náusea. [8]

### 6.3. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No existe información clínica de exposición al orlistat en el embarazo. No hay beneficio potencial en la reducción de peso durante el embarazo y sí existe potencial de daño para el producto; por lo anterior, el orlistat está contraindicado en el embarazo. La FDA ha otorgado al orlistat una categoría X en el embarazo. [9,10]

Los estudios no clínicos en modelos animales no indican efectos dañinos directos o indirectos del orlistat sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. [9]

No se sabe si el orlistat se excreta en la leche materna y por lo tanto su uso en la lactancia no está recomendado. [9,10]

La seguridad del resveratrol durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida. [12]

### 6.4. Efectos sobre la habilidad de conducir y uso de maquinaria

El orlistat y el resveratrol no tienen influencia sobre la capacidad de conducir vehículos automotores o de operar maquinaria. [9,12]

### 6.5. Sobredosis

Se han administrado dosis de 800 mg de orlistat en dosis única y dosis de hasta 400 mg tres veces por día a sujetos con obesidad y peso normal, sin que se observen eventos adversos significativos. Además, se han administrado dosis de 240 mg tres veces por día a pacientes obesos por hasta 6 meses. La mayoría de los casos de sobredosis con orlistat detectados, no se relacionaron con reacciones adversas o presentaron aquellas que se reportan con las dosis recomendadas. [9]

Si se presenta una sobredosis significativa de orlistat, se recomienda la observación del paciente por 24 horas. Con base en información de estudios en humanos y animales, cualquier efecto sistémico atribuible a las propiedades inhibitorias de la lipasa del orlistat deben ser rápidamente reversibles. [9]

Un estudio que evaluó la seguridad del trans-resveratrol administrado por vía oral en 10 sujetos, encontró que una dosis de 5000 mg no resultó en eventos adversos serios. [22]

## 7. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada en adultos es de una cápsula tomada con agua inmediatamente antes, durante, o hasta una hora después de cada comida principal. Si una comida no se ingiere, o contiene una baja cantidad de grasa, la dosis del medicamento debe omitirse. [9]

Junto con el tratamiento farmacológico, el paciente debe estar en una dieta hipocalórica moderada y nutricionalmente balanceada, que contenga aproximadamente un 30% de sus calorías provenientes de grasa. Se recomienda que la dieta sea rica en frutas y verduras. La ingesta diaria de proteínas, grasas y carbohidratos debe distribuirse entre los 3 alimentos principales del día. [9]

No se ha demostrado que dosis de orlistat mayores a 120 mg 3 veces al día lleven a una mayor reducción de peso. [9]

### **Poblaciones especiales:**

- **Adultos mayores**

No hay diferencias significativas en la farmacocinética del resveratrol entre personas jóvenes y de edad avanzada. [19,20]

- **Insuficiencia hepática**

El efecto de esta combinación en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiado. [9]

- **Insuficiencia renal**

El efecto de esta combinación en pacientes con insuficiencia renal no ha sido estudiado. [9]

- **Niños**

No hay una indicación para este producto en niños. [9]

## 8. LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

De acuerdo a los resultados de un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego realizado en población mexicana adulta con obesidad, la combinación de orlistat más resveratrol (**Conagrad**) constituye una opción terapéutica innovadora para el tratamiento de la obesidad, con mayor eficacia que el orlistat solo, y que tiene la ventaja de actuar de forma simultánea sobre varios mecanismos fisiopatológicos que resultan en obesidad y en sus complicaciones.

Este tratamiento no sustituye, sino que complementa a una dieta adecuada y balanceada combinada con actividad física regular.

## 9. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### • Nombre del medicamento

Conagrad®

### • Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Orlistat 120 mg más resveratrol (como trans-resveratrol) 100 mg

Orlistat 60 mg más resveratrol (como trans-resveratrol) 100 mg

Excipiente c.b.p. 1 cápsula

### • Forma farmacéutica

Cápsulas

### • Particulares clínicos

#### • Indicaciones terapéuticas

Esta combinación está indicada en el tratamiento de la obesidad ( $IMC \geq 30.00 \text{ kg/m}^2$ ), para lograr pérdida o mantenimiento del peso corporal, cuando se usa en forma conjunta con una dieta reducida en calorías. También está indicada en el tratamiento del sobrepeso (con  $IMC \geq 28.00 \text{ kg/m}^2$ ), en pacientes que además tengan factores de riesgo asociados para enfermedad cardiovascular.

#### • Dosis y vía de administración: Oral.

Una cápsula con 60 o 120 mg de orlistat más 100 mg de resveratrol, 3 veces al día con cada alimento principal (durante o hasta 1 hora después del alimento).

Debe recomendarse a los pacientes llevar una dieta nutricionalmente balanceada, reducida en calorías, que contenga aproximadamente 30% de calorías provenientes de grasa.

Debe distribuirse la ingesta diaria de grasas, carbohidratos y proteínas entre las 3 comidas principales del día.

Debe recomendarse al paciente tomar un multivitamínico que contenga vitaminas liposolubles y tomarlo al menos 2 horas antes o después de la dosis de este medicamento.

#### • Contraindicaciones

La combinación de orlistat y resveratrol está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
- Síndrome de absorción intestinal deficiente
- Diarrea crónica de origen indeterminado
- Colestasis
- Embarazo
- Lactancia

Hasta que se conozca mejor la actividad estrogénica del resveratrol en humanos, las mujeres con historia de neoplasias estrógeno-dependientes (mama, ovario, útero) deben evitar el consumo de productos que contienen resveratrol.

· **Advertencias y precauciones de uso**

- Este medicamento puede reducir la absorción de ciclosporina
- Debe tomarse un multivitámico que contenga vitaminas liposolubles para asegurar una nutrición adecuada
- Se han reportado casos raros de daño hepático con necrosis hepatocelular o falla hepática aguda con el uso de orlistat
- Los pacientes pueden desarrollar niveles aumentados de oxalato urinario tras recibir tratamiento con orlistat. La función renal debe ser monitoreada en pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia renal
- Una pérdida sustancial de peso puede incrementar el riesgo de colelitiásis
- Deben excluirse causas orgánicas de obesidad antes de iniciar el tratamiento con este medicamento
- Las reacciones adversas gastrointestinales pueden incrementarse cuando este medicamento se toma con una dieta alta en grasas (>30% de calorías provenientes de grasas).

· **Interacciones farmacológicas**

- **Ciclosporina:** Reducción de concentraciones plasmáticas de ciclosporina cuando se coadministra con orlistat
- **Levotiroxina:** Los pacientes que reciban en forma concomitante orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados por cambios en la función tiroidea
- **Warfarina:** Los pacientes que se encuentren con una dosis crónica estable de warfarina deben ser monitoreados por cambios en los parámetros de coagulación cuando inicien tratamiento con orlistat
- **Amiodarona:** Se ha observado una reducción en la exposición a amiodarona cuando es coadministrada con orlistat
- **Anticonvulsivantes:** Se han reportado crisis convulsivas en pacientes que toman orlistat y medicamentos antiepilépticos. Los pacientes deben ser monitoreados por posibles cambios en la frecuencia o severidad de las convulsiones.
- Se ha observado que resveratrol inhibe la actividad de CYP3A, CYP2D6, y CYP2C9, e induce la actividad de CYP1A2, por lo que la coadministración con resveratrol podría influenciar la farmacocinética de fármacos que son significativamente metabolizados por estas isoenzimas.
- Resveratrol podría afectar la agregación plaquetaria por lo que debe administrarse con precaución en pacientes que reciben clopidogrel, dipiridamol y antiinflamatorios no esteroideos.

· **Embarazo y lactancia**

Este medicamento no debe administrarse a mujeres embarazadas o durante la lactancia.

· **Efectos sobre la habilidad de conducir y uso de maquinaria**

Este medicamento no afecta la capacidad de conducir vehículos o de operar maquinaria.



**· Efectos indeseables**

Las reacciones adversas que se han reportado con mayor frecuencia con el uso de orlistat ( $\geq 5\%$  y al menos el doble de veces que con placebo) incluyen: manchado oleoso, flatos con descarga, urgencia fecal, esteatorrea, incremento en la defecación e incontinencia fecal.

**· Sobredosis**

No se han observado reacciones adversas serias con la sobredosis aguda o crónica de orlistat.

El trans-resveratrol administrado por vía oral en dosis de hasta 5000 mg no ha resultado en eventos adversos serios.

En el caso de una sobredosis significativa con este medicamento se recomienda la observación del paciente por 24 horas y medidas generales.

**• Propiedades farmacológicas****· Propiedades farmacodinámicas**

El orlistat es un inhibidor potente, específico y de acción prolongada de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en la luz del estómago e intestino delgado al formar un enlace covalente con el sitio activo serina de la lipasa gástrica o pancreática. La enzima inactivada está entonces no disponible para hidrolizar los triglicéridos de los alimentos en ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles.

El mecanismo mediante el que el resveratrol ejerce sus efectos favorables sobre el metabolismo y los adipocitos parece estar relacionado a la inducción de genes para la fosforilación oxidativa y biogénesis mitocondrial. Una gran cantidad de datos indican que la activación de la deacetilasa proteica dependiente de NAD<sup>+</sup>, SIRT1, es fundamental para la acción del resveratrol.

**· Propiedades farmacocinéticas**

- El orlistat no tiene una absorción sistémica significativa.
- El resveratrol parece absorberse de forma adecuada en el ser humano, pero tiene una baja biodisponibilidad debido a un rápido metabolismo de primer paso hepático.
- La absorción del resveratrol puede variar dependiendo en la forma en la que se consume y de su fuente. La baja biodisponibilidad del resveratrol es un factor que puede reducir sus efectos, pero a pesar de ella muestra eficacia in vivo.
- El resveratrol tiene un metabolismo alto, que lleva a la producción de conjugados con sulfato o glucurónido, que retienen alguna actividad biológica, y a 5 diferentes metabolitos presentes en la orina.
- Los metabolitos del resveratrol se encuentran tanto en heces fecales como en orina.

- **Información sobre seguridad preclínica**

La información preclínica sobre el orlistat revela que no hay riesgo especial para los humanos, con base en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad a la reproducción. [6,9]

El resveratrol es un componente natural de muchos alimentos y no se han realizado con él las baterías habituales de pruebas de toxicidad no clínica que se realizan durante el desarrollo de fármacos sintéticos.

- **Particulares farmacéuticos**

- **Almacenamiento**

Consérvese a temperatura ambiente, a no más de 25°C y en un lugar seco.

- **Presentaciones**

Caja con 30 cápsulas de 120 mg de orlistat más 100 mg de resveratrol.

Caja con 30 cápsulas de 60 mg de orlistat más 100 mg de resveratrol.

- **Fabricante**

Laboratorios Senosiain, S. A. de C. V.

## 10. REFERENCIAS

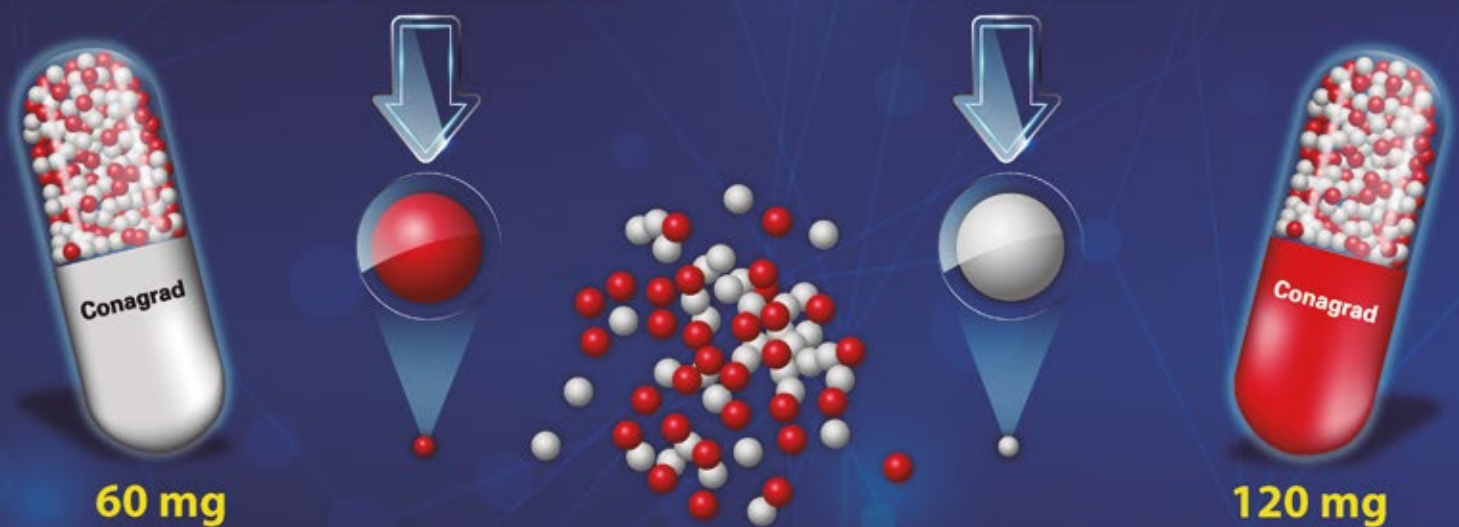
1. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1-18.
2. Joo JK, Lee KS. Pharmacotherapy for obesity. *J Menopausal Med* 2014; 20: 90-96.
3. Malhotra A, Bath S, Elbarby F. An organ system approach to explore the antioxidative, anti-inflammatory, and cytoprotective actions of resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; 2015: 803971.
4. Gambini J, Inglés M, Olaso G, López-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; 2015: 837042.
5. Cherniack EP, Troen BR. Resveratrol: effects on lipids and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2013; 7: 9-16.
6. Baile CA, Yang JY, Rayalam S, Hartzell DL, Lai CY, Andersen C, et al. Effect of resveratrol on fat mobilization. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1215: 40-7.
7. Naderali EK. Obesity and cardiovascular dysfunction: a role for resveratrol? *Obesity Research & Clinical Practice* 2009; 3: 45-52.
8. Arzola-Paniagua M, García-Salgado López E, Calvo-Vargas C, Guevara-Cruz M. Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: a randomized controlled trial. *Obesity* (in press).
9. Electronic Medicines Compendium. Orlistat Summary of Product Characteristics [Internet]. [Citado 2015 agosto 20]. Disponible en URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/>
10. Food and Drug Administration. Orlistat Label [Internet]. [Citado 2015 agosto 20]. Disponible en URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020766s035lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020766s035lbl.pdf)
11. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcao A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: S7-S15.
12. Oregon State University. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Resveratrol [Internet]. [Citado 2015 agosto 31]. Disponible en URL: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/resveratrol>
13. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1215: 161-9.
14. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2010; 635: 1-8.
15. Leonard SS, Xia C, Jiang BH, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 1017-1026.
16. Vlachogianni IC, Fragopoulou E, Kostakis IK, Antonopoulou S. In vitro assessment of antioxidant activity of tyrosol, resveratrol and their acetylated derivatives. *Food Chem* 2015; 177: 165-173.
17. Chen ZH, Hurh YJ, Na HK, et al. Resveratrol inhibits TCDD-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1 and catechol estrogen-mediated oxidative DNA damage in cultured human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2005-2013.

18. Ciolino HP, Yeh GC. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 760-767.
19. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74-86.
20. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g2646.
21. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010; 70: 9003-11.
22. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1246-1452.
23. Nunes T, Almeida L, Roche JF, Falcao A, Fernandes-Lopes C, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1477-1482.
24. Tome-Carneiro J, Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA, Garcia-Conesa MT, Espin JC. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6064-6093.

***El orlistat en los microgránulos blancos y el resveratrol en los microgránulos rojos de la cápsula de Conagrad, logran una sinergia terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de la obesidad a largo plazo.***

**Resveratrol**

**Orlistat**







# Conagrad®

Solución integral a la obesidad

*El desarrollo farmacéutico de la combinación de resveratrol más orlistat en una cápsula con microgránulos, ha logrado una sinergia terapéutica segura y efectiva para el tratamiento a largo plazo de la obesidad.*

*Este material científico es distribuido por  
Laboratorios Senosiain SA de CV*

*Prohibida la reproducción parcial o total del contenido.*

**Senosiain®**