

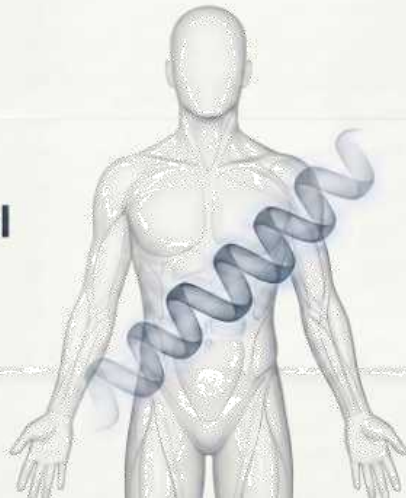


SOCIEDAD PARAGUAYA DE MEDICINA INTERNA



Agonistas GLP1: Más allá del control glucémico

Dra Fatima Medina



El Problema Sistémico



Disfunción del
tejido adiposo



Inflamación crónica
de bajo grado



Lipotoxicidad
ectópica



Envejecimiento
acelerado

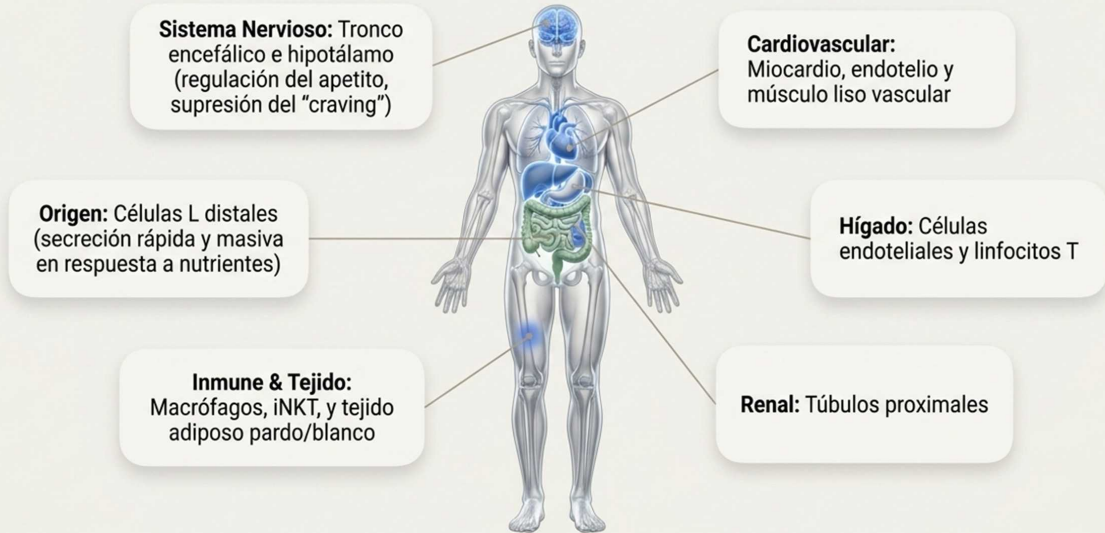
Incrementa de forma acumulativa la
morbilidad y acorta la expectativa de vida.

El Nuevo Paradigma



Evolución del foco terapéutico:
De la simple reducción glucémica y
ponderal al rescate metabólico,
protección multiorgánica y
rejuvenecimiento celular sistémico.

Origen y Distribución Ubicua del GLP-1R



Evolución de la Ingeniería Peptídica

Monoterapias (1ª y 2ª Gen)



Exenatida, Liraglutida ->
Dulaglutida, Semaglutida

Evolución de vida media corta
a liberación prolongada
semanal con alta potencia.

Coagonistas Duales



GLP-1R / GIPR: Tirzepatida

Máxima sinergia en tejido
adiposo y peso.

GLP-1R / GCGR (Glucagón):
Survodutida, Pemvidutida,
Efinopepgutida

Metabolismo oxidativo
hepático directo.

Triagonistas Triples



GLP-1R / GIPR / GCGR:
Retatrutida

Activación metabólica
integrada que equipara
resultados de cirugía
bariátrica por vía
farmacológica.

El Rescate Pancreático y Remodelación del Tejido Adiposo

Rescate Pancreático



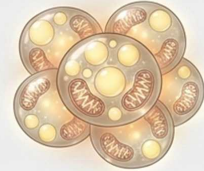
Remodelación Adiposa

Hipertrofia / M1



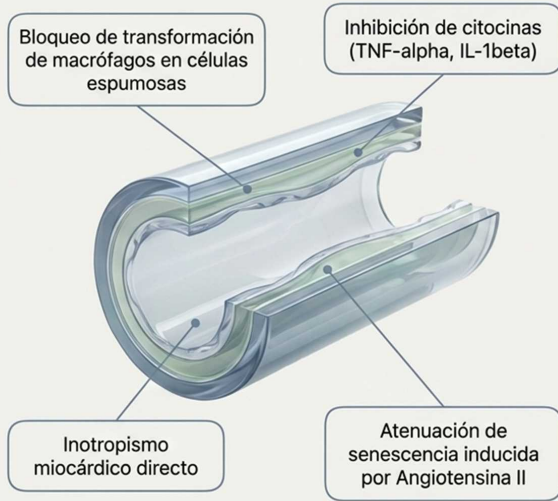
Transición y Remodelación

Hiperplasia Saludable / Termogénesis



Activación de termogénesis vía IL-6 y reclutamiento de progenitores (hiperplasia saludable frente a hipertrofia proinflamatoria).

Estabilización Cardiovascular y Reducción MACE



12% Reducción Combinada MACE

LEADER (Liraglutida)

Reducción significativa en mortalidad cardiovascular y global.

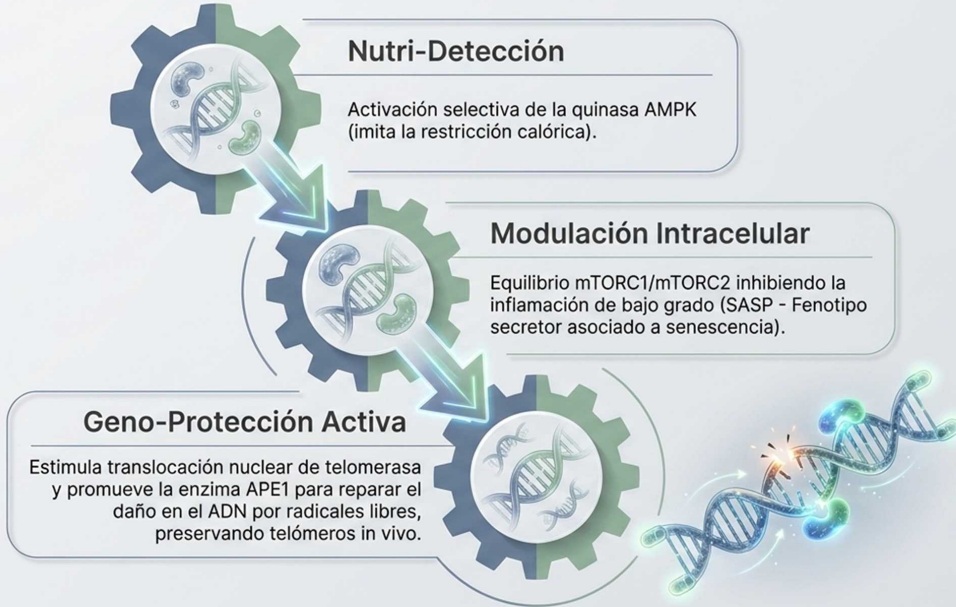
SUSTAIN-6 (Semaglutida)

Descenso significativo en ictus no fatales; perfil robusto de seguridad.

REWIND (Dulaglutida)

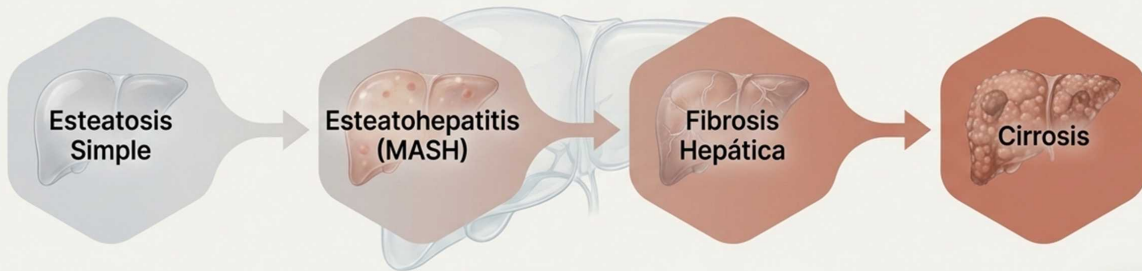
Beneficio sostenido a largo plazo, independiente de enfermedad previa.

Geno-Protección y Atenuación de Senescencia



La Epidemia Silenciosa y el Riesgo Fibrótico

Afecta al 75% de pacientes con obesidad



Mecanismo de Intervención ArGLP-1

Reducción drástica del aporte de AGL (indirecto)
+ Estimulación de beta-oxidación e inhibición
de células estrelladas hepáticas
profibrogénicas (directo).



Umbral Crítico:

**Pérdida de peso $\geq 10\%$ = Aclaramiento de
grasa en 100% de los casos y 90% de
resolución histológica de MASH**



Matriz de Síntesis: Eficacia Histológica Hepática

	Fármaco	Blancos Terapéuticos	Reducción Grasa	Resolución MASH	Mejoría Fibrosis
1	Semaglutida	GLP-1R	Alta (~42%)	62.9% (ESSENCE Fase 3)	36.8%
2	Tirzepatida	GLP-1R / GIPR	Muy Alta (SURPASS-3)	62.0% (SYNERGY-NASH)	51.0 - 55.0%
3	Survodutida	GLP-1R / GCGR	Profusa	62.0% (Fase 2)	34.0%
4	Efinopepgutida	GLP-1R / GCGR	72.7% (Fase 2a)	En investigación	En investigación

Clave Fisiológica: La incorporación del receptor de Glucagón (GCGR) reactiva directamente la **lipólisis mitocondrial**, logrando reducciones masivas de grasa hepática.

Eje Cardio-Renal y Respiratorio

Protección Renal (FLOW & SELECT)



Mecanismo: Inhibición tubular de NHE3 vía PKA -> natriuresis y reducción de hiperfiltración glomerular; preservación de podocitos.

Resultado Clínico: Reducción del 24% de eventos renales mayores (falta terminal, pérdida de eGFR).

Mecánica Respiratoria (SURMOUNT-OSA)



Mecanismo: Reducción del depósito ectópico adiposo peri-faríngeo y mejora de inestabilidad ventilatoria.

Resultado Clínico: Reducción de -29.3 eventos/hora; >50% de pacientes alcanzan remisión clínica sin requerir CPAP.

Neuroprotección y Regulación Inmunológica



Neurodegeneración (LIXIPARK)

Freno al fenotipo microglial tóxico (M1).
Ralentización de progresión motora
en Parkinson y preservación
dopaminérgica.



Cognición (EVOKE)

Mantenimiento del volumen cerebral
y BHE; ensayos en curso para
Alzheimer temprano.



Inmunología Cutánea

Psoriasis Placa (atenuación de
Th17/IL-23 vía receptores en iNKT) e
Hidrosadenitis Supurativa (reducción
de estadios de Hurley).



Eje Articular (STEP-OA)

Reducción superior del dolor en
Gonartrosis y depuración directa de
ácido úrico renal (Gota).

Oncología Metabólica: Datos Reales vs. Modelos



El Mito de Modelos Animales



La Alerta Teórica

Riesgo de carcinoma medular (Células C) basado exclusivamente en sobreexpresión de receptores en modelos de roedores.

(Contraindicación clínica mantenida en MEN-2 por estricta prudencia).



La Realidad Clínica



La Realidad Epidemiológica

Análisis masivos de vida real demuestran una reducción del 15% al 30% en el desarrollo de 13 tipos de tumores asociados a obesidad (colon, endometrio, mama, páncreas).

Mecanismo: Detención del ciclo celular tumoral (activación AMPK) y bloqueo de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs).

Protocolo Clínico de Prescripción

Alerta de Sarcopenia: 20-40% del peso perdido puede ser masa magra.
Monitoreo obligatorio con DEXA/BIA.

Mandatos de Estilo de Vida

- ✓ Ejercicio de fuerza/resistencia obligatorio.
- ✓ Dieta hiperproteica optimizada (1.2 – 1.5 g/kg/día).

Tolerancia Gastrointestinal

- ✓ Titulación escalonada progresiva (cada 4 semanas).
- ✓ Comidas pequeñas frecuentes.
- ✓ Evitar grasas saturadas, mantener hidratación osmótica.

La Nueva Era: El Futuro Inmediato

Máxima Potencia



Retatrutida

Sinergia triple (GLP-1/GIP/GCGR).

Pérdida ponderal masiva del -24.2% (Fase 2), equiparando por primera vez a la cirugía bariátrica con altas tasas de reversión de fibrosis.

Acceso y Democratización



Orforglipron

Primera molécula pequeña oral no peptídica.

Elimina restricciones de ayuno estricto (vs. semaglutida oral), facilitando la producción global masiva y garantizando alta adherencia.



Gracias por su atención.

La salud debe ser la meta, la
estética la consecuencia.





XVIII CONGRESO PARAGUAYO DE MEDICINA INTERNA

"Medicina Interna: Ciencia, legado e inspiración"

20 al 23 de abril 2027

Centro de Convenciones de la Comisbol



EJES TEMÁTICOS

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Cardiología e Hipertensión Arterial.• Medicina Cardiorrenometabólica: diabetes, obesidad y riesgo vascular.• Infectología y uso racional de antimicrobianos.• Gastroenterología, hepatología y microbiota intestinal.• Nefrología y protección renal.• Medicina Respiratoria y Trastornos del Sueño.• Reumatología y enfermedades autoinmunes sistémicas.• Geriátrica y atención integral del adulto mayor. | <ul style="list-style-type: none">• Medicina Crítica y Urgencias.• Hematología clínica, trombosis y anticoagulación.• Endocrinología aplicada a la Medicina Interna.• Seguridad del paciente y calidad asistencial.• Educación médica, profesionalismo y liderazgo.• Inteligencia artificial, salud digital e innovación tecnológica.• Investigación clínica y producción científica.• Jornada de Residentes y desarrollo de las nuevas generaciones de internistas. |
|--|---|

✉ gerencia@spmi.org.py

☎ +595-0981 383839

🌐 <https://congresospmi.org.py/>

📍 Cerros Paraguarí. Favio Vera

