



SOCIEDAD PARAGUAYA DE MEDICINA INTERNA



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD, TERAPIAS ACTUALES

Dra. Cesar Elizeche



La Obesidad es un problema Global y creciente

High BMI and the risk of non-communicable diseases in adults

Based on data trends for 2000-2016, and assuming no interventions, the projected rise in the prevalence and numbers of adults with high BMI is shown in Table 1.1.

Table 1.1: Global estimate (2020) and projected number of adults (2025-2035) with high BMI

	2020	2025	2030	2035
Adults with overweight (BMI ≥ 25 to 30 kg/m^2)	1.39bn	1.52bn	1.65bn	1.77bn
Adults with obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	0.81bn	1.01bn	1.25bn	1.53bn
Adults with overweight or obesity as a proportion of all adults globally	42%	46%	50%	54%

Source: World Obesity Federation, 2023b

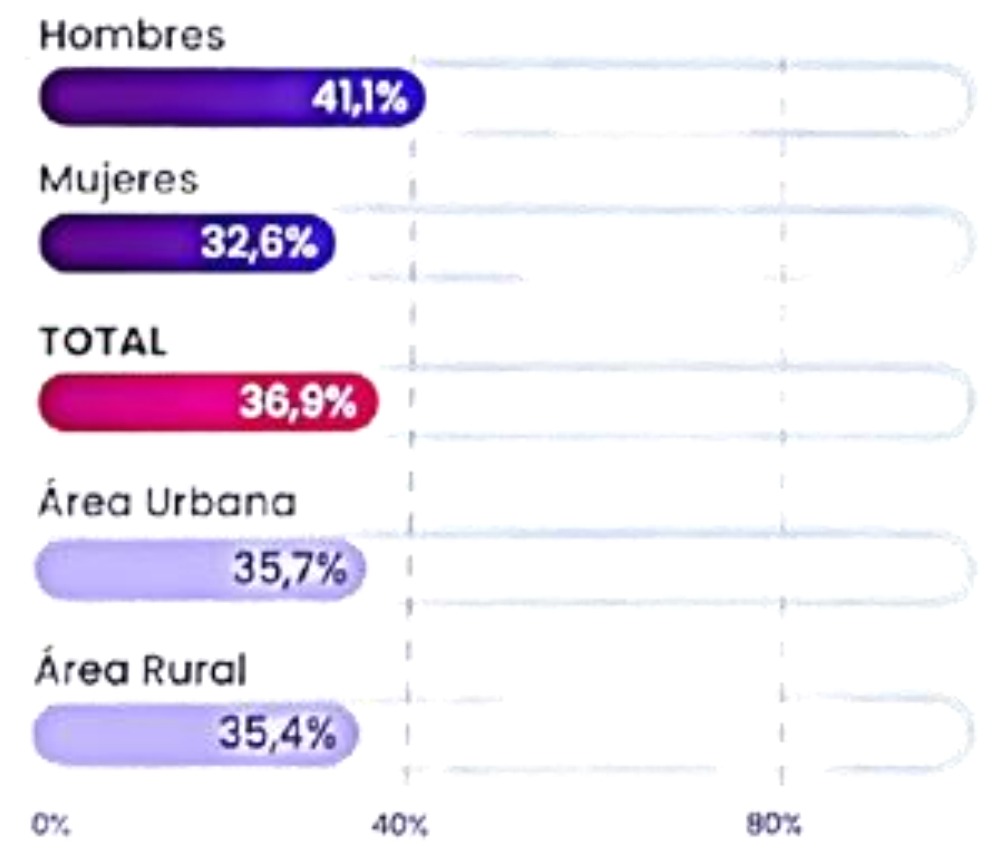
For regional data see sections 2 and 3.



Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

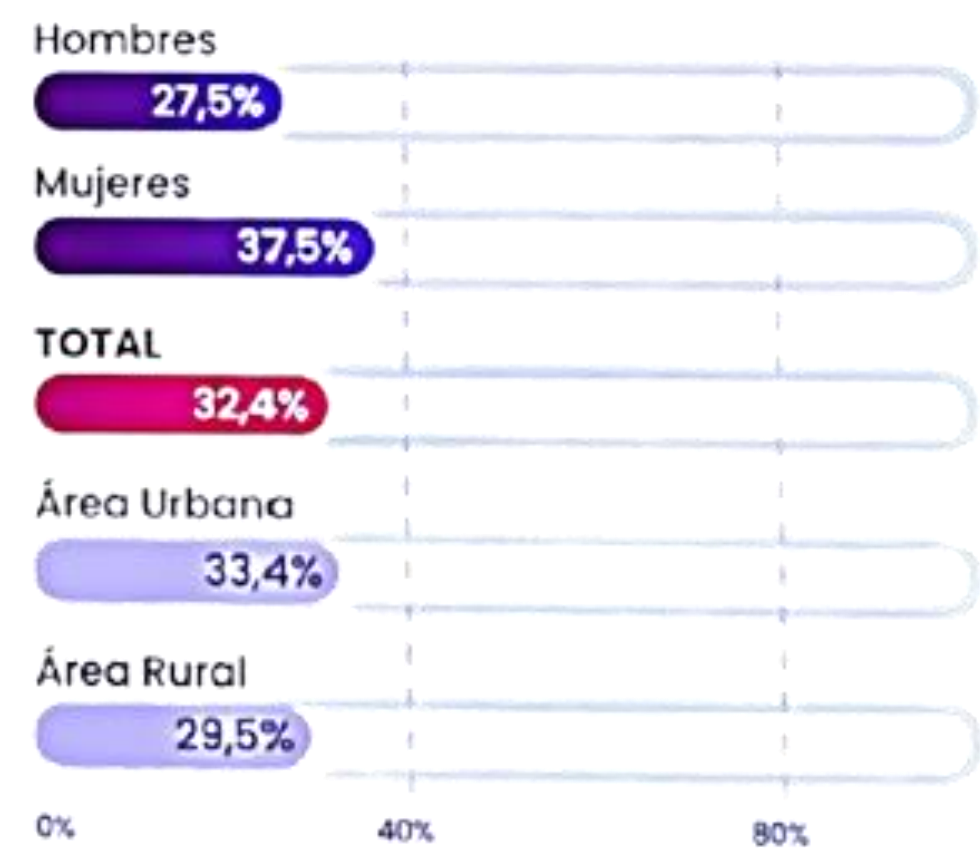
SOBREPESO

Porcentaje de la población con sobrepeso.

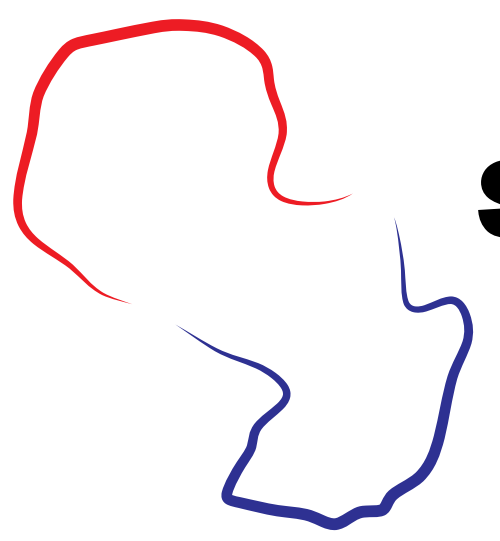


OBESIDAD

Porcentaje de la población con obesidad.

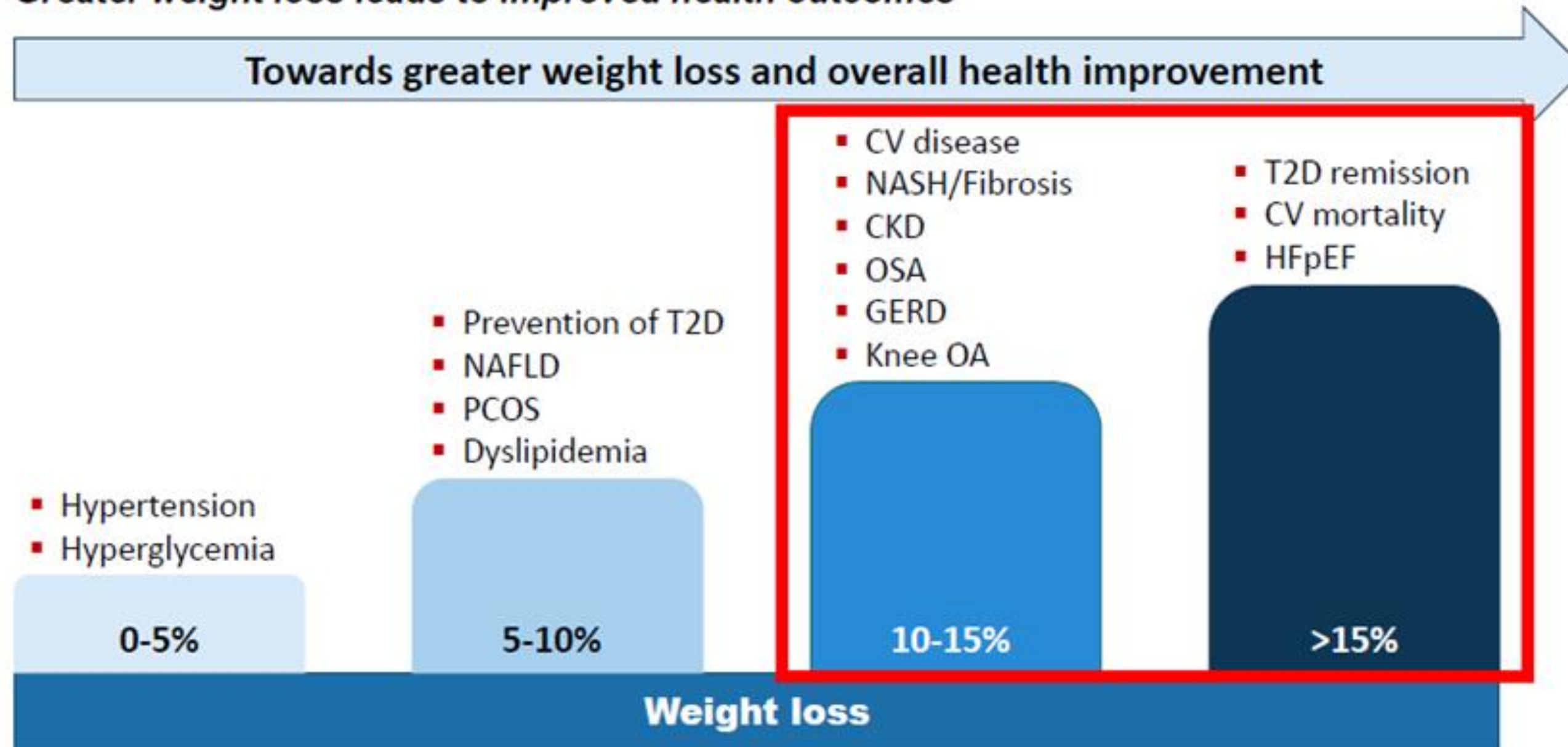


Sobrepeso y Obesidad 69,3 %



Progressive benefits of weight loss

Greater weight loss leads to improved health outcomes



Ryan DH, et al. Curr Obes Rep. 2017;6(2):187-194. Tahrani AA, et al. Obesity. 2022;30(4):802-840.

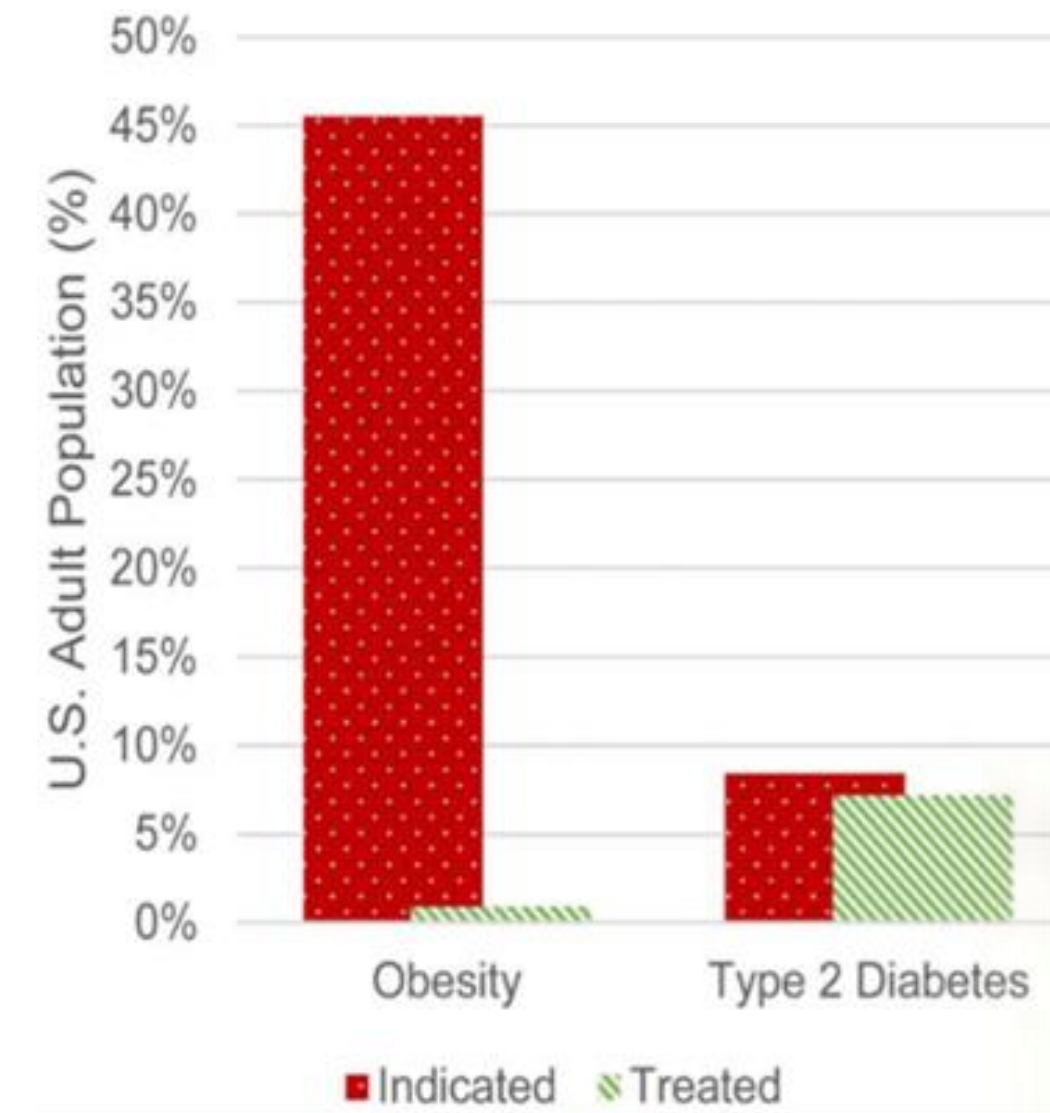


Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

Prevalence of Antiobesity Treatment and Weight-inducing Antihyperglycemic Agents Among Patients With Type 2 Diabetes in the United States

- **(N = 2910) DM2 q calificaron p/ tto contra la obesidad**
- **40 pctes (2,2 %) recibieron tto farmacológico**
- **Entre los que recibían tto antihyperglucémico (n=2401), 1661 (66 %) recibían agentes antihyperglucémicos inductores de peso;**
- **Se observó una tendencia a la baja en el uso de estos agentes a lo largo del tiempo (del 78,4 % en 2005-2006 al 53,3 % en 2015-2016; $P < 0,0005$).**

Levin, A.(2022). Prevalence of Antiobesity Treatment and Weight-Inducing Antihyperglycemic Agents Among Patients With Type 2 Diabetes in the United States. Clinical therapeutics, 44(3), e35–e44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.00>

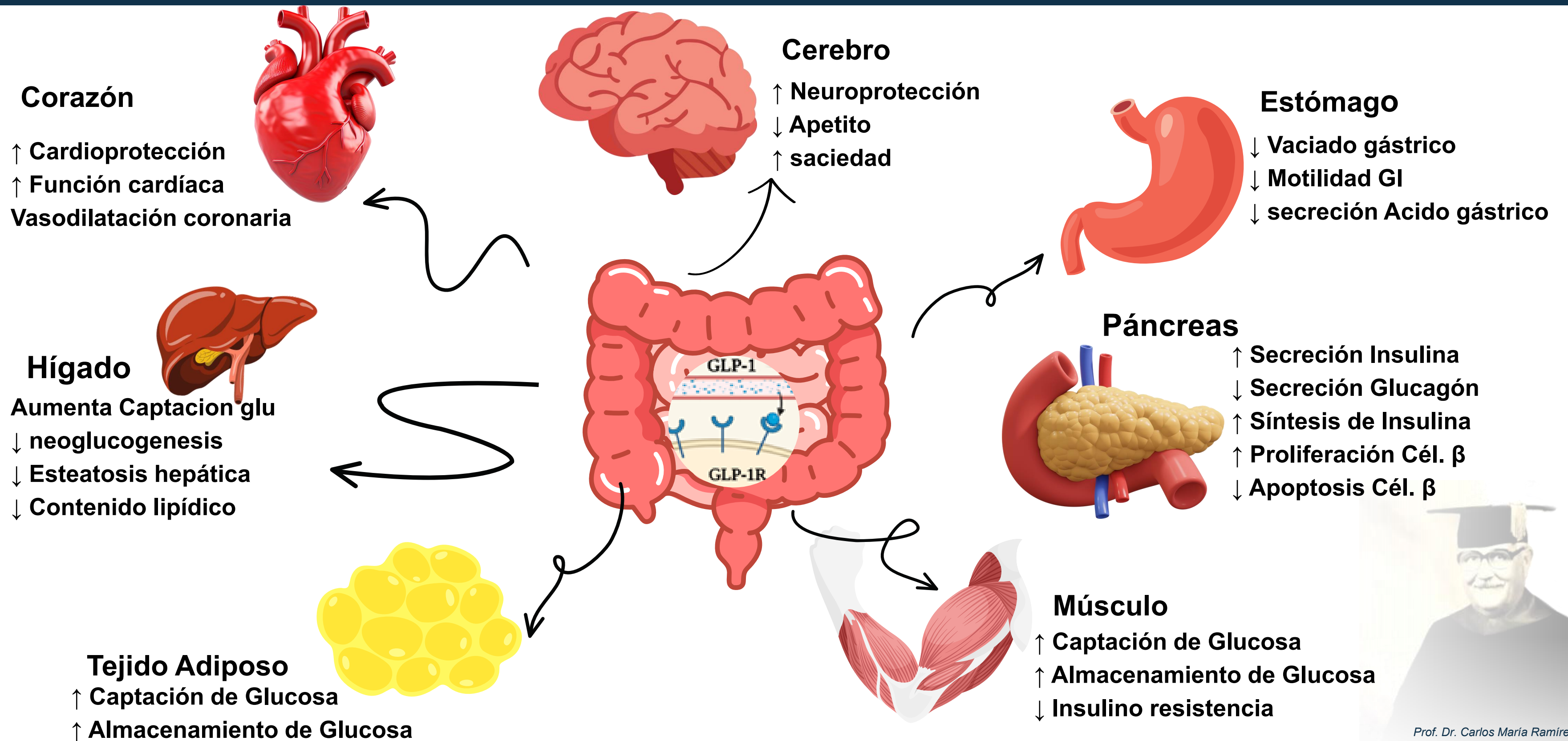


Fármacos Aprobados por la FDA para la Obesidad

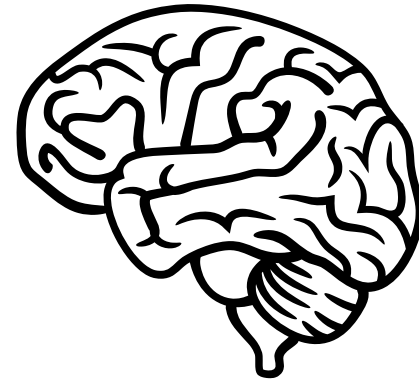


Principio Activo	Mecanismo de Acción	Aprobado Desde	Adm	Dose	CI	Efectos Adversos
Fentermina	Simpaticomimético	1959 – corto plazo	VO	8 a 37,5 mg/d	Glaucoma, Hipertiroidismo, HTA no controlada, historia de abuso, ALCOHOL	Nerviosismo, Boca seca, Constipación, Aumento PA, Cefalea, Insomnio
Orlistat	Inhibidor de la lipasa GI	FDA:1999 EMA:1998	VO	120mg/d 3v/d	Sx malabsorcion, colestasis	Esteatorrea, urgencia fecal, meteorismo
Fentermina + Topiramato	S+Modulador del Receptor GABA	2012	VO	3,75/23mg/d 7,5/46mg/d 15/92 mg/d	Glaucoma, Hipertiroidismo, hipersensibilidad a SM	Constipacion, Insomnio, mareos, parestesias, disgeusia
Naltrexona + Bupropión	Antagonista del receptor opioide Inhibidor leve de la recaptación neuronal de dopamina y NA.	2014 EMA: 2015	VO	8/90mg/d 2comp 2v/d	HTA no controlada, desordenes alimentarios (anorexia, bulimia), uso opioide, trastornos convulsivos	Nauseas, constipacion, diarrea, mareos
Liraglutida Semaglutida	Análogo del GLP-1	2014 2021	SC	3mg/d 2,4mg/sem	Ca Medular de Tiroides, MEN2, Pancreatitis aguda	Nauseas, Vomito, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea
Tirzepatide	Analogo de GLP1 y GIP	2023	SC	2,5mg/sem, maximo 15mg/sem	Ca Medular de Tiroides, MEN2	Nauseas, Vomito, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, fatiga
Setmelanotida Metreleptin	Agonista del receptor MC4R. Analogo de Leptina	2020 2014/2018	SC	2mg/d 2,5mg/d, max 10mg	Hipersensibilidad, obesidad poligenica	Nauseas, hiperpigmentacion, diarrea, cefalea Hipoglicemia, cefalea, dolor abdominal

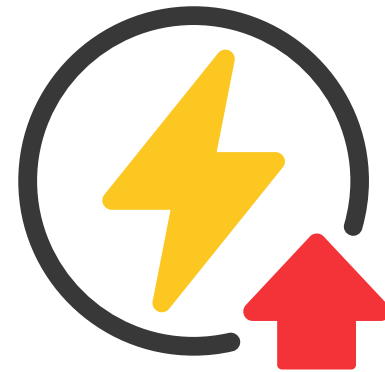
aGLP1: Acción Multisistémica



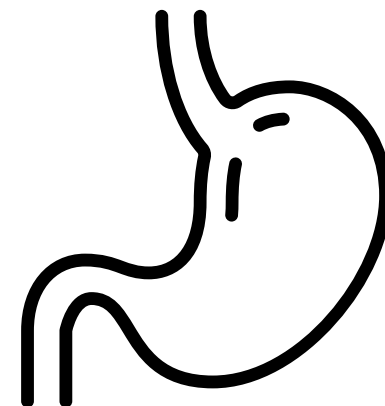
aGLP1



- Vías melanocortinas (POMC)
- Inhibe las neuronas orexigenas (neuropéptido Y)



- Incrementa el gasto energético aumentando la actividad termogénica de la grasa parda y el fenómeno de pardeamiento.



- Enlentecimiento del vaciado gástrico
sensación de plenitud y saciedad

Liraglutide

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

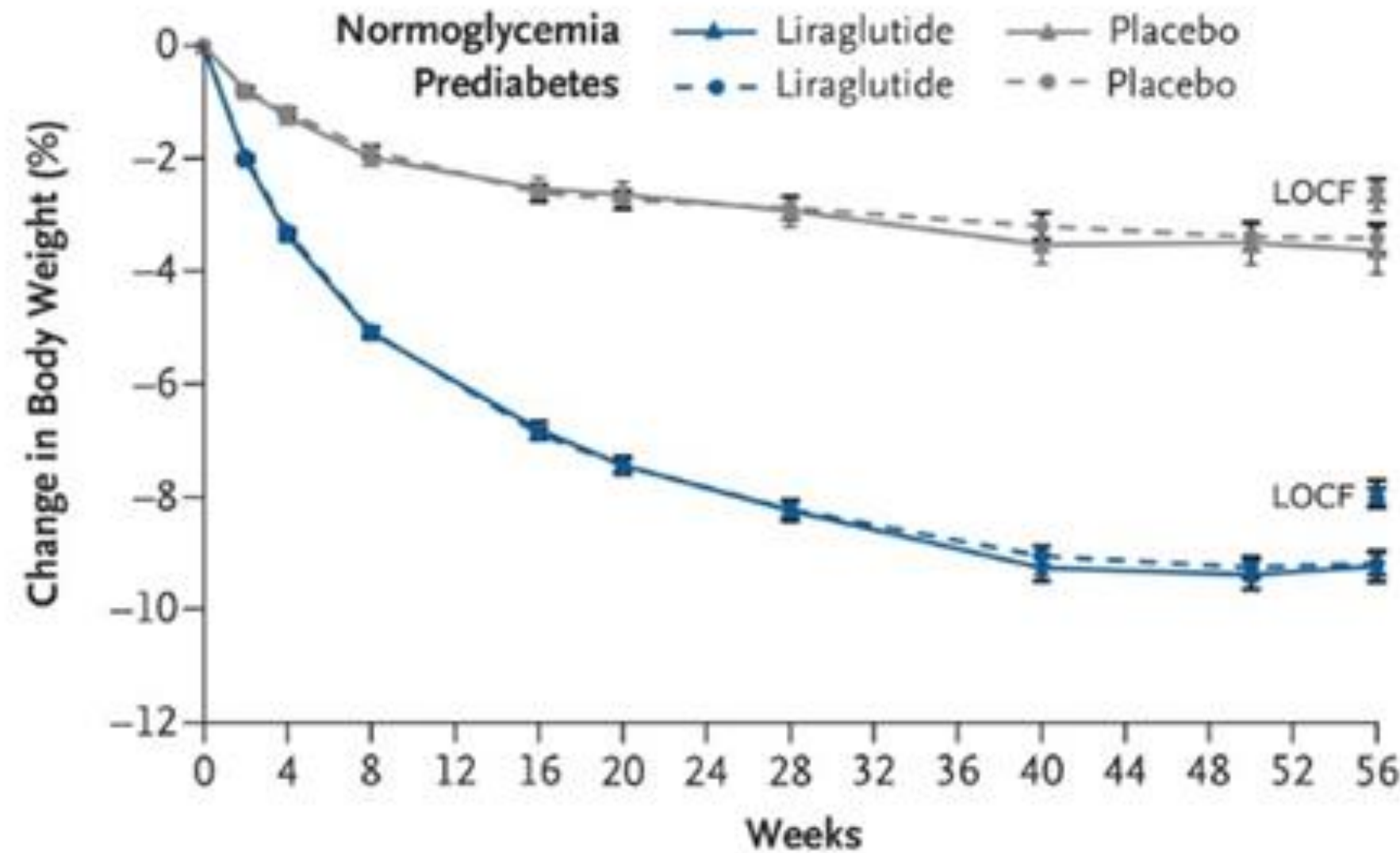
JULY 2, 2015

VOL. 373 NO. 1

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management

Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D., Alfredo Halpern, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D., Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjorn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M., for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group*

A

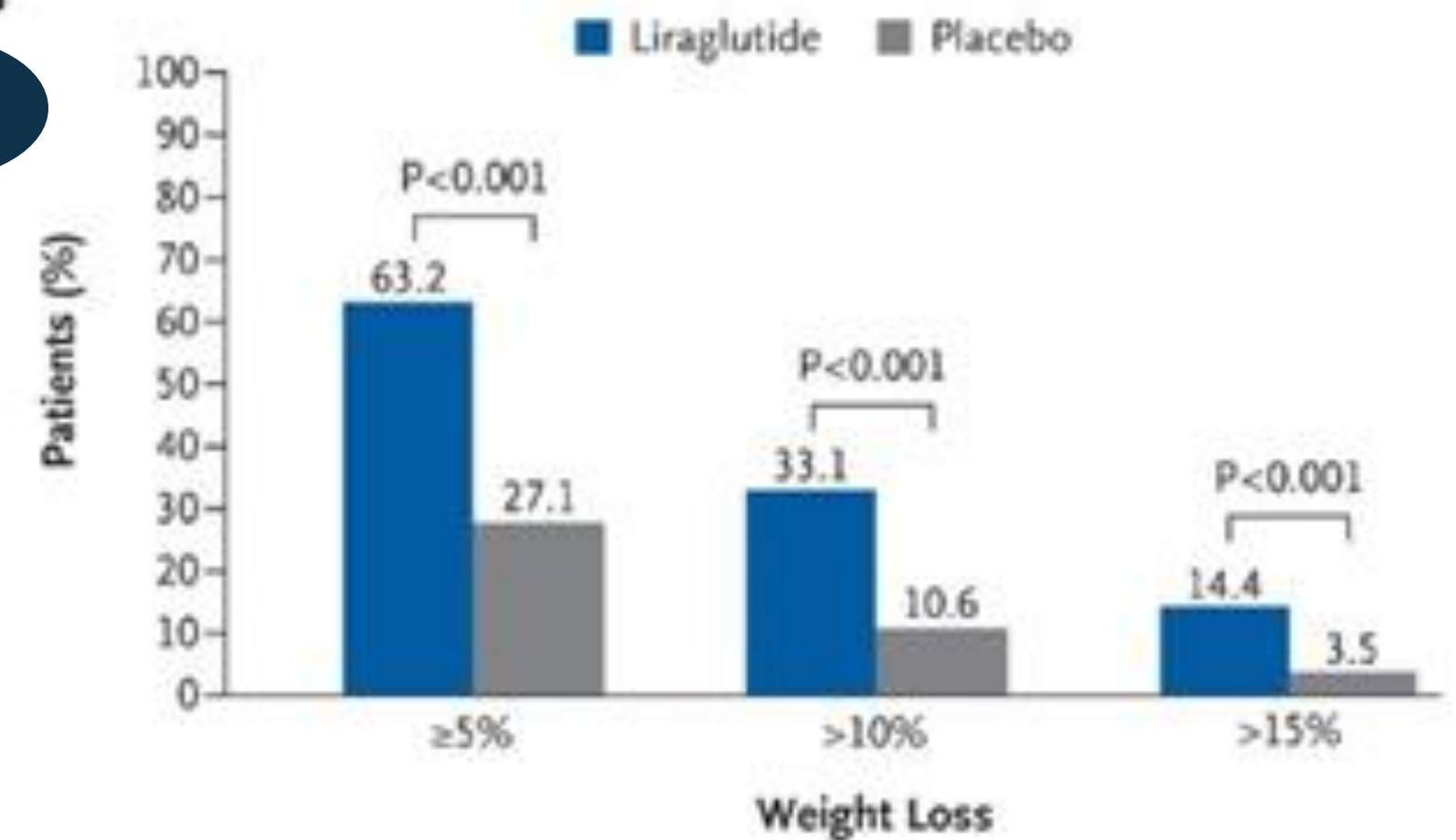


N:3731

2.6%

8%

B

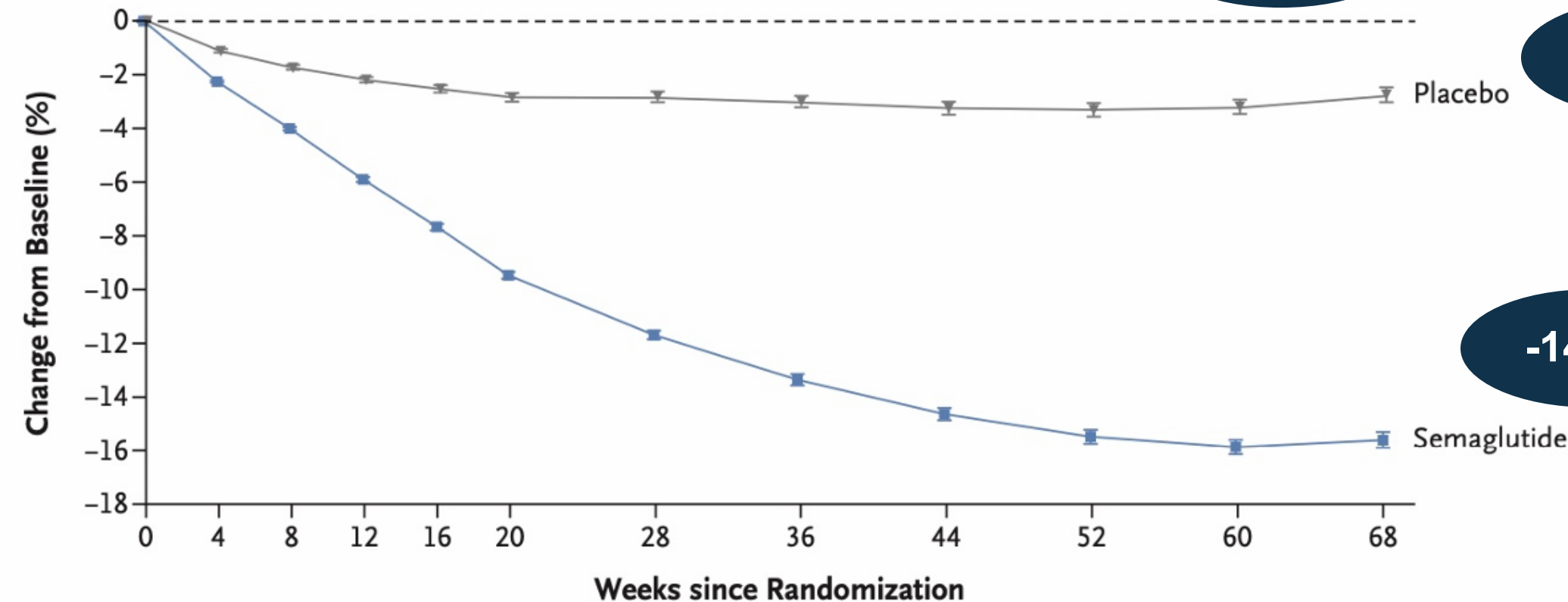


Semaglutide



A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data

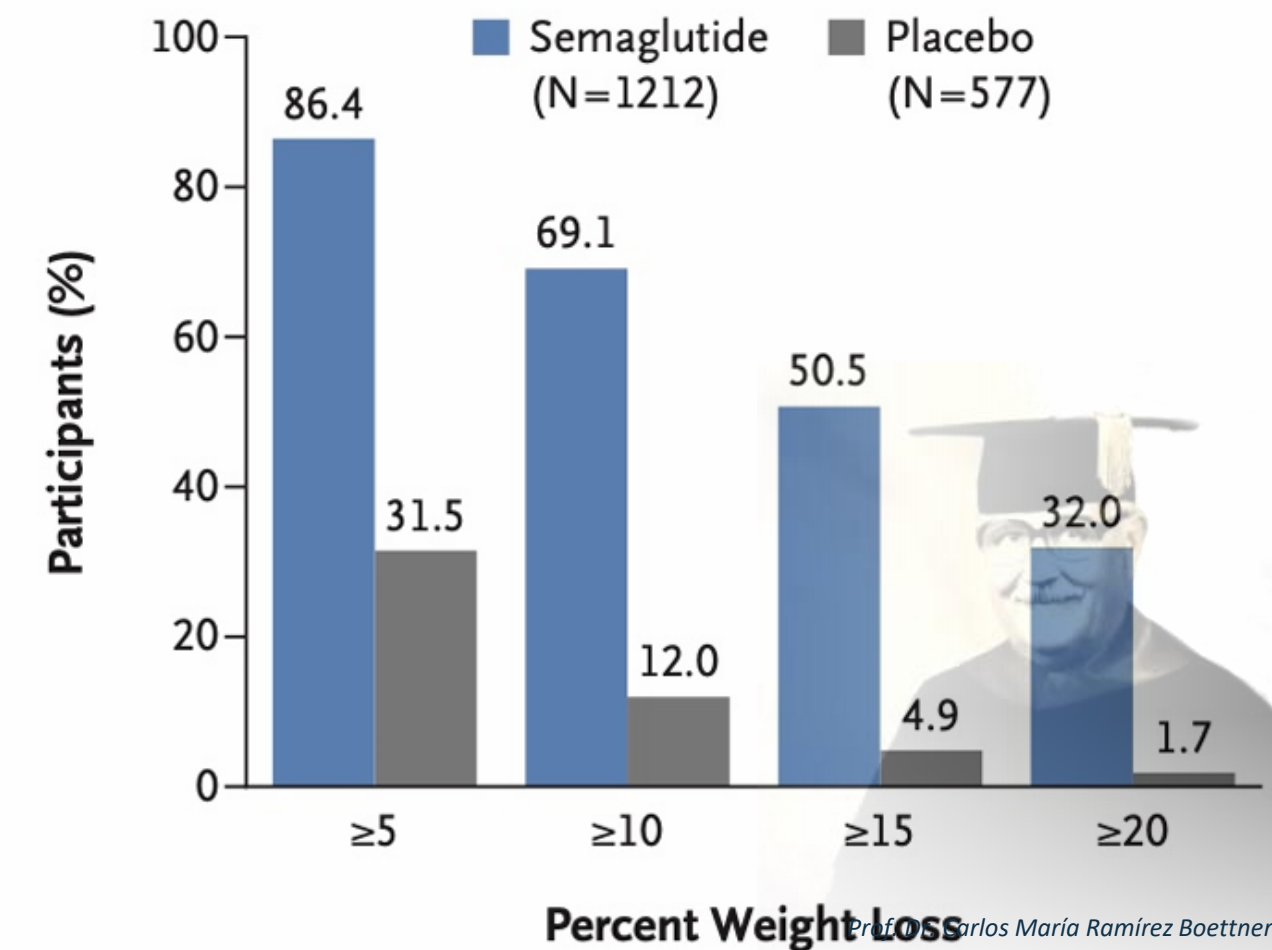
N = 1961



No. at Risk

Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

C In-Trial Data at Wk 68

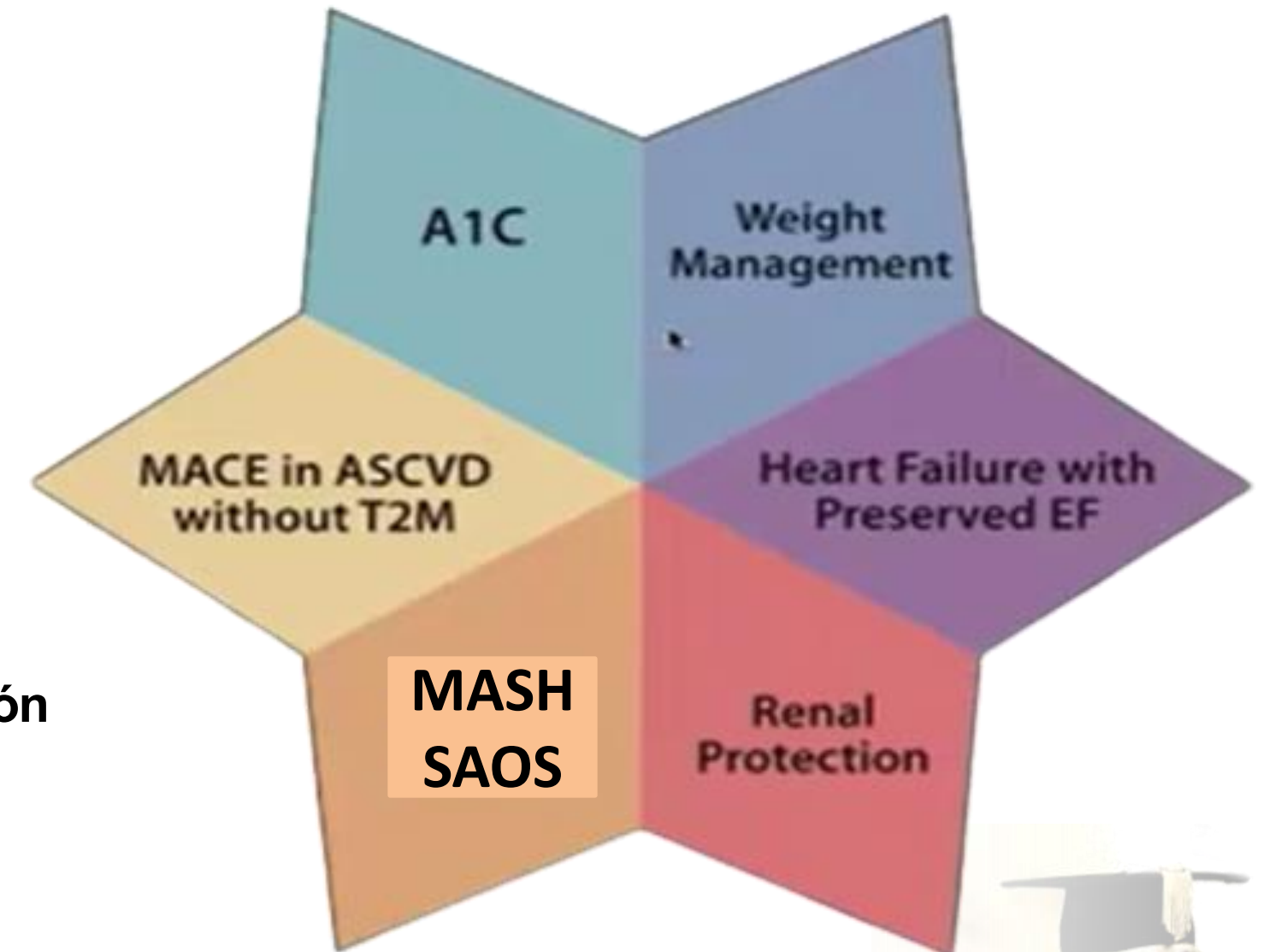


Peso promedio: 105,3 kg
IMC promedio: 37,9

Indicaciones

Obesidad y

- DM2: Control glucémico, menor riesgo de hipoglicemia.
- Riesgo alto de ECV o ECVe, para reducir los eventos CV
- ICFEP, beneficios demostrados para la reducción de los síntomas, las limitaciones físicas y la función del ejercicio.
- ERC (TFGe 20-60 mL/min/1,73m² y/o albuminuria), para ralentizar la progresión y reducir los eventos CV
- Enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica (MASLD), MASH
- PSAOS



Tirzepatide



- Molécula peptídica 39 aa diseñado a partir del GIP nativo, modificado para unirse al GIP y GLP1,
- Afinidad de unión al receptor GIP comparable al GIP nativo y una afinidad 5 veces menor al receptor GLP-1 que el GLP-1 nativo.
- Primera combinación de hormonas enteropancreáticas



GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1R = glucagon-like peptide-1.

1. Coskun T, et al. Mol Metab. 2018;18:3-14. 2. Heise T, et al. Lancet. 2022;10(6):P418-429. doi:10.1016/S2213-8587(22)00085-7 3. Urva S, et al. Diabetes. 2020;69(Suppl. 1):Abstract 971-P; 4. Urva S, et al. Clin Pharmacokinet. 2021;60(8):1049-1059.

Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

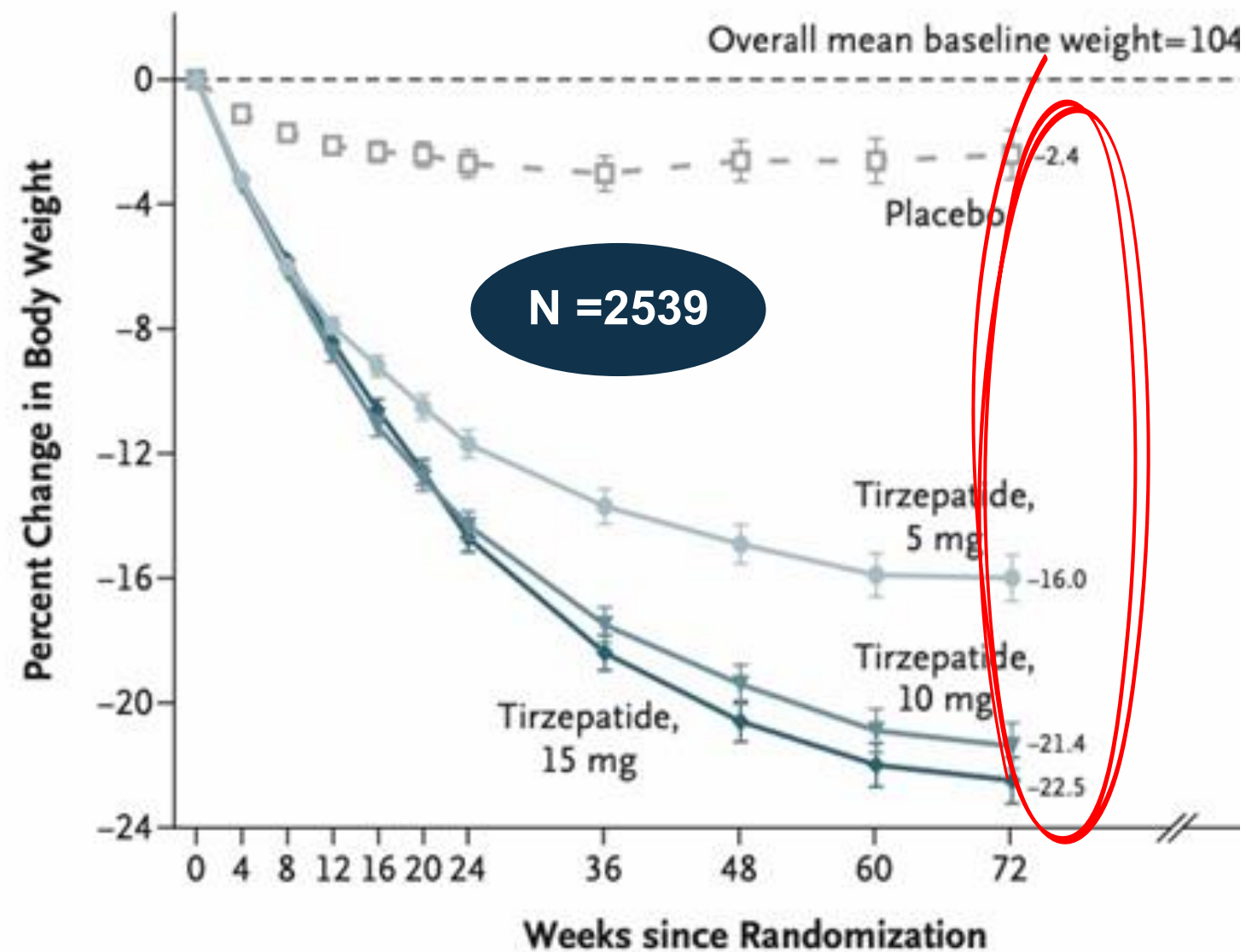
Tirzepatide

RESEARCH SUMMARY

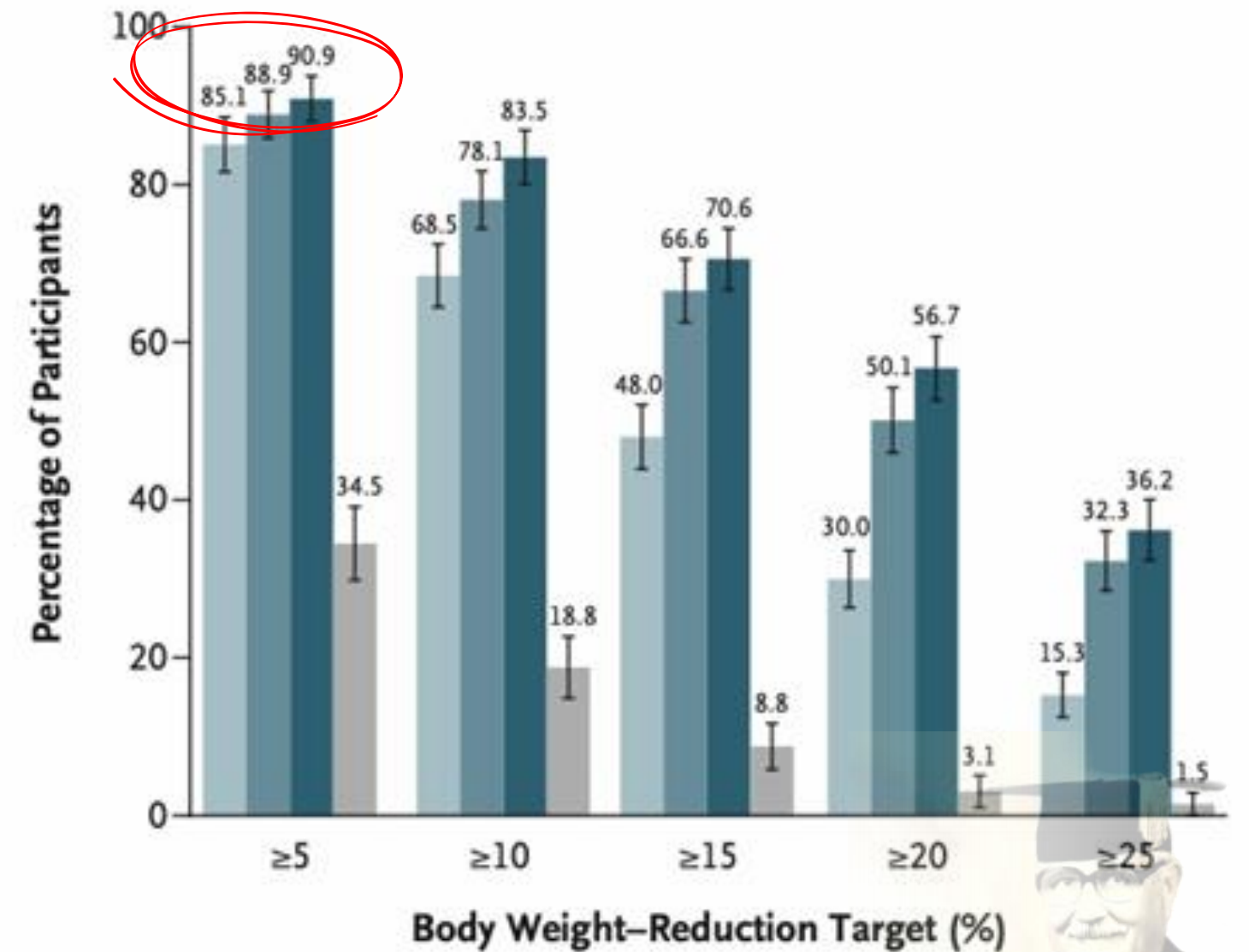
Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



C Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



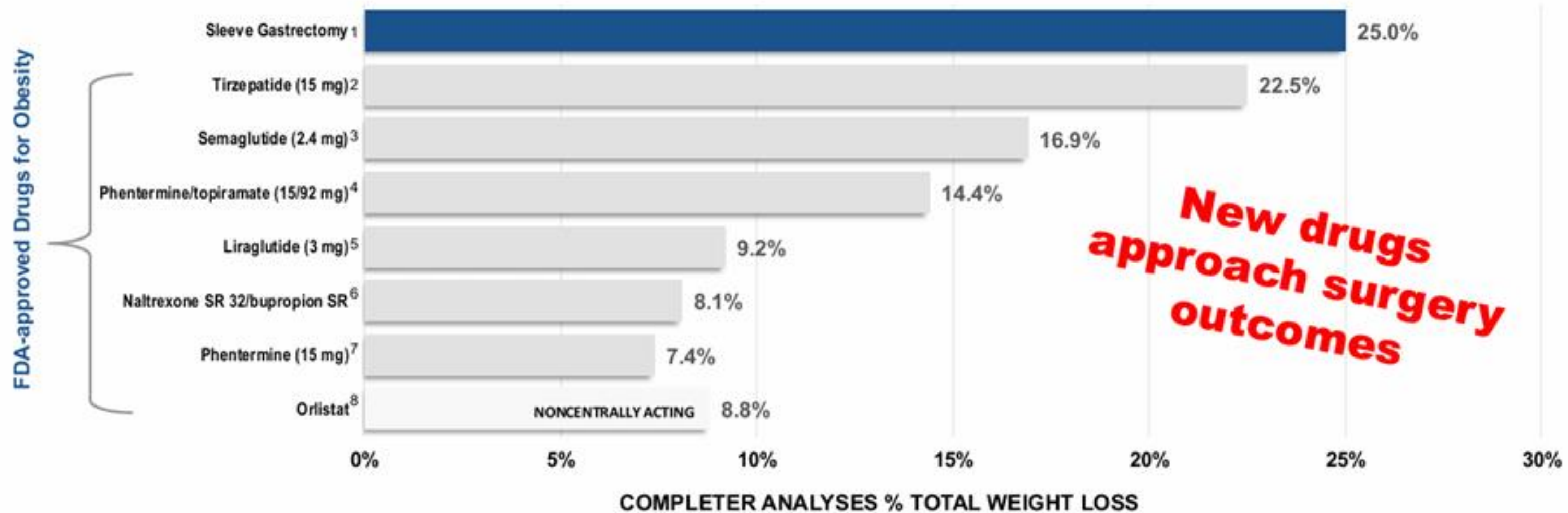
• **Peso medio 104,8, IMC 38, excluida DM**

Sin signos de estancamiento del peso, lo que sugiere que puede haber más PP con el uso a largo plazo

AM Jastreboff et al. N Engl J Med 2022;387:205-216.

Efficacy of Anti-obesity Drugs vs. Bariatric Surgery

Surgery is the current best weight loss option



1. Mechanick JL, Apovian C, et al. *Endocr Pract.* 2019 Dec;25(12):1346-1359.
2. Jastreboff AM, et al. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.
3. Wilding JPH, et al. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989.
4. Allison DB, et al. EQUIP Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Feb;20(2):330-42.
5. Pi-Sunyer X, et al. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22.
6. Aronne LJ, et al. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Nov;21(11):2163-71.



Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

Fármacos futuros

PAST

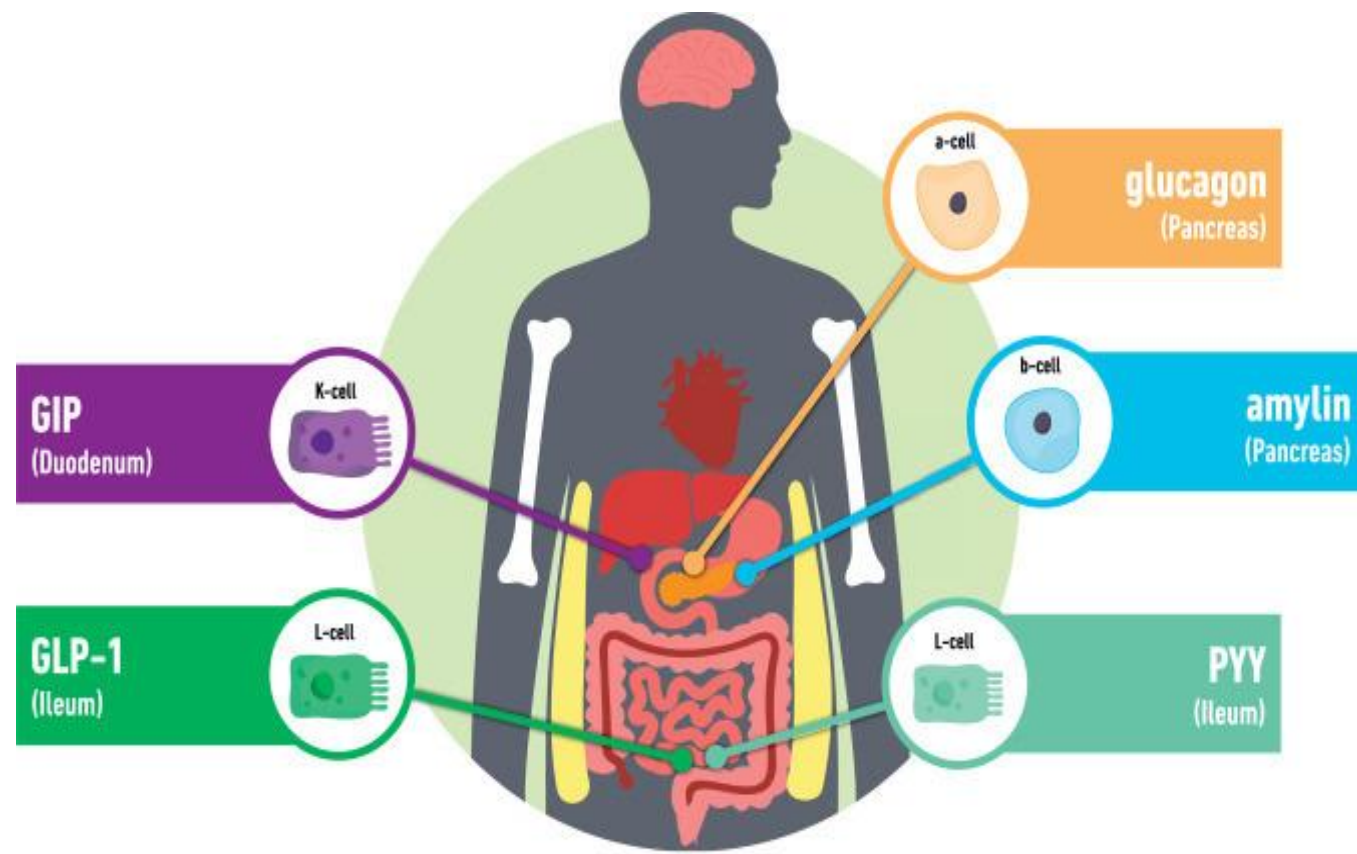
PRESENT

FUTURE



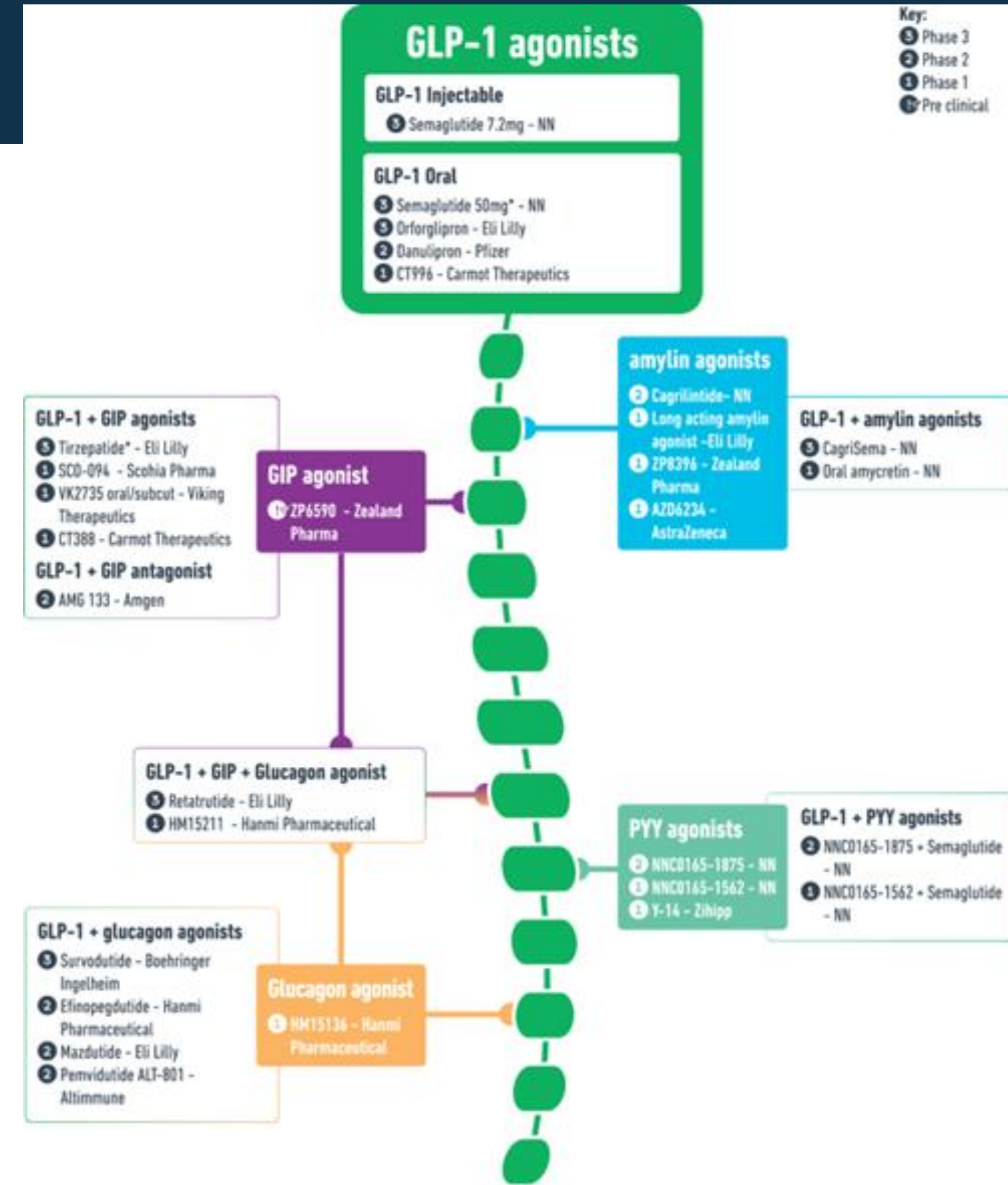
*Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI*

Combinación de hormonas enteropancreáticas



Combinaciones de GLP-1 con otras hormonas enteropancreáticas con acciones complementarias y/o potencial sinérgico

Agentes con mecanismos de acción diferentes a las hormonas enteropancreáticas (bimagrumab) pueden mejorar la composición corporal durante la PP y ensayos clínicos de fase inicial.

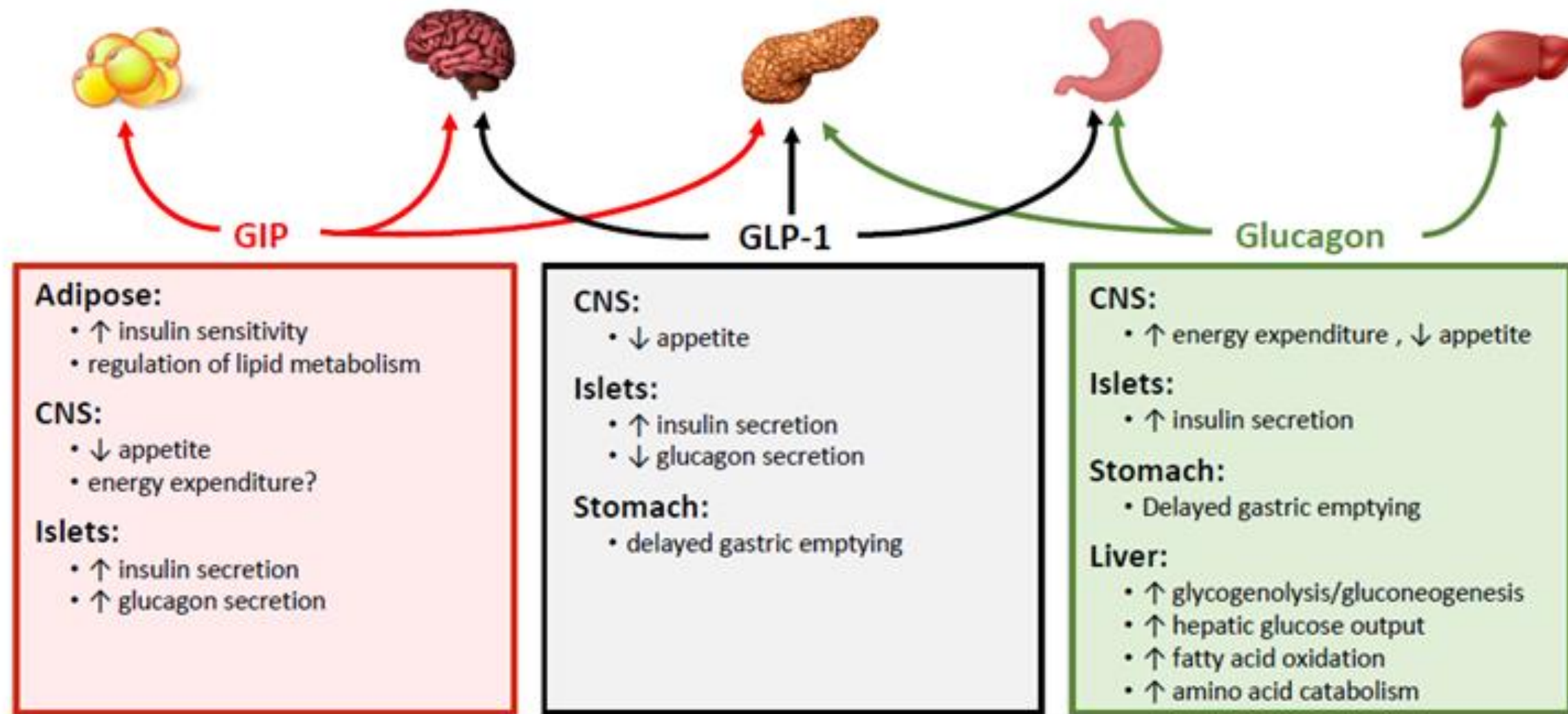


What is the pipeline for future medications for obesity?

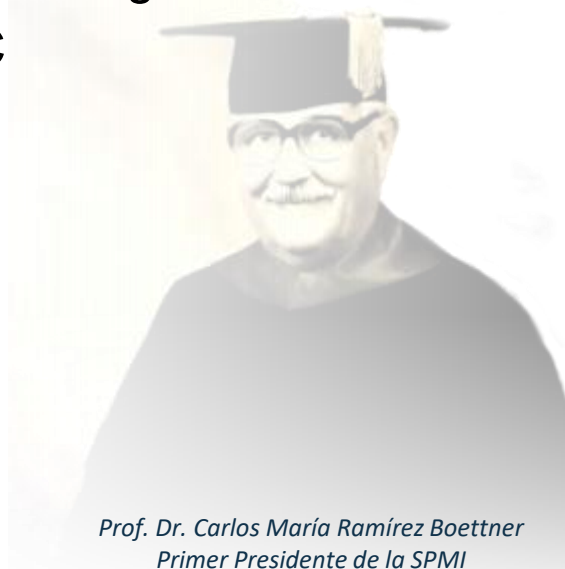
Eka Melson.2024International Journal of Obesity; <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

Retatrutide: Triple agonistas GLP1, GIP y glucagón

Harnessing incretin and glucagon physiology for the development of pharmacotherapy for metabolic diseases



- Peptido multifuncional diseñado a partir del GIP nativo, modificado para unirse al GIP, GLP1 y GCG.
- Más potente en los receptores GIP humanos y menos en los receptores GLP-1 y glucagón
- Peptido lineal de 39 aa, resto diácido graso C20
- Vida media 6 días, semanal, SC



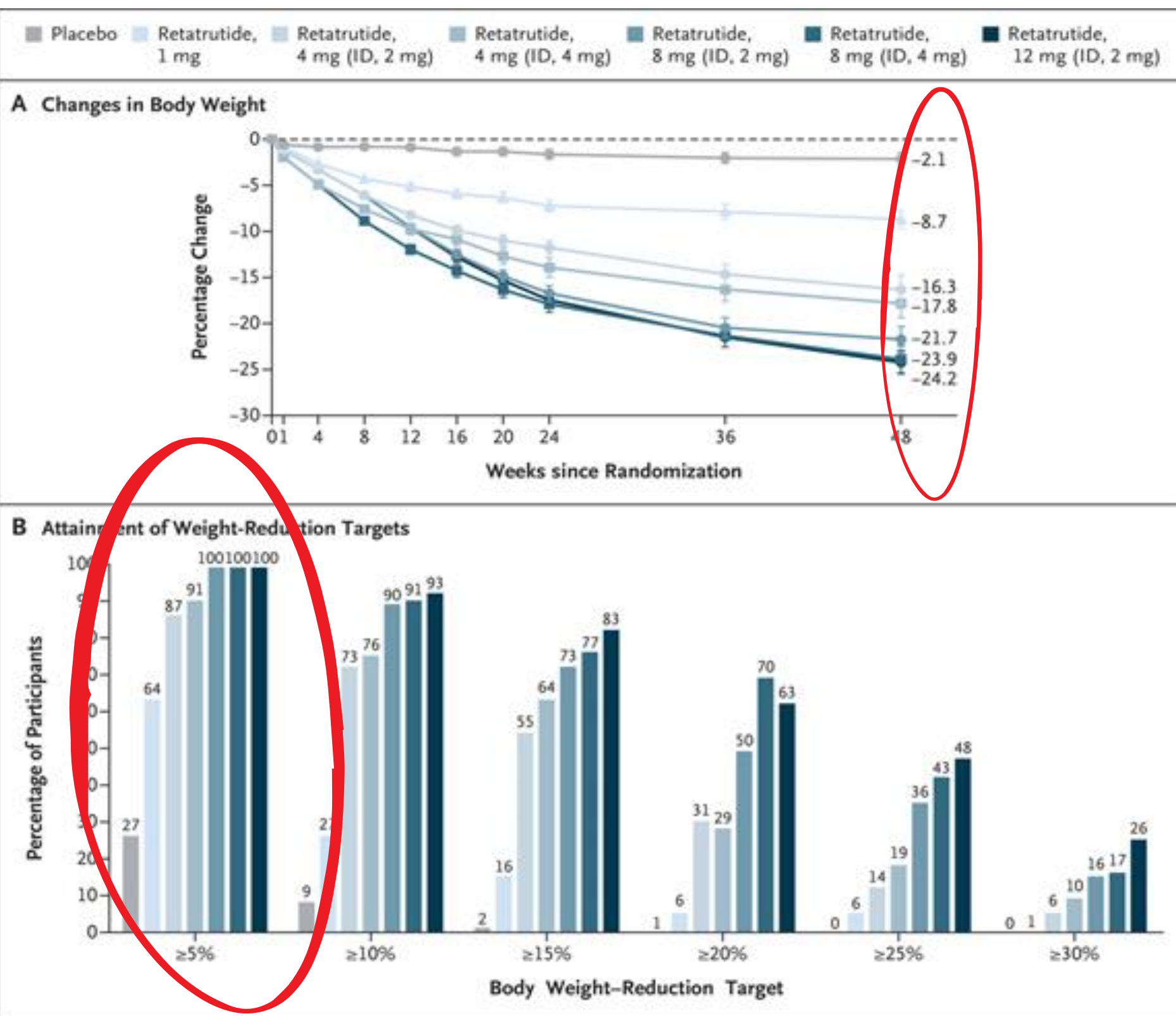
Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

RESEARCH SUMMARY

Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972

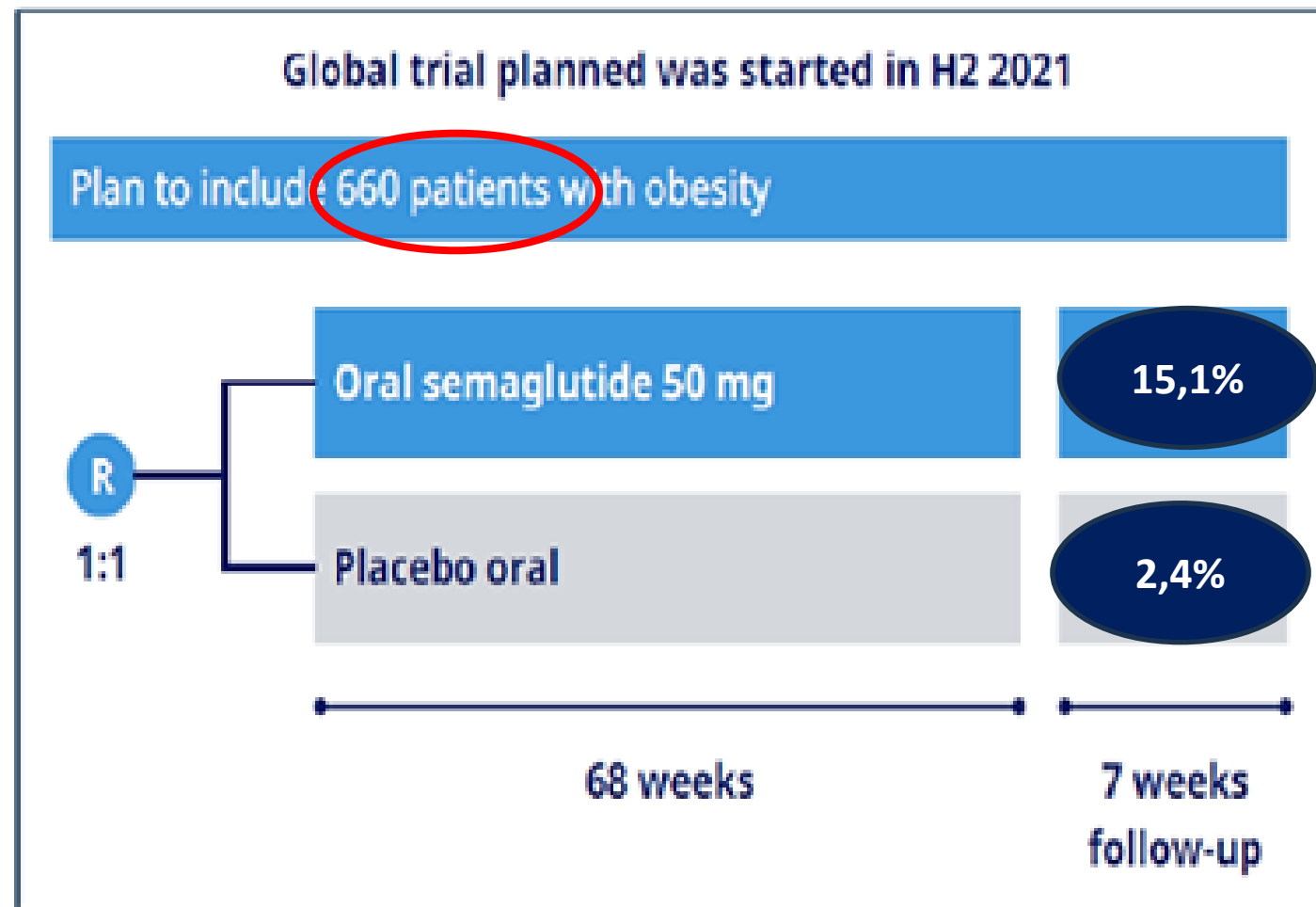
N:338



- Fase 2, Multicentrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo
- Obesidad sin DM
- mayor porcentaje de PP en IMC ≥ 35 kg/m² y mujeres.

Semaglutida oral 50 mg

OASIS-1: Phase 3 oral semaglutide for obesity



- OASIS 1: aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
- PP 5%: 85% vs 26%
- PP 10%: 69% vs 12%

Semaglutida oral, 50 mg una vez al día en adultos con sobrepeso u obesidad (OASIS 1): ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Profesor Filip K Knop, MD et al. 2023.



Orforglipron



- GLP-1 RA (molécula pequeña) no peptídico, oral, 1v/d y que interactúa con el receptor de GLP-1 de una manera ligeramente diferente en comparación con el GLP-1 nativo.
- Alternativa competitiva a la semaglutida oral, que no requiere tomarse en ayunas.



Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI



Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

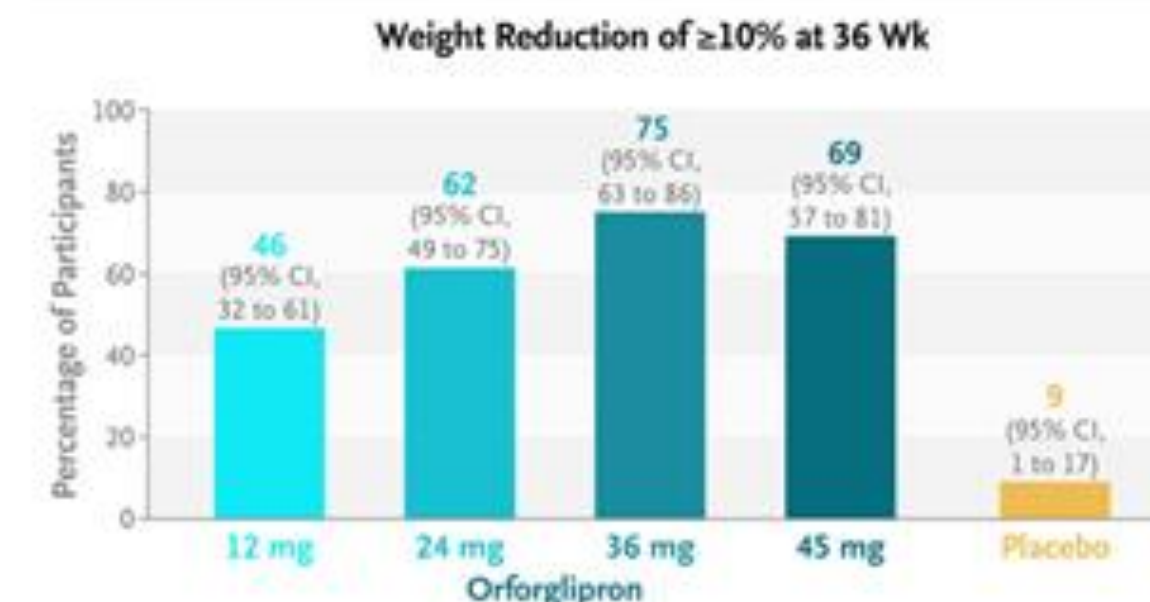
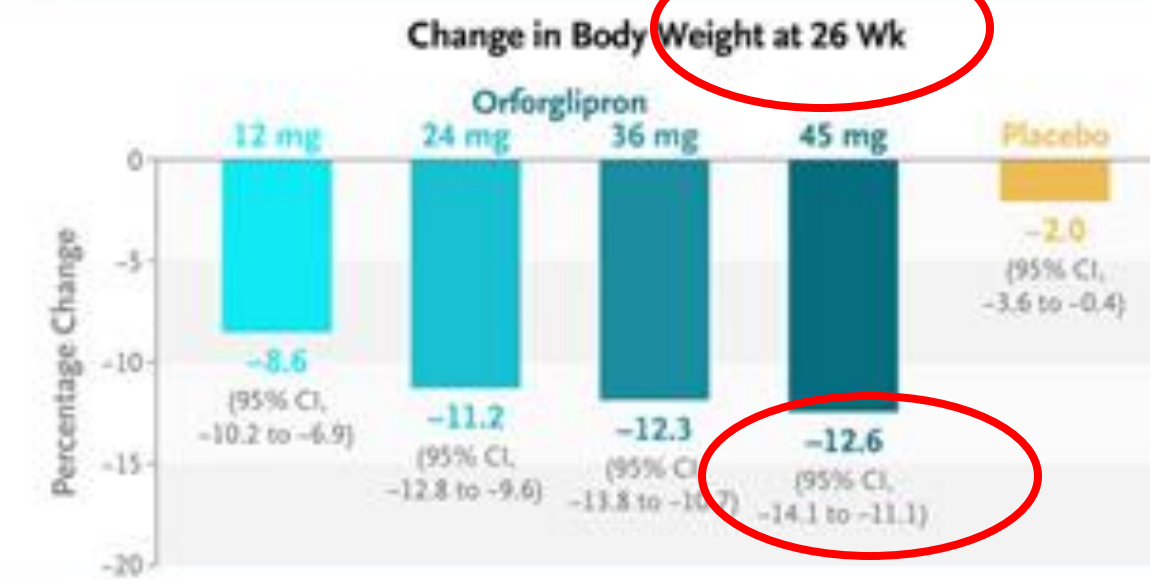
Sean Wharton, M.D., Thomas Blevins, M.D., Lisa Connery, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Sohini Raha, Ph.D., Rong Liu, Ph.D., Xiaosu Ma, Ph.D., Kieren J. Mather, M.D., Axel Haupt, M.D., Deborah Robins, M.S., Edward Pratt, M.D., Christof Kazda, M.D., and Manige Konig, M.D., Ph.D., for the GZGI Investigators*

- Fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos
- Peso medio=108,7 kg. IMC medio = 37,9.
- Semana 36, el cambio osciló entre -9,4% y -14,7% con orforglipron vs -2,3% con placebo.
- Perfil de seguridad consistente con AGLP-1.

S Wharton et al. N Engl J Med 2023;389:877-888



N:272





Farmacoterapia VO en PY

Fentermina

18,75 mg
37,5 mg



18,75 mg



37,5 mg



Orlistat

120 mg



D



A



C



Fentermina / Topiramato

3,75 – 23 mg
7,5 – 46 mg
15 – 92 mg



SE
M
1-2



SE
M



SE
M
1-2

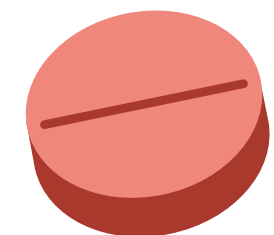


SE
M



Naltrexona/ Bupropión

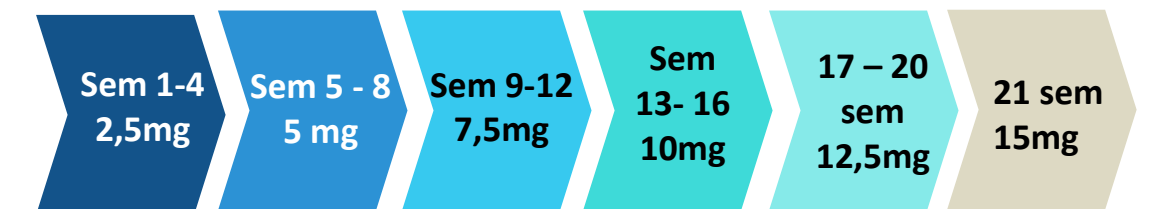
8 – 90 mg



	 AM Take with breakfast	 PM Take before dinner
Week 1	 1 pill in AM	N/A
Week 2	 1 pill in AM	 1 pill in PM
Week 3	 2 pills in AM	 1 pill in PM
Week 4 and Beyond	 2 pills in AM	 2 pills in PM

En PY - inyectables

TIRZEPATIDE



SEMAGLUTIDE 2,4

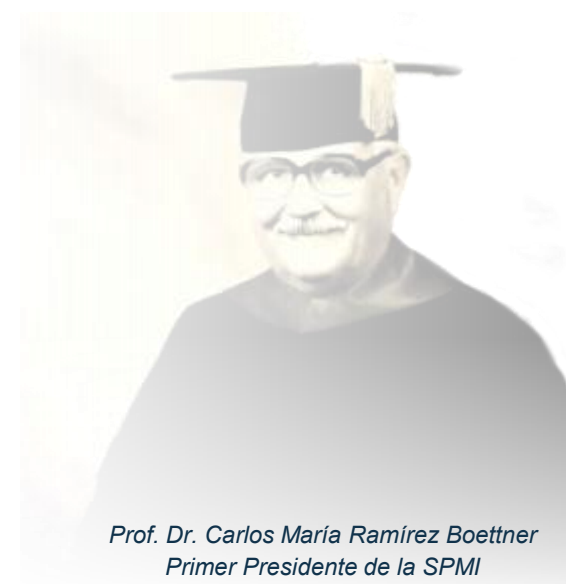
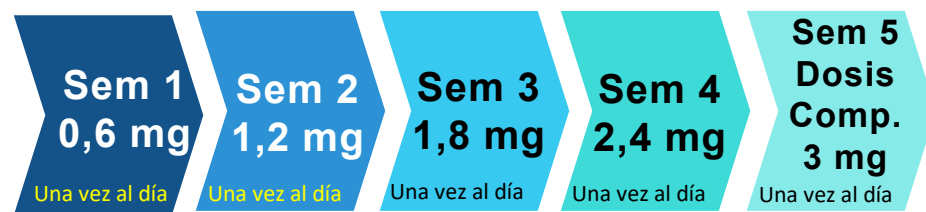


SEMAGLIX

SEMAGLIX FORTE



LIRAGLUTIDE 3 mg



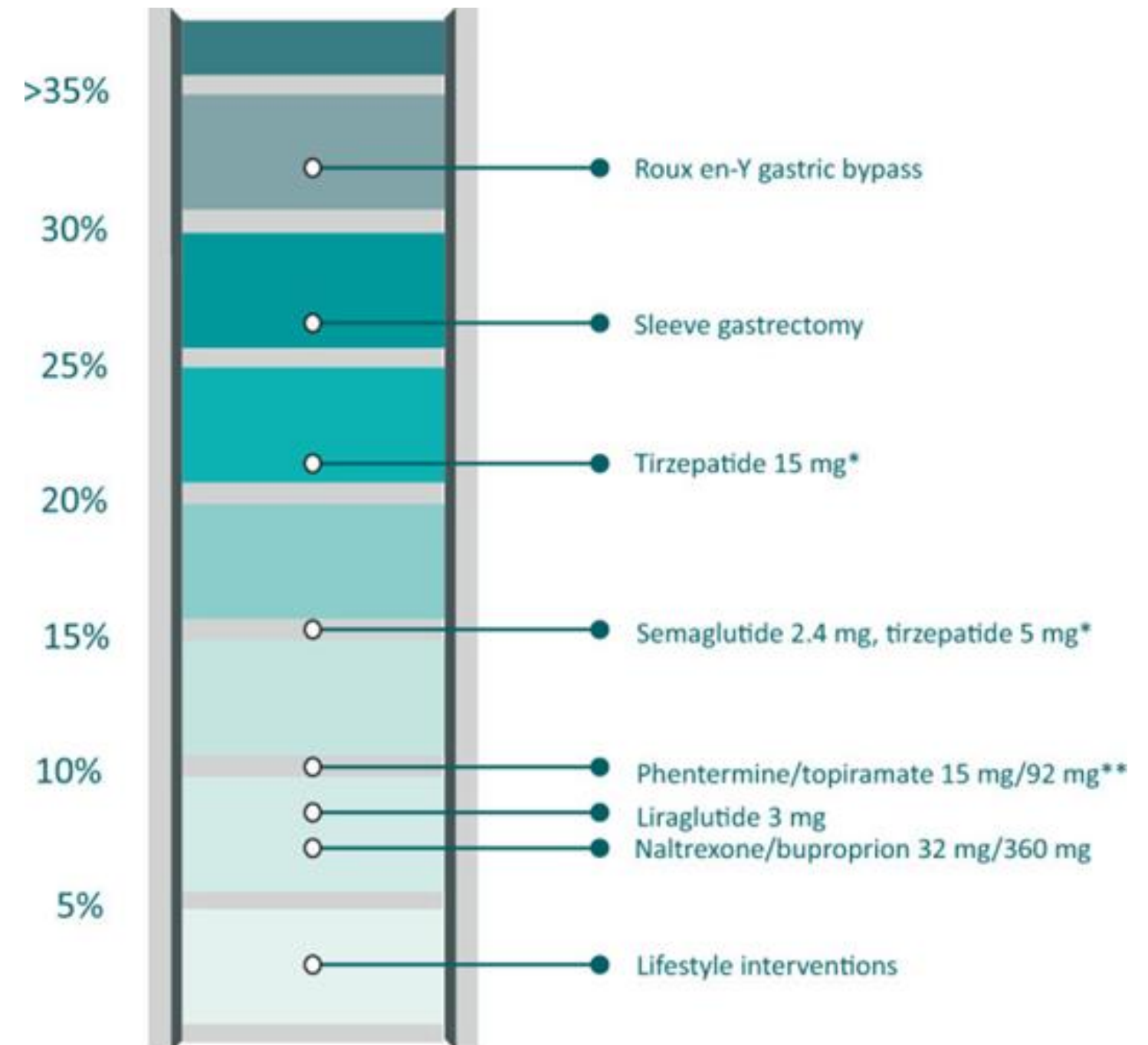
Prof. Dr. Carlos María Ramírez Boettner
Primer Presidente de la SPMI

MENSAJE

Todavía existe una diferencia significativa entre la PP que puede lograr la cirugía bariátrica y las farmacoterapias actualmente aprobadas, pero **estamos avanzando en el camino correcto.**

La disponibilidad de múltiples farmacoterapias efectivas con diferentes mecanismos de acción brindará a los médicos la oportunidad de seleccionar tratamientos según el perfil y preferencia del paciente para lograr **objetivos individualizados y mejorar la salud en general.**

La atención en obesidad es mejorar la salud, mientras que la pérdida de peso es solo un resultado!





Muchas Gracias

