

· **2° JORNADA MÉDICA** ·



**Manejo de la mujer en perimenopausia
con obesidad/bariátrica: un
territorio poco conocido**

NUEVOS FÁRMACOS PARA EL CONTROL DEL EXCESO DE PESO

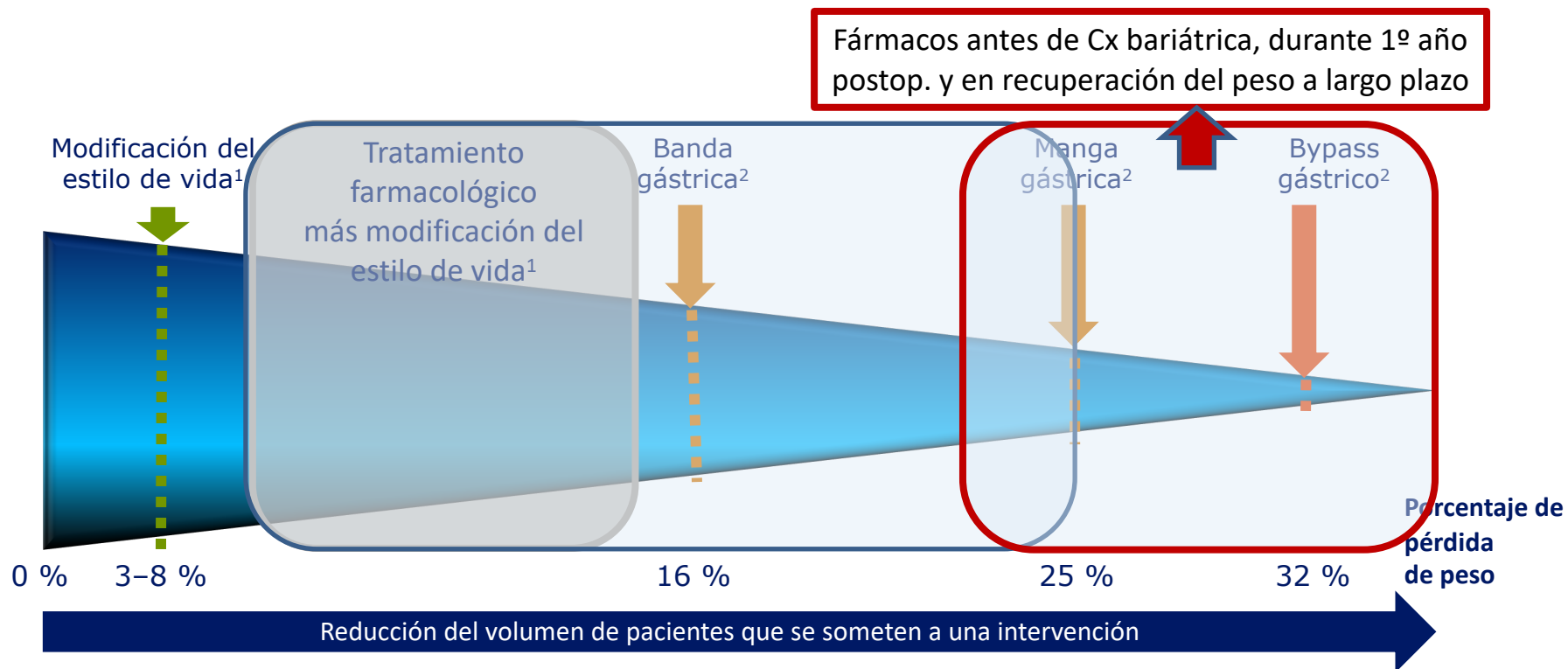
Dr. Fernando Carrasco Naranjo

Departamento de Nutrición – Fac. Medicina - Universidad de Chile

Centro de Nutrición y Cirugía Bariátrica – Clínica Las Condes

Asociación Chilena de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo

OPCIONES PARA PERSONAS CON EXCESO DE PESO



PARADIGMA

Terapia ~ en cada paciente

Foco en la reducción de
apetito

Objetivo sólo ↓ peso

↓ peso > 5% o > 10%

NUEVOS PARADIGMAS

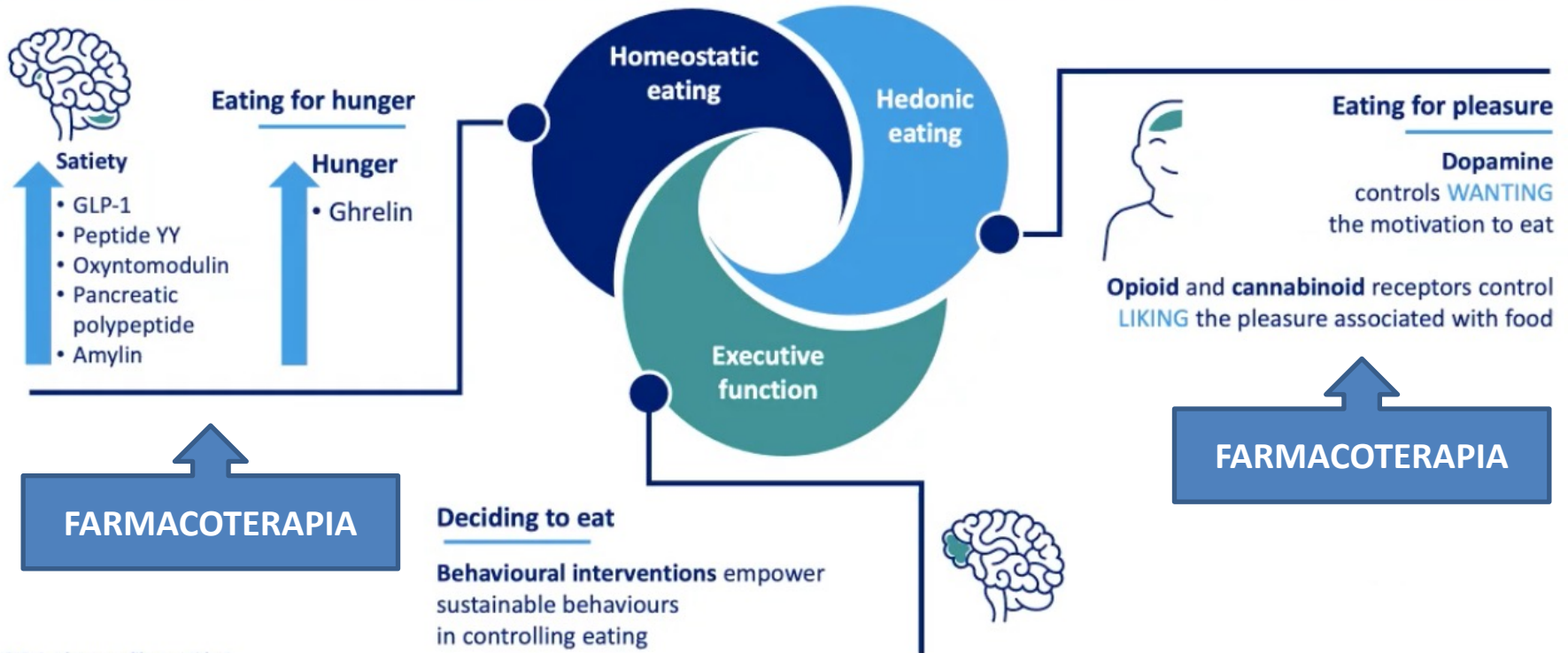
Terapia personalizada

Control de plenitud, saciedad,
alimentación emocional

Efectos adicionales: metabólicos,
CV, ↓ OH y tabaco

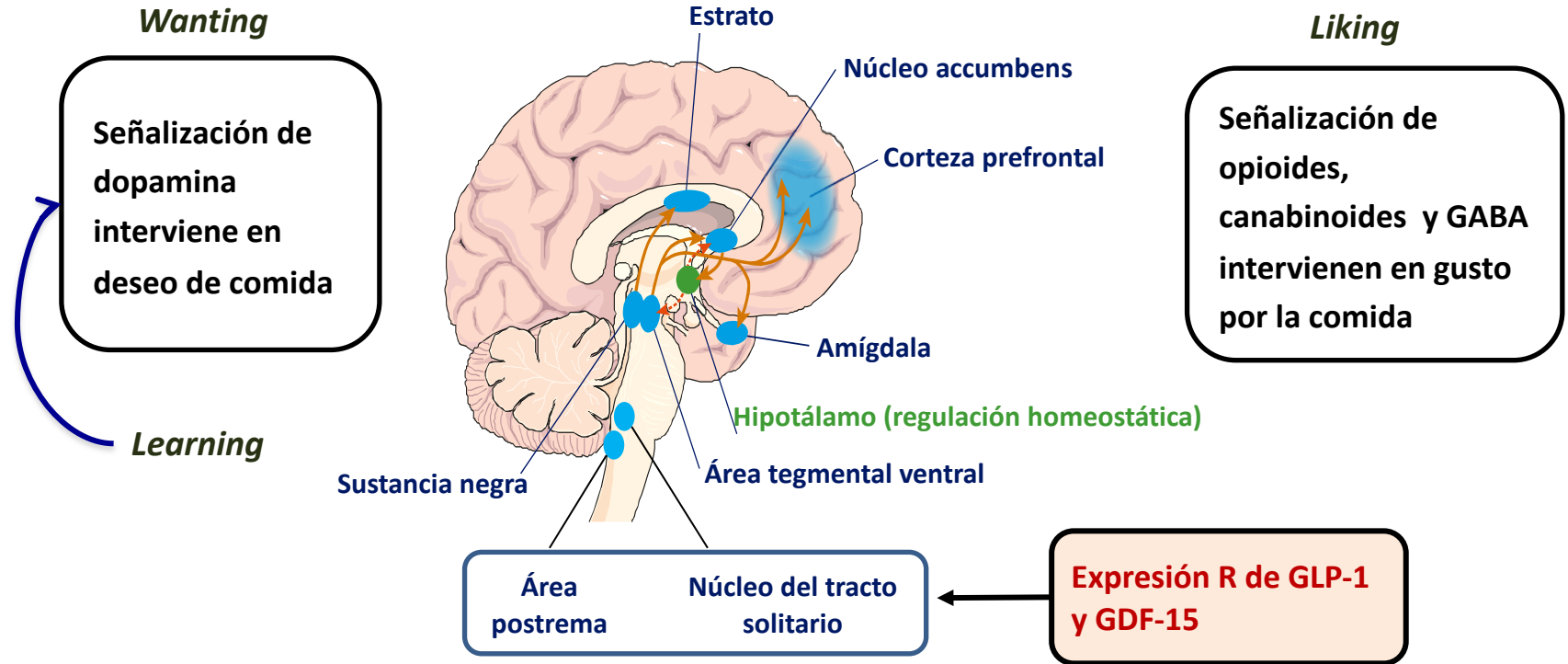
↓ peso > 15%; > 20%; 25%

ROL DEL CEREBRO EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA

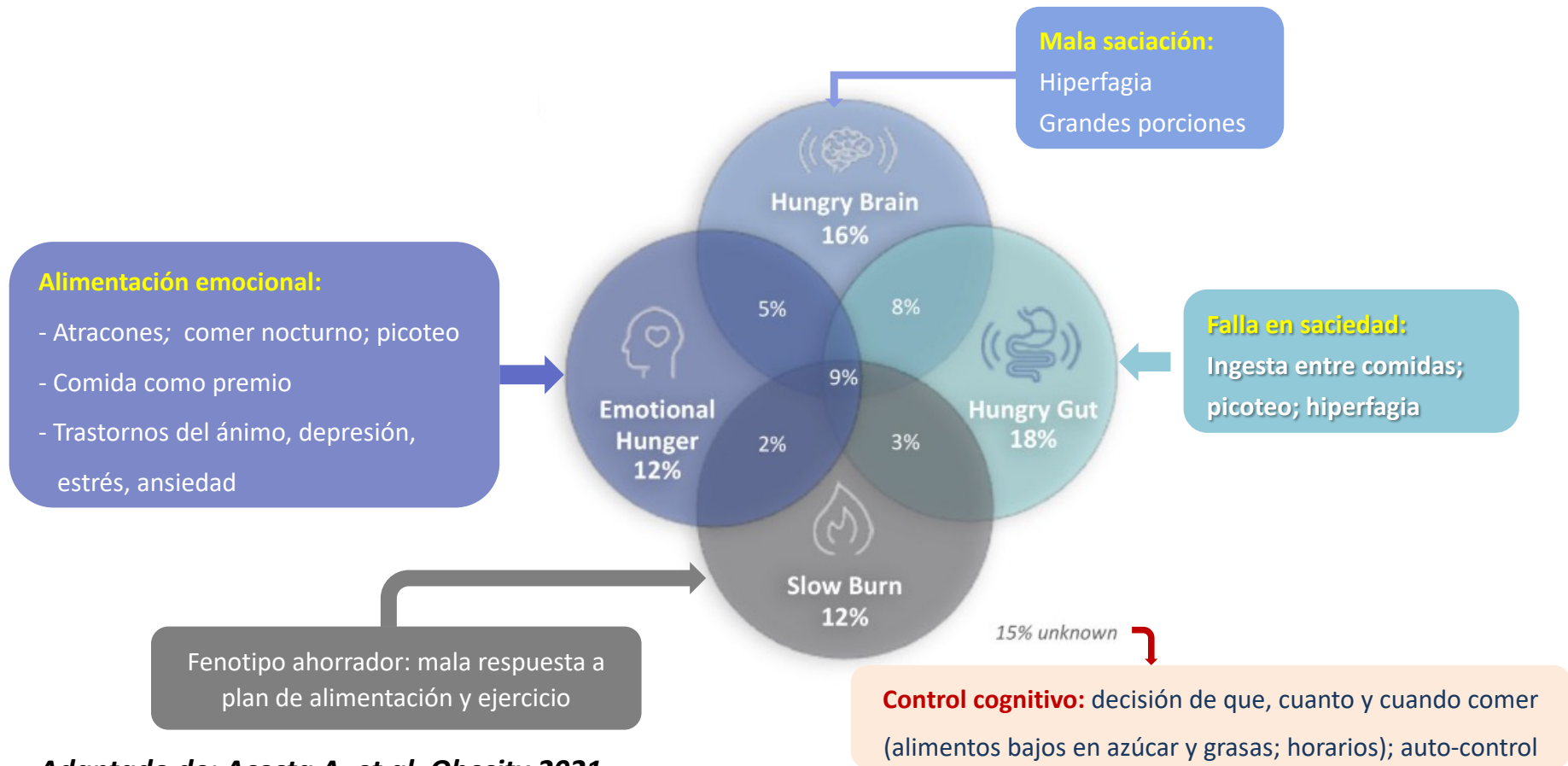


GLP-1, glucagon-like peptide-1.

SISTEMA HEDÓNICO CEREBRAL



ANAMNESIS Y EVALUACIÓN ANTES SELECCIONAR UN FÁRMACO



Adaptado de: Acosta A, et al. Obesity 2021

PERSONALIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN LA MUJER EN PERIMENOPAUSIA

DISMINUCIÓN DE ESTRÓGENOS

```
graph TD; A[DISMINUCIÓN DE ESTRÓGENOS] --- B[Reducción de masa magra y muscular]; A --- C[Disminución de gasto energético]; A --- D[Resistencia a insulina y dislipidemia]; A --- E[Alteración de la conducta alimentaria];
```

The diagram illustrates the effects of decreased estrogen levels in perimenopause. A central teal box labeled 'DISMINUCIÓN DE ESTRÓGENOS' is connected by lines to five other boxes arranged vertically. The boxes are: 'Reducción de masa magra y muscular' (white), 'Disminución de gasto energético' (purple), 'Resistencia a insulina y dislipidemia' (white), and 'Alteración de la conducta alimentaria' (blue). Each box is connected to the central box by a horizontal line, and each has a vertical line extending downwards from its bottom edge.

Reducción de masa magra y muscular

Disminución de gasto energético

Resistencia a insulina y dislipidemia

Alteración de la conducta alimentaria

EVALUACIÓN PREVIA A LA FARMACOTERAPIA EN LA MUJER EN PERIMENOPAUSIA

Evaluar composición corporal: masa grasa y su distribución; masa muscular y masa ósea (DEXA)

Evaluación del gasto energético: calorimetría en reposo; nivel de actividad física

Evaluación metabólica: resistencia a insulina y dislipidemia

Evaluar conducta alimentaria: atracones, comer nocturno, picoteo

FÁRMACOS APROBADOS PARA EL CONTROL DEL PESO

Aprobados	FDA	EMA	ISP
Fentermina	☑ *	R	☑ *
Dietilpropion	X	R	☑ *
Orlistat	☑	☑	☑
Fentermina / topiramato	☑ 2012	R	NP
Bupropion / naltrexona	☑ 2014	☑ 2014	☑ 2020
Liraglutide	☑ 2014	☑ 2014	☑ 2016
Semaglutide	☑ 2021	☑ 2021	☑ 2023 (2021)
Tirzepatide	☑ 2023	☑ 2023	☑ 2024

FDA: Food and Drug Administration, Estados Unidos; EMA: European Medicines Agency; ISP: Instituto de Salud Pública, Minsal, Chile; R: rechazado; P: presentado; NP: no presentado; * Uso a corto plazo (12 sem.)

AGONISTAS DE RECEPTOR DE GLP-1

Liraglutide: 97% homología con GLP-1 humano;

Se liga a albúmina por acilación;

Resistente a DPP-4

$T_{1/2} = 13 \text{ h}$

Semaglutide: 94% homología con GLP-1 humano;

Gran afinidad por albúmina;

Más resistente a degradación por DPP-4;

$T_{1/2} \sim 1 \text{ semana}$

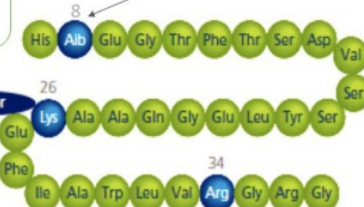
C-16 palmitoil



DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

Spacer and C18 fatty di-acid chain
attached to Lys in position 26
Provide strong binding to albumin

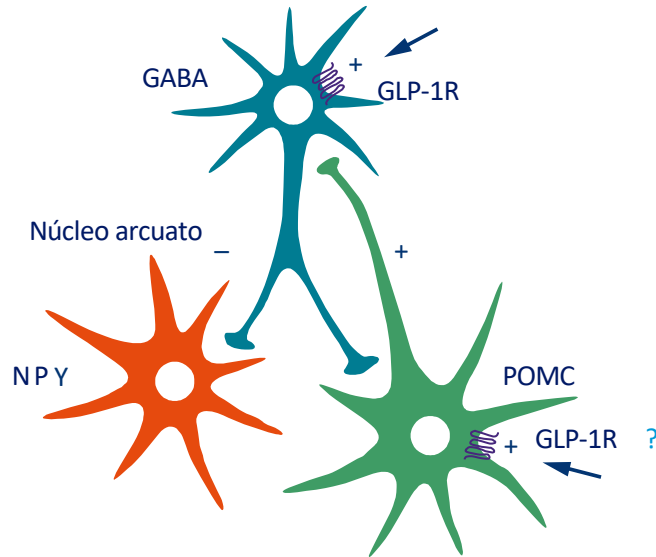
COOH
C18 di-acid



Amino acid substitution at position 8
(Ala to α -Aib) protects against
DPP-4 degradation

Amino acid substitution at position 34
(Lys to Arg) prevents C18 fatty acid
binding at wrong site

AGONISTAS DEL R GLP-1: MECANISMO DE REGULACIÓN DE APETITO EN SISTEMA HOMEOSTÁTICO



- GLP-1 estimulan neuronas POMC/CART liberando CART (y no melanocortinas)
- Inhiben neuronas AgRP/NPY indirectamente a través de estímulo de neuronas GABA
- Semaglutide: mayor efecto en área postrema y núcleo del tracto solitario

GABA: ácido gamma aminobutírico; GLP-1R: receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 PARA EL MANEJO DEL PESO

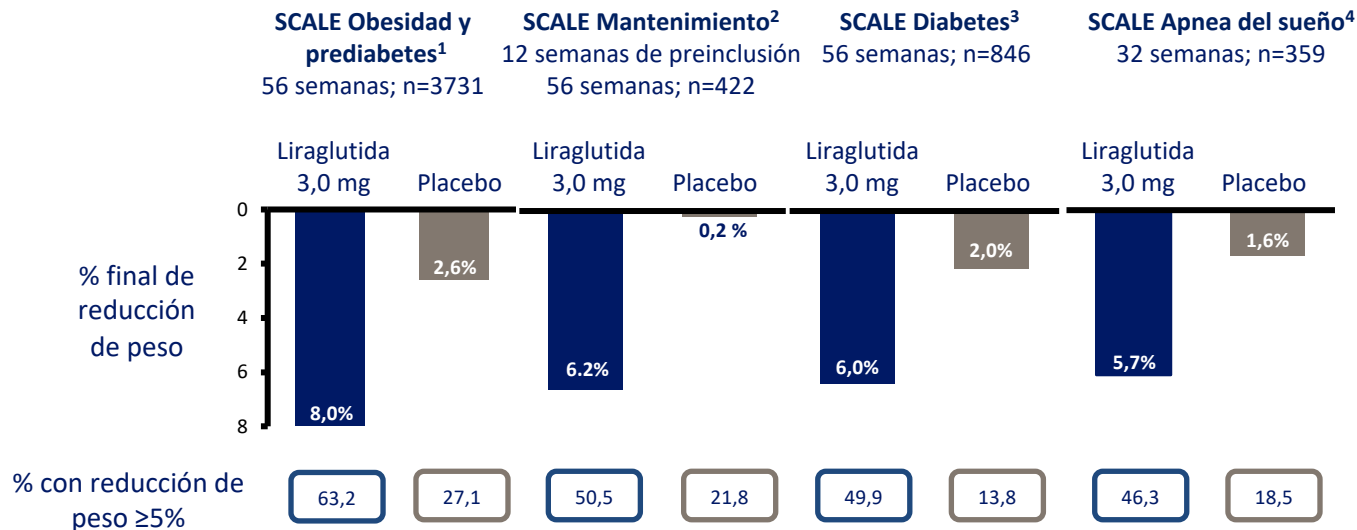
LIRAGLUTIDE



SEMAGLUTIDE



RESULTADOS DE ESTUDIOS SCALE



Seguridad:

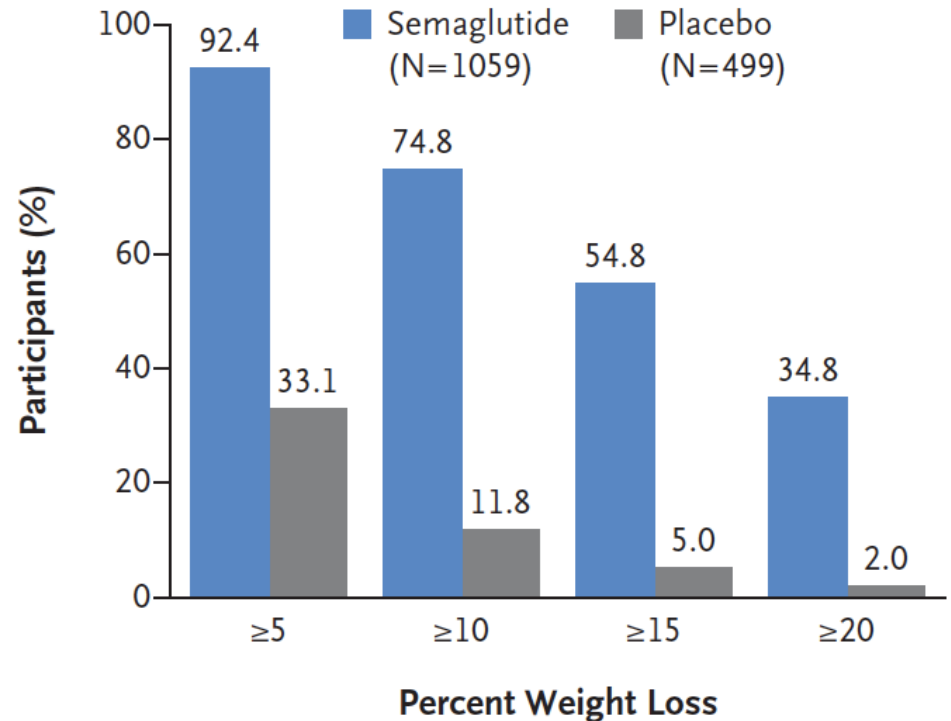
Mayor frecuencia de eventos GI. Incremento no significativo en incidencia de: pancreatitis aguda, neoplasias colorrectales benignas, colecistopatía, neoplasias malignas de mama e ideación suicida; Mayor incidencia de colestasis
Mayor riesgo de cáncer medular de tiroides; sin casos en fase IV; Contraindicado en historia personal o familiar de CMT

REDUCCIÓN DE PESO CON SEMAGLUTIDE 2,4 MG

STEP 1 (sobrepeso y obesidad):

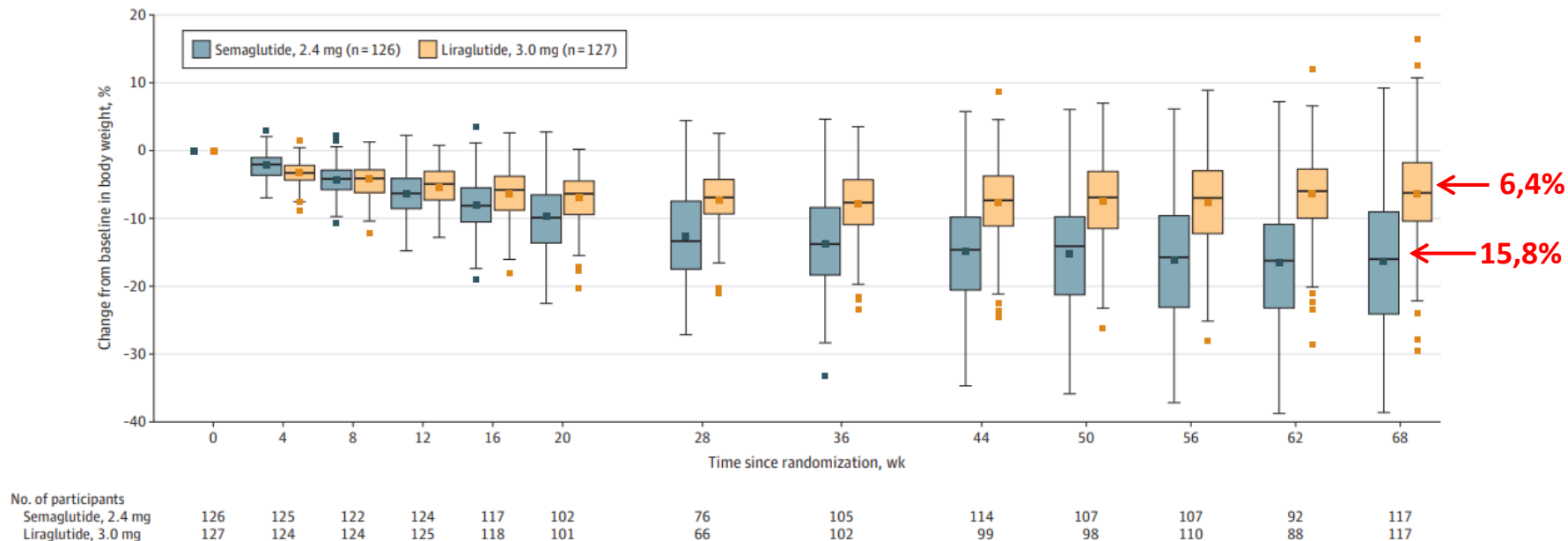
N = 1.961 adultos con IMC ≥ 30 kg/m² o IMC ≥ 27 kg/m² con al menos 1 comorbilidad, sin diabetes

Perdida de peso evaluada a las 68 semanas



Efectos de Semaglutide vs Liraglutide sobre el peso en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes

N=338; edad 49 ± 13 a.; 78,4% mujeres; IMC $37,5 \pm 6,8$; 94,4% completó estudio y 80% el tratamiento

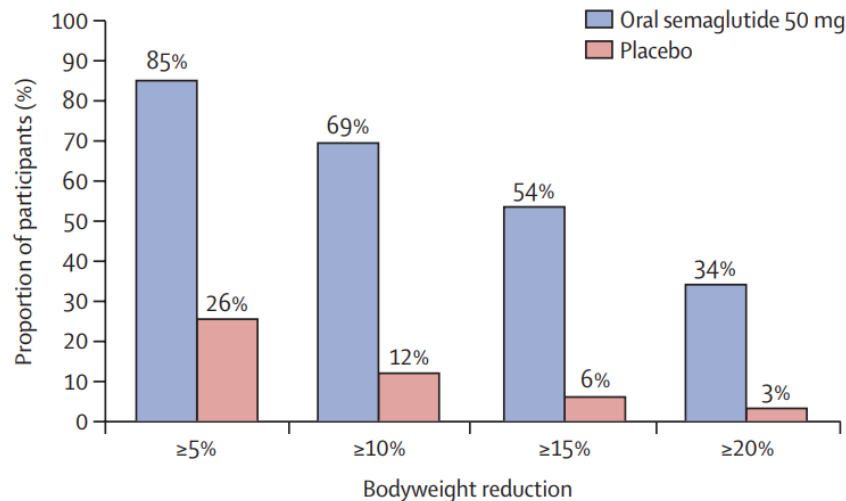
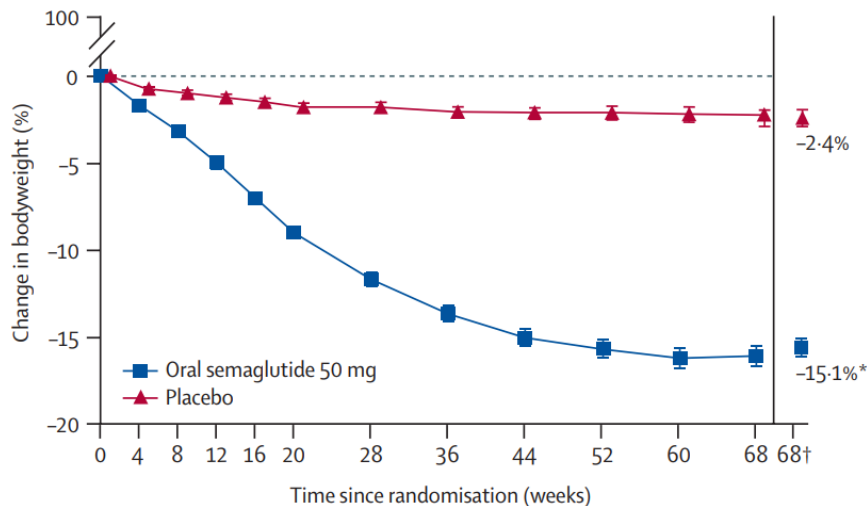


Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Filip K Knop, Vanita R Aroda, Ruben D do Vale, Thomas Holst-Hansen, Peter N Laursen, Julio Rosenstock, Domenica M Rubino, W Timothy Garvey, for the OASIS 1 Investigators*

RCT, fase 3, en adultos IMC ≥ 30 kg/m², o ≥ 27 kg/m² + comorbilidades, sin DM2; Placebo (n=333; 78% termina tto.) vs. semaglutide escalado hasta 50 mg/día (n=334; 86% completa tto.) por 68 semanas + intervención en estilo de vida



TERAPIAS COMBINADAS

- Fentermina-Topiramato (Qsymia®)
- Bupropión-Naltrexona (Contrave®)



Objetivos:

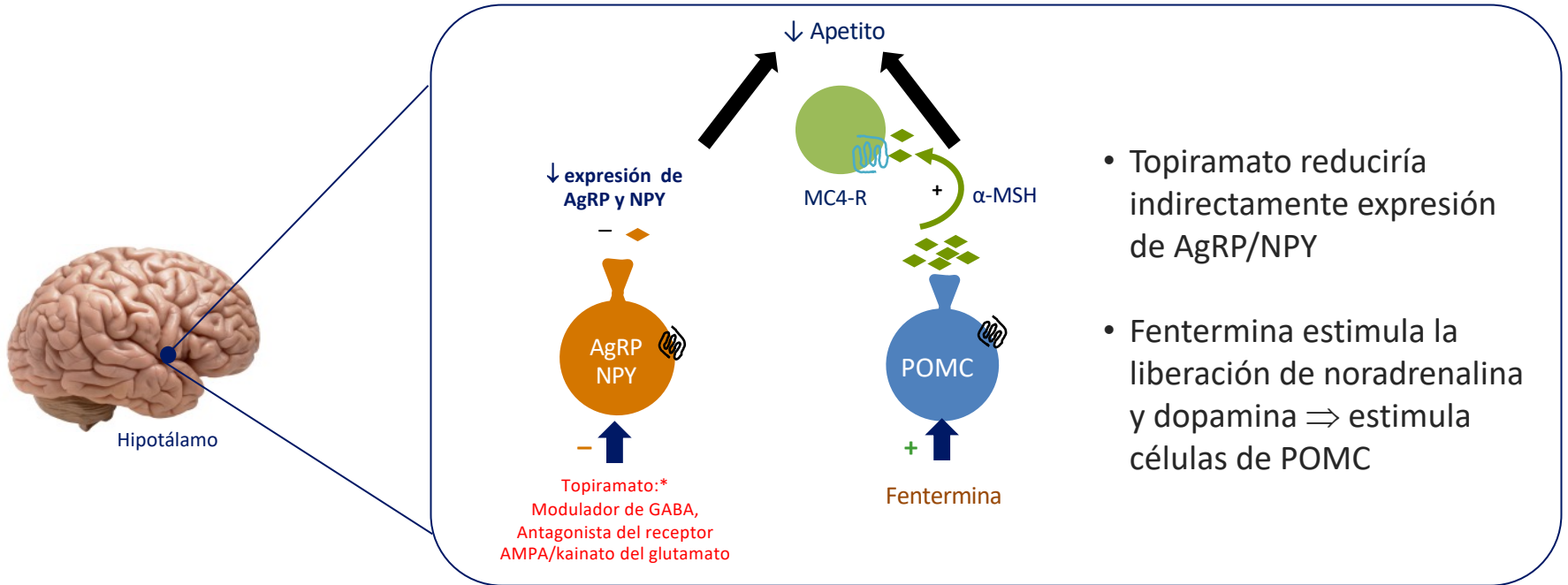
- mejorar ↓ de apetito con < efectos colaterales al reducir dosis de cada fármacos respecto de monoterapia
- Aumentar la adherencia al tratamiento

FENTERMINA-TOPIRAMATO (QSYMIA®)

- Fentermina: liberador central de norepinefrina aprobado desde 1959 para tratamiento a corto plazo de obesidad (12 semanas)
- Topiramato: antiepiléptico modulador receptor GABA y potente inhibidor de anhidrasa carbónica mitocondrial V
- Fentermina + Topiramato: 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg
- Efectos adversos más comunes:
 - Sequedad bucal – Parestesias – Constipación - Insomnio Mareos - Disgeusia
 - Eventos adversos relacionados con depresión o ansiedad

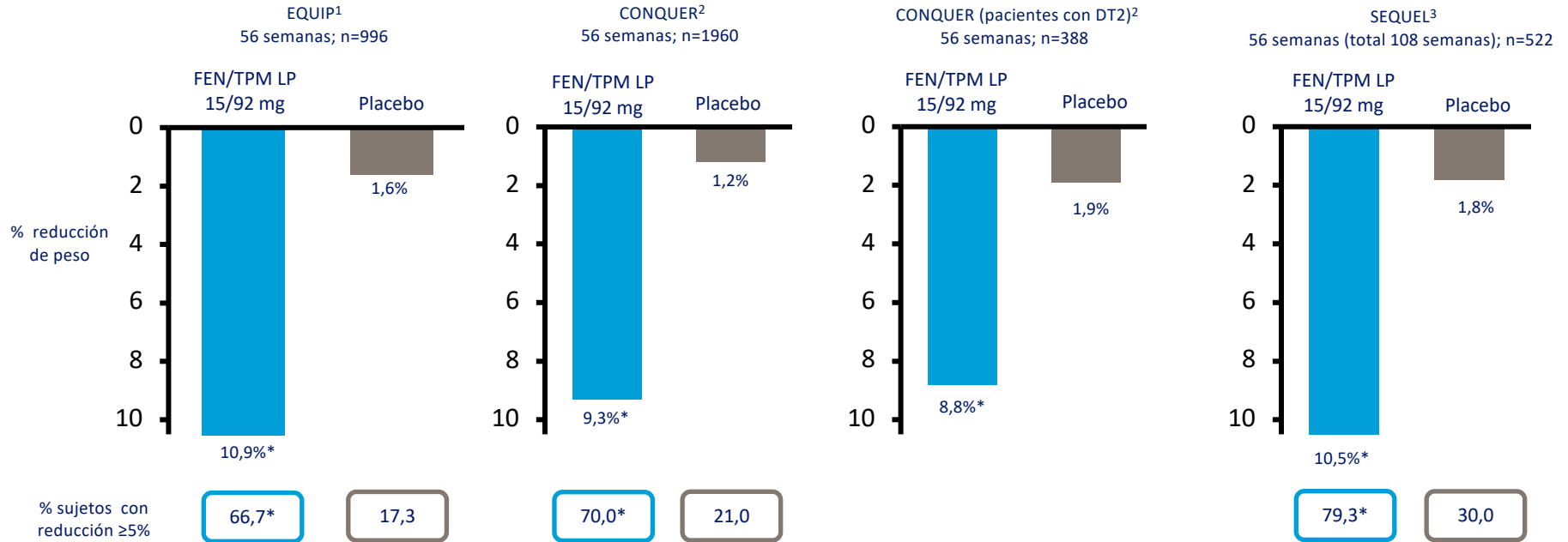


FENTERMINA / TOPIRAMATO LP



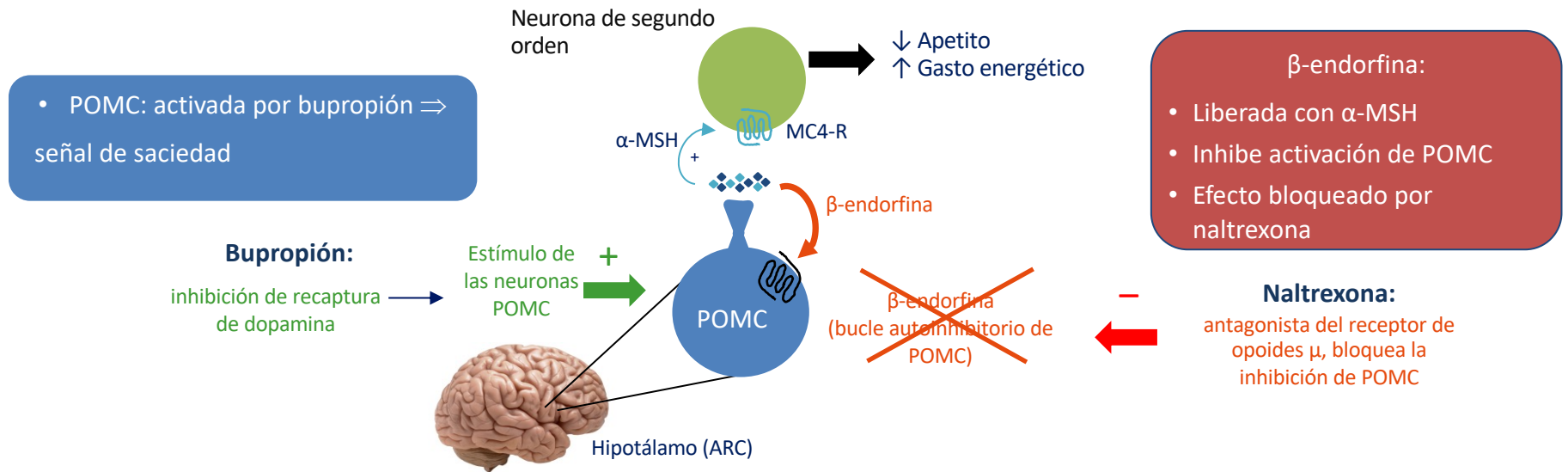
α -MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa; AgRP : proteína relacionada con agouti ; AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; GABA: ácido gamma aminobutírico (gamma-aminobutyric acid; MC4-R: receptor de melanocortina-4 (melanocortin-4 receptor,); NPY: neuropéptido Y ; POMC: proopiomelanocortina

FENTERMINA / TOPIRAMATO LP



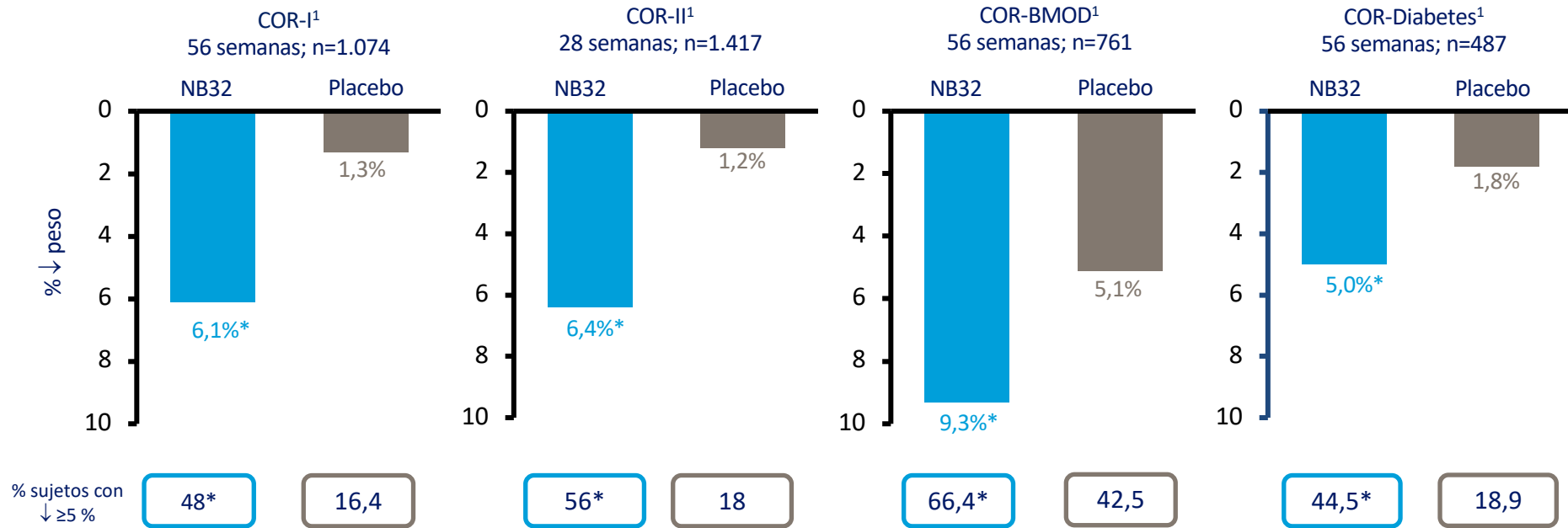
1. Allison DB et al. Obesity 2012; 2. Gadde KM et al. Lancet 2011; 3. Garvey WT et al. Am J Clin Nutr 2012

NALTREXONA Y BUPROPIÓN LP



ARC: núcleo arcuato del hipotálamo; MC4-R: receptor 4 de melanocortina; α -MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa; POMC: proopiomelanocortina;

NALTREXONA / BUPROPIÓN LP



*p<0,001 frente a placebo; , BMOD: modificación conductual; NB32: Naltrexona 32 mg/bupropión 360 mg

DOSIFICACIÓN Y TOLERANCIA A CONTRAVE®



How To Take CONTRAVE		
	MORNING DOSE	EVENING DOSE
STARTING Week 1		
Week 2		
Week 3		
Week 4 ONWARD		

8 mg/90 mg

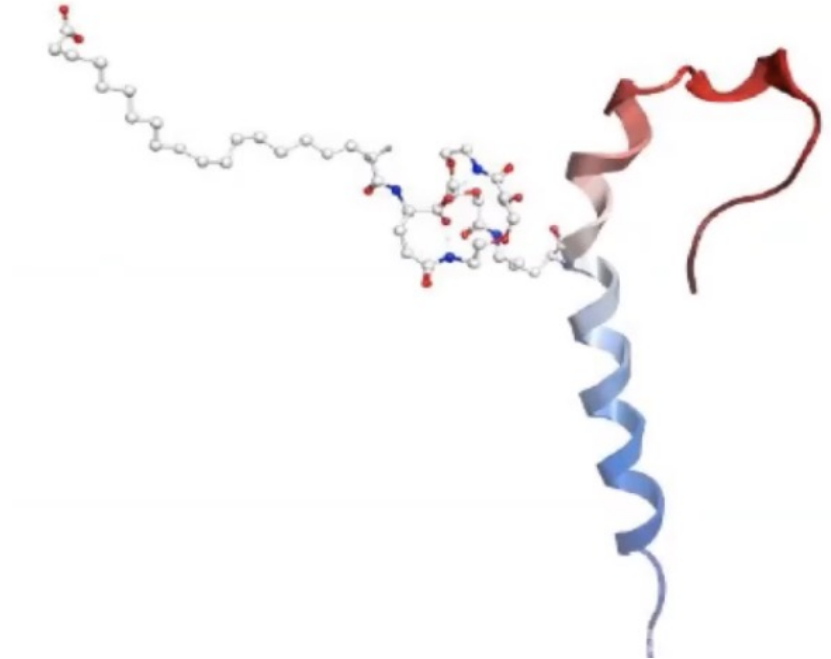
- Leve ↑ en PAS (1,5 mmHg) y PAD (0,6 mmHg)
- Leve ↑ incidencia de HTA y palpitaciones
- Mayor frecuencia que placebo: náuseas - vómitos - cefalea
constipación - mareos - sequedad bucal - insomnio

FÁRMACOS APROBADOS PARA EL CONTROL DEL PESO

Fármaco / mecanismo	Contraindicaciones	Porque elegir y porque no elegir
Fentermina/ simpaticomimético; libera noradrenalina (NA) en SNC	Cardiopatía coronaria, arritmia, HTA no controlada, estados ansiosos, convulsiones	Reduce apetito; bajo costo Ansiedad, irritabilidad, insomnio, efectos CV
Liraglutide/ agonista receptor GLP-1 (neuronas POMC, complejo vagal dorsal, NTS) Semaglutide + área postrema	Ca medular tiroides, NEM tipo II, colelitiasis, antecedentes pancreatitis, gastroparesia	Indicación dual: diabetes Reduce hambre y craving, aumenta saciedad; Buena tolerancia CV y con psicofármacos. SM: uso Semanal. Inyectable, alto costo
Naltrexona/Bupropion XR / inhibición receptor opioides / (-) recaptura NA y dopamina	Convulsiones, falla hepática, HTA mal controlada, bulimia, uso opioides, glaucoma	Indicación dual: depresión, tabaquismo, cese OH. Alimentación emocional y hedónica, excesivo <i>craving</i> . Estimulación CV y SNC, náuseas, costo

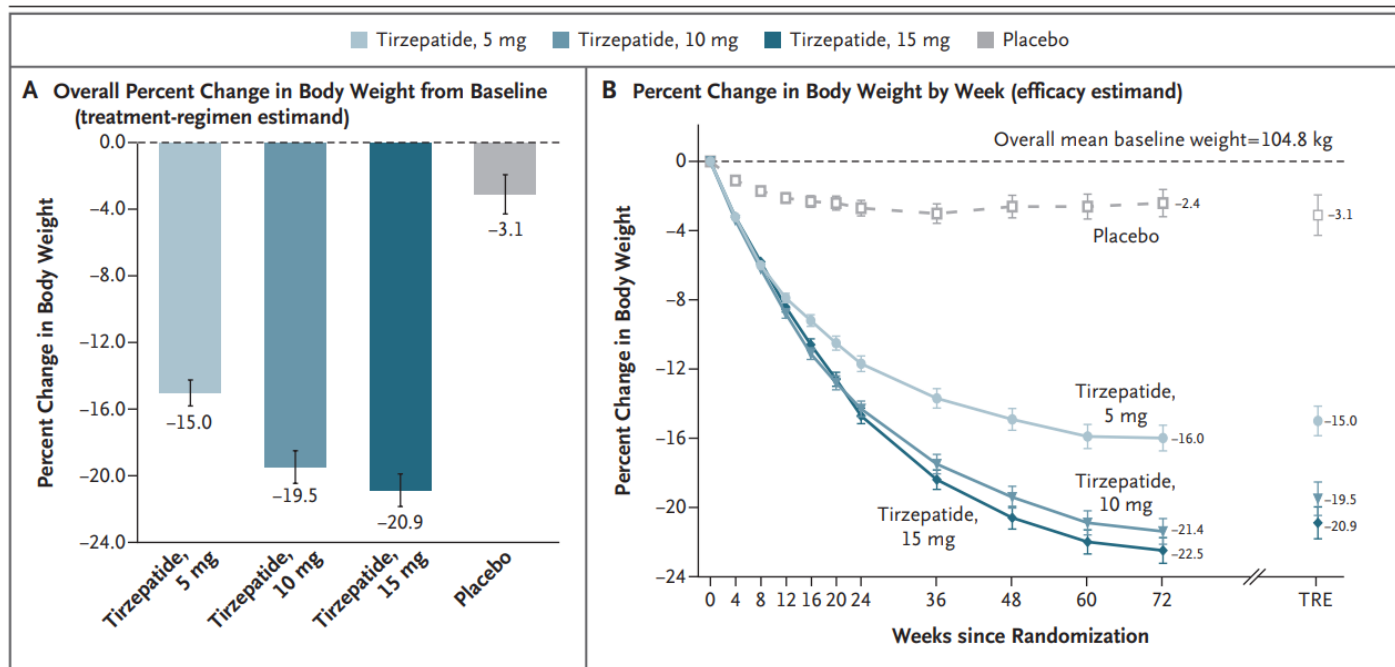
TIRZEPATIDE: AGONISTA DUAL DE RECEPTORES GIP/GLP-1

- Péptido multifuncional basado en secuencia nativa de GIP, modificado para ligar R GIP y GLP-1
- Péptido lineal de 39 AA con unión a molécula de ácido graso de 20 C
- Vida $\frac{1}{2}$ de 5 días (117 h) $\Rightarrow$ dosis semanal

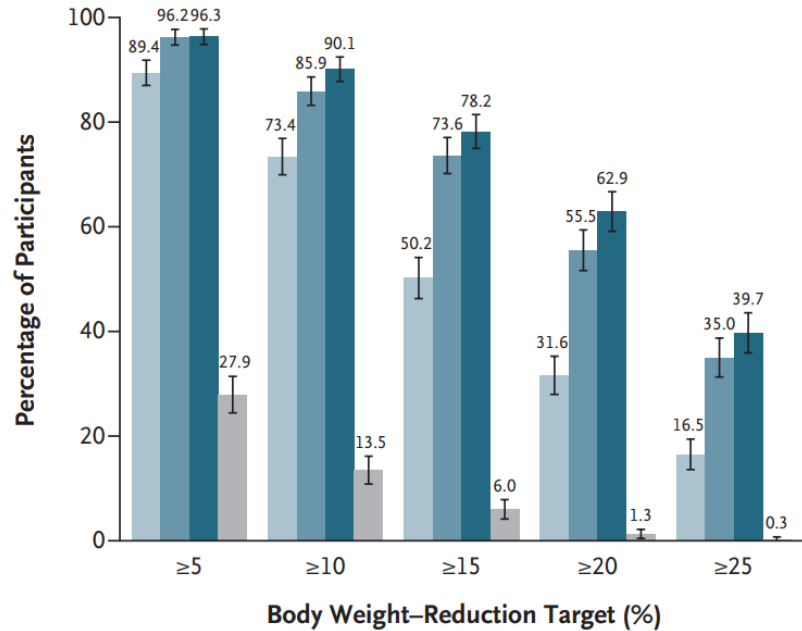


TIRZEPATIDE SEMANAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: SURMOUNT-1

RCT fase 3 en 2539 adultos con sobrepeso u obesidad (IMC prom. 38 kg/m², 94,5% IMC > 30; 67,5% mujeres; 47% latinos o hispanos)



METAS DE PÉRDIDA DE PESO Y CAMBIOS EN PARÁMETROS METABÓLICOS Y DE RCV



2,5 – 5,0 – 10 – 15 MG

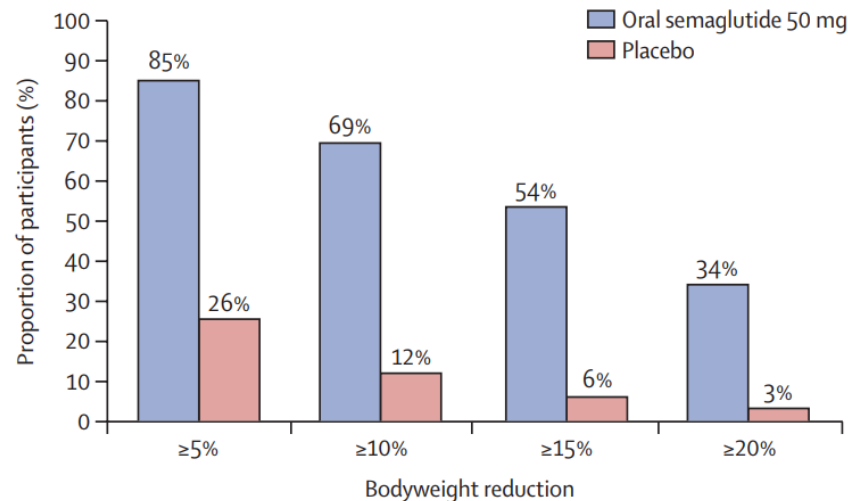
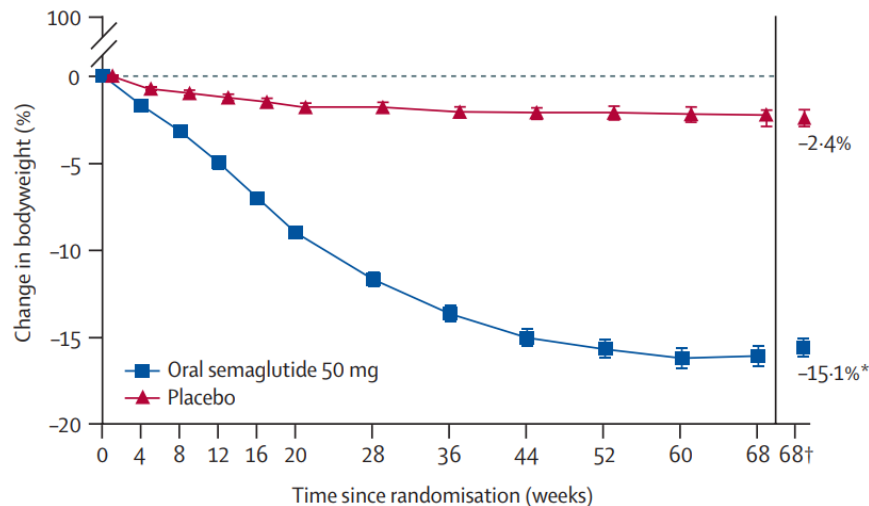
**ZEPBOUND: aprobado para
obesidad por FDA y EMA en
noviembre 2023**

Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



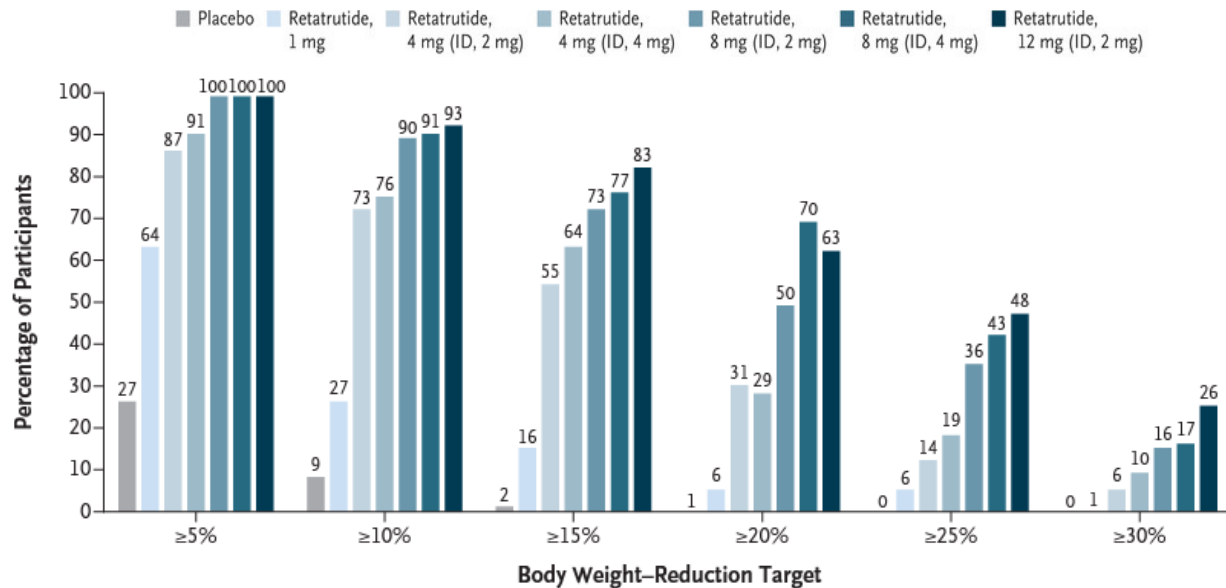
Filip K Knop, Vanita R Aroda, Ruben D do Vale, Thomas Holst-Hansen, Peter N Laursen, Julio Rosenstock, Domenica M Rubino, W Timothy Garvey, for the OASIS 1 Investigators*

RCT, fase 3, en adultos IMC ≥ 30 o ≥ 27 kg/m² + comorbilidades, sin DM2; Placebo (n=333; 78% termina tto.) vs. semaglutide escalado hasta 50 mg/día (n=334; 86% completa tto.) por 68 semanas + intervención en estilo de vida



RETATRUTIDE: ESTUDIO FASE 2 CON AGONISTA TRIPLE

- Agonista R GLP-1, GIP y glucagon
- 24 semanas
- 338 adultos con SP & OB, sin diabetes



FINALMENTE: GUÍA DE 4 PASOS PARA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS EN PERSONAS CON EXCESO DE PESO

1. No perjudicar



2. Considerar los beneficios adicionales del tratamiento



3. Reducir los factores que impulsan el aumento de peso/impiden la pérdida de peso



4. Observar la respuesta inicial



5. ¡¡ EMPATIZAR !!



Asociación Chilena
de Nutrición Clínica,
Obesidad y Metabolismo



RAMA DE
NUTRICIÓN



SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA

XIII CONGRESO CHILENO

DE NUTRICIÓN
CLÍNICA, OBESIDAD
Y METABOLISMO