

XXXIV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XXIX Congreso de la
Sociedad Andaluza de
Medicina Interna (SADEMI)

21-23

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y
Congresos de Málaga
Málaga





REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA



Hospital Clínico San Carlos



Prof. SERRANO RÍOS, MANUEL

**ACADEMICO DE NUMERO
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

**PROFESOR EMÉRITO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC)
Fundación Investigación Biomédica-HCSC
Hospital Clínico San Carlos
Madrid - España**

**XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina
Interna**

**XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna
MALAGA 21-23 NOVIEMBRE 2013**

FÁRMACOS ANTI-OBESIDAD

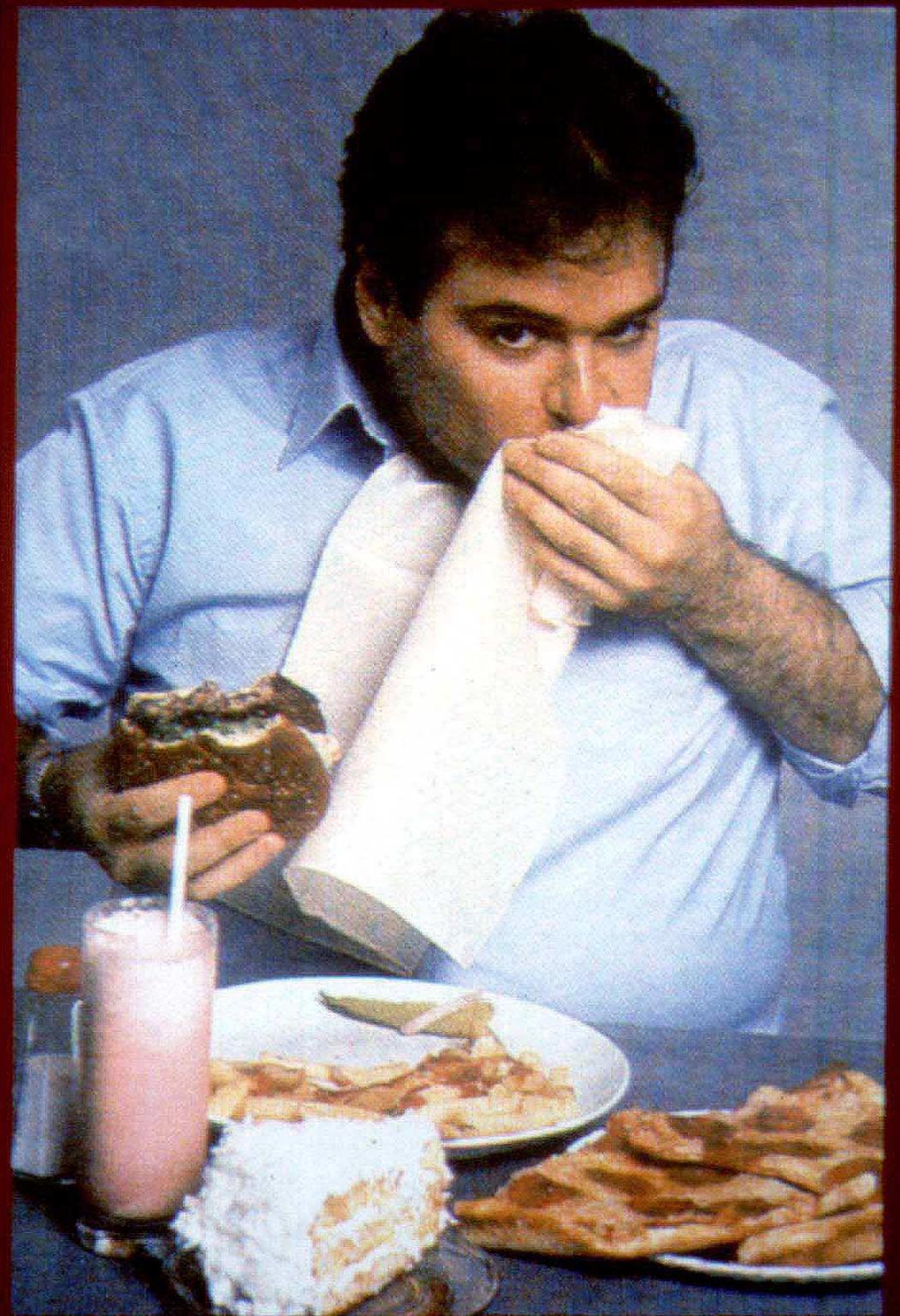
Criterio de definición (aproximado):

Índice de masa corporal ($\text{kg}/\text{m}^2 \times 100$).

Normal: 18-24.9

Sobrepeso: 25-29.9

**Obesidad: $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$
(Grados I, II y III)**



La Obesidad: Heterogeneo conjunto de Fenotipos/ Clínico Metabolicos

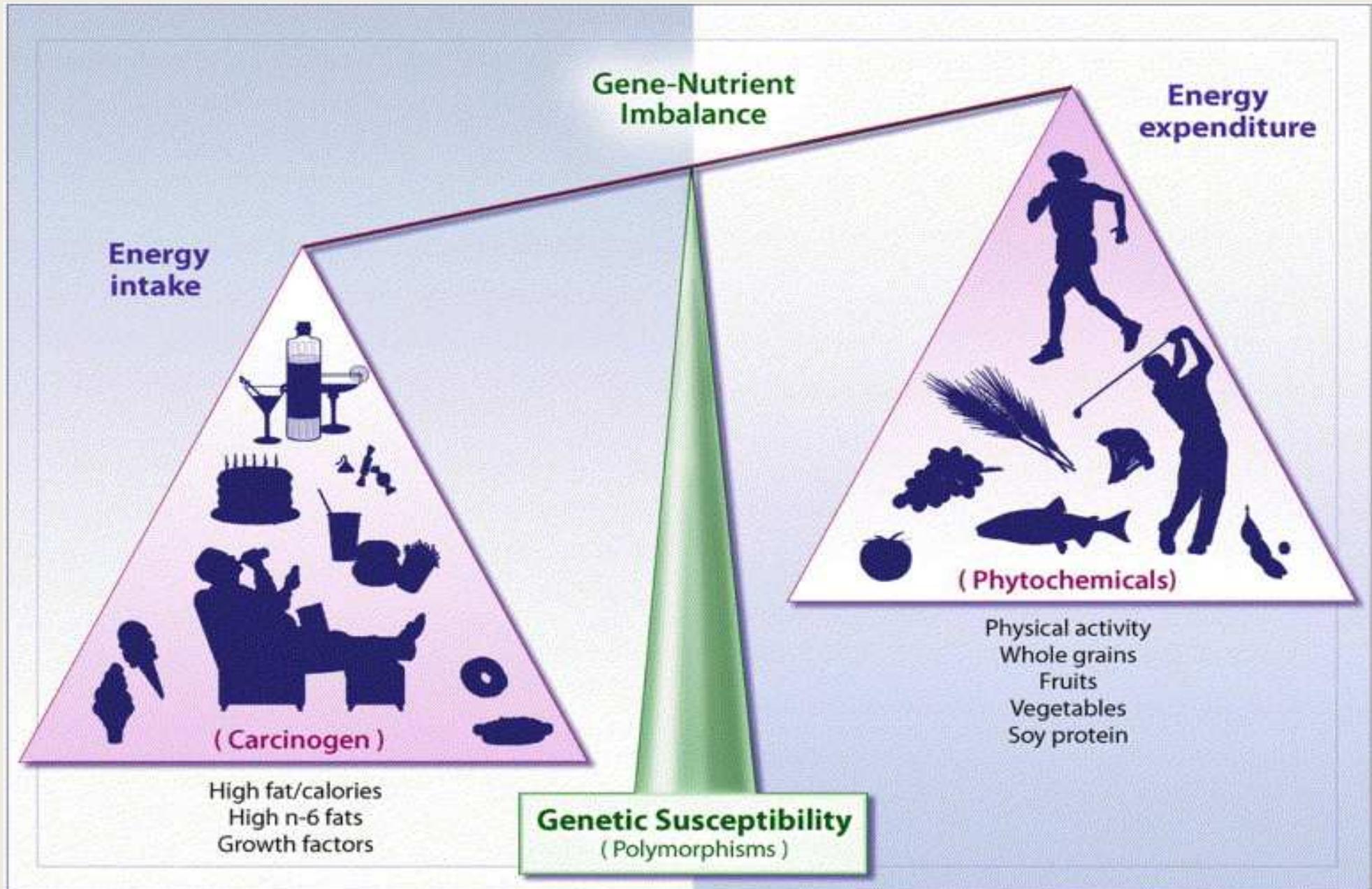
↑↑↑ Riesgo CV-Metabólico



↑ Riesgo CV-Metabólico



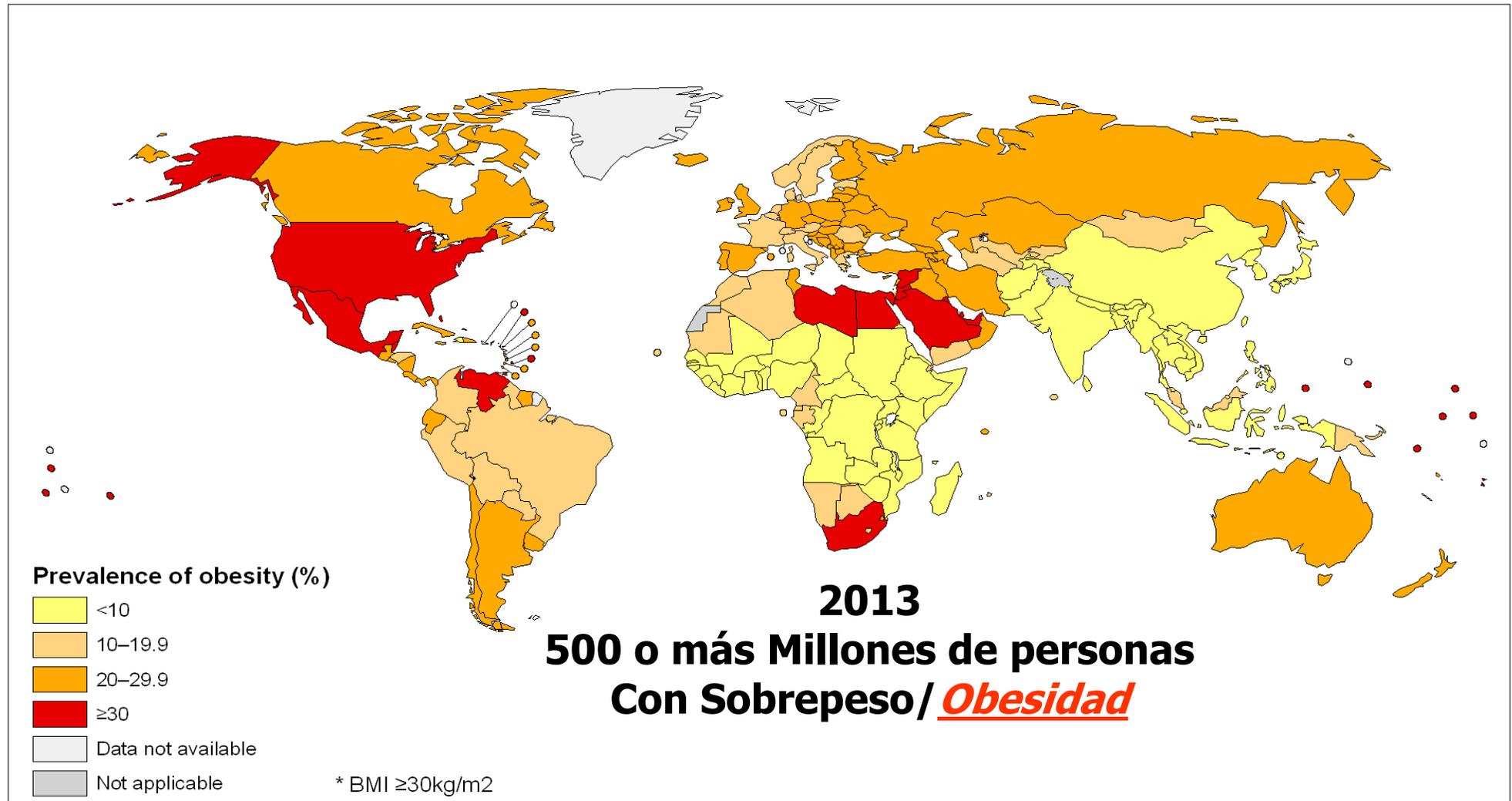
La Obesidad como desequilibrio energético



La obesidad como pandemia

De Salud Publica

Prevalence of obesity*, ages 20+, age standardized
Both sexes, 2008



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

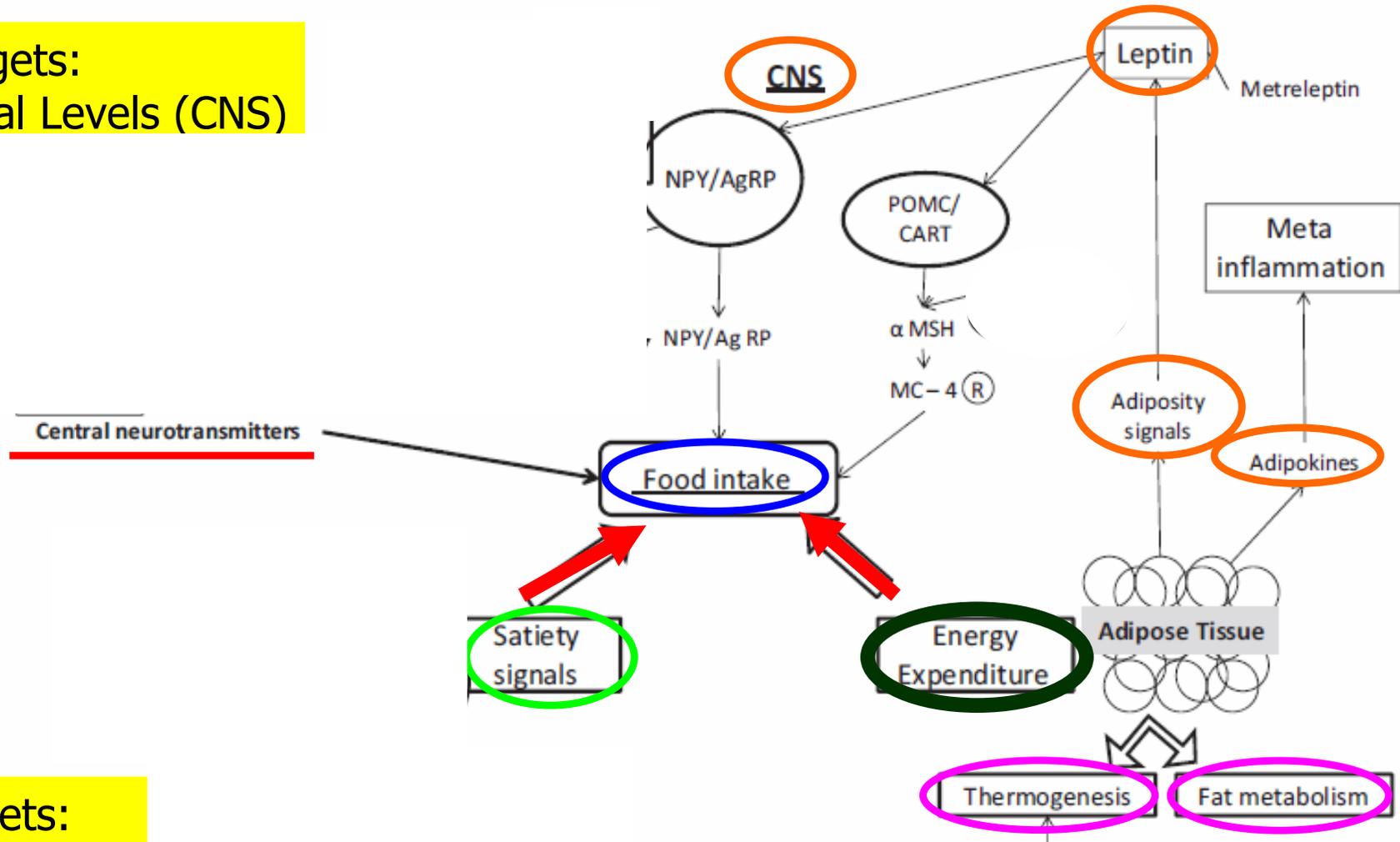


© WHO 2011. All rights reserved.

Fármacos anti-obesidad: las dianas terapéuticas

Schematic model of regulation of food intake and drugs targets

I-Targets:
Central Levels (CNS)



II-Targets:
Peripheral
Organs (Gut)
and Tissues
(AT)

EVOLUCIÓN HISTÓRICA:

FÁRMACOS ANTI-OBESIDAD

I-RETIRADOS POR EFECTOS ADVERSOS

II-FARMACOS APROBADOS (U.S Y/O UE)

I- A- Fármacos anti-obesidad. Retirados/autorizados US, UE

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Retirados US / UE
Sibutramina Reductil Meridia Labs Abbot	Inhibidor recaptación NE/5HT (SNC)	Largo plazo (> 1 año)	2010
Rimonabant Accomplia Labs Sanofi- Aventis	Antagonista Receptor CB1- Cannabinoide	Largo plazo (> 1 año)	2010
Fenfluramina	Amina-simpático/ Mimética Supresor de apetito	Largo plazo (> 1 año)	1997
Dexfenfluramine	Amina-simpático/ Mimética Supresor de apetito	Largo plazo (> 1 año)	1997

•5HT_{2c} Receptor clase 2c de Serotonina (5-OH-Triptamina) **CITA**

Retirados o autorizados en US, UE

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Autorización	
			US*	UE^
<u>Orlistat</u> Xenical Labs Roche	Inhibición de Lipasas (intestinal/pan-creática)	A largo plazo > 24 semanas	Si	Si
<u>Fentermina</u> <u>Ionomin</u> <u>Duramine</u> <u>C generic</u>	Liberación (SNC) De NA/DA	A corto plazo < 12 semanas	Si (Retirado 2001)	No
<u>Metaferitamina</u> Tepanil Generic	Simpaticomiméticos	A corto plazo < 12 semanas	Si (Retirado 2000)	No
Fenilnetrazina/ Dietilpropion/ Benfetamina	Simpaticomiméticos	A corto plazo < 12 semanas	Si (los tres) retirados 2000	No (los tres)

*Estados Unidos de América , ^ Comunidad Económica Europea/Unión Europea. Si : Disponible su prescripción.

Fármacos anorexígenos empleados en obesidad y motivo de su retirada

Fármaco	Motivo de retirada
Dinitrofenol	Neuropatía y cataratas
Anfetaminas	Adicción, toxicidad sistema nervioso y cardíaco
<i>Rainbow-pills</i>	Muerte súbita
Aminorex	Hipertensión pulmonar
→ Fenfluramina y dexfenfluramina	Enfermedad valvular. Hipertensión pulmonar
→ Rimonabant	Depresión, riesgo de suicidio
Sibutramina	Enfermedad cardiovascular

II-FARMACOS APROBADOS (U.S Y/O UE)

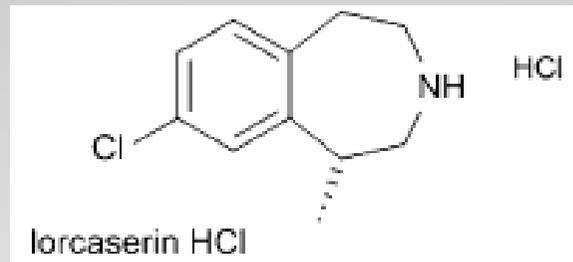
Fármacos anti-obesidad aprobados (US FDA) o en consideración por otras Agencias Europeas. Año 2012 (Junio/Julio)

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Autorización	
Lorcaserin (APD S56) Lorqes Lab Arena	Agonista del receptor 5HT_{2c} *	>12 semanas <6 semanas	US Si 27-V-2012	UE Fase 3
Topiramato- Fentermina	¿? Liberación de Dopamina	>12 semanas < ¿?	Si (07/2012)	Fase Prereg.

* 5HT_{2c} Receptor clase 2c de Serotonina (5-OH-Triptamina)

Nuevos fármacos disponibles (U.S. / U.E.)

LORCASERIN



- **1-Agonista selectivo del receptor C de serotonina que expresa en el Hipotálamo por neuronas productora de Proopiometano-cortina.**
- **2-Absorción en el tubo digestivo. Pasa libremente al SNC. Vida media 10-11hs.**
- **3-Mediante la activación de receptores C de serotonina induce la liberación de metanotropina α (MSh2) con la consecuente disminución del apetito.**

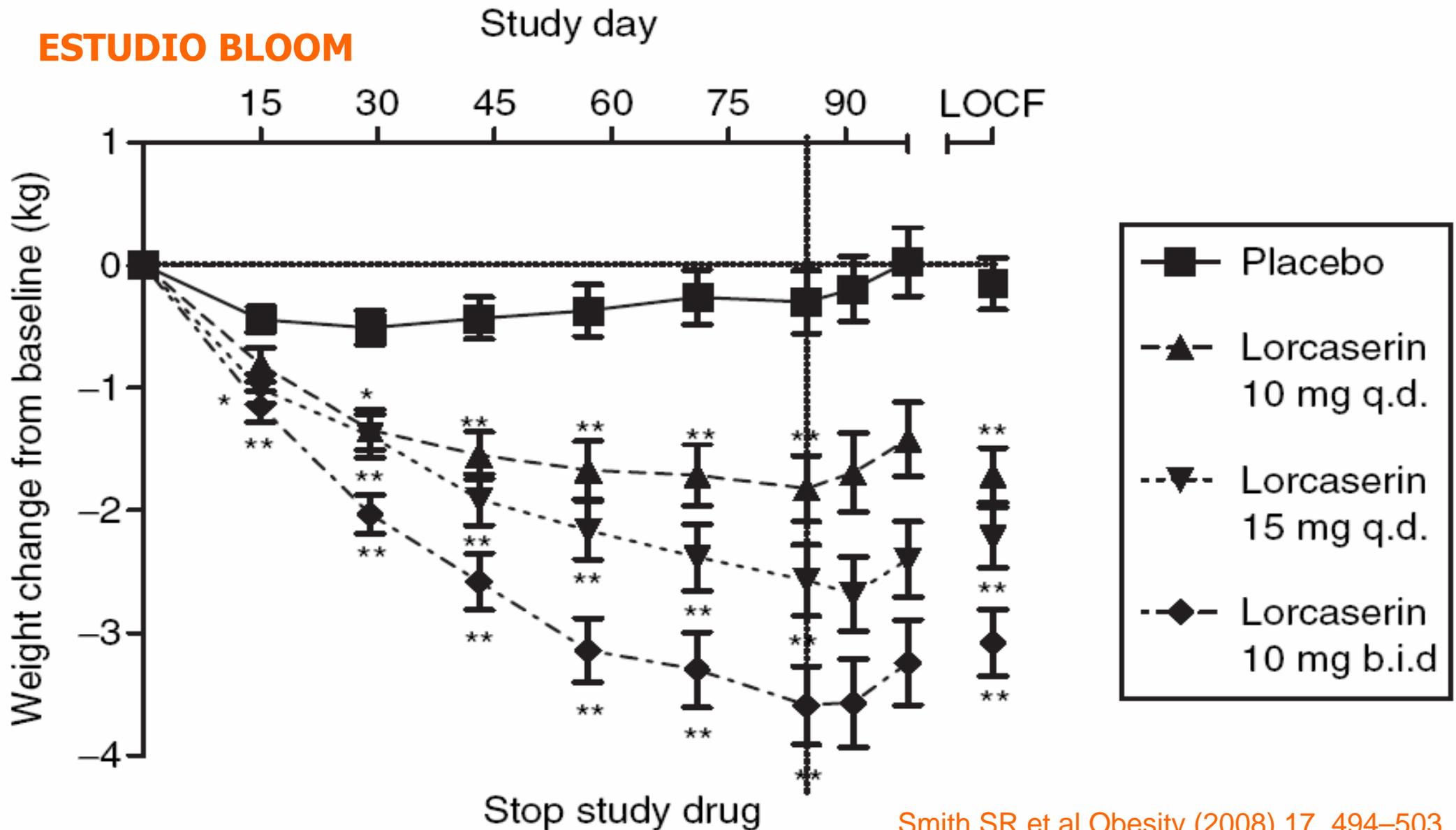
LORCASERIN: Ensayos clínicos

Clinical trial design* (duration)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Participants‡
<i>Lorcaserin</i>			
BLOOM ¹⁵ (original study 52 weeks; extension 52 weeks; total 104 weeks)	Original study: BMI 30–45 kg/m ² or 27–45 kg/m ² and weight- related comorbidity Extension: patients who completed the original study	T2DM, uncontrolled hypertension, valvulopathy, mental illness	Original study: age 44±11 years, 84% female, 67% white, initial weight 100±15 kg, initial BMI 36±4 kg/m ² Extension: Initial weight 100±15 kg, initial BMI 36±5 kg/m ²
BLOSSOM ¹⁶ (52 weeks)	BMI 30–45 kg/m ² or 27–30 kg/m ² and metabolic syndrome	T2DM, uncontrolled hypertension or dyslipidaemia	Age 44±12 years, 80% female, 67% white, initial weight 100±16 kg, initial BMI 36±4 kg/m ²
BLOOM-DM ¹⁷ (52 weeks)	Patients with T2DM receiving metformin and/or a sulphonylurea	Insulin therapy	Age 53±8 years, 54% female, 60% white, initial weight 104±18 kg, initial BMI 36±5 kg/m ²

LORCASERIN:

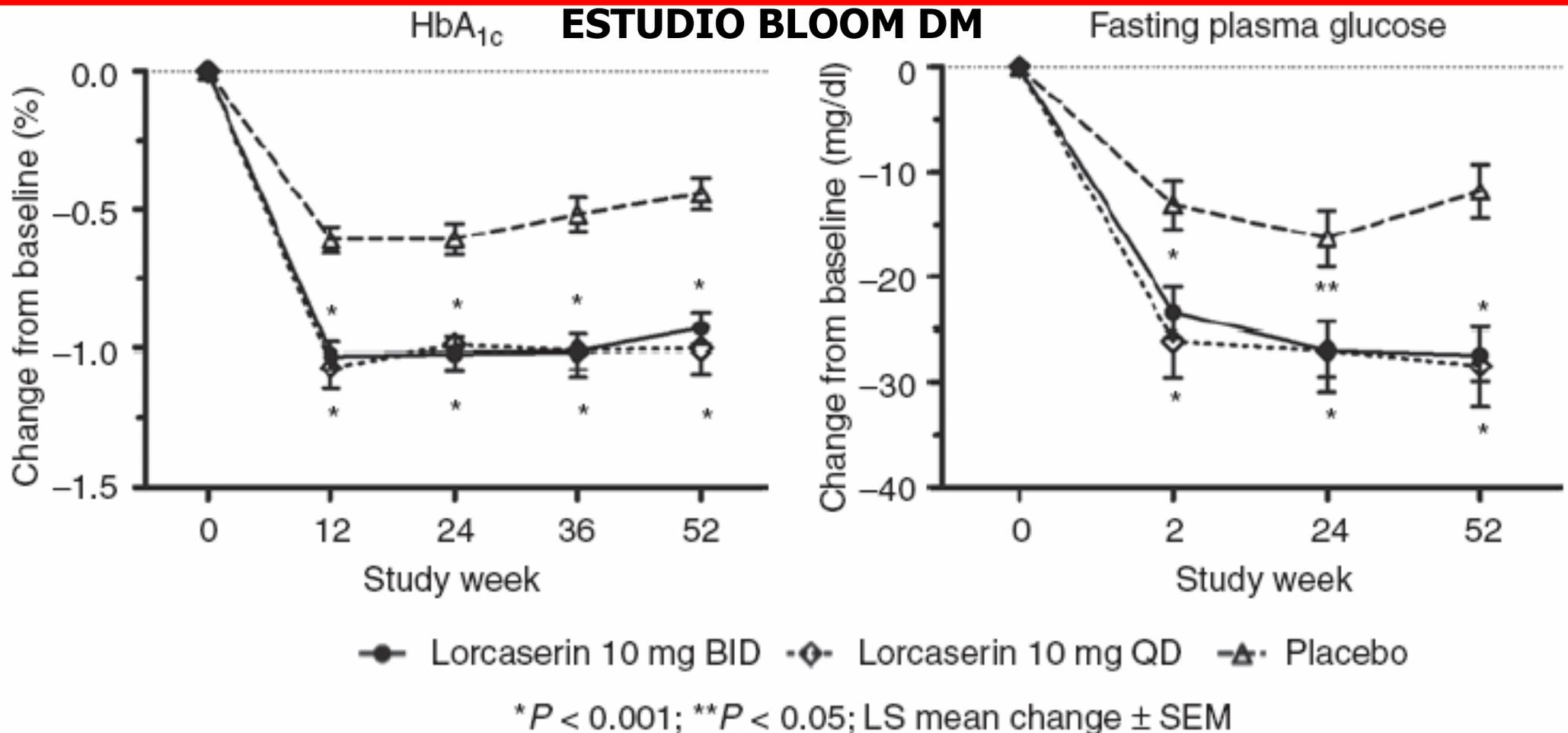
Síntesis de resultados de ensayo clínico.

Mean change in weight from baseline. LOCF, last observation carried forward.



LORCASERIN: efectos anti-diabéticos

Change in glycemic parameters by study week. Values are mean \pm SEM; modified intent to treat with last observation carried forward analysis. Lorcaserin 10 mg BID, closed circles with solid line.



Adverse events occurring in $\geq 5\%$ of patients and Lorcaserin BID > placebo

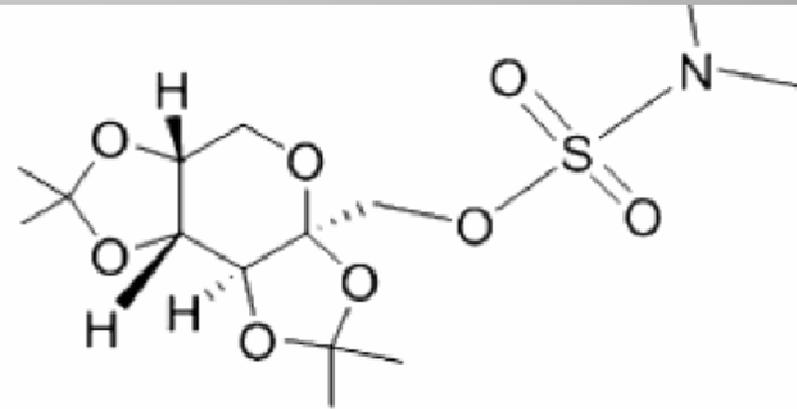
<i>n</i> (% of patients)	Safety population		
	Lorcaserin 10 mg BID, <i>N</i> = 256	Lorcaserin 10 mg QD, <i>N</i> = 95	Placebo, <i>N</i> = 252
Headache	37 (14.5)	16 (16.8)	18 (7.1)
Back pain	30 (11.7)	8 (8.4)	20 (7.9)
Nasopharyngitis	29 (11.3)	22 (23.2)	25 (9.9)
Nausea	24 (9.4)	8 (8.4)	20 (7.9)
Urinary tract infection	23 (9.0)	9 (9.5)	15 (6.0)
Cough	21 (8.2)	5 (5.3)	11 (4.4)
Symptomatic hypoglycemia	19 (7.4)	10 (10.5)	16 (6.3)
Fatigue	19 (7.4)	5 (5.3)	10 (4.0)
Gastroenteritis, viral	18 (7.0)	5 (5.3)	11 (4.4)
Dizziness	18 (7.0)	11 (11.6)	16 (6.3)
Influenza	15 (5.9)	8 (8.4)	13 (5.2)
Procedural pain	13 (5.1)	0	5 (2.0)
Hypertension	13 (5.1)	6 (6.3)	8 (3.2)
Gastroenteritis	8 (3.1)	5 (5.3)	5 (2.0)
Depression	6 (2.3)	5 (5.3)	5 (2.0)

BD, twice daily; QD, once daily.

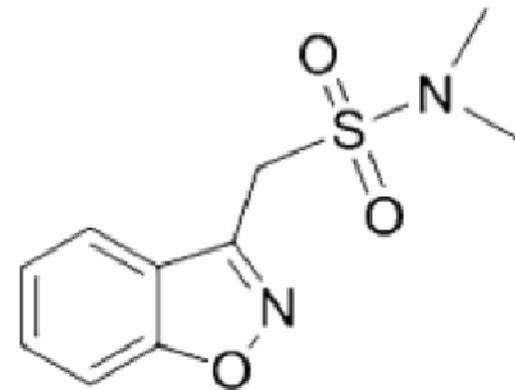
TOPIRAMATO-FENTERMINA

DE LA COMBINACIÓN QUÍMICA A SU IMPACTO COMO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Estructuras de topiramato y zonisamida, desarrollados originalmente como compuestos anti-epilépticos. Actualmente se están desarrollando la combinación de ambas.



topiramate



zonisamide

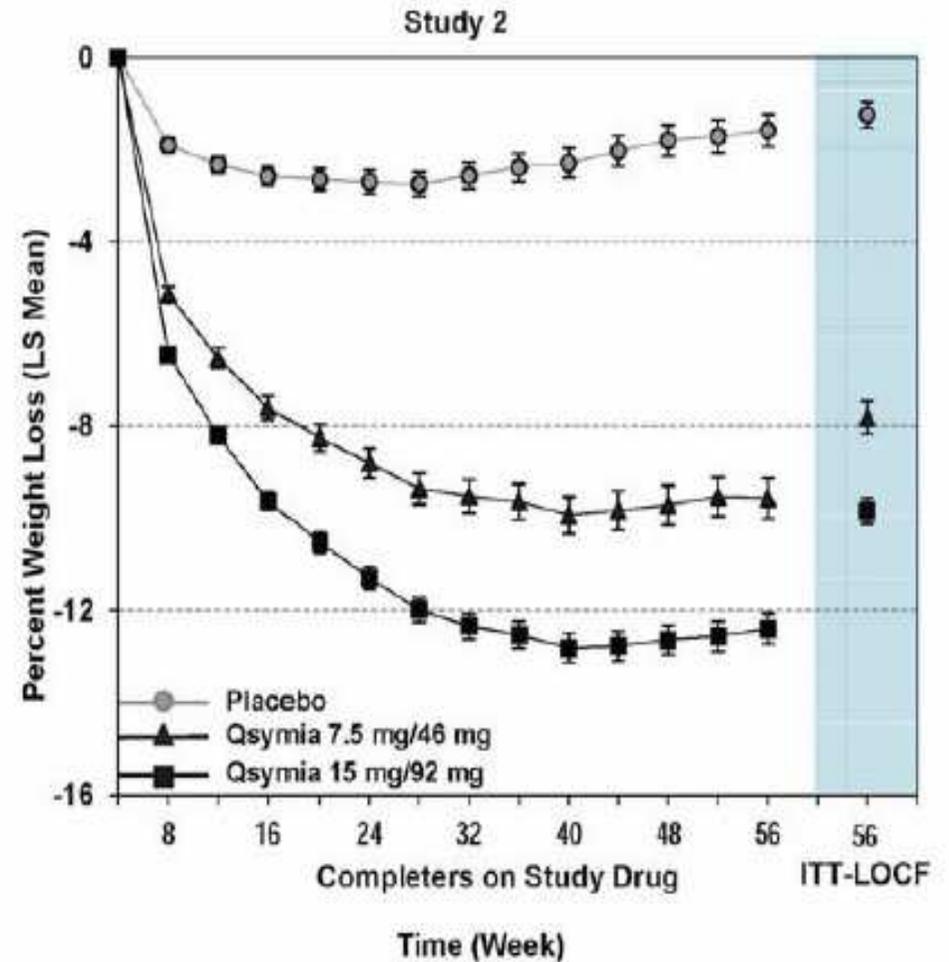
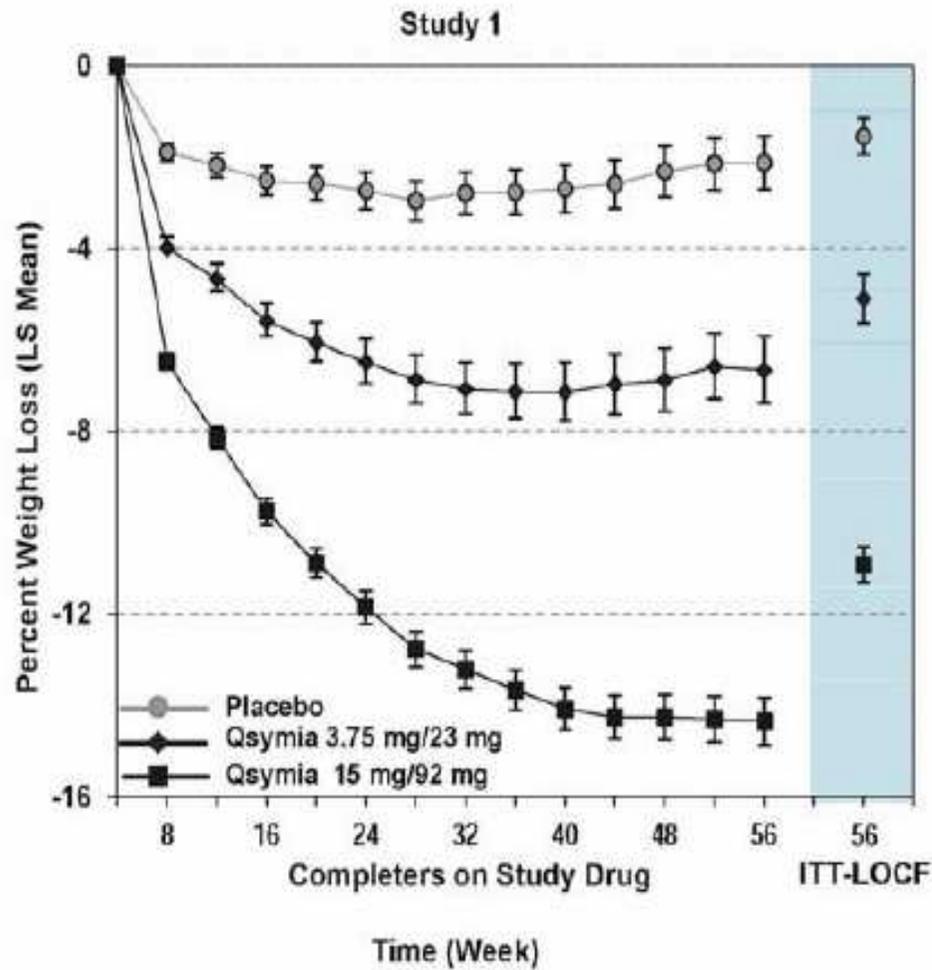
Terapia contra la obesidad:

Características de ensayos clínicos: fase III

Clinical trial design* (duration)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Participants‡
<i>Phentermine-topiramate CR</i>			
EQUATE ²⁹ Double-blind phase II/III RCT (24 weeks)	BMI 30–45 kg/m ²	T2DM	Age 45±11 years, 82% female, 80% white, initial weight 101±15 kg, initial BMI 36±6 kg/m ²
EQUIP ³⁰ (52 weeks)	BMI >35 kg/m ² (and controlled dyslipidaemia in patients with hypertension)	Impaired fasting glycaemia or T2DM, uncontrolled hypertension or dyslipidaemia	Age 42±10 years, 82% female, 79% white, initial weight 116±21 kg, initial BMI 42±6 kg/m ²
CONQUER ³¹ (56 weeks)	BMI 27–45 kg/m ² and metabolic syndrome or T2DM	Insulin therapy	Age 51±10 years, 70% female, 86% white, initial weight 103±18 kg, initial BMI 36±5 kg/m ²

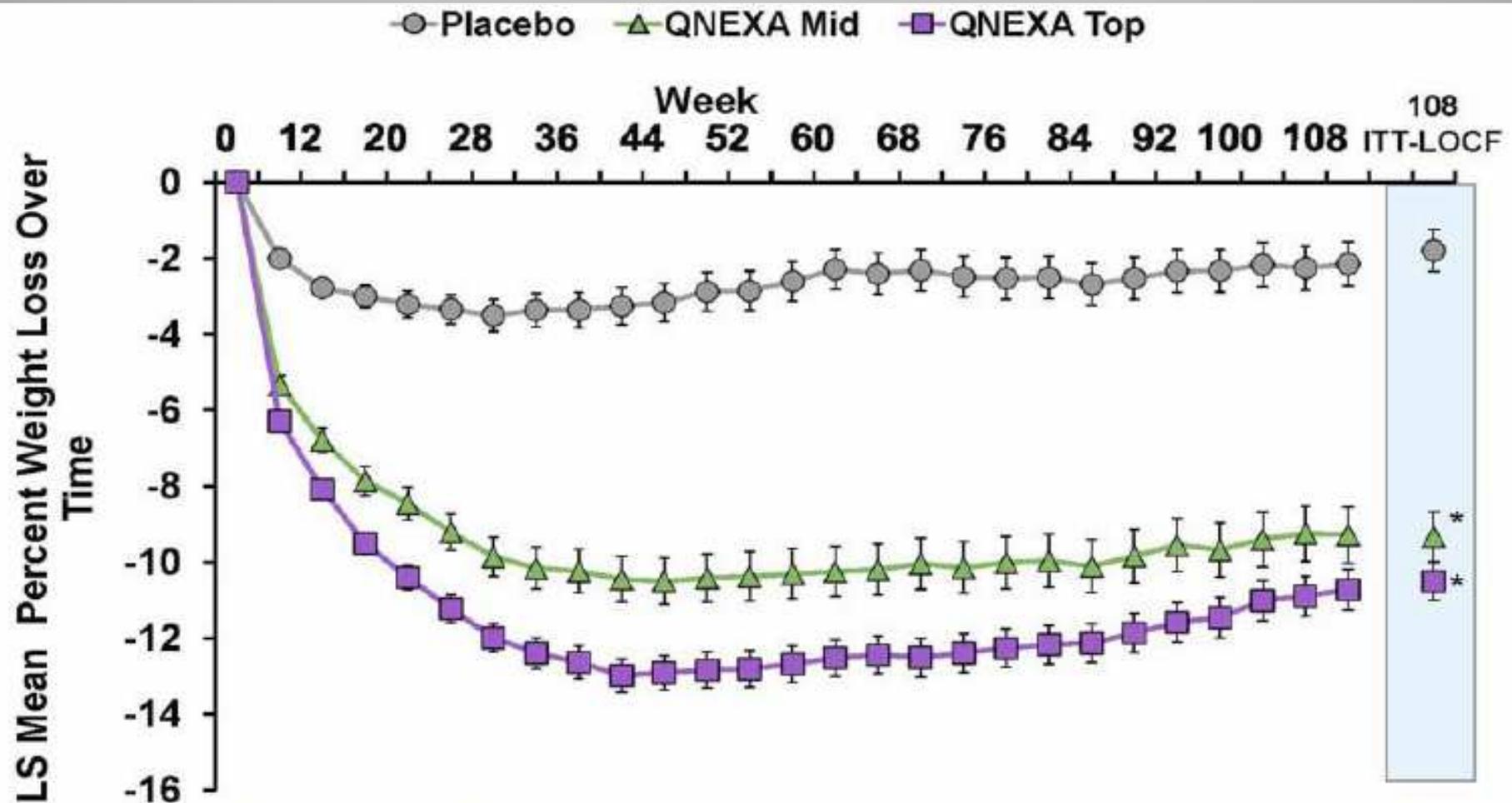
*All trials were double-blind phase III RCTs unless otherwise stated. ‡All values are mean ±1 SD. Abbreviations: BP, blood pressure; CR, controlled release; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; SR, sustained release; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

TOPIRAMATO-FENTERMINA PERCENT WEIGHT CHANGE STUDY 1 AND 2



$p < 0.0001$ for all three Qsymia doses vs placebo, and 15 mg/92 mg vs 7.5 mg/46 mg or 3.75 mg/23 mg at all time points for both completers and ITT-LOCF

Topiramate-Phentermine Percent weight loss from baseline over time-study OB 305 completer population and ITT-LOCF

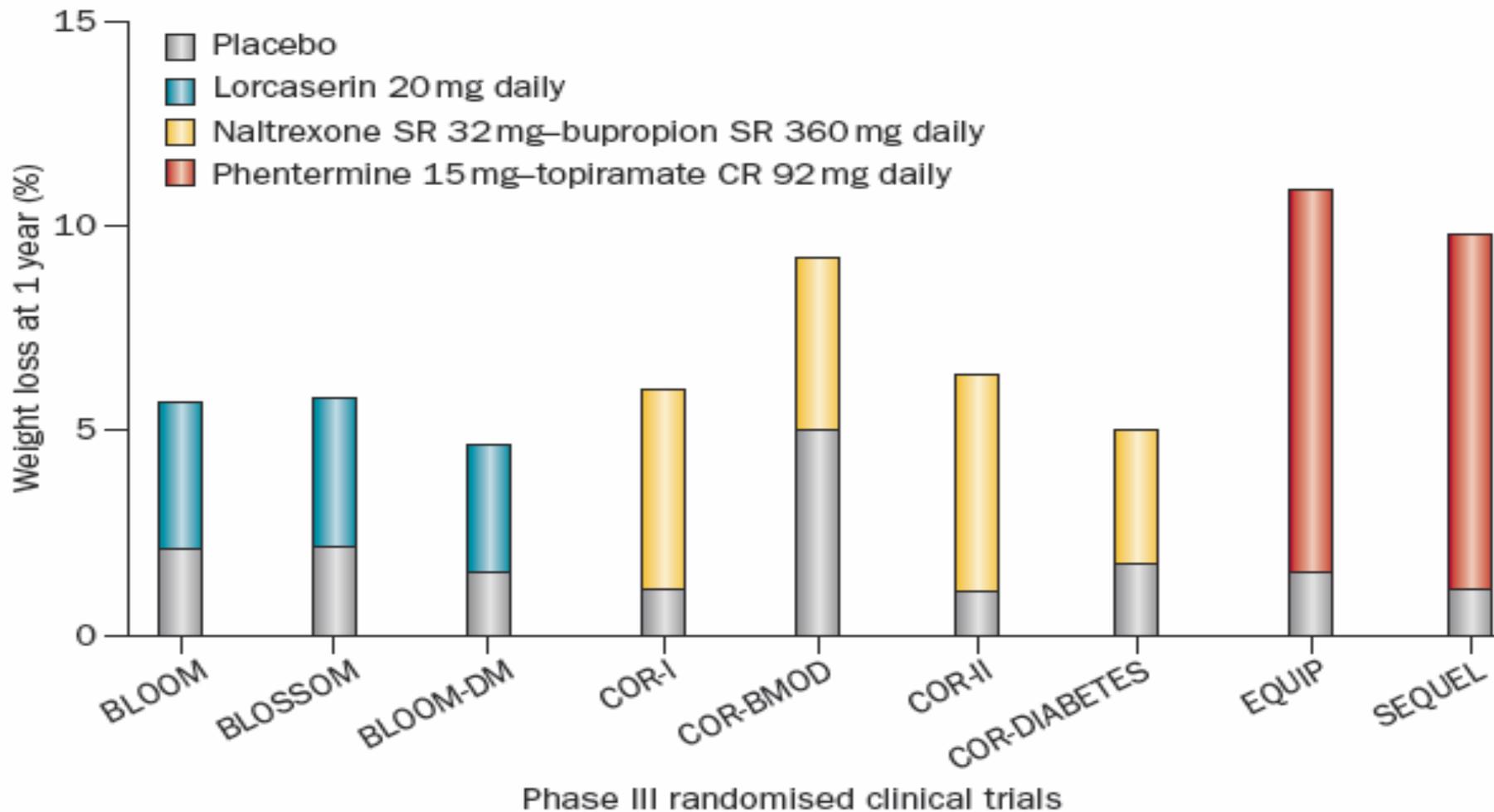


* $p < 0.001$ versus placebo; Week 0 = date the last measurement obtained on or before the first dose date of double-blind study drug in Study OB-303.

Completer Population = all observed data for subjects still on drug at the reported time point; ITT-LOCF = intent-to-treat-last observation carried forward; QNEXA = fixed-dose combination of phentermine and topiramate.

QNEXA Mid 7.5 mg/46 mg; QNEXA Top 15 mg /92mg.

Pérdida de peso absoluto y corregida por placebo, después de 1 año de tratamiento con lorcaserin, naltrexona SR-bupropion SR o phentermine-topiramato CR en ensayos clínicos fase III.



Fármacos anti-obesidad en fase avanzada de desarrollo (2012)

Fármaco	Mecanismo/s de acción	Situación actual: U.S.	UE
Bupropión/Naltrexone Contrave Orexigen Labs. Therapeutics Inc.	Inhibición de la: Recaptación DA/NE + Antagonista Receptor μ-opioide	Evaluación pre-registro (Dudas: Riesgo CV elevado a largo plazo) Nuevos ensayos clínicos en desarrollo	?
Liraglutide Novo-Nordisk	Análogo GLP-1	Ensayo clínico Fase 3	?
Cetilistat Lab. Norgine BU	Inhibidor de Lipasa pancreatica	Ensayo clínico Fase 3	?

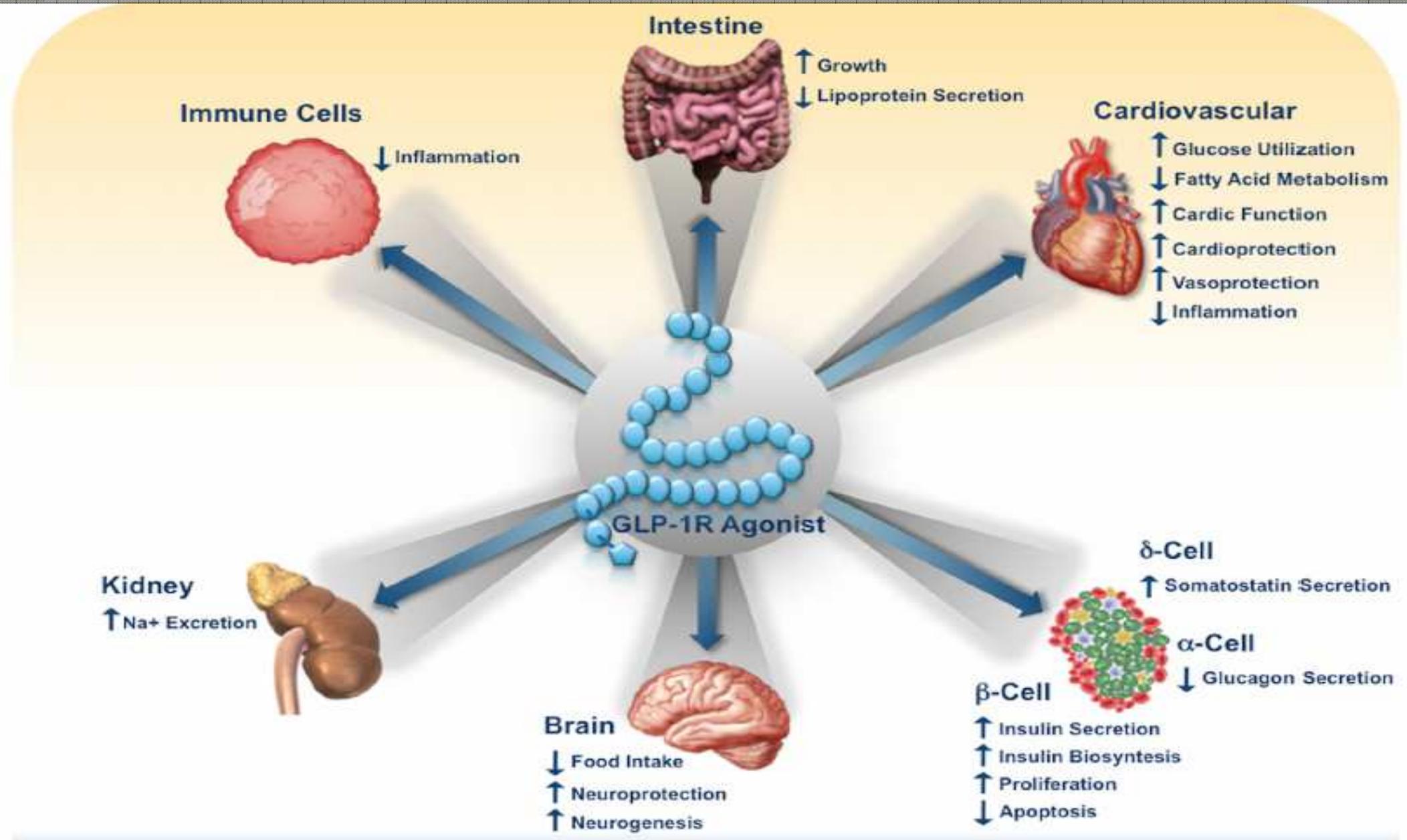
INCRETINAS COMO POSIBLES FARMACOS ANTI OBESIDAD

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1:

- A) EXENATIDA***
- B) LIRAGLUTIDE***

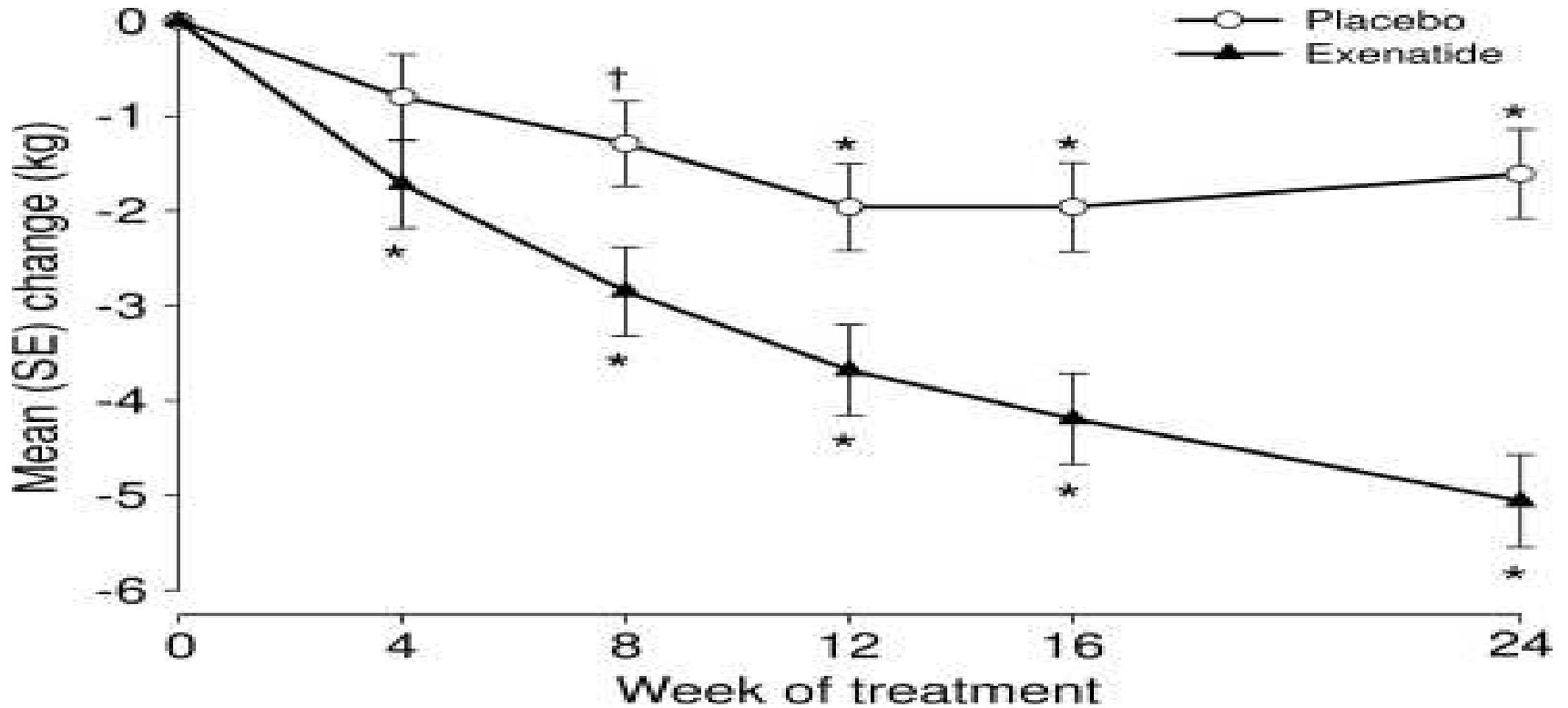
* Disponibles en España

Direct Pharmacological Actions of GLP-1R Agonists



GLP-1R agonists act directly via the GLP-1R on pancreatic islets, heart, intestine, subpopulations of immune cells, kidney, and brain

A Pilot Study of Effects of Exenatide on Body Weight in Non-Diabetic, Obese Patients



Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study

John B Buse, Michael Nauck, Thomas Forst, Wayne H-H Sheu, Sylvia K Shenouda, Cory R Heilmann, Byron J Hoogwerf, Aijun Gao, Marilyn K Boardman, Mark Fineman, Lisa Porter, Guntram Schernthaner

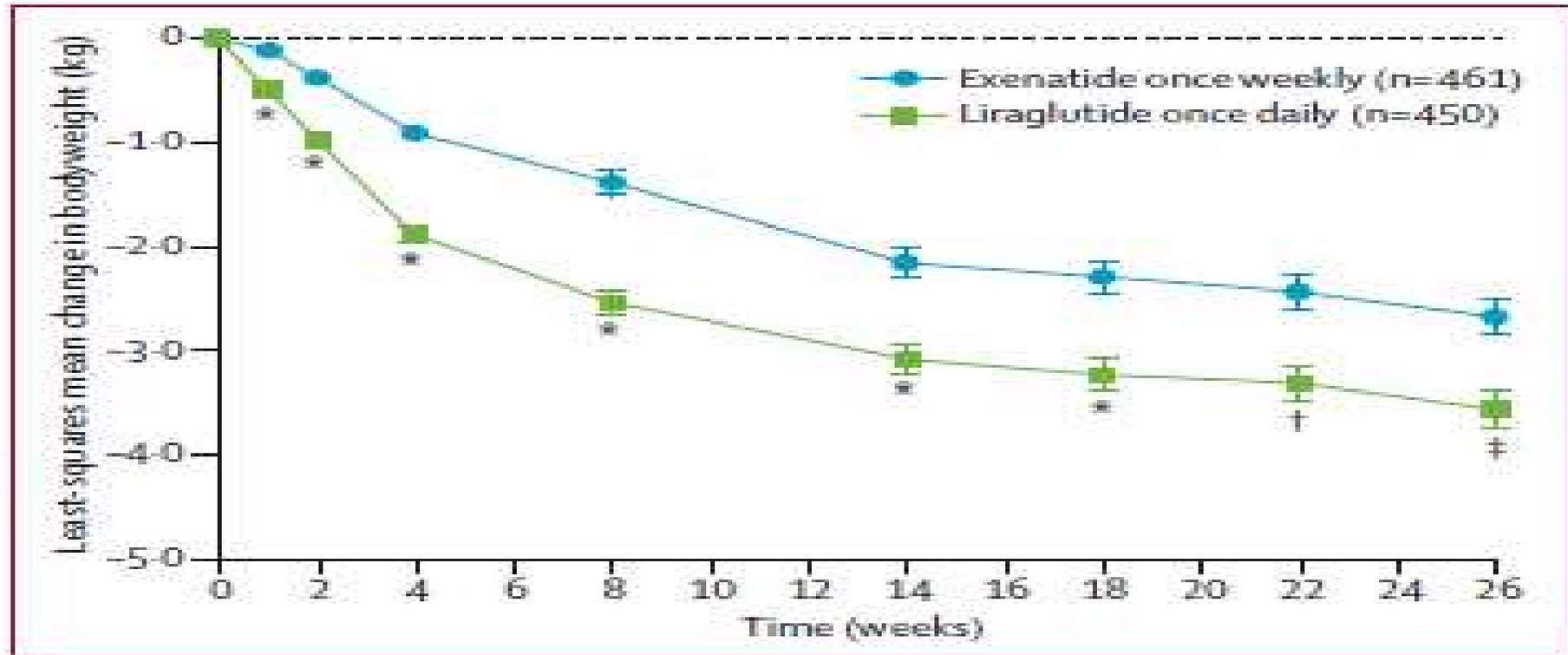


Figure 3: Change in bodyweight from baseline to week 26

p values for treatment differences are presented for weeks 1, 2, 4, 8, 14, 18, 22, and 26. 95% CIs for treatment differences were: week 1 (0.24–0.50), week 2 (0.44–0.76), week 4 (0.77–1.20), week 8 (0.88–1.47), week 14 (0.54–1.31), week 18 (0.52–1.39), week 22 (0.42–1.36), and week 26 (0.39–1.40). *p<0.0001. †p=0.0002. ‡p=0.0005.

Incretinas y descenso de peso

DROGA	MECANISMO	VÍA	BAJA DE PESO	EFFECTOS ADVERSOS
Liraglutide	Agonista receptor GLP-1	Subcutánea (Sc) diaria	6 kg, >35% bajo más de 10%	Nausea (37-47%) y vómitos (12-14%) frecuentes Hipoglicemia moderada
Exenatide-LAR	Agonista receptor GLP-1	Sc, Semanal y mensual		Hipoglicemia moderada, nausea y vómito, monitorizar función renal
Vildagliptin	Inhibidor DPP-4	oral	neutro	
Sitagliptin	Inhibidor DPP-4	oral	neutro	

I-Fármacos en desarrollo

DROGAS EN DESARROLLO	COMPAÑÍA	ETAPA	MECANISMO	COMENTARIO
TM30339	7TM Pharma	Fase I/II	Agonista Y4R en DVC, Y2R en AN	Resultado no publicado
Obineptide	7TM Pharma	Fase II	Agonista Y4R en DVC, Y2R en AN	Resultado no publicado
PYY (3-36)	Merck	Fase II	Agonista Y4R en DVC, Y2R en AN	No alcanzó baja peso esperada
MK-0557	Merck	Fase II	Antagonista R Y 5, bloqueador NPY	Baja peso no significativa
Velneperit	Shionogi USA	Fase II	Antagonista R Y 5, bloqueador NPY	Baja peso, sinusitis, cefalea, nasofaringitis
Histalean	OBEcure Ltd.	Fase II	Agonista receptor H1, antagonista H3	Cefalea y nausea
SCH-497079	Schering-Plough	Fase II	Antagonista receptor Histamina	no publicados
Metreleptin	Amylin/Takeda	Fase III	Agonista receptor leptina	Efectos adversos sitio inyección Detenido marzo 2011
BMS-830216	Bristol-Myers Squibb	Fase I/II	Antagonista receptor MCH	2011 terminan fase II
ALB-127158	AMRI	Fase I	Antagonista MCH 1	2011 terminan fase I

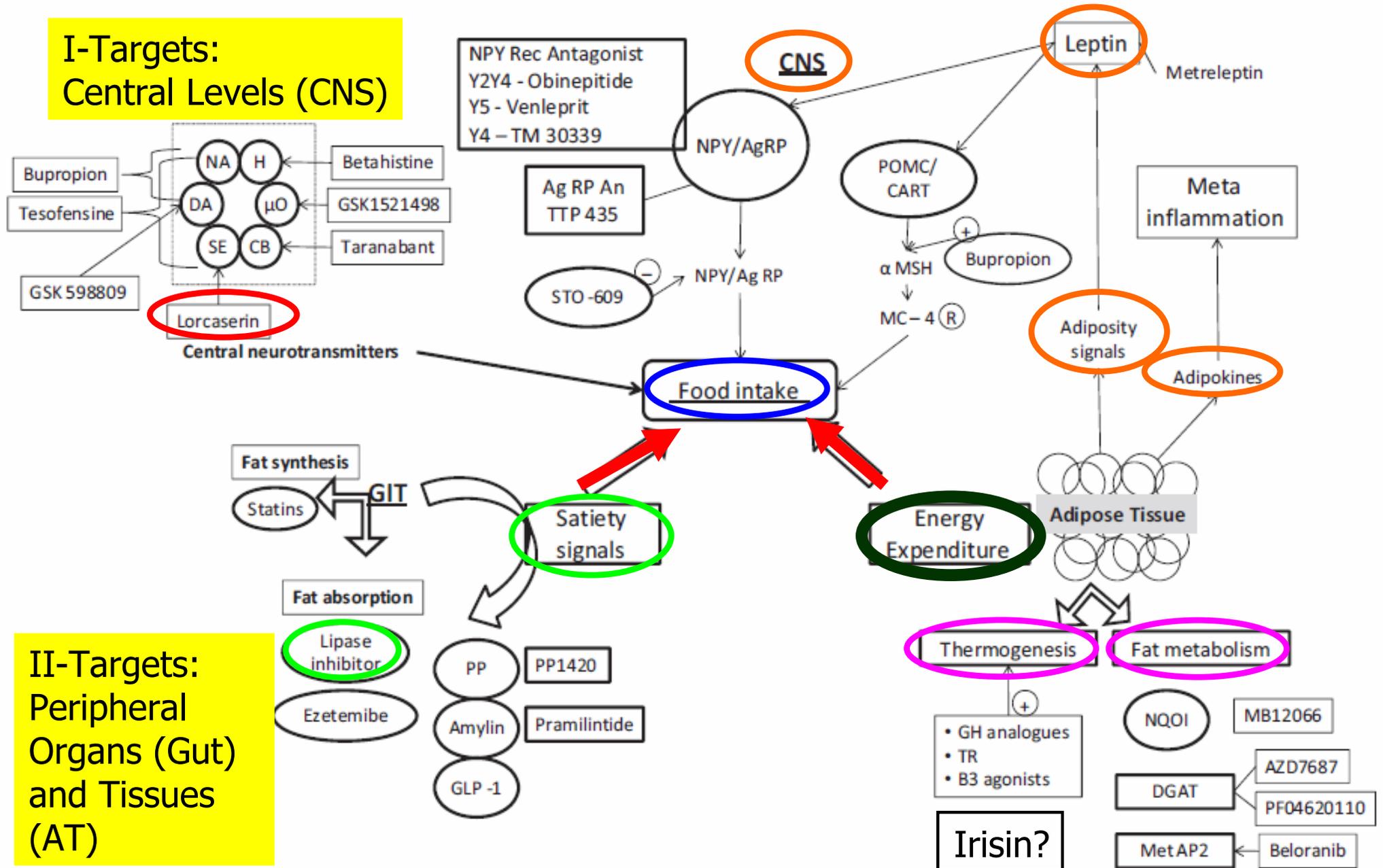
II-Fármacos en desarrollo

DROGAS EN DESARROLLO	COMPAÑÍA	ETAPA	MECANISMO	COMENTARIO
TTP-435	Trans-tech pharma	Fase II	Inhibidor AgRP, aumenta MC3/4R	
RM-493	Rhythm	preclínica	Agonista MC3/4R, imita efecto α -MSH	
Spiegelmer®	Pfizer	preclínica	Inhibidor de la Ghrelina	No altera ingesta en ratas
GI 181771X	GlaxoSmithKine	terminado	Agonista CCK-A	Ensayos fallaron
Sitagliptin	Merck	Aprobado DM	Inhibidor DDP-IV, aumenta GLP-1	Riesgo pancreatitis
Vildagliptin	Novartis	Aprobado DM	Inhibidor DDP-IV, aumenta GLP-1	Lesiones piel y renales
Pramlintide	Amylin	Aprobado DM	Análogo Amylina	hipoglicemia Detenido marzo 2011
Exenatide	Amylin/Eli Lilly	Aprobado DM	Agonista GLP1 R	Riesgo pancreatitis y cáncer tiroideo
Liraglutide	Novo Nordisk	Fase I	Agonista GLP1 R	Carcinoma célula C
NN9924	Novo Nordisk	Fase I	Agonista GLP1 R	Variante de liraglutide
TKS 1225	Thiakis/Wyeth/Pfizer	Fase I	Agonista GLP1 R, imita Oxyntomodulina	Reduce peso, apetito y resistencia insulina

Fármacos anti-obesidad: las dianas terapéuticas

Schematic model of regulation of food intake and drugs targets

I-Targets: Central Levels (CNS)



II-Targets: Peripheral Organs (Gut) and Tissues (AT)

OBESIDAD: ESTRATEGIA TERAPEUTICAS

NO

FARMACOLOGICAS

“El/los cambios apropiados en el estilo de vida (nutrición saludable, actividad Física programada e individualizada) constituyen las bases fundamentales e ineludibles del manejo y tratamiento de toda persona con sobrepeso u obesidad”

II-CONCLUSIONES:

Estrategias farmacológicas anti-obesidad

PRINCIPIOS BASICOS

- 1- Disminuir la ingesta energética por el aumento de la saciedad, reducción del apetito del SNC. Reducir la absorción de energía en el tracto gastrointestinal o en los tejidos periféricos.**
- 2- Reducir la grasa corporal, A) estimulación del gasto de energía. B) inhibiendo el suministro de energía desde el tejido adiposo (TA).**
- 3- A) Modular la distribución de la grasa corporal.
B) Reducir la actividad inflamatoria del TA.**

CONCLUSIONES: FINALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS (I)

1-En 2013, una nueva molécula (**LORCASERIN**) así como una combinación prometedora, de ***fentermina-topiramato*** están ya aprobadas para su uso en la práctica clínica en U.S. *pero aún no en la Comunidad Económica Europea* (y por tanto en España).

2- La obesidad, complejo síndrome multifactorial, solo podrá ser tratada con varios fármacos dirigidos a múltiples dianas psicopatológicas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Prof. Manuel Serrano Ríos

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. María Teresa Martínez-Larrad

Dra. Cristina Fernández Pérez

Dra. Nuria Pescador Sánchez

Dr. Arturo Corbatón Anchuelo

Dr. José María Ibarra Rueda

Milagros Pérez Barba, Técnico de Laboratorio

Ángeles Asensio Prianes, Enfermera

María Del Mar González Romero, Secretaria

Centro de Desordenes Metabólicos- CIBERDEM

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA



Hospital Clínico San Carlos



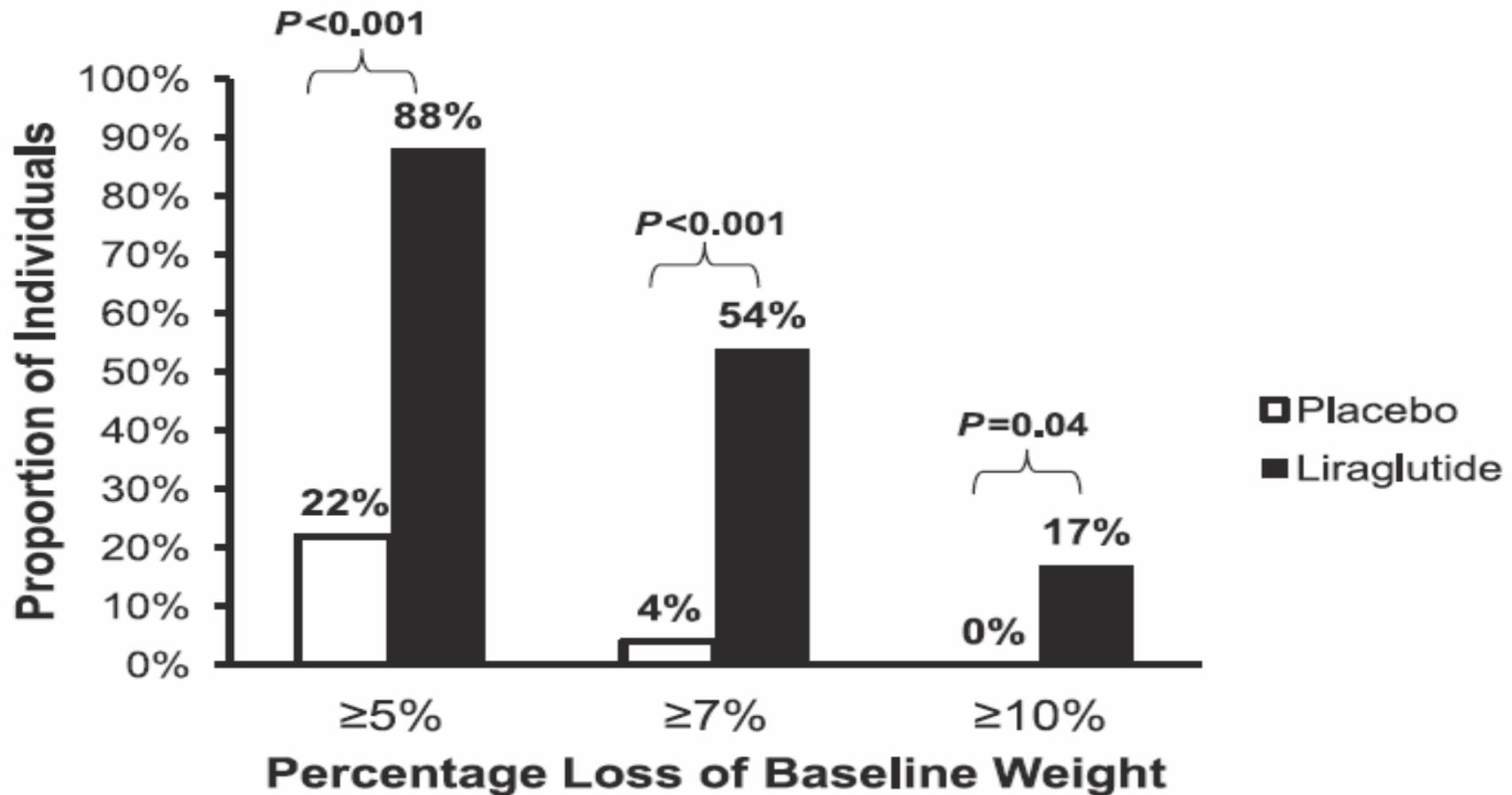
Madrid



GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Proportion of individuals who lost at least 5, 7, and 10% of baseline weight. Liraglutide treatment was associated with greater degree of weight loss compared with placebo.



IMC 25-26.9 o IMC \geq 27-30
y sin complicaciones

IMC \geq 27 más complicaciones
IMC \geq 30 y sin complicaciones

IMC \geq 27-30

IMC \geq 30-35

IMC \geq 35-40

IMC \geq 40

Cambios de estilos de vida, dieta y actividad física, abandono de hábitos nocivos:
alcohol, tabaco

INTENSIFICACION

Fármacos anti-obesidad : Orlistat, Lorcaserin,
phentermine/topiramide ER. Otros futuros?

INTENSIFICACION

Quirúrgico: LAPB, manga
gástrica,
bypass gástrico

Bray G et al. Postgraduate Medicine,
2013 DOI: 0.3810/PGM.2013.09.2692

Reevaluar la pérdida de peso y las complicaciones: si los objetivos no se cumplen, intensificar el cambio de estilo de vida y / o modalidad de tratamiento médico