

Utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de la diabetes *mellitus* y la obesidad

Usefulness of Tirzepatide for the Treatment of Diabetes Mellitus and Obesity

José Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2 son enfermedades frecuentes que afectan la salud y la calidad de vida. Conocer la tirzepatida como un nuevo fármaco que se indica para el tratamiento de ambas dolencias y este puede mejorar la salud de los afectados.

Objetivo: Describir la utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de la diabetes *mellitus* y la obesidad.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica y se utilizaron como palabras clave: tirzepatida; agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; obesidad; diabetes *mellitus* tipo 2; diabesidad. Para la búsqueda de información se emplearon las bases de datos Google Académico, SciELO y PubMed. Se incluyeron estudios de revisión, investigación y páginas *Web*, que tenían menos de 5 años de publicación en idioma español, portugués o inglés. Cumplieron con los criterios de selección 41 artículos que abordaran la relación de la tirzepatida con la diabetes *mellitus* y la obesidad.

Conclusiones: La tirzepatida es útil para el tratamiento de los pacientes con obesidad y diabetes *mellitus*, puede proporcionar una alternativa segura y eficaz. Esto se debe a que los mecanismos multifacéticos actúan y facilitan la pérdida de peso, mejora el control glucémico y lipídico, así como la grasa visceral, y a su vez contribuye a la disminución del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: tirzepatida; agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; obesidad; diabetes *mellitus* tipo 2; diabesidad.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and type 2 diabetes mellitus are common diseases that affect health and quality of life. To learn about tirzepatide as a new drug that is indicated for the treatment of both conditions and that can improve the health of those affected.

Objective: To describe the usefulness of tirzepatide for the treatment of diabetes mellitus and obesity.

Methods: A bibliographic review was carried out and the following keywords were used: tirzepatide; glucagon-like peptide type 1 receptor agonist; obesity; type 2 diabetes mellitus; diabesity. Google Scholar, SciELO and PubMed databases were used to search for information. Review studies, research studies and Web pages that were published less than 5 years ago in Spanish, Portuguese or English were included. Forty-one articles that addressed the relationship among tirzepatide and diabetes mellitus and obesity met the selection criteria.

Conclusions: Tirzepatide is useful for the treatment of patients with obesity and diabetes mellitus, and may provide a safe and effective alternative. This is because multifaceted mechanisms act and facilitate weight loss, improve glycemic and lipid control, as well as visceral fat, and in turn contribute to the reduction of cardiovascular risk.

Keywords: tirzepatide; glucagon-like peptide type 1 receptor agonist; obesity; type 2 diabetes mellitus; diabesity.

Recibido: 09/07/2024

Aceptado: 11/07/2024

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad metabólica crónica, que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, su evolución se caracteriza por la aparición de graves daños en diferentes órganos, por lo que constituye una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores, que se relacionan de forma directamente proporcional con el inadecuado control de la enfermedad.⁽¹⁾

La DM tipo 2 (DM2) constituye la forma de presentación más frecuente de este padecimiento ($\approx 90\%$), y se muestra mayormente en adultos, y su etiopatogenia se

relaciona con diversos factores, uno de ellos, es el aumento de la prevalencia del sobrepeso (Sp) y la obesidad (Ob).⁽²⁾

En la actualidad, la DM tiene una sustancial prevalencia (537 millones [10,5 %] de la población adulta), casi la mitad de las personas que la padecen desconocen de su presencia. Asimismo, se pronostica que para el 2030 y el 2045, esta cifra aumentará a 643 millones y 783 millones respectivamente, lo que supone un importante aumento.⁽²⁾

La obesidad es una enfermedad crónica compleja, que se define como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.⁽³⁾ Una de sus características consiste en el aumento del riesgo de sufrir varias dolencias entre las cuales se describe la DM2, las dislipidemias (DLP), la hipertensión arterial (HTA) y en general, contribuye a la aparición de problemas cardiovasculares y/o cerebrovasculares.^(4,5,6)

Otras de las consecuencias de padecer obesidad, se describen como la aparición de trastornos de la salud ósea y de la reproducción, además de acrecentar el riesgo de sufrir determinados tipos de cáncer, entre otros posibles padecimientos, ya que influyen de formas graves y afectan la salud y la calidad de vida, por tanto constituye un problema que va mucho más allá de lo estético.^(4,5,6)

La prevalencia de la obesidad en el mundo resulta impresionante. En el año 2022, un total de 2500 millones de individuos adultos de 18 o más años (43 % de hombres y un 44 % de mujeres) vivían con sobrepeso y de estos, 890 millones tenían obesidad. Una de cada ocho personas en el mundo padecía de esta dolencia y la alarma es mayor al verificar que desde 1990 a la fecha, el crecimiento evolutivo de la obesidad es manifiesto, al duplicar su cantidad en los adultos y cuatriuplicar su número entre los adolescentes de todo el mundo.⁽⁷⁾

Todos los países se ven afectados por la obesidad, y en algunos de estos han existido ingresos más bajos, pero en los últimos años de forma paradójica muestran los mayores incrementos. Por lo cual, ningún país podrá cumplir el objetivo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de “no aumentar los niveles de 2010 para 2025” y se enuncia que la única forma de lograr dicho objetivo, es a través de la prevención.⁽⁷⁾

Prevenir y tratar la obesidad requiere de una fuerte inversión financiera, no obstante, el costo de no prevenirla y no tratarla será mucho mayor, pues el precio para la economía mundial será mayor a 4 billones de dólares de ingresos potenciales en el año 2035 (casi el 3 % del producto interno bruto mundial). Si se logra reducir las tasas de obesidad, disminuye, además la aparición de sus comorbilidades, lo cual influiría en los costos.^(6,7)

Surge el concepto de diabesidad, el cual hace referencia a la presencia simultánea de Ob y DM2 en un mismo individuo, lo cual repercute en el aspecto físico, psicológico, económico y social del paciente. Además, influye de manera importante y negativa en los sistemas de salud, pues este requiere de un abordaje holístico e integral para lograr la prevención y el cuidado de las complicaciones del fenómeno.⁽⁸⁾

En este sentido, las hormonas incretinas (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa [GIP] y péptido similar al glucagón-1 [GLP-1]) desempeñan una función en la fisiopatología de la DM2. Entre sus derivados, los fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), demuestran éxito terapéutico y exhiben un gran potencial en la obtención de mejorías con los resultados glucémicos, cardiorrenales y la disminución del peso corporal.^(9,10,11,12)

Por tanto, surge el zepbound, un coagonista que estimula a los receptores GIP y GLP-1 y cuyo ingrediente activo es la tirzepatida, el cual se comercializa con el nombre de mounjaro.^(13,14)

El empleo de tirzepatida fue aprobado para su uso en humanos, junto con dietas y ejercicios para optimizar el control de la glucemia en adultos con DM2,⁽¹³⁾ y recientemente fue admitida por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés), para el control crónico del peso en adultos con Ob o con Sp con al menos una afección relacionada con el peso.⁽¹³⁾

Lo anteriormente, coincide con el criterio de otras prestigiosas entidades reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) y el Comité de Medicamentos de uso humano (CHMP, por sus siglas en inglés).^(13,14,15)

La tirzepatida aún no se comercializa en Cuba, sin embargo, el conocimiento de este producto y sus efectos beneficiosos por parte de los especialistas del país, sin dudas contribuirán a su correcta prescripción. Esto resulta especialmente importante en el contexto de la cooperación médica internacional que Cuba desarrolla, permitiendo que un gran número de pacientes puedan beneficiarse.

Esta investigación tuvo el objetivo de describir la utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de la DM y la Ob.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica; en el cual se utilizaron las bases de datos: Google Académico, SciELO y PubMed. Las palabras claves usadas fueron

tirzepatida; agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; obesidad; diabetes *mellitus* tipo 2; diabesidad. Los operadores booleanos empleados fueron Y/AND, O/OR y NO/NOT, en diferentes combinaciones. Fueron incluidos trabajos de revisión, investigación y páginas *Web*, dentro de un período comprendido de 5 años de publicados, en idioma español e inglés y que hacían referencia al tema de estudio a través del título.

Se consideraron como criterios de elección, aquellos que examinaron la utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 y la obesidad, además fueron incluidos los artículos que cumplieron con los criterios de selección, según el autor. Se excluyeron las publicaciones que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió la consulta de 62 artículos, de los cuales 41 fueron referenciados.

Resultados

El “efecto incretina” se refiere a una mayor respuesta secretora de insulina por parte de las células beta (β) del páncreas después de la ingestión de glucosa oral en comparación a la que se produce con la administración de glucosa endovenosa, con un mismo estímulo glucémico. En las personas con DM2, parece existir una reducida capacidad del GIP para estimular la secreción de insulina, acorde con un deterioro general de la función de las células β o con defectos específicos en la vía de señalización de dicha hormona.⁽⁹⁾

Sin embargo, la potencia insulinotrópica del GLP-1 parece estar mucho menos afectada.⁽⁸⁾ Pese a esto, el GLP-1 exógeno puede estimular la secreción de insulina (de forma glucosa dependiente), disminuir la secreción de glucagón, el vaciamiento gástrico y aporta sensación de saciedad y facilita la pérdida de peso.^(9,16,17)

Los efectos de los arGLP-1, van más allá de su acción sobre el páncreas, pues existen receptores para GLP-1 en muchos tejidos, lo cual hacen efectos extra pancreáticos,⁽⁶⁾ por tanto, justifica sus acciones a otros niveles del organismo, entre ellos los descritos sobre la protección cardiorrenal.^(9,18)

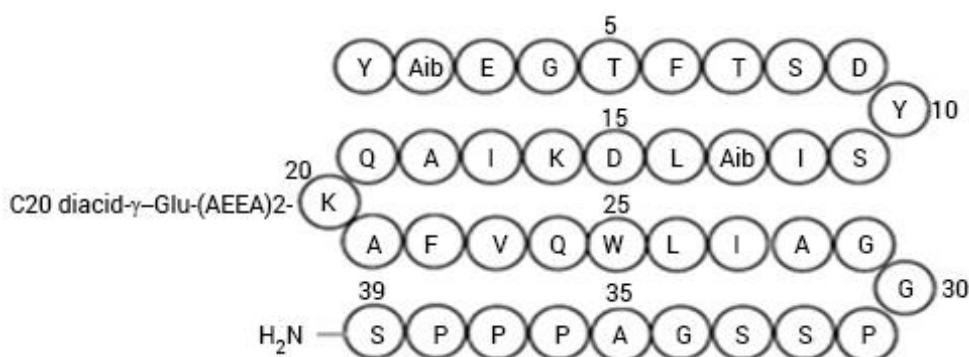
En las personas con DM2 con Sp u Ob, la pérdida de peso se traduce en la reducción de los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), colesterol total (Col T), triglicéridos (Tg), ácido úrico y de las transaminasas; además de mejorar la capacidad funcional del paciente y su calidad de vida.⁽⁷⁾ De ahí, la importancia del estudio y desarrollo de los medicamentos arGLP1.^(16,17,19)

Los fármacos arGLP1 selectivos (monoagonistas) en uso, como la exenatida (exenatida y exenatida LAR o semanal), liraglutida, lixisenatida, dulaglutida,

semaglutida y la efpeglenatida, cumplen con las expectativas de obtener disminución del peso corporal y mejorar el control glucémico.^(16,17,19) Como es recientemente, el nuevo producto de la tirzepatida.^(14,15)

La tirzepatida es el primer fármaco unimolecular que actúa como agonista dual de acción prolongada con acciones confirmadas sobre los receptores GLP-1 y GIP.^(13,14,15) Tiene gran afinidad para los receptores GIP y GLP-1 humanos y es altamente selectiva; de manera que, su actividad sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa, aunque sobre el receptor de GLP-1 es inferior (5 veces menos potente) a la de la hormona GLP-1 nativa.^(9,20) Ambos receptores están presentes en las células endocrinas, células inmunitarias (leucocitos), adipocitos, intestino y riñón, lo que garantiza sus efectos en varios órganos y sistemas,⁽²⁰⁾ así como los efectos adversos que pueden aparecer con su uso, similares a los que presentan otros productos pertenecientes a su grupo farmacológico (arGLP1).^(9,18)

La molécula de tirzepatida tiene un peso de 4,8 kilodaltons (kDa) y posee una vida media aproximada de 5 días. Está diseñada a partir de la secuencia GIP nativa y es un péptido modificado de 39 aminoácidos que incluye una fracción de diácido graso C 20 unida al residuo de lisina en esta posición.^(20,21) Aunque para poder garantizar, todavía más, su aplicación una vez por semana, se amida el extremo C del producto y se le agregan 2 residuos de aminoácidos no codificados en las posiciones 2 y 13, a través de la acilación, lo que permite su unión a la albúmina (fig. 1).⁽²⁰⁾



Leyenda: Siglas y abreviaturas: A = alanina; Aib = residuo de aminoácido no codificado; D = ácido aspártico; E = ácido glutámico; F = fenilalanina; G = glicina; I = isoleucina; K = lisina; L = leucina; P = prolina; Q = glutamina; S = serina; T = treonina; V = valina; W = triptófano; Y = tirosina.

Fig. 1- Estructura química de tirzepatida.⁽²⁰⁾

El empleo de la tirzepatida en personas con DM2 (con Ob o Sp), produce una disminución del peso y mejora el control glucémico a través de varios mecanismos, entre ellos:^(20,21)

- Sensibilidad y secreción de insulina: mejora la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo, incluida la sensibilidad las células β pancreáticas a la glucosa, por lo que amplía la primera y segunda fase de la secreción de insulina, de una forma dependiente de los niveles de glucemia existentes.
- Concentración de glucagón: reduce las concentraciones de glucagón, tanto en ayunas como en el período posprandial, también de manera dependiente de los niveles de glucemia.
- Vaciado gástrico: retrasa el vaciado gástrico, lo que puede contribuir a reducir la ingesta de alimentos, lo cual favorece la pérdida de peso corporal. Además, ralentizar la absorción de glucosa después de las comidas, lo cual puede tener un efecto favorable sobre la glucemia posprandial, aunque este disminuye con el tiempo.
- Peso corporal: contribuye a la reducción del peso corporal en pacientes con DM2, lo cual puede ayudar a mejorar la sensibilidad a la insulina. En este caso, se debe destacar que la reducción del peso depende sobre todo de la disminución de la masa grasa, lo que resulta ideal.

La tirzepatida es el único tratamiento aprobado, que activa al mismo tiempo dos receptores de hormonas incretinas, en este caso GIP y GLP-1 (coagonista), que se utiliza para abordar una causa subyacente del exceso peso. Por lo cual, este fármaco se puede indicar en ciertas situaciones de índole clínico (fig. 2).^(13,14,15,22)



Fig. 2- Situaciones de índole clínico que puede ser indicada la tirzepatida^(13,14,15,22)

Algunas investigaciones apoyan el empleo de la tirzepatida en las situaciones de índole clínico referidas con anterioridad.

Coskun y otros⁽²⁰⁾ realizaron un ensayo clínico (Ec) de fase 1, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, con un total de 142 sujetos, los que

recibieron al menos 1 dosis de tirzepatida, dulaglutida o placebo. Según los resultados, se demostró que tirzepatida tiene el potencial de ofrecer una mejora clínicamente significativa en el control glucémico y el peso corporal.

Algo similar sucede con lo que observaron Frías y otros,⁽²¹⁾ en un Ec fase 2, doble ciego y aleatorizado, con 318 pacientes con DM2, el cual examinaron la eficacia y la seguridad de la tirzepatida en comparación con placebo o con dulaglutida en pacientes con DM2 mal controlada, durante 26 semanas. El análisis de los resultados mostró una eficacia significativamente superior en lo que respecta al control de la glucosa y a la pérdida de peso, al comparar la tirzepatida con la dulaglutida, con un perfil de seguridad y tolerabilidad propias de los arGLP1.

La eficacia de la tirzepatida también fue evaluada en cinco Ec pivotales fase 3 aleatorizados y controlados (SURPASS del 1 al 5) y en dos estudios en una población japonesa (GPGO y GPGP), que se consideran de soporte. Los Ec 1 y 5 fueron controlados con placebo y el 2 al 4, fueron investigaciones que utilizaron un comparador activo.^(22,23,24,25)

En los Ec SURPASS (del 1 al 5), participaron 6 263 pacientes, con DM2 (4 199 tratados con la tirzepatida) y evaluaron el control glucémico como objetivo principal, y como secundario el peso corporal, la glucosa sérica (en ayunas) y la proporción de pacientes que alcanzaban el objetivo de HbA1c. Los cinco estudios evaluaron tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg; comenzando con 2,5 mg durante 4 semanas con incremento de la dosis en 2,5 mg cada 4 semanas hasta que alcanzaron la dosis asignada.^(25,26)

De los resultados de los Ec SURPASS (1-5)^(27,28,29,30,31) basados en el empleo de tirzepatida en todas las dosis probadas, se desprenden algunas enseñanzas:

- Los estudios demostraron una disminución de los valores de HbA1c para las tres dosis, sin un marcado efecto dosis-dependiente. Sin embargo, se produjeron reducciones significativas en la HbA1c media que oscilaron entre el 1,9 % y el 2,6 %.
- Entre el 81 % y el 97 % de los participantes alcanzaron una HbA1c inferior al 7,0 % y entre el 23 % y el 62 % alcanzaron una HbA1c inferior al 5,7 %.
- Pérdida de peso corporal, osciló entre 6 kg y 13 kg (7 %-14 %) en todas las etapas del tratamiento de la DM2.
- Mejoría de la presión arterial y reducción del Col T, los Tg y de la lipoproteína de baja densidad (LDL-col).
- El tratamiento con la tirzepatida no se asoció con un exceso de riesgo cardiovascular.

- La eficacia de la tirzepatida no se vio afectada por la edad, el sexo, color de la piel, la etnia o la región, el índice de masa corporal (IMC) al inicio del ensayo, ni por la HbA1c, la duración de la DM2 ni el nivel de deterioro de la función renal.
- El perfil de seguridad fue consistente con el de los agonistas del receptor GLP-1, lo que indica un posible uso en monoterapia de tirzepatida para el tratamiento de la DM2.

Rosenstock y otros⁽³²⁾ realizaron un Ec SURPASS-6, que evaluó la eficacia y la seguridad de agregar la tirzepatida a la insulina basal de base *versus* añadir insulina prandial lispro tres veces al día en adultos con DM2 no controlada adecuadamente, que reciben insulina basal con o sin metformina. Sus resultados demostraron un cambio medio en la HbA1c de -2,1 % con la tirzepatida frente a -1,1 % con insulina lispro (diferencias de tratamiento estadísticamente significativas) con menos hipoglucemia y mayor reducción de peso corporal con la tirzepatida.

Gastaldelli y otros⁽³³⁾ realizaron un subestudio con participantes en el Ec SURPASS-3 cuyo objetivo fue caracterizar los cambios en el contenido de grasa hepática, el volumen de tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo abdominal en respuesta a la tirzepatida o la insulina degludec en una subpoblación del SURPASS-3. En este caso, la tirzepatida reveló una reducción significativa en los parámetros analizados en comparación con la insulina degludec, lo cual aporta evidencias acerca de los efectos metabólicos del producto.

Al mismo tiempo, los 2 estudios regionales de fase 3 (GPGO y GPGP), considerados de soporte, fueron estudios multicéntricos de 52 semanas realizados en Japón. El estudio GPGO fue un estudio doble ciego diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento en monoterapia con la tirzepatida *versus* dulaglutida (0,75 mg). El estudio GPGP fue un estudio abierto sin comparador, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la tirzepatida en combinación con otro antidiabético oral.⁽²⁵⁾

En la actualidad, Nicholls y otros⁽³⁴⁾ se encuentran desarrollando un Ec aleatorizado, doble ciego y controlado con activo en personas con DM2 de edad \geq 40 años, con enfermedad CV aterosclerótica establecida y HbA1c \geq 7 % a \leq 10,5 %. Este Ec se conoce como SURPASS-CVOT y se espera que proporcione la evidencia definitiva sobre la seguridad y la eficacia cardiovascular de la tirzepatida en comparación con la dulaglutida, un arGLP-1 con beneficio CV establecido (tirzepatida hasta 15 mg *versus* dulaglutida 1,5 mg).

A finales de 2023 se emitió la aprobación del uso de la tirzepatida por parte de la FDA para el control crónico del peso corporal (reducción y mantenimiento) en combinación con una dieta baja en calorías y mayor actividad física. Esta se basó en los resultados de dos Ec en adultos de 72 semanas de duración: SURMOUNT-1 y SURMOUNT-2, en el cual, los participantes asignados al azar a tirzepatida recibieron 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana y ambas investigaciones reportaron la eficacia de dicho medicamento.^(13,22,24,35)

SURMOUNT-1⁽³⁵⁾ fue un Ec de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo y que contó con una muestra de 2539 adultos que viven con Ob. En la semana 72 de este Ec, se observaron sorprendentes resultados que avalan su efectividad en la mejoría de ciertos parámetros clínicos, uno de ellos la pérdida de peso y que se ponen a consideración:

- El cambio porcentual medio en el peso fue -15,0 % con dosis semanales de 5 mg de la tirzepatida, -19,5 % con dosis de 10 mg y -20,9 % con dosis de 15 mg y -3,1 % con placebo ($p < 0,001$, para todas las comparaciones con placebo).
- El porcentaje de participantes que tuvieron una reducción de peso del 5 % o más fue del 85 %, del 89 % y del 91 % con 5 mg, 10 mg y 15 mg de la tirzepatida, respectivamente, y 35 % con placebo.
- El 50 % y el 57 % de los participantes en los grupos de 10 mg y 15 mg tuvieron una reducción en el peso corporal del 20 % o más, en comparación con 3 % en el grupo de placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo).
- Además, se observó mejoras en todas las medidas cardiometaabólicas preespecificadas (circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica y diastólica, insulinemia en ayunas y niveles de lípidos) con el empleo de la tirzepatida.
- La mayoría (95,3 %) de los participantes con prediabetes al inicio del estudio en los grupos de la tirzepatida habían vuelto a la normoglucemia, en comparación con el 61,9 % de los participantes en el grupo de placebo.

Mientras, SURMOUNT-2⁽³⁶⁾ fue un Ec de 72 semanas de duración, fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que se realizó con 1514 adultos para evaluar la eficacia y la seguridad de la tirzepatida, *versus* placebo, para el control del peso en personas que viven con Ob y DM2. Una síntesis de los resultados:

- El cambio medio en el peso corporal en la semana 72 con la tirzepatida 10 mg y 15 mg fue -12,8 % y -14,7 %, respectivamente, y -3,2 % con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).
- Una mayor cantidad de participantes tratados con la tirzepatida *versus* placebo alcanzaron umbrales de reducción de peso corporal del 5 % o más (79-83 % *versus* 32 %), mientras que más del 45 % lograron una pérdida de peso superior al 15 %.
- La reducción de HbA1c rondó entre 2 % a 2,2 % (10 y 15 mg). Al mismo tiempo, más de 80 % de los pacientes lograron una HbA1c < 7 % (≈ 50 % de los participantes llegaron a una glucemia normal con HbA1c < 5,7 %).
- Hubo un beneficio significativo con la tirzepatida en otros parámetros como la reducción de la glucosa en ayuno, la insulina basal, los triglicéridos y la tensión arterial.

En los programas de estudios SURPASS (1-6)^(27,28,29,30,31,32) y SURMOUNT (1-2)^(35,36) la mayoría de los pacientes que recibieron la tirzepatida en los tres niveles de dosis apreciaron una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y de su control glucémico, en comparación con aquellos que recibieron placebo o un comparador activo.⁽³³⁾

Asimismo, los resultados de un subestudio con participantes en el Ec SURPASS-3 verificaron cambios positivos en el contenido de grasa hepática, el volumen de tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo abdominal en respuesta a la tirzepatida.⁽³³⁾

Se puede inferir que, la mejoría de estos parámetros logra influir en la disminución de la resistencia a la acción de la insulina presente en la mayoría de los pacientes estudiados, y explicar hasta cierto punto la mejoría no solo del peso corporal y la glucemia, sino también del metabolismo de los lípidos y de la tensión arterial, criterio este apoyado por los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de Tan y otros.⁽³⁷⁾

Del mismo modo, Aronne y otros⁽³⁸⁾ llaman la atención sobre un aspecto importante relacionado con la retirada del tratamiento con la tirzepatida en personas con Sp u Ob, lo cual conduce a una recuperación sustancial del peso perdido, mientras que la continuación del tratamiento mantiene y aumenta la reducción de peso inicial.

La tirzepatida es el fármaco que en la actualidad, muestra una mayor eficacia en la reducción de peso y HbA1c en pacientes con DM2 y Ob, entre los agentes utilizados para el tratamiento de estas dos importantes dolencias y se espera que puedan mostrar reducciones en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular,⁽³⁹⁾ lo

cual resulta alentador y es apoyado por Hankosky y otros,⁽⁴⁰⁾ en un análisis poshoc del Ec SURMOUNT-1.

Además, en términos de seguridad, hubo un aumento en la posibilidad de presentar eventos adversos gastrointestinales con la tirzepatida en comparación con el placebo, principalmente en la etapa inicial de titulación del tratamiento, pero en una tasa similar a lo reportado con otras terapias con arGLP-1. No obstante, se debe señalar que en la mayor parte de los casos la tirzepatida, las dosis indicadas son bien toleradas.^(37,39,41)

Se destaca como positivo, que en el empleo de la tirzepatida no se encontró un aumento en el riesgo de hipoglucemias.^(37,39,41) Aunque se debe tener en cuenta que, si la persona usa insulina o un medicamento que causa secreción de insulina, se debe evaluar la posibilidad (por precaución) de reducir la dosis de estos medicamentos para disminuir el riesgo de hipoglucemia.^(6,13,20)

Como otros fármacos pertenecientes al grupo de los arGLP1, la administración de la tirzepatida se debe iniciar con dosis bajas y se aumenta a continuación, para evitar los efectos adversos y como una forma de buscar tolerancia y más tarde eficacia. Los eventos adversos están relacionados con la dosis del fármaco, siendo la mayoría de ellas leves a moderadas en intensidad y de forma transitoria.^(6,13,20)

Los efectos adversos se observan en $\geq 5\%$ de los pacientes. Los más comunes como ya se mencionó son los gastrointestinales, entre ellos náuseas, vómitos y diarrea, acidez estomacal, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, malestar y/o dolor abdominal, sobre todo cuando no se instruye al paciente a seguir las recomendaciones nutricionales (hacer ingestas pequeñas y bajas en grasa).^(13,20,22)

Igualmente, pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección, fatiga o sensación de cansancio, disminución del apetito, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas (generalmente fiebre, sarpullido e incluso otras de mayor envergadura), caída del cabello y cambios en el estado de ánimo, comportamientos, sentimientos o pensamientos.^(13,20,22) De ahí que, algunos pacientes tengan que interrumpir el tratamiento.^(35,36)

En el estudio SURMOUNT-2,⁽³⁶⁾ por ejemplo, pocos acontecimientos condujeron a la interrupción del tratamiento ($< 5\%$). Empero, 68 (7 %) participantes en total informaron eventos adversos graves y se produjeron dos muertes en el grupo de 10 mg de la tirzepatida. No obstante, el investigador no consideró que las muertes estuvieran relacionadas con el tratamiento del estudio.

Por lo antes referido, se debe tener en cuenta algunas precauciones cuando se indica la tirzepatida,⁽¹³⁾ entre las que se señalan:

- No usar en pacientes con historia de reacción alérgica grave a este producto o a cualquiera de sus demás ingredientes.
- No indicar la tirzepatida en las personas con historia personal o familiar de cáncer medular de tiroides, así como en aquellos con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (en ratas su aplicación se relacionó con la aparición de tumores de células C tiroideas).
- Se alerta acerca de que la tirzepatida no se ha estudiado en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o enfermedad gastrointestinal grave (incluida gastroparesia grave).
- El personal de salud que brinda atención médica, debe tener especial cuidado y monitorear a los pacientes con enfermedad renal, retinopatía diabética y depresión o conductas o pensamientos suicidas.
- No resulta adecuado la coadministración de este fármaco con otros medicamentos para el control del peso.

La tirzepatida también está bajo revisión regulatoria para el control del peso en Europa, China, el Reino Unido y varios mercados adicionales. A pesar de esto último resulta evidente que, por el costo del producto su empleo no estará al alcance de todos, por tanto, es un aspecto que seguramente limitará su uso. Desde finales del año 2023, este fármaco estará disponible en seis dosis (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg) a un precio de lista de \$1.059,87 en Estados Unidos de América , que es aproximadamente un 20 % más bajo que la inyección de 2,4 mg de semaglutida para bajar de peso.⁽²²⁾

Una limitación del presente estudio estriba, en que el autor no pudo acceder al texto completo de algunas de las posibles citas bibliografías deseadas, por no ser de libre acceso. Por tanto, estas no pudieron ser revisadas ni comentadas. A pesar de esta limitación, la presente revisión ofrece información valiosa y aporta una clara visión acerca de la utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de la diabetes *mellitus* y la obesidad en el momento actual. Por lo cual, el autor considera que los elementos expuestos son aplicables y generalizables, cuando la economía del país lo permita.

En cuanto al aporte científico, el aumento de la prevalencia y de las consecuencias de la DM y la Ob, hace necesario contar con fármacos capaces de contribuir en el correcto tratamiento de estas. Esta revisión proporciona una visión actual sobre la utilidad de la tirzepatida para el tratamiento de ambas dolencias.

Se concluye que la tirzepatida es útil para el tratamiento de pacientes con Ob y DM y puede proporcionar una alternativa segura y eficaz a otros fármacos utilizados con este mismo objetivo. Esto se debe a los mecanismos multifacéticos a través de

los cuales actúa, facilitan la pérdida de peso, la mejoría del control glucémico y lipídico, así como de la grasa visceral. De esta forma pudiera contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Diabetes. Perfiles de países – Carga de enfermedad diabetes 2023. 2023 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Federación Internacional de Diabetes. Datos y cifras. 2021 [acceso 15/04/2024]. Disponible en: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. 2024 [acceso 05/04/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Calderín JO. Generalidades sobre las consecuencias del sobrepeso corporal y de la obesidad en la salud. Rev Cubana Endocrinol. 2020 [acceso 05/04/2024];31(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000100001#B1
5. Pujol J. 11 consecuencias de la obesidad para la salud de las personas. UCOM. 2021 [acceso 05/04/2024]. Disponible en: <https://cirugiatayobesidad.es/11-consecuencias-de-la-obesidad/>
6. Guzmán J, Rubio M, Brito M. Nuevas incretinas poliagonistas en la DM2. Tratamientos. Diabetes. 2024 [acceso 15/04/2024];85:4. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Nuevas-incretinas-poliagonistas-en-la-DM2.pdf>
7. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. 2023 [acceso 15/04/2024]. Disponible en: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
8. De la Vega D, Morquecho J, Isidro O, Ramírez N. Análisis del concepto "Diabesidad". Index Enferm. 2022 [acceso 10/04/2024];31(4):289-93. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962022000400011&lng=es
9. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. Diabetología. 2023 [acceso 17/04/2024];66(10):1780-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10474001/>

10. Mejía H. Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Rev Haban Cienc Méd. 2022 [acceso 17/03/2024];21(3):e4408. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300003
11. Górriz JL, Soler MJ, Navarro JF, García C, Puchades MJ, D'Marco L, *et al.* GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to nephrologists. J Clin Med. 2020 [acceso 20/04/2024];9:947. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/947>
12. Pérez JP. Profundizando en la eficacia y seguridad de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2021 [acceso 19/3/2024];XXII(1). Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf
13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management. FDA News Release. 2023 [acceso 25/04/2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>
14. Tirzepatida (MounjaroTM), de Lilly, consigue una pérdida media total de peso del 26 % en personas con obesidad y sobrepeso y, al menos, una comorbilidad, tras 88 semanas. SURMOUNT-4. 12 de diciembre de 2023:1-4. 2023 [acceso 12/04/2024]. Disponible en: https://assets.ctfassets.net/fqfkufria9xc/oPIMyOgnaJa8vBQU6T2hj/0de6007dc134a6bdaed944a8a6bbc8d8/NP_SURMOUNT-4_121223.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). Información general sobre Mounjaro y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. 2023 [acceso 12/04/2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1221685002/IPE_1221685002.pdf
16. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2: Una aproximación para el nefrólogo. Nefrología. 2023 [acceso 20/04/2024];43(4):399-412. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699522001266#bib0750>
17. Hernández J. Función de la dulaglutida, una opción terapéutica en las personas con diabetes. Revista Cubana de Endocrinología. 2023 [acceso 19/4/2024];33(3). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/344>
18. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Mounjaro 12,5 mg solución inyectable en pluma precargada. CIMA. 2023 [acceso

- 05/04/2024]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685014/FT_1221685014.html
19. Hernández J. La semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes. Rev. Cuban de Med 2023 [acceso 20/04/2024];62(1):e2946. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232023000100016&lng=es
20. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. Mol Metab. 2018 [acceso 20/04/2024];18:3-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877818309001>
21. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet. 2018 [acceso 21/04/2024];392 (10160):2180-93. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32260-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32260-8/abstract)
22. Eli Lilly and Company. FDA Approves Lilly's Zepbound™ (tirzepatide) for Chronic Weight Management, a Powerful New Option for the Treatment of Obesity or Overweight with Weight-Related Medical Problems. Eli Lilly. 2023 [acceso 05/04/2024]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-lillys-zepbound-tirzepatide-for-chronic-weight-management-a-powerful-new-option-for-the-treatment-of-obesity-or-overweight-with-weight-related-medical-problems-301982041.html>
23. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli, G. Tirzepatide: A systematic update. International Journal of Molecular Sciences. 2023 [acceso 21/04/2024];23(23):14631. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14631>
24. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 [acceso 21/04/2024];402(10402):613-26. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01200-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01200-X/abstract)
25. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes *mellitus* tipo 2. Ministerio de Sanidad. 2023 [acceso 21/04/2024]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-184-Mounjaro-tirzepatida-diabetes.pdf>

26. Vademecum. Mounjarro 5 mg solución inyectable en pluma precargada. Ficha técnica. Vidal Vademecum Spain. 2023 [acceso 21/04/2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/espana/ficha-tecnica/51870/mounjaro-5-mg-solucion-inyectable-en-pluma-precargada>
27. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández L, *et al.* Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 [acceso 15/04/2024];398(10295):143-55. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01324-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01324-6/abstract)
28. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez FC, Fernández L, Bergman BK, *et al.* SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(6):503-15. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2107519>
29. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández L, Brown K, *et al.* Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 [acceso 25/04/2024];398(10300):583-98. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01443-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01443-4/abstract)
30. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, *et al.* Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021 [acceso 25/04/2024];398(10313):1811-24. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02188-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02188-7/abstract)
31. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, *et al.* Effect of subcutaneous tirzepatide vs. placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. JAMA. 2022 [acceso 25/04/2024];327(6):534-45. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788781>
32. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, *et al.* Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. Jama. 2023 [acceso 25/04/2024];330(17):1631-40. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810386>

33. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide *versus* insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 [acceso 02/04/2024];10(6):393-406. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00070-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00070-5/abstract)
34. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM, *et al.* Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. American Heart Journal. 2024 [acceso 02/04/2024];267:1-11.
Disponible en: https://www.sciencedirect.com.translate.goog/science/article/pii/S0002870323002806?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sc
35. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. New England Journal of Medicine. 2022;387(3):205-16. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>
36. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 [acceso 02/04/2024];402(10402):613-26. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(23\)01200-X/abstract](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(23)01200-X/abstract)
37. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, *et al.* Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2023;47(8):677-85. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.24002>
38. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, *et al.* Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA. 2024 [acceso 12/04/2024];331(1):38-48. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2812936>
39. Gotés J. SURMOUNT-2: análisis de tirzepatida en personas con obesidad y diabetes. Noticias y Perspectivas. Medscape. 2023 [acceso 12/04/2024]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911060#vp_2
40. Hankosky ER, Wang H, Neff LM, Kan H, Wang F, Ahmad NN, *et al.* Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves

cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc análisis. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2023;26(1):319-28. DOI: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.15318>

41. Sinha R, Papamargaritis D, Sergeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr.* 2023 [acceso 12/04/2024];32(1):25-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10088547/>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.