



**Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Tirzepatida para el tratamiento de la obesidad**

Centro de Evaluación de Evidencia para las Decisiones en Salud- CEEDS

**Instituto Global de Excelencia Clínica**

---

Presidencia de salud e innovación

## Contenido

1. PREGUNTA:.....	3
1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-PICOT .....	3
2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....	3
3. METODOLOGÍA .....	4
3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	4
3.1.2. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN .....	4
3.1.3. TAMIZACIÓN, SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN .....	4
4. RESULTADOS .....	4
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN.....	4
4.2. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA .....	5
5. CONCLUSIONES.....	7
<b>6. <u>CONSIDERACIONES ADICIONALES</u>.....</b>	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>ANEXO 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS. ....</b>	<b>9</b>
<b>ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA: FLUJO DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....</b>	<b>10</b>



<b>Título</b>	Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Tirzepatida para el tratamiento de la obesidad
<b>Código de Identificación</b>	24062022LM
<b>Área Solicitante</b>	
<b>Fecha de solicitud</b>	14062022
<b>Fecha de Respuesta</b>	24062022

## 1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tirzepatida para el tratamiento de la obesidad?

### 1.1. Pregunta de investigación-PICOT

<b>Población</b>	Pacientes obesos
<b>Intervención</b>	Tirzepatida
<b>Comparador(es)</b>	Placebo o tratamiento estándar
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eficacia</li> <li>✓ Seguridad</li> <li>Efectos adversos</li> </ul>

## 2. Descripción de la tecnología

La tirzepatida es un agonista del receptor GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) que se administra una vez por semana y que integra las acciones de ambas incretinas en una única molécula novedosa. GIP es una hormona que puede complementar los efectos de los agonistas del receptor GLP-1. En modelos preclínicos, se ha demostrado que el GIP reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía, lo que resulta en reducciones de peso y, cuando se combina con el agonismo del receptor de GLP-1, puede tener efectos mayores en los marcadores de desregulación metabólica, como el peso corporal, la glucosa y los lípidos. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA) ha aprobado el uso de tirzepatida (Mounjaro), de Lilly, en diabetes tipo 2 (19 de mayo de 2022) (1). Si bien no está indicado para perder peso, las reducciones obtenidas son significativamente mayores que las de otros fármacos. También se está estudiando como tratamiento potencial para la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF). También se planean estudios de tirzepatida en la apnea obstructiva del sueño (AOS) y en la morbilidad/mortalidad en la obesidad.



### 3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

#### 3.1. Criterios de elegibilidad

##### 3.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, otras fuentes y en clinical trials.

##### 3.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 14 de junio de 2022, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: ECAS con datos publicados y disponibles públicamente.
- Formato de publicación: reportes completos, o reportes con análisis interinos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos “Tirzepatide” AND “Obesity” presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el Anexo 1. Se usaron filtros específicos para ensayos clínicos aleatorizados, sin restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2.

##### 3.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Los hallazgos encontrados se resumieron de forma narrativa.

### 4. Resultados

#### 4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed y búsquedas



adicionales se detectaron 16 títulos, de los cuales se incluyeron para esta síntesis 1 ECA (publicado), y 10 registros de estudios clínicos en desarrollo.

## 4.2. Síntesis de la evidencia

### - Eficacia y seguridad

SURMOUNT-1, es ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de fase 3, realizado en 119 sitios, en 9 países. En total participaron 2539 adultos mayores de 18 años con un índice de masa corporal de 30 o más, o 27 o más y al menos una complicación relacionada con el peso, excluida la diabetes, en una proporción de 1:1:1:1 para recibir tirzepatida subcutánea una vez a la semana (5 mg, 10 mg o 15 mg) o placebo durante 72 semanas, incluida una dosis de 20 período de escalada de dosis de una semana. Los desenlaces primarios fueron el cambio porcentual en el peso desde el inicio y una reducción de peso del 5% o más. La estimación del régimen de tratamiento evaluó los efectos independientemente de la interrupción del tratamiento en la población por intención de tratar. Al inicio, el peso corporal medio era de 104,8 kg, el IMC medio era de 38,0 y el 94,5 % de los participantes tenía un IMC de 30 o superior. El porcentaje medio de cambio de peso en la semana 72 fue de -15,0 % (IC del 95 %, -15,9 a -14,2) con dosis semanales de 5 mg de tirzepatida, -19,5 % (IC del 95 %, -20,4 a -18,5) con dosis de 10 mg y -20,9 % (IC 95 %, -21,8 a -19,9) con dosis de 15 mg y -3,1 % (IC 95 %, -4,3 a -1,9) 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 % (IC del 95 %, 82 a 89), 89 % (IC del 95 %, 86 a 92) y 91 % (IC del 95 %, 88 a 94) con 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida, respectivamente, y 35 % (IC 95 %, 30 a 39) con placebo; el 50 % (IC del 95 %, 46 a 54) y el 57 % (IC del 95 %, 53 a 61) de los participantes en los grupos de 10 mg y 15 mg tuvieron una reducción del peso corporal del 20 % o más, en comparación con 3 % (IC del 95 %, 1 a 5) en el grupo de placebo ( $P < 0,001$  para todas las comparaciones con placebo). Se observaron mejoras en todas las medidas cardiometabólicas preespecificadas con tirzepatida(2).

Los eventos adversos más comunes con tirzepatida fueron gastrointestinales, y la mayoría fueron de gravedad leve a moderada, y ocurrieron principalmente durante el aumento de la dosis. Los eventos adversos provocaron la interrupción del tratamiento en el 4,3 %, 7,1 %, 6,2 % y 2,6 % de los participantes que recibieron dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida y placebo, respectivamente(2).

De los pacientes en tratamiento con tirzepatida, siguiendo las estimaciones por tratamiento (5 mg, 10 mg o 15 mg): (24,6 %, 33,3 %, 31,0 %) experimentaron náuseas, (18,7 %, 21,2 %, 23,0 %) diarrea, (8,3 %, 10,7 %, 12,2 %) vómitos y (16,8 %, 17,1 %, 11,7 %) estreñimiento, con mayor frecuencia en comparación con aquellos que recibieron placebo (9,5 % náuseas, 7,3 % diarrea, 1,7 % vómitos, 5,8 % estreñimiento). Las personas que al inicio del estudio tenían prediabetes seguirán incluidos en SURMOUNT-1 con tratamiento durante 104 semanas más desde la fecha de finalización de las 72 semanas con el objetivo de evaluar el impacto en el peso corporal y las posibles diferencias en la progresión a diabetes tipo 2 a los tres años de tratamiento con tirzepatida en comparación con el placebo(2).



Estudios clínicos en curso

Tabla 1. de estudios Clínicos en proceso de ejecución en Clínica Trials

<b>Título</b>	<b>Estado</b>	<b>Condición</b>	<b>Intervención</b>	<b>Fase/Identificación/ubicación</b>
Efficacy and Safety of Once-Weekly Tirzepatide in Participants With Obesity Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-	Activo, no reclutando	Obesidad	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III/ NCT04844918/ Japón
A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT)	Reclutando	Obesidad Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III/ NCT04847557/EEUU
A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight for the Maintenance of Weight Loss	Activo, no reclutando	Obesidad Exceso de peso	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III /NCT04660643//EEUU
A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Overweight (SURMOUNT-CN)	Activo, no reclutando	Obesidad Exceso de peso Trastorno del metabolismo y la nutrición	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III /NCT05024032/China
A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight	Activo, no reclutando	Diabetes tipo 2 Exceso de peso Obesidad	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III /NCT04657003/EEUU
A Study of Tirzepatide (LY3298176) In Participants After A Lifestyle Weight Loss Program	Activo, no reclutando	Obesidad Exceso de peso	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III /NCT04657016/EEUU
Obstructive Sleep Apnea Master Protocol GPIF: A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obstructive Sleep Apnea	No reclutamiento todavía	Apnea del sueño Obesidad	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase III /NCT05412004/EEUU
A Study to Measure Food and Calorie Consumption in Very Overweight Participants Using Tirzepatide	Activo, no reclutando	Obesidad	Fármaco: tirzepatida Otro: Placebo	Fase I/NCT04081337/EEUU
A Study of Tirzepatide in Overweight and Very Overweight Participants	Reclutamiento	Obesidad Exceso de peso	Fármaco: tirzepatida Fármaco: Placebo Fármaco: liraglutida	Fase I/NCT04311411/EEUU



A Study to Measure Stomach Emptying in Overweight Non-diabetic and Diabetic Participants Using Tirzepatide	Completado	Exceso de peso Obesidad Diabetes Mellitus, Tipo 2	Fármaco: tirzepatida Droga: Acetaminofén	Fase I/ NCT04407234/EEUU
--	------------	--	---	--------------------------

Fuente: adaptación a partir de datos de Clinical Trials.

## 5. Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen que evaluó el tirzepatida para el tratamiento de pacientes obesos, se encontró lo siguiente:

- ✓ Hasta la fecha, se encontró un ECA “SURMOUNT-1” fase III publicado y revisado por pares, el cuál evidenció resultados importantes en la reducción del peso en pacientes obesos tales como: a) reducciones del peso corporal (medias): 15% (5 miligramos tirzepatida), 19,5%(10 miligramos tirzepatida), 20,9 % (15 miligramos tirzepatida) y 3,1 % (placebo); b) porcentaje de participantes que lograron reducciones de peso corporal iguales o superiores al 5 %: 85% (5 miligramos tirzepatida), 89% (10 miligramos tirzepatida), 91% (15 miligramos tirzepatida) y 35 % (placebo); y c) Porcentaje de participantes que lograron reducciones de peso corporal iguales o superiores al 20 %: 30% (5 miligramos), 50% (10 miligramos), 57% (15 miligramos) y 3,1% (placebo) (2).
- ✓ El perfil general de seguridad y tolerabilidad de tirzepatida fue similar al de otras terapias aprobadas para el tratamiento de la obesidad. Los efectos secundarios gastrointestinales, de gravedad leve a moderada, fueron los más notificados y, generalmente, se produjeron durante el periodo de aumento de la dosis(2).
- ✓ El ECA SURMOUNT-1, también incluyó una intervención en los participantes sobre el estilo de vida que incluyó sesiones periódicas de asesoramiento sobre el estilo de vida, impartidas por un dietista o un profesional de la salud calificado, para ayudar a la adherencia a hábitos saludables y alimentación balanceada (< 500 calorías por día), y al menos 150 minutos de actividad física a la semana, lo que pudo incidir positivamente en los resultados alcanzados en el grupo que recibió tirzepatida. Sin embargo, esta intervención sobre estilo de vida no fue evaluada, lo que representa una limitación del estudio(2).
- ✓ Los participantes inscritos (voluntarios) en el ECA SURMOUNT-1 con obesidad y sobrepeso pueden representar una subpoblación con un mayor compromiso con los esfuerzos de control de peso que la población general con obesidad, por lo que los efectos de la tirzepatida en la reducción del peso no deben ser generalizados. Por otro lado, este estudio solo incluyó el 5,5% de los participantes del ensayo con sobrepeso (IMC de 27 a <30) por tanto, se necesitarían más estudios en tales pacientes(2).
- ✓ De acuerdo con el registro de clinical trials, varios ECA se encuentran en desarrollo (tabla 1) cuyo objetivo principal es evaluar tirzepatida para el tratamiento de pacientes obesos.



## 6. Consideraciones adicionales

**Tirzepatida ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con diabetes tipo 2**(1), decisión que fue tomada a partir de los resultados de los ensayos SURPASS fases III(3–7), que comenzaron a finales del 2018, incluyendo ensayos de registro global y ensayos regionales en Japón(3–7). Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg como monoterapia y como suplemento de varios medicamentos de primera línea para la diabetes tipo 2, incluyendo medicamentos activos con los que se comparó tales como: semaglutida inyectable de 1 mg, insulina glargina e insulina degludec. La eficacia fue evaluada para las dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida en monoterapia o en combinación con los medicamentos comúnmente recetados para la diabetes, entre los que se incluyen metformina, inhibidores de SGLT2, sulfonilureas e insulina glargina. Los participantes de los estudios lograron reducciones promedio de HbA1c entre 1,8% y 2,1% para tirzepatida de 5 mg y entre 1,7% y 2,4% para las dosis de 10 mg y 15 mg. Aunque tirzepatida no está indicado para pérdida de peso, el cambio promedio en el peso corporal fue un objetivo secundario clave en todos los estudios del programa SURPASS. Los participantes tratados con tirzepatida perdieron entre 5,4 kg (5 mg) y 11,3 kg (15 mg) en promedio. Los efectos secundarios reportados en al menos el 5% de los pacientes tratados con tirzepatida incluyen náusea, diarrea, pérdida del apetito, vómito, estreñimiento, indigestión (dispepsia) y dolor estomacal. La información de prescripción incluye un recuadro de advertencia sobre los tumores de las células C de tiroides. Está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides o en pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo(3–7).

Actualmente, Tirzepatida, **no está indicado para perder peso**, aunque las reducciones obtenidas son significativamente mayores que las de otros fármacos con los que se ha comparado (población diabética), sin embargo, se requieren estudios adicionales que confirmen los resultados del ECA “SURMOUNT-1”, el cuál fue realizado específicamente en población obesa sin diabetes.

## Bibliografía

1. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Novel, Dual-Targeted Treatment for Type 2 Diabetes In Clinical Trials, Treatment Proved More Effective Than Other Therapies Evaluated [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med [Internet]. 2022 Jun 4; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
3. Julio file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/34170647 (1). nbi., Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of



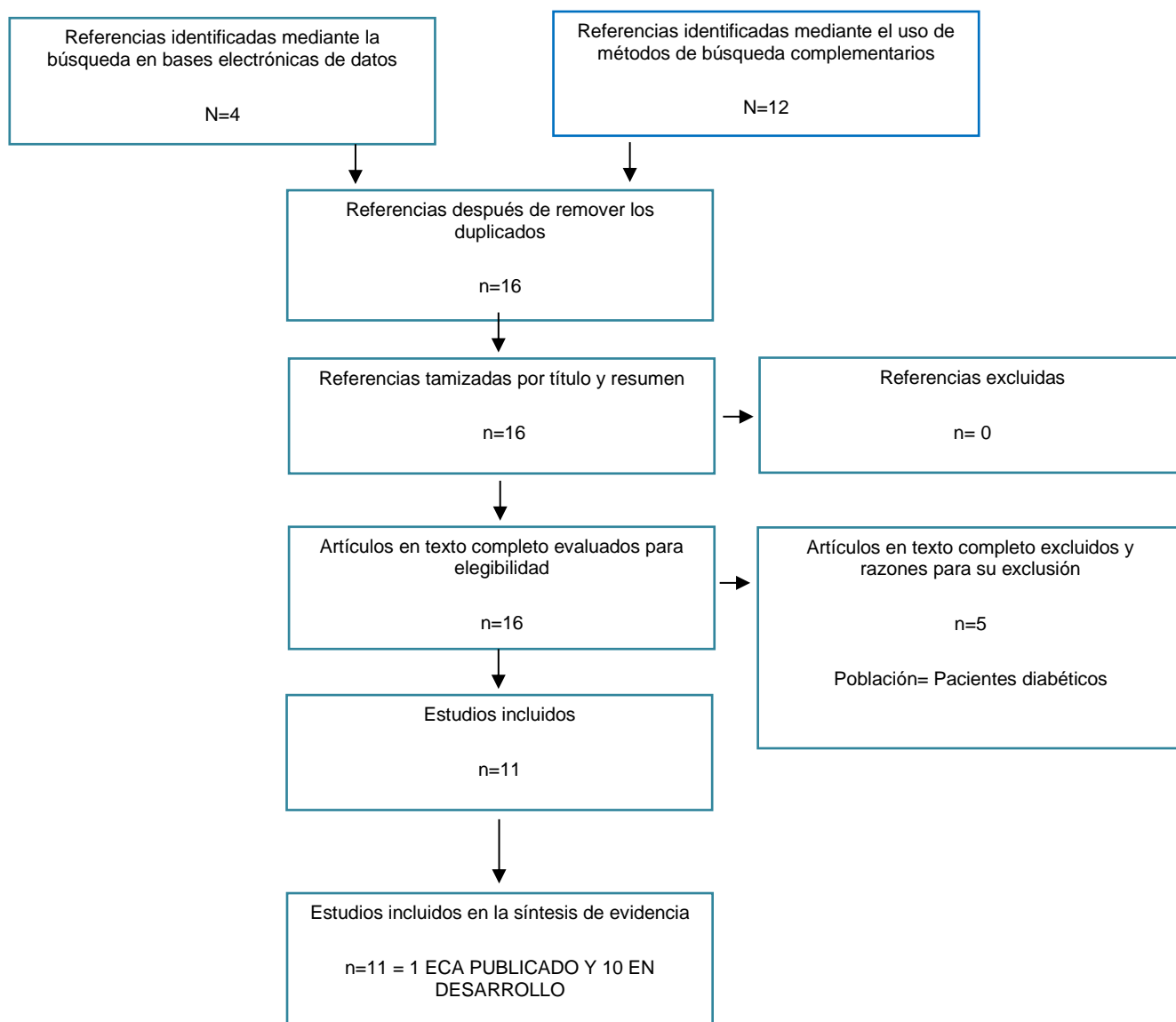
- a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2021 Jul;398(10295):143–55.
4. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X BKS-2 I. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug;385(6file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/34672967.nbib):503–15.
  5. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó 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 (London, England). 2021 Aug;398(10300):583–98.
  6. 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 (London, England). 2021 Nov;398(10313):1811–24.
  7. 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 Feb;327(6):534–45.

#### Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>PubMed</b>
Fecha de búsqueda	14/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	("Tirzepatide"[All Fields] AND "Obesity"[All Fields]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])
Referencias identificadas	4
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Otras fuentes y clinical trials
Fecha de búsqueda	14/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	Tirzepatide" AND "Obesity"
Referencias identificadas	12
Tipo de búsqueda	Electrónica



Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.





Instituto Global de  
Excelencia Clínica