



Universidad
Zaragoza

Universidad de Zaragoza

Grado de Medicina

TIRZEPATIDA, NUEVO ABORDAJE PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

TIRZEPATIDE, A NEW APPROACH TO OBESITY TREATMENT

Autor:

CLAUDIA MALO CABEZÓN

Director:

RICARDO ORTEGA SORIA

Co – directora:

ANA CISNEROS GIMENO

Facultad de Medicina

Curso académico 2024 – 2025



Índice

RESUMEN	- 4 -
ABSTRACT	- 5 -
1. INTRODUCCIÓN	- 6 -
1.1. ESTADO DE CUESTIÓN Y JUSTIFICACIÓN	- 6 -
1.2. MARCO TEÓRICO	- 7 -
1.2.1. <i>La obesidad y sus tratamientos. Contexto histórico.</i>	- 7 -
2. OBJETIVOS	- 11 -
2.1. GENERAL	- 11 -
2.2. ESPECÍFICOS	- 11 -
3. METODOLOGÍA	- 11 -
3.1. DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN	- 11 -
3.2. FUENTES CONSULTADAS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	- 11 -
3.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	- 12 -
3.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	- 12 -
3.3. PROCESO DE BÚSQUEDA.....	- 12 -
3.4. ASPECTOS ECONÓMICOS Y FINANCIACIÓN	- 12 -
4. DESARROLLO	- 13 -
4.1. GIP Y GLP – 1 Y SUS RECEPTORES. PÉPTIDOS INSULINOTRÓPICOS	21
4.2. TIRZEPATIDA	22
4.2.1. <i>Descripción Tirzepatida</i>	22
4.2.2. <i>Mecanismo de acción</i>	23
4.2.3. <i>Farmacocinética</i>	24
4.2.4. <i>Forma de administración y posología</i>	25
4.2.5. <i>Indicaciones</i>	26
4.2.6. <i>Contraindicaciones</i>	26
4.2.7. <i>Eficacia en relación con la pérdida de peso</i>	26
4.2.8. <i>Efectos adversos y seguridad</i>	28
4.3. ASPECTOS ECONÓMICOS DEL USO DEL FÁRMACO	30
4.4. ASPECTOS ÉTICOS DE TIRZEPATIDA COMO TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD.....	30
4.5. COMPARACIÓN ENTRE TIRZEPATIDA, NUEVO FÁRMACO PARA LA OBESIDAD, Y SEMAGLUTIDA, ACTUAL FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.	31
5. ANÁLISIS CRÍTICO	34
6. CONCLUSIONES	35
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

Glosario

aGLP – 1R: análogo del receptor de GLP – 1

AMPc: AMP cíclico: segundo mensajero implicado en vías de señalización celular.

AUC_{0-t} – t: área bajo la curva

Booleanos AND, OR: operadores lógicos empleados en búsquedas de bases de datos para combinar términos.

CART: péptido relacionado con la cocaína y la anfetamina, cuando aumentan sus concentraciones se genera un descenso en la ingesta de alimentos.

COMT: catecol – O – metiltransferasa: enzima con importante función en la regulación de las catecolaminas.

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud: sistema de clasificación usado en literatura médica en español.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2: Enfermedad metabólica caracterizada por niveles de glucosa elevados (hiperglucemia).

DPP – 4: Dipeptidil peptidasa – 4: enzima que metaboliza hormonas.

EC: estudio clínico.

EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

FDA o US FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU: agencia reguladora de alimentos y medicamentos.

GIP: polipéptido inhibidor gástrico: incretina que estimula la liberación de insulina ante niveles elevados de glucosa en sangre.

GLP – 1: péptido similar al glucagón tipo 1: incretina que favorece la liberación de insulina ante glucosa alta en sangre.

HbA1c: hemoglobina glicosilada: marca niveles de glucosa en sangre a largo plazo.

IMC: Índice de Masa Corporal.

Incretinas: hormonas que reducen niveles de glucosa en sangre.

iSGLT – 2: inhibidores del cotransportador de sodio – glucosa tipo 2: reducen reabsorción de glucosa en el riñón, favoreciendo la eliminación de la misma por la orina.

M/F: distribución de género de la muestra de participantes en el estudio (Masculino/Femenino).

MEN – 2: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2.

MeSH: Medical Subject Headings: sistema de clasificación para la literatura médica en inglés.

n: tamaño de la muestra en el estudio.

POMC: proopiomelanocortina.

PRISMA: normas para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Pubmed, Scielo, Dialmet, Google Académico: bases de datos académicas y científicas empleadas para la revisión bibliográfica.

STEP: nombre de serie de estudios (STEP 1 – 5) evaluando la semaglutida para el tratamiento de la obesidad.

SURMOUNT: nombre de serie de estudios (SURMOUNT 1 – 4) evaluando la tirzepatida para el tratamiento de la obesidad.

t1/2: vida media de eliminación

TE: tipo de estudio.

TZP: tirzepatida.

Resumen

Introducción: la obesidad es un grave problema para la salud mundial. Tiene como causas un conjunto de factores genéticos, ambientales y psicosociales. Además, es factor etiológico de muchas enfermedades como Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer. A pesar de que el tratamiento ideal consista en dieta y ejercicio, su baja adherencia y, consecuentemente, su escaso efecto lleva a la creación de fármacos para perder peso por parte de las industrias farmacéuticas. En la última década, han surgido nuevas alternativas como Lorcaserina, Fentermina/Topiramato, Naltrexona/Bupropion, Liraglutida y Semaglutida. El último descubrimiento ha sido Tirzepatida, que ha mostrado gran eficacia en la reducción de peso, presentando algunos efectos secundarios que deben considerarse.

Objetivo: evaluar el estado de actual de Tirzepatida, un nuevo fármaco para el tratamiento de la obesidad.

Metodología: se trata de una revisión bibliográfica de publicaciones de impacto relacionadas con el fármaco y su eficacia. Se han consultado las bases de Pubmed, Scielo, Dialnet y Google Académico recopilando artículos de los últimos 5 años (desde 1 de enero de 2020 hasta 2025).

Resultados: tras la búsqueda bibliográfica, se encontraron 61 artículos con buen nivel evidencia, que recopila información de unos 111.450 individuos. A todo ellos se les administró Tirzepatida, o algún otro fármaco antiobesidad, siguiendo diferentes protocolos con el objetivo de comparar y describir la eficacia de Tirzepatida y sus efectos secundarios. Viéndose, con ello, la eficacia significativa de pérdida de peso, en torno al 15 – 20%, así como la seguridad del fármaco y sus leves efectos adversos.

Conclusión: Tirzepatida representa un gran avance en el tratamiento de la obesidad siendo un fármaco que ha demostrado ser más efectivo tanto en la reducción de peso como en la mejoría de factores cardiometabólicos, con un perfil de seguridad y de efectos adversos adecuado. Su uso debe formar parte de un enfoque integral consistente en cambios en el estilo de vida y un seguimiento médico adecuado.

Palabras clave: tirzepatida, obesidad, tratamiento, eficacia, efectos adversos, seguridad

Abstract

Introduction: Obesity is a major global health problem. It is a disease that is caused by a combination of genetic, environmental and psychosocial factors. In addition, it is linked to many diseases such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and cancer. Although the ideal treatment consists of diet and exercise, its low adherence and effect lead to the creation of weight loss drugs by the pharmaceutical industries. In the last decade, new alternatives have emerged such as Lorcaserin, Phentermine/Topiramate, Naltrexone/Bupropion, Liraglutide and Semaglutide. The latest discovery has been Tirzepatide, which has shown great efficacy in weight reduction, but has some side effects that need to be considered.

Objective: to evaluate the current status of Tirzepatide, a new drug for the treatment of obesity.

Methodology: this is a narrative literature review in which a consultation of the Pubmed, Scielo, Dialnet and Google Scholar databases has been carried out, compiling articles from the last 5 years (from 1 January 2020 to 2025).

Results: after the bibliographic search, 37 articles with a good level of evidence were found, compiling information on 111,438 individuals. All of them were administered Tirzepatide, or some other anti-obesity drug, following different protocols with the aim of comparing and describing the efficacy of Tirzepatide and its side effects. This showed significant efficacy in weight loss, around 15-20%, as well as the safety of the drug and its mild adverse effects.

Conclusion: Tirzepatide represents a breakthrough in the treatment of obesity as a drug that has been shown to be more effective in both weight reduction and improvement of cardiometabolic factors, with an adequate safety and adverse effect profile. Its use should be part of a comprehensive approach consisting of lifestyle changes and appropriate medical follow – up.

Keywords: tirzepatide, obesity, treatment, efficacy, adverse effects, safety.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estado de cuestión y justificación

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad como una acumulación excesiva de grasa corporal que conlleva un elevado riesgo para la salud (1), confirmando aún más que la principal causa de la obesidad y el sobrepeso es la existencia de un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas (2). La obesidad y sus comorbilidades asociadas se han convertido en importantes problemas de salud a nivel mundial. Tanto es así, que, actualmente, la obesidad ocupa el quinto lugar entre las principales causas de muerte en todo el mundo (2).

La Federación Mundial de la Obesidad estima que 800 millones de personas padecen de obesidad en la actualidad. De estos 800 millones de individuos, 39 millones son niños menores de 5 años y 340 millones son niños y adolescentes entre 5 y 19 años. Además, hay al menos 1 billón de personas en riesgo de acabar padeciendo sobrepeso u obesidad en los próximos años (3). Se estima que más de la mitad de la población serán obesos en 2030 (4). De esta manera, existe un consenso mundial que clasifica a la obesidad de una pandemia que debe ser tratada y, más importante aún, prevenida debido a sus comorbilidades, mortalidad y costes (1). Una pérdida de peso de entre 5% y 10% es suficiente para conseguir mejoras clínicamente relevantes en diferentes factores de riesgo como hiperglucemia, biomarcadores relacionados con el riesgo cardiovascular, entre otros (5,6).

Existen una gran cantidad de combinaciones de dietas y agentes farmacológicos, así como cambios en el estilo de vida, que tienen como objetivo la pérdida de peso. En este contexto, nace una nueva alternativa, Tirzepatida, un agonista dual de los receptores del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP – 1).

El tema para la realización de mi Trabajo de Fin de Grado ha sido elegido debido a la importancia que está ganando esta molécula entre los científicos como tratamiento en la Diabetes Mellitus y la obesidad.

1.2. Marco teórico

1.2.1. La obesidad y sus tratamientos. Contexto histórico.

La obesidad se define como un incremento de la grasa corporal que afecta de manera negativa a nuestra salud (7). Este aumento de la grasa corporal es el resultado de un balance energético positivo prolongado en el tiempo. Sin embargo, se ha demostrado que la patogénesis de la obesidad es más compleja que todo eso y que en ella se incluye la interacción de factores genéticos, ambientales y psicosociales que regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético.

La obesidad es el factor etiológico principal de muchas patologías como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), diferentes tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, síndrome apnea hipopnea del sueño, osteoartritis, entre otras. De esta manera, la obesidad disminuye la longevidad y la calidad de vida de estos pacientes (1,2).

La medida fundamental para conseguir una pérdida de peso consiste en inducir un balance energético negativo a partir del aumento de la actividad física y una dieta calórica restrictiva (6). Sin embargo, las intervenciones terapéuticas centradas en los cambios en el estilo de vida y dieta de estos pacientes no han tenido, por el momento, unos grandes resultados por la limitada adherencia terapéutica de los pacientes. Incluso cuando logran una reducción de peso significativa, más de la mitad de los individuos vuelven a su peso original en el transcurso de 1, 2 o 5 años (8). De esta manera, el interés por una terapia farmacológica que promueva la pérdida de peso está en aumento. Generalmente, la farmacoterapia mejora la saciedad, inhibe el hambre o aumenta el catabolismo (9). Es así como, a lo largo de la historia, han ido surgiendo diferentes fármacos, los cuales fueron retirados por problemas de seguridad.

A lo largo del **siglo XX** se utilizaron diferentes fármacos como tratamiento de la obesidad, muchos de los cuales fueron retirados del mercado debido a los efectos adversos que producían.

- Destaca el **dinitrofenol**, un desacoplador de las cadenas respiratorias que producía hipertermias fatales (10).
- En 1937, se observó la pérdida de peso en pacientes con depresión y narcolepsia que eran tratados con **anfetaminas**, por lo que, en 1947, fue aprobado su uso como tratamiento para la obesidad (11,12). La amfetamina actúa como inhibidor competitivo de las proteínas transportadoras de la recaptación de dopamina y noradrenalina, además de inducir la liberación de norepinefrina y dopamina a través de efectos indirectos en los procesos de fosforilación. Sin embargo, se observó una gran variedad de efectos nocivos producidos por esta como los cardíacos, cutáneos, cognitivos, entre otros, destacando la adicción que generaba (11,12). Por lo que se retiró su indicación.
- **Fenfluramina y Fentermina** también fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como inhibidores del apetito para el tratamiento de la obesidad (10,13). Desgraciadamente, la Fenfluramina aumentaba el riesgo tanto de hipertensión pulmonar como de valvulopatías (13) por lo que fue retirada (14).

Durante las **décadas de 1990 a 2010** fueron comercializados tres fármacos nuevos: sibutramina, orlistat y rimonabant (10).

- En primer lugar, la **Sibutramina** apareció en 1997 como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica, así como de dopamina, con el principal objetivo de prolongar la saciedad (15). Esta era administrada con una dosis entre 10 mg y 15 mg. Sin embargo, tuvo que ser desplazada del mercado (10) debido al riesgo de eventos cardiovasculares que generaba, sobre todo, en pacientes con un alto riesgo cardiovascular (15,16). Sibutramina también se relaciona con otros efectos adversos de tipo psiquiátrico como manía, ataques de pánico y psicosis.
- **Orlistat** fue aprobado en 1999 (10). Consiste en un potente inhibidor de la lipasa que bloquea la absorción de los triglicéridos de la dieta (17). Este ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago e intestino delgado formando un enlace covalente con el sitio activo de los residuos de serina de las lipasas gástricas y pancreáticas, inactivándolas e impidiendo la hidrolización y absorción de las grasas alimentarias ingeridas, produciendo una pérdida calórica y, con ello, la pérdida de peso (18). En los ensayos clínicos, Orlistat ha demostrado ser efectivo mejorando la obesidad y enfermedades relacionadas con ella como el hígado graso (17), consiguiendo una reducción de peso de entre 2,8% y 4,8% frente al placebo, además de disminuir la incidencia de la diabetes y parámetros cardiometabólicos (19,20) con una dosis de 120 mg, tres veces al día (9). Entre sus efectos adversos destacaban las deposiciones grasientas, diarrea, flatulencia, urgencia defecatoria y una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles, aconsejando su suplementación (9,18–22). Todos estos hicieron que los pacientes abandonaran el tratamiento.
- **Rimonabant** era un agonista inverso y antagonista del receptor cannabinoide 1 y fue comercializado en 2006 (10) por la Administración Nacional de Productos Médicos de China. Este fármaco demostró una excelente pérdida de peso de 4,7 kg en los ensayos clínicos (9). Además, su uso también se asoció a una mejoría en los marcadores metabólicos glucémicos y lipídicos (22). Finalmente, se retiró del mercado en 2009 debido al aumento en el riesgo de trastornos graves del estado de ánimo y suicidio (9,10,22).

A lo largo de la **última década** se han creado nuevas alternativas para el tratamiento de la obesidad (10).

- **Lorcaserina**, un agonista selectivo de los receptores 2C de la serotonina, fue aprobada en junio del año 2012 por la FDA para el tratamiento de la obesidad (23) en aquellos con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ con al menos una comorbilidad asociada (24,25). Su dosis recomendada es 10 mg vía oral 2 veces al día, teniendo en cuenta que, en pacientes que no han logrado una pérdida de peso del 5% tras 12 semanas del comienzo del tratamiento, este se debe suspender (23). Su uso se asocia a una reducción de peso de entre 3.2 – 3.6 kg, así como una mejoría en parámetros metabólicos como tensión arterial y lípidos (22). En más del 5% de los pacientes genera efectos nocivos, siendo los más frecuentes cefalea, fatiga y mareos (23), aunque también destacan regurgitación valvular cardiaca, hipoglucemia, alteraciones psiquiátricas y síndrome serotoninérgico (26). Por otro lado, a pesar de los buenos resultados de pérdida de peso, se solicitó su retirada en 2020 debido al aumento de riesgo de cáncer colorrectal, pancreático y pulmonar (9,27).

- En el año 2012 se aprobó la combinación de **Fentermina/Topiramato** como complemento a la dieta baja en calorías y al aumento de la actividad física. Fentermina es un fármaco noradrenérgico que reduce el apetito a través del aumento en la liberación de norepinefrina y el bloqueo de la recaptación de norepinefrina. El mecanismo del Topiramato se desconoce (20). Tras un año de tratamiento, se logró una pérdida de peso del 9.8% - 11% con la dosis máxima de tratamiento (15mg/92mg) y un 7.5% con la dosis media de 7.5mg/46mg, además de mejoras en la presión arterial, niveles glucémicos y perfil lipídico (28). Sus efectos adversos son dosis – dependientes e incluyen afecciones del sistema nervioso central como parestesias, mareos e insomnio; gastrointestinales como estreñimiento, disgeusia y boca seca; cardíacos como palpitaciones y taquicardia; acidosis metabólica. Fueron los trastornos cardíacos la razón por la que se dejó de recetar el fármaco (14,21). Además, Topiramato es un antiepiléptico con riesgo teratogénico, por lo que se requería una prueba de embarazo negativo para poder ser empleado (19).
- La combinación de **Naltrexona – Bupropion** fue aprobada en el año 2014 y desaprobada en 2017 (29). La naltrexona es un antagonista de los opiáceos que bloquea la auto – inhibición mediada por los receptores opioides de proopiomelanocortina (POMC). El Bupropion inhibe selectivamente la recaptación de dopamina y noradrenalina (9). Se encuentra disponible en una dosis de 8mg de Naltrexona junto con 90 mg de Bupropion que se va aumentando progresivamente durante 4 semanas hasta llegar a una dosis total de dos comprimidos dos veces al día. Si en 12 semanas ha perdido menos del 5% de peso, el tratamiento deberá suspenderse, así como si aparecen efectos adversos. Entre los más comunes se encuentran náuseas, estreñimiento, cefalea, vómitos, mareos y boca seca y son causa de abandono de algún paciente. Se debe evitar en pacientes con mareos, adicción a drogas y bulimia y anorexia nerviosas (9). Además, se requiere un control de la presión arterial con la toma de este fármaco (10).
- La **Liraglutida** y **Semaglutida** análogos de GLP – 1, una familia de fármacos que, además de mejorar el control glucémico, también producen pérdidas de peso (10). Se diferencian en que Semaglutida es un fármaco de acción prolongada que se administra una vez a la semana, mientras que Liraglutida es de acción corta (6). Un ensayo clínico del año 2015 demostró que una dosis de 3.0 mg de Liraglutida al día era suficiente para conseguir una pérdida de peso significativa en un tiempo de 56 semanas, además de conseguir la mejoría de los niveles glucémicos y de factores cardiometabólicos, así como mejora en la calidad de vida (30). Por otro lado, un ensayo clínico publicado en el año 2017 dio a conocer los efectos que lograba Semaglutida tras la administración subcutánea de 1 mg, entre los cuales destacaban la reducción del apetito, el control sobre la comida y la pérdida de peso (31). Entre sus efectos adversos destacan los gastrointestinales (32).

Recientemente, ha salido a la luz un nuevo fármaco con efecto dual sobre los receptores GIP y GLP – 1 conocido como **Tirzepatida**.

Tabla 1. Evolución histórica del tratamiento de la obesidad

<i>Año</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Efectos secundarios</i>
1990 – 2010	Sibutramina	Inhibición recaptación de norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica, así como de dopamina, para prolongar la saciedad	Eventos cardiovasculares, alteraciones psiquiátricas como manía, ataques de pánico y psicosis
	Orlistat	Inhibición lipasas gástrica y pancreática que reduce la absorción de ácidos grasos libres	Déficit de vitaminas, esteatorrea, urgencia fecal, incontinencia fecal
	Rimonabant	Agonista inverso y antagonista del receptor cannabinoide 1	Trastornos graves del estado de ánimo y suicidio
2012	Lorcaserina	Agonista selectivo de los receptores 2C de la serotonina	Cefalea, fatiga, mareos, regurgitación valvular cardiaca, hipoglucemia, alteraciones psiquiátricas y síndrome serotoninérgico. También aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, pancreático y pulmonar
2012	Fentermina – topiramato	Fentermina es un simpaticomimético que estimula la liberación de norepinefrina y epinefrina. Topiramato es un anticonvulsivo que suprime el apetito y potencia la saciedad combinando sus mecanismos de acción	Insomnio, mareos, parestesias, depresión, ansiedad, problemas de memoria
2014	Bupropion – naltrexona	Bupropion inhibe recaptación de dopamina y noradrenalina, estimulando las neuronas POMC, lo que reduce la ingesta. Naltrexona es un antagonista opioide que reduce la ingesta a través del bloqueo de la β - endorfina previniendo la autoinhibición de neuronas POMC.	Náuseas, estreñimiento, cefalea, vómitos, mareo, boca seca
2015	Liraglutide	Se une al receptor GLP – 1 en células β pancreáticas favoreciendo la liberación de insulina, supresión del apetito y disminución de ingesta calórica Suprime secreción de glucagón y promueve proliferación de células β	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
2017	Semaglutide	Se une al receptor GLP – 1 favoreciendo la liberación de insulina, enlenteciendo el vaciamiento gástrico, aumentando la proliferación de células β pancreáticas, reduciendo la liberación de glucagón y, con ello, reduciendo el apetito. También mejora la saciedad.	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, cefalea, fatiga, mareos, hipoglucemia en DM, flatulencia, gastroenteritis

2. OBJETIVOS

2.1. General

Evaluar el estado actual del uso de Tirzepatida como nuevo fármaco para el tratamiento de la obesidad.

2.2. Específicos

- Conocer la estructura de Tirzepatida, así como su mecanismo de acción, farmacocinética, y sus indicaciones.
- Conocer la eficacia del fármaco teniendo en cuenta la pérdida de peso, seguridad, efectos adversos y contraindicaciones.
- Evaluar de manera crítica y personal la eficacia de Tirzepatida en la reducción del peso y en la mejora de parámetros cardio – metabólicos en pacientes con obesidad, a partir de los resultados recopilados.
- Comparar la eficacia de Semaglutida, actual tratamiento de la obesidad, frente a la eficacia de Tirzepatida en la pérdida de peso en pacientes con obesidad.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño y tipo de investigación

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica narrativa que aborda el uso de Tirzepatida en el tratamiento de la obesidad, sintetizando los datos más recientes y relevantes acerca de su utilización.

3.2. Fuentes consultadas y criterios de selección

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se han empleado diversas bases de datos académicas y científicas: PubMed, Scielo, Dialnet y Google Académico. Para la búsqueda, se han utilizado descriptores estandarizados. Los Medical Subject Headings (MeSH) se usaron para la búsqueda de artículos en inglés. Por otro lado, el uso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) se llevó a cabo en la literatura médica y científica en español. Los términos empleados fueron los siguientes:

- Español: “tirzepatida”, “obesidad”, “tratamiento”, “mecanismo de acción”, “farmacocinética”, “eficacia”, “seguridad”, “efectos adversos”
- Inglés: “tirzepatide”, “obesity”, “treatment”, “mechanisms of action”, “pharmacokinetics”, “efficacy”, “safety”, “adverse effects”

Estos términos fueron agrupados en ecuaciones de búsqueda haciendo uso de los operadores booleanos AND, OR y las comillas <“>, con el objetivo de construir estructuras lógicas entre los conceptos y términos que permitan definir la búsqueda de una manera adecuada.

Por otro lado, con el objetivo de hacer una comparativa entre Tirzepatida y Semaglutida, ambos tratamientos para la obesidad fueron empleados los siguientes términos, también agrupados en ecuaciones de búsqueda bajo los operados booleanos AND, OR y <“> para construir estructuras lógicas:

- Español: “tirzepatida”, “semaglutida”, “comparación”, “pérdida de peso”, “obesidad”

- Inglés: “tirzepatide”, “semaglutide”, “comparison”, “weight loss”, “obesity”

Finalmente, para la elección de artículos, se ha realizado un muestreo no probabilístico de tipo por conveniencia teniendo en cuenta los criterios de selección que se ven a continuación.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Año: artículos publicados en los últimos 5 años, desde el 1 de enero del año 2020 hasta la actualidad, año 2025.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos, metaanálisis, revisión sistemática y estudios comparativos.
- Relevancia clínica del tema: dirigido hacia el estudio de indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos, seguridad y eficacia de Tirzepatida. Así como, comparación de Tirzepatida con Semaglutida.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Edad: se han excluido participantes que se encuentran en un rango de edad por debajo de 18 años.
- Tipo de estudio:
 - Artículos de opinión
- Población: estudios diseñados en poblaciones sin obesidad o sin DM2.
- Publicaciones no accesibles para su visualización completa
- Estudios con conflictos de interés: publicaciones financiadas por los productores de Tirzepatida

3.3. Proceso de búsqueda

Los estudios de los diferentes artículos encontrados se analizaron con el objetivo de comprender el estado actual del uso de Tirzepatida en el tratamiento de la obesidad. Los resultados se representaron de forma narrativa. Por otro lado, el proceso de búsqueda se representa en forma de diagrama, siguiendo las directrices PRISMA.

En primer lugar, se procedió a filtrar las publicaciones según el año de publicación de estas, partiendo desde el 1 de enero de 2020 hasta la actualidad. A continuación, se filtraron teniendo en cuenta el tipo de estudio, donde se priorizaron los ensayos clínicos, metaanálisis y estudios comparativos.

Se realizó una primera lista con posibles inclusiones, las cuales fueron examinadas según su título con la finalidad de escoger aquellas publicaciones consideradas relevantes para la realización del trabajo. El siguiente paso fue la lectura de los resúmenes (abstracts) y conclusiones de cada uno de los artículos escogidos para llevar a cabo una segunda criba en la que se tuvo en cuenta la relevancia de los diferentes estudios en la investigación a realizar acerca de la Tirzepatida como tratamiento para la pérdida de peso en obesos. Finalmente, los estudios que pasaron esta última fase fueron leídos por completo, con el objetivo de evaluar la metodología, resultados, discusión y conclusiones de cada uno de ellos.

3.4. Aspectos económicos y financiación

Esta revisión no se encuentra financiada por ninguna entidad. Tampoco mantiene ninguna relación con el laboratorio Eli Lilly, compañía farmacéutica encargada de la comercialización de Tirzepatida.

4. DESARROLLO

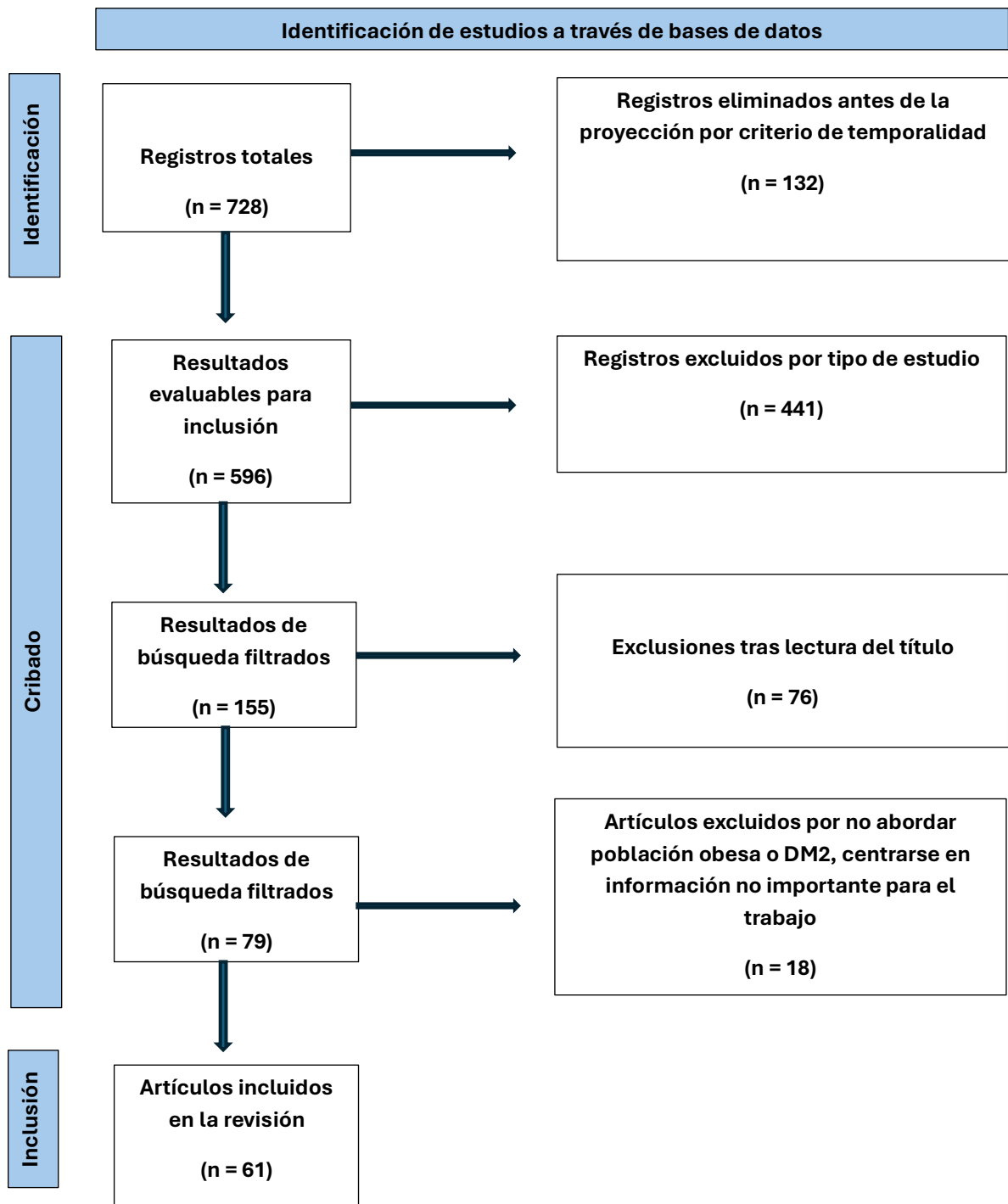


Figura 1. Diagrama PRISMA del proceso de búsqueda

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Willard FS et al. 2020 (33)	Revisión	Estudiar mecanismo farmacológico de TZP		TZP muestra una mayor afinidad por GIP, siendo así un agonista dual desequilibrado
Samms RJ et al. 2020 (34)	Revisión	Revisar cómo GIP mejora la eficacia de los agonistas GLP – 1 en el tratamiento de DM2 y obesidad		GIP y GLP – 1 consiguen mejores efectos en combinación.
Min T et al. 2021 (35)	Revisión	Evaluar el papel de TZP en DM2 y sus efectos sobre la obesidad		TZP mejora el control glucémico y la reducción de peso.
Rosenstock J et al 2021 (36)	EC	Valorar la eficacia de TZP como tratamiento de la obesidad	TZP 5mg: n = 125 TZP 10mg: n = 125 TZP 15mg: n = 125 Placebo: n = 121	Se consigue una reducción de peso de entre 7 – 9,5 kg con TZP dosis entre 5 y 15 mg
Frías JP et al 2021 (37)	EC	Conocer la eficacia y seguridad de TZP frente a Semaglutida en DM2	n = 1879; asignado aleatoriamente TZP 5mg: n = 470 TZP 10mg: n = 469 TZP 15mg: n = 470 Semaglutida 1 mg: n = 469	Reducción de peso fue mayor con TZP que con Semaglutida: - Reducción entre 7,6 kg y 11,2 k con TZP - Reducción 5,7 kg con Semaglutida
Ludvik B et al 2021 (38)	EC	Evaluar eficacia y seguridad de TZP frente a insulina degludec en DM2 mal controlada con metformina con o sin iSGLT2	TZP 5 mg: n = 358 TZP 10mg: n = 360 TZP 15mg: n = 359 Insulina degludec: n = 360	TZP reduce el peso entre 7,5kg y 12,9 kg, frente a insulina degludec que produce un aumento de peso de 2 – 3kg
Chavda VP et al. 2022 (39)	Revisión	Descripción de TZP		TZP es polipéptido sintético caracterizado por su doble agonismo para GLP – 1 y GIP. Sirve como tratamiento para la DM 2 y la obesidad
Alsalm W et al. 2022 (40)	Revisión	Estudiar la secreción de hormonas incretinas en las comidas		Todo nutriente estimula secreción GLP – 1 y GIP, la cual tiene una variación en relación con hora, temperatura...
Muzurović EM et al. 2022 (41)	Revisión	Revisar mecanismos de acción y beneficios de los agonistas GLP – 1 y GIP en el tratamiento de síndrome metabólico		Los agonistas duales GIP/GLP – 1 pueden tener una eficacia superior que los análogos de GLP – 1 en solitario
Novak M et al. 2022 (42)	Revisión	Evaluar eficacia en control glucémico, lipídico y pérdida de peso de TZP		Mostró gran eficacia en pérdida de peso, control glucémico y control lipídico. Los efectos secundarios fueron escasos.

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Nauck MA et al. 2022 (43)	Revisión	Estudiar eficacia y seguridad TZP en control glucémico y pérdida de peso	SURPASS – 1: n = 478 SURPASS – 2: n = 1879 SURPASS – 3: n = 1449 SURPASS – 4: n = 1995 SURPASS – 5: n = 397	TZP disminuyó el peso en mayor medida, así como también mejoró el control glucémico y cardiovascular.
Forzano I et al. 2022 (44)	Revisión	Revisar eficacia, seguridad y efectos cardiovasculares y glucémicos de TZP	SURPASS 1 – 5: n = 6278	TZP consigue un control adecuado en la glucemia, los lípidos, TA y lípidos
Samuel SM et al. 2022 (45)	Revisión	Estudiar intervención TZP y su posible beneficio/progresión en el tratamiento del cáncer		TZP en combinación con antidiabéticos podría promover progresión del cáncer, pero también su mejoría.
Dahl D et al 2022 (46)	EC	Evaluar la eficacia y seguridad de TZP añadida a insulina glargina en DM2 con mal control glucémico	TZP 5mg: n = 116 TZP 10mg: n = 119 TZP 15mg: n = 120 Placebo: n = 120	TZP 5 mg/semanal, reducción 5,4 kg de peso TZP 10mg/semanal, reducción 7,5 kg de peso TZP 15mg/semanal, reducción 8,8 kg de peso Placebo, reducción 1,6 kg de peso
Pirro V et al 2022 (47)	EC	Evaluar los cambios en el metabolismo plasmático mediados por TZP	n = 316 Asignados aleatoriamente para recibir TZP, dulaglutida o placebo	TZP reduce peso corporal y mejora control glucémico. Mejora la salud metabólica.
Sinha R et al. 2023 (48)	Revisión	Evaluar eficacia y seguridad de TZP en el tratamiento de DM2 y obesidad		Tiene mayor eficacia que otros tratamientos en lo que respecta a la pérdida de peso, control glucémico y control cardiometabólico.
Sneck K et al. 2023 (49)	Revisión	Describir comportamiento TZP en la población		Se describió una vida media TZP de 5 días.
Jastreboff AM et al 2023 (50)	EC	Valorar la eficacia y seguridad de TZP en pacientes con obesidad a dosis 5, 10, 15 mg semanal comparado con placebo	n = 2539	TZP 5 mg/semanal, reducción 15% de peso TZP 10mg/semanal, reducción 19,5% de peso TZP 15mg/semanal, reducción 20,9% de peso Placebo, reducción 3,1% de peso
Le Roux CW et al 2023 (51)	EC	Evaluar la eficacia y seguridad de TZP como complemento a intervención en estilo de vida, frente a placebo, en el manejo crónico del peso en adultos IMC > 27 kg/m ² con o sin DM2	SURMOUNT – 1: n = 2539 SURMOUNT – 2: n = 938 SURMOUNT – 3: n = 806 SURMOUNT – 4: n = 783	TZP consigue una mejora en la bajada de peso superior a la del placebo en pacientes con IMC > 27 kg/m ² con o sin DM2

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Heise T et al 2023 (52)	EC	Evaluar efectos de TZP la composición corporal, apetito e ingesta de energía para abordar los mecanismos involucrados en la pérdida de peso corporal con TZP	TZP 15mg: n = 45 Semaglutida 1mg: n = 44 Placebo: n = 28	TZP demostró reducciones de peso mayores que el placebo y semaglutida y, con ello, mayor reducción en masa grasa. TZP y semaglutida redujeron el apetito en mayor medida que placebo, sin diferencias entre los tres en el apetito y la reducción de ingesta energética
Lin F et al 2023 (53)	Meta – análisis	Investigar la eficacia y seguridad de TZP en la pérdida de peso en DM2 y pacientes con obesidad	n = 9873	Pérdida significativa TZP vs placebo de – 9,81 kg Pérdida significativa TZP vs GLP – 1 Ras de – 1,05 kg Pérdida significativa TZP vs insulina de – 1,93 kg Participantes en TZP discontinuaron por eventos adversos, aunque la incidencia de estos y de hipoglucemia fue menor en el grupo TZP
Tan B et al 2023 (54)	Meta análisis –	Valorar la eficacia y seguridad de TZP para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad	n = 5800	TZP 5mg demostró pérdida de peso superior al placebo (- 12,47kg) y a semaglutida (- 1,90kg), siendo esta mayor con las dosis de TZP 10mg y 15mg. Incidencia de eventos adversos gastrointestinales mayor con TZP en comparación con placebo, pero similar a semaglutida
Garvey WT et al 2023 (55)	EC	Evaluar la eficacia y seguridad de TZP una vez a la semana vs. placebo en el manejo de personas con obesidad y DM2	n = 1514 (M = 49%; F = 51%; caucásicos = 76%; latinos = 60%)	Cambio de peso semanal con TZP 10mg y TZP 15mg fue de – 12,8% y – 14,7%, respectivamente; frente a – 3,2% en el grupo placebo. Más participantes del grupo TZP frente a placebo alcanzaron umbrales de reducción de peso > 5%. < 5% participantes TZP discontinuaron por efectos gastrointestinales; 7% pacientes reportaron efectos graves con TZP; se produjeron 2 muertes en el grupo TZP 10mg
De Mesquita YLL et al 2023 (56)	Meta análisis –	Estudia la eficacia y seguridad de TZP en la pérdida de peso	n = 4036	TZP 5 mg, reducción 7,7 kg de peso TZP 10mg, reducción 11,6 kg de peso TZP 15mg, reducción 11,8 kg de peso TZP también redujo IMC y circunferencia de cintura Más efectos adversos con TZP que con placebo: náuseas, vómitos y diarrea
Stumpf MAM et al 2023 (57)	Revisión	Comparación de la evidencia de agentes antiobesidad en la prevención primaria de personas con obesidad		Se observó una mejora en el tiempo hasta la primera aparición de eventos cardiovasculares mayores con la dosis más alta (15mg) de TZP, grupo que, además, perdió más peso (- 11,7kg) que los grupos con dosis menores (- 7,1kg)

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Wadden TA et al 2023 (58)	EC	Evaluar la eficacia en el mantenimiento del peso de TZP 72 semanas tras la aleatorización en adultos con obesidad o sobrepeso sin DM2 que consiguieron una pérdida > 5% del peso basal durante la intervención intensiva en el estilo de vida de 12 semanas de duración	n = 972 al inicio de la intervención intensiva del estilo del estilo de vida, de los cuales n = 579, lograron > 5% pérdida de peso n = 579 (F = 62,9%; M = 37,1%; caucásicos = 86%) - TZP: n = 287 Placebo: n = 292	TZP logró > pérdida de peso que placebo; con pérdidas >10%, >15% y >20% 94% participantes grupo TZP mantuvieron >80% del peso perdido en primeras 12 semanas, frente al 43,8% de grupo placebo Intervención intensiva estilo de vida + TZP = cambio total de peso de - 26,6%; frente a - 3,8% de intervención intensiva estilo vida + placebo Intervención intensiva estilo vida + TZP = reducción IMC - 10,4 kg/m ² ; frente a - 1,4 kg/m ² de intervención intensiva estilo vida + placebo TZP demostró mayor mejora que placebo en los factores de riesgo cardiometabólicos: TA, lípidos, control glucémico, insulina...
Zeng Q et al 2023 (59)	Meta análisis -	Evaluar problemas de seguridad de TZP (pancreatitis y alteraciones de vesícula biliar) en DM2 y obesidad	n = 9871 - TZP = 6828 Control = 3043	No se encontró asociación entre TZP y mayor riesgo de pancreatitis, pero alteraciones en vesícula biliar sí se asociaron mayormente a TZP en comparación con placebo o insulina basal
Hamza M et al. 2024 (60)	Revisión	Revisar eficacia y seguridad TZP en el tratamiento de la obesidad	SURMOUNT - 1: n = 2539	TZP consiguió una pérdida significativa de peso y una mejora en las complicaciones derivadas de la obesidad.
Le Roux C et al. 2024 (61)	Revisión	Evaluar el mecanismo de acción y efectos de los aGLP - 1		TZP mostró ser superior a los demás tratamientos.
Caruso et al. 2024 (62)	Observacional retrospectivo	Investigar presencia de efectos adversos tras el uso de TZP		Se vio que TZP tiene similar riesgo gastrointestinal que otros aGLP - 1, pero menos riesgo de pancreatitis, retinopatía diabética y cáncer medular tiroides
Hankosky ER et al 2024 (63)	EC	Evaluar efecto TZP sobre riesgo a largo plazo de aterosclerosis vascular en personas con obesidad/sobrepeso sin DM2	n = 2539	El grupo TZP mostró una disminución del riesgo a largo plazo de enfermedad aterosclerótica de 23,5% - 16,4%, en comparación con la reducción de 12,7% del grupo placebo
Ansari HUH et al 2024 (64)	Meta análisis -	Revisar la investigación existente en busca de evidencia sobre GLP - 1 Ras en la pérdida de peso y los beneficios cardiometabólicos en obesidad sin DM2	n = 10638 (IMC > 30 kg/m ² sin DM2) - Semaglutida: n = 2581 - Liraglutida: n = 3147 - TZP: n = 630 - Exenatida: n = 114 - Orforglipron: n = 53 Placebo: n = 4113	Se observó que TZP es el agente más potente para inducir la reducción del peso, consiguiendo una pérdida significativa de peso del 17% TZP aumenta ligeramente niveles HDL, a diferencia de otros agentes; mientras que disminuye niveles LDL y VLDL de una manera similar Eventos adversos gastrointestinales similares en todos los agentes; incidencia mayor de hipoglucemia en TZP

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Cai W et al 2024 (65)	Meta – análisis	Evaluar sistemáticamente eficacia y seguridad de TZP como tratamiento de obesidad, en función de IMC, circunferencia de cintura y peso corporal	n = 11758	En comparación con GLP – 1 Ras, placebo e insulina, TZP redujo de manera más significativa el IMC, la circunferencia de la cintura y el peso corporal. Incidencia mayor de eventos gastrointestinales en TZP; riesgo de hipoglucemia mayor en TZP frente a placebo y GLP – 1 Ras, pero menor en TZP frente a insulina
Malhotra A et al 2024 (66)	EC	Demostrar eficacia TZP en la reducción del Índice Apneas – hipopneas y mejoría en la Apnea Obstructiva del Sueño de pacientes con obesidad	n = 469 - Sin terapia PAP: n = 234 Con terapia PAP: n = 235	La eficacia se medirá a través del cambio en el índice de apnea – hipopnea, carga hipóxica, patrones de sueño; ofreciendo datos de factores cardiometabólicos. Grupo terapia PAP: se espera que TZP disminuya peso y mejore composición corporal
Zhao L et al 2024 (67)	EC	Evaluar la eficacia y seguridad de TZP en la reducción de peso en adultos chinos con obesidad, sobrepeso y comorbilidades	n = 210 (F = 49%; M = 51%) - TZP 10mg: n = 70 - TZP 15mg: n = 71 Placebo: n = 69	TZP 10mg, reducción 13,6% de peso TZP 15mg, reducción 17,5% de peso Placebo, reducción 2,3% de peso Participantes que consiguieron una pérdida de peso > 5%: TZP 10mg = - 87,7%; TZP 15mg = - 85,8%; placebo = 29,3% Eventos adversos gastrointestinales leves – moderados, <5% produjeron la discontinuación del tratamiento
Qin W et al 2024 (68)	Meta – análisis	Explorar eficacia y seguridad de TZP subcutánea semanal para la pérdida de peso en DM2 y obesidad	n = 4795	TZP 5 mg, reducción 7,5 kg de peso (- 8,07%) TZP 10mg, reducción 11kg de peso (- 10,79%) TZP 15mg, reducción 11,5 kg de peso (- 11,83%) TZP también redujo IMC y circunferencia de cintura, así como mejoró TA, control glucémico y control lipídico La clínica gastrointestinal fue la más frecuente entre los efectos secundarios, siendo esta leve – moderada y transitoria
Liu L et al 2024 (69)	Meta – análisis	Evaluar la eficacia y seguridad de TZP comparado con placebo en pacientes con obesidad/sobrepeso sin DM2	n = 3901	TZP se asoció a una reducción de peso, circunferencia de cintura y TA frente a placebo. Incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue superior en TZP en comparación con placebo
Krumholz HM et al 2024 (70)	EC	Explorar los efectos de TZP frente a placebo sobre los patrones de reducción de TA	n = 2539	TZP demostró una disminución de 6,8mmHg de TAS y 4,2mmHg de TAD frente a placebo La pérdida de peso explica la disminución de 68% de TAS y 71% de TAD Efectos adversos generados por la bajada de TA fueron poco frecuentes, aunque en mayor medida en el grupo TZP

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
O’Keefe et al 2024 (71)	Estudio cohorte	Evaluar la eficacia de agentes antiobesidad en la osteoartritis	n = 39394 con TTO antiobesidad n = 72405 sin TTO antiobesidad	TZP se asocia a un menor riesgo de osteoartritis en comparación con otros agentes antiobesidad
Martin J et al 2024 (72)	EC	Investigar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de TZP		Se usó una única dosis subcutánea de [14C] – Tirzepatida
Gudzune K et al 2025 (73)	EC	Investiga efectos de TZP en el peso de pacientes con obesidad y sobrepeso.	TZP 5mg: n = 630 TZP 10mg: n = 636 TZP 15mg: n = 630 Placebo: n = 643	Tratamiento con TZP asoció mejoría en la calidad de vida de los pacientes con exceso de peso en comparación con el placebo. Aquellos que perdieron más peso, tuvieron mayor mejoría
Jastreboff AM et al 2025 (74)	EC	Evaluar eficacia de TZP como tratamiento para la obesidad y como prevención para DM2	n = 2539	TZP 5 mg, reducción 12,3% de peso TZP 10mg, reducción 18,7% de peso TZP 15mg, reducción 19,7% de peso Placebo, reducción 1,3% Menos diagnósticos de DM2 entre los tratados con TZP frente al placebo Aparición de efectos adversos gastrointestinales leves – moderados durante el periodo de aumento de dosis, primeras 20 semanas
Borlaug B et al 2025 (75)	EC	Determinar efectos de TZP en pacientes con problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca con FEVI conservada) y obesidad, además de evaluar efecto de TZP sobre factores cardiometabólicos	n = 731 - TZP: n = 364 - Placebo: n = 367	TZP redujo: muerte cardiovascular, empeoramiento insuficiencia cardíaca (disminución pro - BNP), presión arterial sistólica, TZP elevó el filtrado glomerular, redujo albúmina – creatinina, disminuyó troponina T. Resumen: TZP redujo sobrecarga volumen – presión circulatoria + inflamación sistémica + mejoró el deterioro cardiovascular – renal de pacientes con obesidad
Packer M et al 2025 (76)	EC	Valorar los efectos cardiovasculares de TZP	TZP: n = 364 Placebo: n = 367	8% pacientes grupo TZP sufrieron empeoramiento insuficiencia cardíaca frente al 14,2% en grupo placebo Muerte cardiovascular ocurrió 2,2% en grupo TZP en comparación con 1,4% grupo placebo Incidencia de eventos gastrointestinales que llevaron a interrupción fármaco fue de 6,3% en TZP frente a 1,4% en placebo

Autor/año	TE	Objetivos	n si precisa	Resultados
Zile M et al 2025 (77)	EC	Valorar si TZP mejora el estado de salud de pacientes con insuficiencia cardiaca y obesidad, así como su tolerancia al ejercicio y la carga de medicamentos	n = 731 - TZP: n = 364 - Placebo: n = 367	TZP mejoró la insuficiencia cardiaca, calidad de vida, capacidad funcional, tolerancia al ejercicio. También disminuyó los síntomas y la necesidad de tratamientos en pacientes con insuficiencia cardiaca FEVI preservada y obesidad
Kramer CM et al 2025 (78)	EC	Examinar efectos TZP en la estructura y función cardiacas en pacientes con insuficiencia cardiaca FEVI preservada y obesidad	n = 175	TZP produjo la disminución de la masa de ventrículo izquierdo y de tejido adiposo paracardíaco frente al grupo placebo; relacionándose con la pérdida de peso
Gong J et al 2025 (79)	Meta – análisis	Investigar riesgo de enfermedades biliares en pacientes con DM2 – obesidad tratados con TZP	n = 12351	TZP se asocia con alteraciones de vesícula biliar sin seguir una relación dosis – respuesta entre TZP – enfermedades vesícula biliar/colelitiasis
Kamarullah W et al 2025 (80)	Meta – análisis	Evaluar efectos cardiovasculares de TZP, así como su mejora en peso corporal, presión arterial y perfil lipídico en pacientes obesos	Evaluación de 11 ensayos clínicos: - 8 = aGLP – 1R - E = TZP	GLP – 1 Ras redujeron riesgo de enfermedades cardiovasculares un 32% frente al 59% con TZP. También hubo mejora en peso corporal, presión arterial y perfil lipídico Aumento de incidencia de trastornos gastrointestinales
Rubino DM et al 2025 (81)	EC	Evaluar si los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia) se relacionaban con la pérdida de peso con TZP	SURMOUNT – 1: n = 2539 SURMOUNT – 2: n = 938 SURMOUNT – 3: n = 806 SURMOUNT – 4: n = 783	27,8% - 72,8% de efectos adversos con TZP frente a 12,2% - 32,5% con placebo; la mayoría en la escalada de dosis. Entre 1 – 10,5% de pacientes TZP interrumpieron tratamiento por esos efectos Se sugiere que 3,1% de reducción de peso se asocia con los eventos adversos gastrointestinales
Kamrul – Hasan A et al 2025 (82)	Meta – análisis	Estudiar el riesgo de TZP en la aparición de cáncer	n = 13761	El uso de TZP no elevó el riesgo de cáncer
Nie Y et al 2025 (83)	Meta – análisis	Evaluar la eficacia y seguridad de GLP – 1 Ras en el tratamiento de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica	n = 1290	Los agonistas GLP – 1 son efectivos y seguros en el tratamiento de la recuperación de peso tras la cirugía bariátrica Se consiguió un mantenimiento de peso con TZP de 15,50% y una reducción de peso de 12,60kg Mejoraron los marcadores metabólicos (perfil lipídico y glucémico) Entre los eventos adversos destacaron: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, cefalea, fatiga, dolor y distensión abdominal. El 3% suspendió tratamiento debido a ellos.
Hwang JH et al. 2025 (84)	Análisis coste – efectividad	Evaluar coste – efectividad de fármacos antiobesidad	n = 4823 adultos 20 – 79 años	TZP no es coste – efectiva

4.1. GIP y GLP – 1 y sus receptores. Péptidos insulíntrópicos

El efecto causado por los péptidos insulíntrópicos se conoce como “efecto incretina”. Este se caracteriza por la elevación de la respuesta secretora de insulina mediante la administración oral de glucosa en comparación con su administración intravenosa, a pesar de que ambas tienen concentraciones plasmáticas similares (39).

GIP y GLP – 1 son producidos en las células enteroendocrinas. Se liberan a la sangre después de la ingesta alimenticia. Estos regulan la función de los islotes pancreáticos a través de la acción incretina (40). El GIP se considera la hormona incretina esencial responsable de ese efecto. Sin embargo, cuando se administran juntas, muestran un efecto sinérgico (39).

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa – 4 (DPP – 4) actúan bloqueando la rápida degradación de GLP – 1 y GIP endógenos, mejorando su eficacia. Mientras tanto, los agonistas del receptor de GLP – 1 (aGLP – 1R) crean resistencia contra la degradación de DPP – 4 al intensificar el inicio del receptor GLP – 1 (39).

El GLP – 1 se secreta, predominantemente, en las células L del íleon y colon como respuesta a la ingesta de alimentos. A continuación, se une a receptores acoplados a proteínas G de las células α y β pancreáticas, sistema nervioso central y periférico, tejido adiposo, corazón, vasos, riñón, linfocitos, intestino... Este ejercerá sus efectos insulíntrópicos a través del receptor GLP – 1, expresado por las células β del páncreas. Sus efectos fisiológicos al liberarse a la sangre son: aumento de la masa de células β pancreáticas y disminución de su apoptosis, secreción de insulina y reducción de la secreción de glucagón dependientes de glucosa y, finalmente, enlentecimiento en el vaciamiento gástrico, en la hiperlipidemia posprandial, en la motilidad intestinal y en la secreción de ácido gástrico. Así, GLP – 1 reduce el apetito, la ingesta de alimentos y favorece la saciedad a través de los GLP – 1R en el hipotálamo. También tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, hepático y cardiovascular, menos relevantes para esta revisión bibliográfica. De esta manera, el efecto de los aGLP – 1 R sobre el peso corporal consiste en disminuirlo gracias a la inhibición del vaciamiento gástrico, reduciendo el apetito y la ingesta de nutrientes e induciendo la saciedad (39,41).

Por otro lado, GIP es un péptido secretado por las células K del duodeno y del yeyuno en respuesta a la ingesta de alimentos y que también está presente en los adipocitos (48). En personas sin diabetes, el GIP estimula la secreción de insulina, pero no cambia la liberación de glucagón durante la hiperglucemia. Por el contrario, sí que aumenta la liberación de glucagón sin afectar la secreción de insulina durante la hipoglucemia. En pacientes con DM2, la capacidad del GIP para estimular la secreción de insulina está deteriorada, sin embargo, la sensibilidad del GIP puede restaurarse después de mejorar el control glucémico. El GIP también mantiene la capacidad de estimular la secreción de glucagón en la DM2 y, a diferencia de lo comentado en individuos sanos, los sujetos diabéticos muestran mayor secreción de glucagón en respuesta al GIP durante la hiperglucemia. Además, también reduce el peso corporal mediante la reducción de la ingesta de alimentos (48). En los ratones, el déficit del receptor GIP los protege contra la resistencia neuronal a la leptina inducida por la dieta, uno de los principales problemas de la obesidad.

GIP es una incretina que puede potenciar los efector metabólicos de GLP – 1 de manera sinérgica (41).

4.2. Tirzepatida

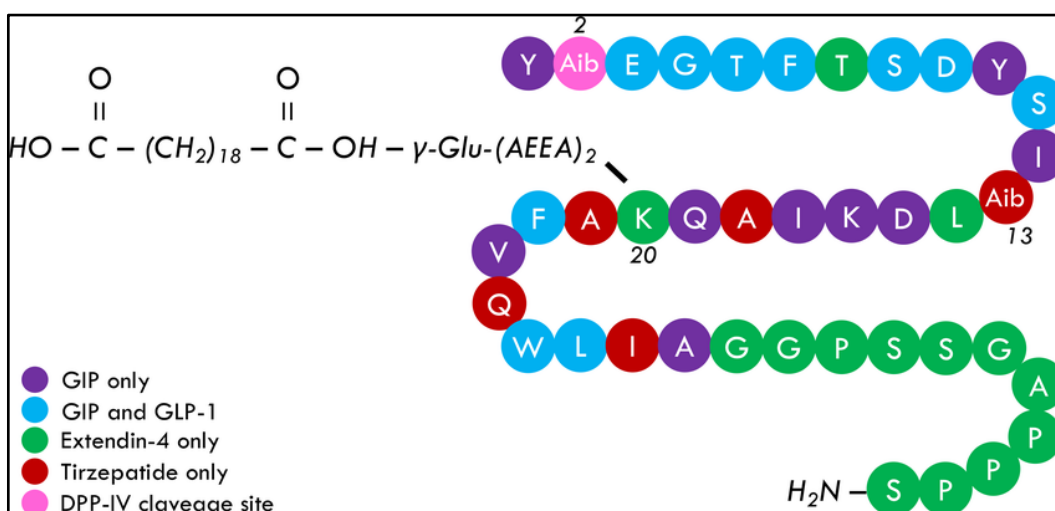
Se comercializa con el nombre de Mounjaro. A principios del año 2016, el laboratorio Eli Lilly puso en práctica, por primera vez, este fármaco para el control glucémico. Fue en mayo de 2022 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US FDA) lo aprobó (39).

4.2.1. Descripción Tirzepatida

Tirzepatida es un polipéptido sintético, compuesto por 39 aminoácidos. Más específicamente, la estructura se basa en la secuencia nativa de GIP e incluye un fragmento de ácido graso diácido C20 (ácido eicosanodioico) vinculado a través de enlaces hidrofílicos (γ -Glu-2xAdo, gamma glutamato y bis-aminodietoxiacetilo) conectados al residuo de lisina en la posición C20 (39). La secuencia del péptido de Tirzepatida también contiene dos residuos de aminoácidos no codificantes en las posiciones 2 y 13 (ácido α - aminoisobutírico), responsables de su larga vida media y alta afinidad por la albúmina (39,42). Además, el extremo C – terminal está amidado (42). Su fórmula molecular es $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ y su peso molecular es 4813.45 (39).

Se caracteriza por un doble agonismo para GLP – 1 y para GIP, aprobado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 y, recientemente, para el manejo de la obesidad. La pérdida de peso observada con este fármaco puede atribuirse a la combinación de los mecanismos mediados por los receptores de GIP y GLP – 1 (49).

Figura 1. Estructura de la Tirzepatida



4.2.2. Mecanismo de acción

Tirzepatida es un agonista dual que logra una afinidad por el receptor GIP similar a la del GIP nativo. Sin embargo, se une al receptor de GLP – 1 con una afinidad aproximadamente 5 veces más débil que el GLP – 1 nativo (33).

En el receptor GLP – 1, Tirzepatida muestra una inclinación a favor de la generación de monofosfato cíclico de adenosina sobre el reclutamiento de β - arrestina. Esto permite una señalización sostenida del fármaco sobre el receptor GLP – 1, favoreciendo una mayor eficacia general (60).

Por tanto, este fármaco es considerado un **agonista desequilibrado de los receptores de GIP y GLP – 1** (33).

Estudios experimentales en roedores demostraron que las neuronas hipotalámicas productoras de catecol – O – metiltransferasa (COMT) y del péptido relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART) se encuentran involucradas en la regulación de la saciedad y la ingesta de energía, expresando también receptores de GIP y/o GLP – 1. La estimulación de estas neuronas hipotalámicas disminuye la ingesta alimentaria sin potenciar los efectos agonistas selectivos del receptor GLP – 1. Por ello, tanto las inyecciones intracerebroventriculares como periféricas de un agonista del receptor GIP disminuyen la ingesta de energía en los roedores con obesidad o diabetes, efectos que desaparecen tras la eliminación genética del receptor GIP. Esto apoya el papel del agonismo del receptor GIP en la contribución a la reducción de peso con los co – agonistas duales de los receptores GIP/GLP – 1. Sin embargo, a diferencia de los roedores, la administración de GIP exógeno no modificó la ingesta de alimentos ni el apetito en los seres humanos (43).

Las acciones duales ya comentadas de Tirzepatida logran la mejoría en la salud metabólica de los pacientes por las siguientes razones (33,43,48,60):

- Estimula la **secreción de insulina** por parte de las células β del páncreas gracias a la activación del receptor GLP – 1, mejorando la sensibilidad a la insulina.
- GIP **mejora la función del tejido adiposo**. Este fármaco también tiene efectos sobre el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo, modulando la captación de lípidos y la lipólisis. Los mecanismos potenciales disminuyen la deposición ectópica de grasa en lugares como hígado, páncreas y músculo esquelético facilitado, probablemente, por el almacenamiento preferente de triglicéridos en los depósitos de tejido adiposo subcutáneo (34). De esta manera, se consigue una reducción de las concentraciones de triglicéridos circulantes en ayuno (33).
- Se produce un **efecto anorexígeno** al integrar las señales de activación de ambas vías de receptores en el cerebro. De esta manera, inhibe el apetito y, con ello, disminuye la ingesta de calorías.
- **Inhibición de la secreción de glucagón** por parte de las células α del páncreas tras las comidas, es decir, en un entorno de glucosa elevada. Esto se traduce en una mejora de la glucemia en personas con DM2 debido a la disminución de producción hepática de glucosa derivada de la inhibición de secreción de glucagón.

La Tirzepatida favorece la pérdida de peso significativa, así como la reducción del apetito en ayunas y de la ingesta de energía gracias al aumento en la sensación de saciedad y plenitud, lo que disminuye la sensación de hambre (60).

Como ya he comentado en el apartado anterior, los receptores GIP y GLP – 1, nivel sobre el cual actúa Tirzepatida, se expresan en el sistema nervioso central y periférico, concretamente en las áreas de regulación del apetito. Por lo que es así como Tirzepatida puede conseguir la reducción de este (85).

No obstante, el papel exacto de la activación del receptor GIP por la Tirzepatida en la pérdida de peso y la mejora glucémica sigue siendo estudiado.

4.2.3. Farmacocinética

Absorción:

24 horas después de una única dosis subcutánea de [14C] – Tirzepatida, se midieron sus concentraciones máximas en sangre y en plasma. Tras alcanzar el tiempo de concentración máxima (T_{máx}), las concentraciones disminuyeron de modo monofásico. La vida media promedio de Tirzepatida fue de 180h y 128h en plasma y sangre total, respectivamente. El C_{máx} fue 2 veces superior en plasma que en sangre. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Tirzepatida fueron más altas que las de radiactividad total entre las 8 y 144 horas postdosis. La exposición sistémica de Tirzepatida fue un 109% de la radiactividad total circulante. (72)

Distribución:

En un estudio se evaluó la distribución tisular en ratas macho después de una dosis subcutánea de [14C] – Tirzepatida.

La radiactividad se distribuyó por los tejidos rápidamente en la primera hora tras la dosis. Las concentraciones más altas de radiactividad se obtuvieron a las 12, 24 y 48 horas después de la dosis (72). Además, en otro estudio se observó una exposición similar con la administración subcutánea del fármaco en el abdomen, muslo o brazo superior (49). Los valores más altos de área bajo la curva (AUC_{0 – t}) después de la administración de dosis subcutánea de [14C] – Tirzepatida fueron los riñones y la vejiga urinaria, excluyendo el sitio de inyección de dosis.

Por otro lado, los niveles de concentración más altos de radiactividad se asociaron con el lugar de la inyección, donde se consiguieron valores de 202.000 ng equivalentes [14C] – Tirzepatida/g a la hora postdosis. Después de 672 horas, alcanzó valores de 116 ng equivalentes [14C] – Tirzepatida/g.

Tras el alcance de las concentraciones máximas, la radiactividad fue disminuyendo con el tiempo, descendiendo por debajo del límite de cuantificación (< 23.1 ng equivalentes [14C] – Tirzepatida/g) en la mayoría de los tejidos a las 336 horas tras la dosis, junto con niveles detectables hasta las 336 horas postdosis en los riñones. Sin embargo, la pared arterial, el sitio de inyección y los ligamentos intervertebrales tuvieron niveles medibles de radiactividad hasta 672 horas después.

Los valores de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) para la radiactividad oscilaron entre 25 – 246 horas (72) .

Metabolismo:

La Tirzepatida se observó mayoritariamente en el plasma, representando, aproximadamente, el 80% de la radiactividad circulante. Los metabolitos plasmáticos se formaron por escisión proteolítica de la cadena de aminoácidos de Tirzepatida, dejando intactos el enlace y el C20 diácido graso (72).

En la orina se observaron 6 metabolitos producidos por la escisión proteolítica de la cadena de aminoácidos y por la β - oxidación del C20 diácido graso, junto con una hidrólisis adicional de amida en la región de enlace en 2 de los metabolitos.

También se identificaron 6 metabolitos en las heces, todos ellos formados por mecanismos similares a los de los metabolitos propios de la orina (72).

Eliminación (72):

Más del 80% de la dosis excretada se recuperó en las primeras 480 horas. La recuperación total de la radiactividad administrada fue del 99% a través de la recolección continua.

La principal vía de eliminación fue la renal (66%). El 33% de la radiactividad administrada fue excretada por las heces.

4.2.4. Forma de administración y posología

Tirzepatida, desarrollado por el laboratorio Eli Lilly (35), se comercializó con el nombre de Mounjaro. La US FDA aprobó las inyecciones subcutáneas de Tirzepatida una vez a la semana como monoterapia o terapia combinada con dieta y ejercicio físico con el objetivo de mejorar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DM2 (44). Su administración subcutánea una vez a la semana se considera suficiente, pues posee una vida media de, aproximadamente, 5 días (39).

Mounjaro se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo en cualquier momento del día, con o sin comida. Las zonas de inyección deben cambiar en cada una de las dosis con el objetivo de evitar lipodistrofias (85).

La dosis inicial que administrar es de 2,5 mg de Tirzepatida una vez a la semana. Tras un periodo de 4 semanas, el paciente debe aumentar la dosis a 5 mg, también una vez a la semana. A continuación, en caso de ser necesario por no estar consiguiendo los objetivos marcados para el paciente, se puede aumentar la dosis 2,5 mg cada 4 semanas hasta llegar a un máximo de 15 mg a la semana.

Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg.

4.2.5. Indicaciones

Diabetes Mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio. Puede emplearse en monoterapia en caso de intolerancia o contraindicaciones a la metformina, así como de manera conjunta a otros medicamentos antidiabéticos.

Como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento del ejercicio físico para el control del peso, en adultos con:

- $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, es decir, con obesidad.
- $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$, es decir, con sobrepeso, en presencia de una o más comorbilidades asociadas al peso como hipertensión arterial, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o Diabetes Mellitus tipo 2. (85)

4.2.6. Contraindicaciones

Está contraindicada la administración del fármaco en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de sus excipientes, pudiendo manifestarse esta como anafilaxia y angioedema (60,61).

Los análogos/agonistas de GLP – 1 producen un aumento en niveles de AMPc dosis dependiente y la activación de la proteína quinasa A de las células C de tiroides, lo que conduce a la liberación de calcitonina. Esta liberación de calcitonina sostenida en el tiempo se acompaña de una hiperplasia de células C que puede acabar generando un adenoma de células C como el carcinoma medular de tiroides. De este modo, el tratamiento con Tirzepatida podría tener un efecto similar a estos fármacos.

El efecto de Tirzepatida puede variar según las diferencias en los niveles de expresión de los receptores de GLP – 1 y GIP entre especies. De esta manera, en los roedores, los agonistas del receptor de GLP – 1 aumentan los niveles de AMPc y la liberación de la calcitonina, efecto que no se ve en las células tiroides de los seres humanos por una baja expresión del receptor GLP – 1 en las mismas. Por ello, el impacto de Tirzepatida en la liberación de calcitonina y producción de carcinoma medular de tiroides podría ser menor en los humanos que en los roedores. Sin embargo, el tratamiento con Tirzepatida podría ser un motivo de preocupación clínica en pacientes con historia familiar de cáncer medular de tiroides o MEN2 debido al posible riesgo de desarrollo o progresión del cáncer medular de tiroides ya mencionado (45). Por esta razón, tampoco podemos usar Tirzepatida como tratamiento en pacientes con historia familiar de carcinoma medular de tiroides o pacientes con MEN2 (60,61).

4.2.7. Eficacia en relación con la pérdida de peso

Se ha evidenciado una reducción significativa del peso corporal en pacientes que toman Tirzepatida de en torno al 15 – 20%, además de una mejoría en parámetros cardiometabólicos y antropométricos como circunferencia abdominal, niveles HbA1c, tensión arterial y perfil lipídico. Todo esto, podría concluir a una disminución de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, DM2, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), enfermedad renal crónica, entre otras (60,68).

En las tablas de síntesis de los diversos ensayos clínicos podemos observar cómo los efectos de Tirzepatida son dosis dependientes. De esta manera, a mayor dosis (15mg) y mayor duración del tratamiento, se producen mejores resultados en lo que respecta a la pérdida de peso y su mantenimiento en el tiempo. Del mismo modo, a mayor dosis, también se ve un aumento de los efectos adversos, pero estos son de gravedad leve – moderada.

Estudios llevados a cabo en poblaciones diabéticas reflejaron un beneficio en el control glucémico de los pacientes, además de ofrecer una disminución del peso de entre 7 – 12kg, siendo esta mayor al compararla con placebo y con otros análogos de GLP – 1:

- Frías JP et al. demostraron una pérdida de peso con Tirzepatida entre 1,9 – 5,5kg superior a Semaglutida (37).
- Ludvik B et al. observaron una pérdida de peso con Tirzepatida de entre 7,5 – 12,9kg frente a un aumento de peso con Insulina Degludec (38).
- Dahl D et al. concluyeron que la reducción de peso era más significativa en pacientes con Tirzepatida que en aquellos con placebo, así como Lin F et al. (46,53). Por otro lado, Garvey WT et al. hablan en su ensayo clínico de una disminución en el peso un 11,2% superior con Tirzepatida que con placebo (55).
- Lin F et al. descubrió una pérdida de peso con Tirzepatida 1,05 kg superior que con aGLP – 1R (53).
- Qin W et al. reflejaron, además de la pérdida de peso, IMC y circunferencia de la cintura, una gran mejoría en el control glucémico, tensión arterial y control lipídico (68).
- Jastreboff AM et al. confirmaron que Tirzepatida podía ser empleada como prevención de DM2, pues observaron al final del ensayo clínico realizado menos diagnósticos de DM2 entre los tratados con Tirzepatida frente al placebo (74).

Por otro lado, Wadden TA et al. (58) evaluaron la eficacia de Tirzepatida en el mantenimiento de peso tras una intervención intensiva en el estilo de vida de 12 semanas, encontrando un mayor mantenimiento de este (80%) con la toma de Tirzepatida, en comparación con el placebo (43,8%), con el cual incluso recuperaban el 14% del peso ya perdido. La combinación de ambas medidas, intervención en estilo de vida y Tirzepatida, mostró mayor eficacia que cada una por separado. De esta manera, se logró una mayor disminución del peso, así como una mejora más significativa del IMC y factores cardiometabólicos (68). Tras la cirugía bariátrica, Nie Y et al. mostraron que Tirzepatida es efectiva en el mantenimiento el peso y en la reducción de este, mejorando, además, los marcadores metabólicos (83).

También asocia menor riesgo de osteoartritis (71).

Hay estudios que han demostrado que la terapia con Tirzepatida durante 52 semanas consigue la resolución del hígado graso no alcohólico, así como una mejoría en la fibrosis hepática (60). Dosis más elevadas de Tirzepatida aumentan los niveles de adiponectina al mismo tiempo que disminuyen los biomarcadores del hígado graso no alcohólico consiguiendo, de esta manera, cifras más bajas de ALT y AST (41).

Además de la pérdida de peso, Tirzepatida ha mostrado eficacia a otros niveles, entre los que destaca el sistema cardiovascular. Hankosky ER et al. describieron una disminución del riesgo a largo plazo de padecer enfermedad aterosclerótica en aquellos pacientes que eran tratados con el fármaco en cuestión (63). Además, Malhotra A et al. se encuentra estudiando el efecto de este fármaco sobre la mejoría del Índice Apnea Hipopnea del Sueño (66). Por otro lado, con relación a la tensión arterial, Tirzepatida ha demostrado una disminución de esta, acompañada de una disminución del peso en un estudio clínico realizado por Krumholz HM et al (70). Finalmente, Borlaug BA et al., Packer M et al., Zile MR et al., Kramer CM et al. y Kamarulla W et al. demostraron una mejoría a nivel cardíaco por parte de Tirzepatida, favoreciendo la reducción de muerte cardiovascular, disminuyendo el empeoramiento de insuficiencia cardíaca, mejorando la tolerancia al ejercicio, entre otros; además de elevar el filtrado glomerular y reducir el cociente albúmina – creatinina (75–78,80).

4.2.8. Efectos adversos y seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron gastrointestinales, que incluyen náuseas, diarrea y vómitos. Además, tras la administración de Tirzepatida, los pacientes pueden sufrir episodios de estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal (60).

Los diferentes ensayos clínicos demostraron que la incidencia de esta clínica gastrointestinal dependía de la dosis administrada al paciente (35,50,60,81). La mayoría de los síntomas gastrointestinales son de gravedad leve a moderada y se producen al principio de la escalada de dosis. Por ello, ante la escalada de dosis se puede llegar a producir, en alguna ocasión, la interrupción del tratamiento (81).

Estos problemas de índole gastrointestinal pueden verse resueltos tras estrategias dietéticas como comidas más pequeñas, dejar de comer cuando se sienta saciado, evitar alimentos grasos, entre otras (81).

También se han observado casos de colecistitis, junto con otras alteraciones de la vesícula biliar. Según Gong J et al. estos efectos adversos aparecen con mayor frecuencia en aquellos individuos con una reducción de peso considerable (79). De esta manera, también puede verse su presencia en relación con otros tratamientos como agonistas del receptor GLP – 1 y cirugía bariátrica(50).

Por otro lado, al ser un agonista dual de GIP y GLP – 1, hormonas incretinas del metabolismo de la glucosa, otro de sus efectos adversos, aunque de menor frecuencia, es la hipoglucemia (35). Su riesgo y frecuencia aumentarán más en caso de administrar de manera conjunta otros antidiabéticos como insulina o sulfonilurea (48).

Menos frecuentes, se han descrito episodios de pancreatitis e hipersensibilidad en la zona de la inyección (35).

Finalmente, este fármaco también puede producir efectos a nivel cardiovascular como taquicardia sinusal, mareo, hipotensión arterial; alteraciones renales y empeoramiento de la retinopatía diabética, aunque con menor frecuencia que lo comentado anteriormente.

Estos efectos adversos pueden verse relacionados con la edad y el sexo del paciente. De este modo, en un estudio publicado en 2024, se vieron afectadas un mayor número de mujeres frente a hombres. La clínica principal que se observó en ellas fueron las náuseas, con un menor riesgo de discomfort abdominal, diarrea, gases... que los hombres. En relación con la edad, la gran mayoría de estos efectos fueron notificados por pacientes de entre 18 y 65 años. A pesar de esto, fueron los pacientes añosos de más de 65 años los que mostraban mayor riesgo de padecer problemas abdominales, estreñimiento, diarrea, dispepsia, gases y masas tiroideas (62).

De esta manera, surge la hipótesis de que estos efectos adversos, sobre todo los gastrointestinales, puedan contribuir a la pérdida de peso debido a cambios en la elección de la dieta y disminución en la ingesta de alimentos como causa de la sintomatología producida, pues en el estudio realizado por Rubino DM et al., se vio un aumento de 3,1 en la reducción de peso en aquellos pacientes con clínica digestiva (81).

Tabla 2. Efectos adversos reportados

<i>Frecuencia</i>	<i>Efecto adverso reportado</i>
Muy frecuente	Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos Hipoglucemia si se asocia a sulfonilurea o insulina
Frecuente	Gastrointestinales: estreñimiento, dispepsia, dolor y distensión abdominal, flatulencia Cardiovasculares: mareo, taquicardia, hipotensión arterial
Poco frecuente	Vesícula biliar: colecistitis, colelitiasis Pancreatitis aguda Hipersensibilidad y dolor en la zona de la inyección Alteraciones renales Empeoramiento de retinopatía diabética
Raro	Reacción anafiláctica Angioedema

Tirzepatida no eleva el riesgo de cáncer, descrito por Kamrul – Hasan ABM et al (82).

En el estudio llevado a cabo por Packer M et al. que tenía como objetivo valorar los efectos cardiovasculares de Tirzepatida, se describió lo siguiente (76):

- 8% de pacientes del grupo de Tirzepatida mostraron un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (frente al 14,2% en el grupo placebo).
- Se registró muerte cardiovascular en el 2,2% de los pacientes a los que se administró Tirzepatida (frente a un 1,4% en el grupo placebo).

Sin duda, esos son los efectos adversos más graves reportados.

4.3. Aspectos económicos del uso del fármaco

El estudio llevado a cabo por Hwang JH et al. (2025) valoró los diferentes fármacos anti – obesidad, entre los que se encuentra Tirzepatida, con el objetivo de estudiar su coste – efectividad.

El gasto sanitario total acumulado en atención médica por persona a lo largo de varios años es de 154.028 dólares para Tirzepatida.

Hwang et al. consideran que, aunque Tirzepatida es el fármaco que consigue los mejores beneficios sobre la pérdida de peso, efectos secundarios a la obesidad y la esperanza de vida, esta no resulta costo – efectiva debido a su elevado coste de tratamiento. De esta manera, se plantea que Tirzepatida en combinación con la modificación del estilo de vida precisa de una disminución del 30,5% de su precio neto actual estimado, es decir, reducir desde 6.236 dólares hasta un precio anual de 4.334 dólares para llegar a ser considerada rentable.

En comparación con la modificación del estilo de vida por sí sola, su combinación con Tirzepatida logra reducir un número mayor de casos de exceso de peso y comorbilidades, aumentando de manera más significativa la esperanza de vida.

En lo que respecta a los costes y la rentabilidad del fármaco a largo plazo, la combinación Tirzepatida con el cambio del estilo de vida conseguían el ahorro de costes sanitarios futuros. La administración de Tirzepatida, consigue el control glucémico, lipídico y de enfermedades cardiovasculares, entre otros, a largo plazo, lo que acabará reduciendo la necesidad de tratamientos costosos de las complicaciones propias de estas enfermedades en el futuro y, con ello, un ahorro sanitario. Sin embargo, el coste tan elevado del fármaco acaba contrarrestando esos ahorros, limitando su rentabilidad (84).

4.4. Aspectos éticos de Tirzepatida como tratamiento para la obesidad

Tirzepatida ha revolucionado el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, después de la revisión de todos los artículos científicos encontrados, personalmente opino que también trae consigo una serie de discusiones éticas.

En primer lugar, el **principio de autonomía**, aquel por el cual el paciente es capaz de tomar sus propias decisiones acerca de su salud, podría verse afectado. El precio tan elevado del fármaco, junto con sus limitadas indicaciones, podrían limitar el acceso del paciente al mismo. De este mismo modo, el coste de Tirzepatida lleva a inequidades en el acceso a ella, facilitando el mismo a aquellos con seguros privados o con mayor poder económico, discriminando así al resto de la población. Por ello, el **principio de justicia** también podría verse alterado.

En cuanto a los **principios de beneficencia y no maleficencia**, aunque el perfil de seguridad de este fármaco sea adecuado, los datos estudiados son muy recientes, de los últimos 5 años. De esta manera, no se pueden establecer efectos adversos a largo plazo, los cuales podrían pasar inadvertidos. Por lo tanto, a pesar de ser una terapia esperanzadora, todavía no existe evidencia suficiente para asegurar que los beneficios superan a los riesgos.

4.5. Comparación entre Tirzepatida, nuevo fármaco para la obesidad, y Semaglutida, actual fármaco para el tratamiento de la obesidad.

Frente a la limitada eficacia de la dieta y el ejercicio como tratamientos para la obesidad, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos e interesantes tratamientos. Entre estos, destacan la Semaglutida y la Tirzepatida, ambos con prometedores resultados en la disminución de peso, pero ¿qué es lo que los hace diferentes? Algunas de sus diferencias se registran en la siguiente tabla de resultados.

Autor	TE	Objetivos	n	Resultados
Jung HN et al. 2022 (86)	EC	Resumir eficacia en la reducción de peso corporal, control glucémico y seguridad de semaglutida y TZP	n = 1879	Semaglutida 2,4mg consiguió una reducción de peso de 9,6% TZP 15mg logró una pérdida de peso de 10,1%
Guan R et al. 2022 (87)	Meta – análisis	Investigar eficacia y seguridad de TZP frente a análogos GLP – 1 en pacientes con DM2	n = 7245	TZP 10 – 15mg mostraron reducciones de peso estadísticamente significativas en comparación con GLP1 – Ras - TZP 15mg: AUC = 99,7% - TZP 10mg: AUC = 80,1% - TZP 5mg: AUC = 57,9% - GLP – 1 Ras (semaglutida): AUC = 40,2%
Heise T et al. 2023 (52)	EC	Evaluar efectos de TZP la composición corporal, apetito e ingesta de energía para abordar los mecanismos involucrados en la pérdida de peso corporal con TZP, en comparación con Semaglutida	TZP 15mg: n = 45 Semaglutida 1mg: n = 44 Placebo: n = 28	TZP demostró reducciones de peso mayores que el placebo y semaglutida y, con ello, mayor reducción en masa grasa: - Semana 5: TZP = - 2,6kg // Semaglutida = - 1,9kg - Semana 28: TZP = - 11kg // Semaglutida = - 7kg TZP y semaglutida redujeron el apetito en mayor medida que placebo, sin diferencias entre los tres en el apetito y la reducción de ingesta energética
Yao H et al. 2024 (88)	Meta – análisis	Compara la eficacia y seguridad de GLP – 1 Ras en el control glucémico, pérdida de peso y perfil lipídico	n = 39246	La combinación de Semaglutida + Cagrilintida logró la mayor pérdida de peso (- 14,03kg). Le siguió TZP con una disminución de peso de 8,47kg
Karagiannis T et al. 2024 (89)	Meta – análisis	Comparación de la eficacia y seguridad entre TZP y Semaglutida vía subcutánea	n = 23622 (M = 55,8%; F = 44,2%)	TZP logró reducciones de peso más eficaces que Semaglutida - TZP 15mg = - 9,57kg // TZP 5mg = - 5,27kg - Semaglutida 2mg = - 4,97kg // Semaglutida 0,5mg = - 2,52kg Ambos aumentaron riesgo de efectos adversos leves
Osumili B et al. 2024 (90)	EC	Comparar eficacia y seguridad de TZP en diferentes dosis con la Semaglutida	n = 1879 - TZP 5mg: n = 471 - TZP 10mg: n = 469 - TZP 15mg: n = 470 - Semaglutida 1mg: n = 469	TZP mostró mayor reducción de peso, IMC y HbA1c desde el inicio en comparación con Semaglutida Sus objetivos de pérdida de peso fueron superiores a 5 – 10%, frente a Semaglutida, así como unos objetivos de disminución de HbA1c de 6,5% - 7%
Rodríguez PJ et al. 2024 (91)	Estudio de cohortes	Comparar pérdida de peso entre TZP y Semaglutida en sujetos con sobrepeso/obesidad, así como las tasas de efectos secundarios	n = 18386	La pérdida de peso durante el tratamiento fue mayor en los pacientes del grupo de TZP frente a Semaglutida Las reacciones adversas gastrointestinales fueron similares en ambos
Wen J et al. 2024 (92)	Meta – análisis	Analizar las diferencias de pérdida de peso entre GLP – 1 Ras	n = 5445	TZP mostró una pérdida de peso comparándola con Semaglutida: - TZP = - 9,7kg - Semaglutida = - 4,81kg Efectos adversos gastrointestinales similares en ambos grupos
Liu L et al. 2025 (93)	Meta – análisis	Revisar farmacoterapia de reducción peso, eventos adversos y psicológicos para individualizar tratamiento obesidad	n = 112515	TZP fue el fármaco más efectivo en la pérdida de peso, seguida de Semaglutida. También fue el antihipertensivo más potente. TZP mejora la presión arterial y la glucosa. Sin embargo, Semaglutida redujo riesgo de eventos cardiovasculares de manera más efectiva

La Semaglutida es un agonista del receptor GLP – 1, un análogo polipeptídico de GLP – 1, que ha sufrido dos sustituciones de aminoácido y una acilación. Esto, lo hace más resistente a la degradación por la DPP – 4, además de permitirle mejorar su afinidad por la albúmina. Tiene una vida media de 165 – 184 horas, lo que le permite una administración semanal. Su principal mecanismo de acción se basa en la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y el retardo del vaciamiento gástrico; consiguiendo la reducción de peso gracias a la inhibición del apetito y el aumento de la saciedad (86).

En lo que respecta a la **pérdida de peso**, la Tirzepatida ha demostrado conseguir mejores resultados que la Semaglutida. Todas las dosis de Tirzepatida han presentado mayor efectividad en el control de peso, pues, a grandes rasgos, han logrado una disminución de peso de en torno a 10kg, frente a los 5kg, aproximados, que se perdían con Semaglutida.

- En el estudio llevado a cabo por Jung N et al., se pretenden comparar los resultados obtenidos en STEP (Semaglutida) frente a SURPASS (Tirzepatida).

En el estudio STEP 2, el tratamiento con Semaglutida 2,4mg durante 68 semanas logró una reducción de 9,7kg de peso, lo que se corresponde con una disminución del 9,6%. Por otro lado, SURPASS – 1, describió una pérdida 9,5kg con Tirzepatida 15mg en un periodo de tiempo de 40 semanas. En SURPASS – 2, la administración de Tirzepatida durante el mismo tiempo que Semaglutida consiguió un 13,1% de reducción del peso corporal.

A lo largo de SURPASS – 1, todas las dosis de Tirzepatida consiguieron una similar eficacia a Semaglutida: 46% - 47% y 26% - 27%, superándola, luego, en SURPASS – 2 (86).

- En el ensayo clínico llevado a cabo por Heise T et al. en 2023, ambos fármacos redujeron de manera significativa el apetito. Tanto Tirzepatida como Semaglutida redujeron el peso gracias a la pérdida de masa grasa, consiguiendo Tirzepatida resultados más significativos (52).

Sin embargo, Yao H et al. fueron los únicos que describieron un fármaco con mejores resultados que Tirzepatida. CagriSema, una combinación de Semaglutida + Cagrilintida, fue considerado el fármaco agonista de rGLP – 1 más eficaz para la reducción del peso a lo largo de ese estudio. Por otro lado, Tirzepatida superó a Semaglutida en lo que se refiere a la disminución de los niveles de IMC y el perímetro de la cintura (88).

Por otro lado, Tirzepatida y Semaglutida también tienen **efecto en los factores cardiometabólicos**, consiguiendo los objetivos glucémicos de HbA1c un mayor número de pacientes del grupo de Tirzepatida que Semaglutida (86,87). Cuando la HbA1c se midió en porcentaje, la Tirzepatida en dosis de 5mg, 10mg y 15mg lograron más eficacia que Semaglutida 2mg (89). De esta manera, se considera que la Tirzepatida es la más efectiva en el control glucémico, reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas de una manera más adecuada (88,89). Además, Liu et al. consideran en su estudio que Tirzepatida es mejor fármaco antihipertensivo, mientras que Semaglutida protege de eventos cardiovasculares de forma más efectiva (93). Por último, hay que resaltar que Semaglutida es el único aGLP – 1 R que fue capaz de reducir los niveles de LDL y colesterol total en el estudio realizado por Yao H et al. (88).

Finalmente, en relación con la **seguridad y los efectos adversos**, Tirzepatida ha mostrado un número más elevado de efectos gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarrea que Semaglutida y, con ello, un mayor abandono terapéutico por parte del grupo de Tirzepatida.

- Karagiannis T et al. en 2024, explicaron que todas las dosis de Tirzepatida mostraron un perfil de riesgo de eventos gastrointestinales parecido al de Semaglutida 2mg; mientras que Tirzepatida 15mg y 10mg se relacionaron con más riesgos que Semaglutida 1mg y 0,5mg. Por esa razón, hubo una menor adherencia terapéutica en el grupo de Tirzepatida que en el de Semaglutida (89). En relación con efectos adversos graves, ninguno de los dos fármacos se asoció a ellos, así como tampoco se pudo establecer una relación con eventos hipoglucemiantes (89).
- Osumili B et al. describieron una probabilidad similar de experimentar náuseas, vómitos y diarreas entre los pacientes del grupo Tirzepatida de cualquier dosis y los pacientes del grupo de Semaglutida 0,5mg. Sin embargo, aquellos pertenecientes al grupo de Tirzepatida 10mg y 15mg abandonaron el tratamiento en mayor medida que los del grupo de Semaglutida 0,5mg debido a los efectos adversos presenciados. Finalmente, aunque hubo un número muy reducido de hipoglucemias, estas fueron mayores en los pacientes tratados con Tirzepatida 15mg (90).

De esta manera, cabe destacar que la ventaja de Tirzepatida radica en su agonismo dual, lo que le permite disminuir la hiperglucemia y el apetito de un modo más significativo, lo que acaba conduciendo a una reducción mayor del peso en comparación con Semaglutida (92) y sin mostrar unos eventos adversos mucho más elevados que esta.

5. ANÁLISIS CRÍTICO

Teniendo en cuenta la información recopilada de los diferentes artículos mencionados, se va a analizar de manera crítica y personal el uso de Tirzepatida en el contexto clínico.

A pesar de que la nueva Tirzepatida ha revolucionado el tratamiento para la obesidad debido a su elevada eficacia en la pérdida de peso, esta también ha sido objeto de críticas y limitaciones. Sus beneficios clínicos son evidentes. Sin embargo, su llegada al mercado genera una serie de cuestiones éticas, económicas y sanitarias.

Ya comentado, el precio tan elevado de este fármaco representa una de las principales barreras para su uso y esto, además, no lo hace costo – efectivo. De esta manera, considero que es un fármaco poco accesible para la población general, sobre todo en aquellos sistemas sanitarios en los que los costes no se encuentran financiados públicamente, pues no todos se podrían permitir pagar tan elevadas cifras de dinero. Esto provoca una inequidad en el acceso a un fármaco que puede resultar vital en la resolución de problemas de salud pública como puede ser la obesidad.

Por otro lado, debido a su elevada eficacia como fármaco anti – obesidad, cuando este fue aprobado, rápidamente fue demandado por una gran cantidad de pacientes y profesionales sanitarios, lo que dio lugar a problemas de desabastecimiento durante los primeros años. La demanda fue superior a las previsiones de

producción realizadas por la empresa farmacéutica Eli Lilly. Desde mi punto de vista, esto pudo llegar a producir un “enfriamiento” en la relación médico – paciente en aquellos individuos que no tenían opción de acceder al fármaco, a pesar de necesitarlo. Por otro lado, algunos diabéticos, para quienes el medicamento puede resultar crucial en el mantenimiento de los niveles adecuados de glucemia, además de en la ayuda para perder peso, también sufrieron las consecuencias del desabastecimiento. Los más ricos tuvieron ventaja en el acceso del fármaco. Es aquí donde surge el debate de facilitar una prescripción médica más estricta para aquellos que lo necesiten, impidiendo el consumo estético del fármaco propio de las personas con más dinero.

Otro aspecto que recalcar es la idea de que es una medida farmacológica con la que no se fomenta la vida saludable. El hecho de que los individuos que se administren una dosis semanal de Tirzepatida puedan llegar a perder una gran cantidad de kilos sin modificar su estilo de vida conduce a una deshabitación de una dieta y ejercicio saludables, es decir, a la deshabitación de la vida saludable. Muchas personas lo ven como una manera de “adelgazar sin esfuerzo”, lo que lleva a medicalizar la obesidad tratando únicamente el síntoma de la ganancia de peso, pero no las causas que lo generan. Por esta razón, es muy importante que este tipo de medicaciones anti – obesidad no sean el sustituto de la vida sana, sino un complemento de esta, fomentando la actividad física, la dieta saludable y el bienestar emocional como principales pilares en el tratamiento de la obesidad.

Por todo lo anteriormente comentado, Tirzepatida no debe ser considerada como la solución definitiva de la obesidad. Su uso debería estar indicado, principalmente, en aquellos individuos con obesidad de intensidad moderada – grave, sobre todo en aquellos con un mayor número de comorbilidades. Cabe recalcar que su utilización siempre debe ir acompañada de una intervención dietética, además de actividad física, apoyo psicológico y un seguimiento médico adecuado con el objetivo de conseguir los mejores resultados de Tirzepatida.

6. CONCLUSIONES

A partir de todo lo anteriormente comentado se concluye que:

- **Alta eficacia en la pérdida peso.** Los estudios revisados demuestran que Tirzepatida en dosis de 5mg, 10mg y 15mg por vía subcutánea es, actualmente, uno de los fármacos más eficaces para el tratamiento de la obesidad, consiguiendo una reducción de peso de entre el 15% - 20%. Por otro lado, este fármaco también logra una mejoría en el IMC y en la circunferencia de la cintura en los individuos que lo toman.
- **Mejoría en parámetros cardiometabólicos.** Además de favorecer la pérdida de peso, Tirzepatida mejora de una manera significativa la salud metabólica disminuyendo de manera notable la HbA1c, así como consiguiendo un buen control de la presión arterial y de los niveles de lípidos.
- Respecto a la **seguridad del fármaco**, este es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos a corto – medio plazo suelen ser de tipo gastrointestinal leves, incluyendo

náuseas, diarreas y vómitos. Su frecuencia depende de la dosis, disminuyendo esta con el tiempo o gracias a ajustes dietéticos. A pesar de ser leves, son la principal causa de suspensión de la terapia. Otros efectos menos comunes descritos son colecistitis, hipoglucemia y alteraciones cardiovasculares, los cuales requieren más investigación.

- Su **alto coste y la falta de financiación pública** dificulta el acceso de los individuos al fármaco.
- En **comparación con Semaglutida**, Tirzepatida ha conseguido mejores resultados en lo que respecta a la pérdida de peso y a la mejora de los factores cardiometabólicos. Sin embargo, registra un mayor número de efectos adversos y, con ello, de abandono del tratamiento que Semaglutida.

En resumen, Tirzepatida ha demostrado ser un fármaco muy efectivo en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, consiguiendo una reducción de en torno al 15% - 20%. Sin embargo, debe ser usado con prudencia, pues se encuentra en estudios que nos permitan conocerla más a fondo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(4):833-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104>
2. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes and consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021;136:104754. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104754>
3. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2023;23(4):284-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>
4. Wyszomirski K, Wałędziak M, Różańska-Wałędziak A. Obesity, bariatric surgery and obstructive sleep apnea a narrative literature review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023;59(7):1266. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59071266>
5. Ackermann RT, Edelstein SL, Narayan KMV, Zhang P, Engelgau MM, Herman WH, et al. Changes in health state utilities with changes in body mass in the Diabetes Prevention Program. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2009;17(12):2176-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.114>
6. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: Where do we stand? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2021;10(1):14-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>
7. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* [Internet]. 2015;161(1):119-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>
8. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018;102(1):183-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.012>
9. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity-an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(10):1426. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101426>
10. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2017;29(6):256-64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.06.002>
11. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally acting agents for obesity: Past, present, and future. *Drugs* [Internet]. 2018;78(11):1113-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0946-y>
12. Paz-Ramos MI, Cruz SL, Violante-Soria V. Amphetamine-type stimulants: novel insights into their actions and use patterns. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2023;75(3):143-57. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/RIC.23000110>
13. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Aug 28;337(9):581-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708283370901>

14. Kim A, Nguyen J, Babaei M, Kim A, Geller DH, Vidmar AP. A narrative review: Phentermine and topiramate for the treatment of pediatric obesity. *Adolesc Health Med Ther* [Internet]. 2023;14:125-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/AHMT.S383454>
15. Moreira RO, Valerio CM, Hohl A, Moulin C, Moura F, Trujilho FR, et al. Pharmacologic Treatment of Obesity in adults and its impact on comorbidities: 2024 Update and Position Statement of Specialists from the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2024;68:e240422. Available from: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0422>
16. Shah MS, Patel ZK, Bharucha R, Talati T, Benz M. Sibutramine-induced nonischemic cardiomyopathy. *Cureus* [Internet]. 2022;14(1):e21650. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.21650>
17. Liu S, Lin X, Tao M, Chen Q, Sun H, Han Y, et al. Efficacy and safety of orlistat in male patients with overweight/obesity and hyperuricemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2024;23(1):77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-024-02047-7>
18. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2022;163(5):1198-225. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
19. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018; 71(1): 69 – 84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.009>
20. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity management in adults: A review. *JAMA* [Internet]. 2023;330(20):2000-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.19897>
21. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023;58(101882):101882. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>
22. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: a review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther* [Internet]. 2020;11(6):1199–1216. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00822-0>
23. Gustafson A, King C, Rey JA. Lorcaserin (Belviq): a selective serotonin 5-HT_{2C} agonist in the treatment of obesity. *P T*. 2013;38(9):525–34.
24. Hurt RT, Mundi MS, Ebbert JO. Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2018;11:469-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S126855>
25. Wagner S, Brierley DI, Leeson-Payne A, Jiang W, Chianese R, Lam BYH, et al. Obesity medication lorcaserin activates brainstem GLP-1 neurons to reduce food intake and augments GLP-1 receptor

- agonist induced appetite suppression. *Mol Metab* [Internet]. 2023;68(101665):101665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101665>
26. Martínez Atienzar LI, Jiménez Espinosa A, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tarraga López PJ. Obesidad: una epidemia en la sociedad actual. Análisis de los distintos tipos de tratamiento: motivacional, farmacológico y quirúrgico. *J Nega No Posit Results* [Internet]. 2019;4(11):1112–1154. Available from: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3209>
 27. Moon JH, Oh C-M, Kim H. Serotonin in the regulation of systemic energy metabolism. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2022;13(10):1639-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13879>
 28. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evid* [Internet]. 2022;1(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2200014>
 29. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;86(4):646-67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14210>
 30. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(1):11-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
 31. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2023;33(3):159-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>
 32. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, et al. The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* [Internet]. 2022;54(7):458-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1844-1176>
 33. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* [Internet]. 2020;5(17). Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
 34. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;31(6):410–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>
 35. Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: The SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther* [Internet]. 2021;12(1):143–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
 36. Rosenstock J, 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* [Internet]. 2021;398(10295):143-55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)
 37. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(6):503-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2107519>

38. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias 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* [Internet]. 2021;398(10300):583-98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01443-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01443-4)
39. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: A mini-review. *Molecules* [Internet]. 2022;27(13):4315. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27134315>
40. Alsalim W, Lindgren O, Ahrén B. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 secretion in humans: Characteristics and regulation. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2023;14(3):354-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13962>
41. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease-current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;27:10742484221146371. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/10742484221146371>
42. Nowak M, Nowak W, Grzeszczak W. Tirzepatide - a dual GIP/GLP-1 receptor agonist - a new antidiabetic drug with potential metabolic activity in the treatment of type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2022;73(4):745-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2022.0029>
43. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022;21(1):169. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>
44. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A systematic update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(23):14631. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232314631>
45. Samuel SM, Varghese E, Kubatka P, Büsselberg D. Tirzepatide-friend or foe in diabetic cancer patients? *Biomolecules* [Internet]. 2022;12(11):1580. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12111580>
46. 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: The SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2022;327(6):534-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.0078>
47. Pirro V, Roth KD, Lin Y, Willency JA, Milligan PL, Wilson JM, et al. Effects of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 RA, on lipid and metabolite profiles in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;107(2):363-78. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab722>
48. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2023;32(1):25-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.7570/jomes22067>

49. Schneck K, Urva S. Population pharmacokinetics of the GIP/GLP receptor agonist tirzepatide. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2024;13(3):494–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.13099>
50. 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;387(3):205-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
51. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2023;31(1):96-110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23612>
52. Heise T, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2023;46(5):998-1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-1710>
53. Lin F, Yu B, Ling B, Lv G, Shang H, Zhao X, et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2023;18(5):e0285197. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0285197>
54. Tan B, Pan X-H, 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)* [Internet]. 2023;47(8):677-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-023-01321-5>
55. 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. *Lancet* [Internet]. 2023;402(10402):613-26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
56. de Mesquita YLL, Pera Calvi I, Reis Marques I, Almeida Cruz S, Padrao EMH, Carvalho PE de P, et al. Efficacy and safety of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide for weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2023;47(10):883-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-023-01337-x>
57. Stumpf MAM, Cercato C, de Melo ME, Santos RD, Mancini MC. Down the rabbit hole: reviewing the evidence for primary prevention of cardiovascular disease in people with obesity. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2023;30(17):1895–905. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad280>
58. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* [Internet]. 2023;29(11):2909-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>
59. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1214334. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1214334>

60. Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2025;26(1):31–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2024.2436595>
61. Le Roux C, Mondoh A. Treatment of obesity with medications binding the glucagon-like peptide 1 receptor: what is the current state of play? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2024;25(2):131–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2024.2311731>
62. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, Caporusso M, Cignarelli A, Sorice GP, et al. The real-world safety profile of tirzepatide: pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2024;47(11):2671–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-024-02441-z>
63. 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 analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2024;26(1):319–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.15318>
64. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic parameters in individuals with obesity and without diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* [Internet]. 2024;30(2):160–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.007>
65. Cai W, Zhang R, Yao Y, Wu Q, Zhang J. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* [Internet]. 2024;12:1277113. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2024.1277113>
66. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, Dunn JP, Weaver T, Grunstein R, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2024;141(107516):107516. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2024.107516>
67. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, Liu M, Chen H, Zhang M, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: The SURMOUNT-CN randomized clinical trial: The SURMOUNT-CN randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2024;332(7):551–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.9217>
68. Qin W, Yang J, Ni Y, Deng C, Ruan Q, Ruan J, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial. *Endocrine* [Internet]. 2024;86(1):70–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-024-03896-z>
69. Liu L, Shi H, Xie M, Sun Y, Nahata MC. Efficacy and safety of tirzepatide versus placebo in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2024;46(6):1268–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-024-01779-x>
70. Krumholz HM, de Lemos JA, Sattar N, Linetzky B, Sharma P, Mast CJ, et al. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart* [Internet]. 2024;110(19):1165–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324170>

71. O'Keefe JH, Franco WG, O'Keefe EL. Anti-consumption agents: Tirzepatide and semaglutide for treating obesity-related diseases and addictions, and improving life expectancy. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2024.12.010>
72. Martin JA, Czeskis B, Urva S, Cassidy KC. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of tirzepatide in humans, rats, and monkeys. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2024;202(106895):106895. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106895>
73. Gudzone KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2025;27(2):539-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.16046>
74. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;392(10):958-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2410819>
75. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Hurt K, Litwin SE, et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(2):544-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-03374-z>
76. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;392(5):427-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2410027>
77. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Effects of tirzepatide on the clinical trajectory of patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity. *Circulation* [Internet]. 2025;151(10):656-68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679>
78. Kramer CM, Borlaug BA, Zile MR, Ruff D, DiMaria JM, Menon V, et al. Tirzepatide reduces LV mass and paracardiac adipose tissue in obesity-related heart failure: SUMMIT CMR substudy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2025;85(7):699-706. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.001>
79. Gong J, Gao F, Jiang K, Xie Q, Zhao X, Lei Z. Risk of biliary diseases in patients with type 2 diabetes or obesity treated with tirzepatide: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2025;16(1):83-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.14340>
80. Kamarullah W, Pranata R, Wiramihardja S, Tiksnadi BB. Role of incretin mimetics in cardiovascular outcomes and other classical cardiovascular risk factors beyond obesity and diabetes mellitus in nondiabetic adults with obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2025;25(2):203-29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-024-00695-9>
81. Rubino DM, Pedersen SD, Connery L, Cao D, Chigutsa F, Stefanski A, et al. Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2025;27(4):1826-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.16176>

82. Kamrul-Hasan ABM, Alam MS, Dutta D, Sasikanth T, Aalpona FTZ, Nagendra L. Tirzepatide and cancer risk in individuals with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab* (Seoul) [Internet]. 2025;40(1):112-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2024.2164>
83. Nie Y, Zhang Y, Liu B, Meng H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of suboptimal initial clinical response and weight gain recurrence after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* [Internet]. 2025;35(3):808-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-025-07733-8>
84. Hwang JH, Laiteerapong N, Huang ES, Kim DD. Lifetime health effects and cost-effectiveness of tirzepatide and semaglutide in US adults. *JAMA Health Forum* [Internet]. 2025;6(3):e245586. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamahealthforum.2024.5586>
85. Eli Lilly and Company. Tirzepatide (Mounjaro) [Internet]. Ficha técnica. 2023 [citado 2025 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_es.pdf
86. Jung HN, Jung CH. The upcoming weekly tides (semaglutide vs. Tirzepatide) against obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2022;31(1):28–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.7570/jomes22012>
87. Guan R, Yang Q, Yang X, Du W, Li X, Ma G. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus: A bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13:998816. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.998816>
88. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang C-Z, Wan J-Y, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2024;384:e076410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
89. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Stamati A, Kakotrichi P, Liakos A, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* [Internet]. 2024;67(7):1206–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06144-1>
90. Osumili B, Fan L, Paik JS, Pantalone KM, Ranta K, Sapin H, et al. Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2024;212(111717):111717. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111717>
91. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2024;184(9):1056–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2525>
92. Wen J, Nadora D, Bernstein E, How-Volkman C, Truong A, Akhtar M, et al. Semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 agonists for weight loss in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 2024;16(9):e69008. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.69008>

93. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;79(103020):103020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103020>