

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-305/V1/19082024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas

Fecha de publicación: 19 de agosto de 2024

Fecha de corrección de erratas: 21 de enero de 2025

Índice

Introducción	1
Tirzepatida (Mounjaro®) ¹⁸	2
Farmacología ¹⁸	3
Eficacia ^{18,....}	3
Seguridad ^{18,19,20,21}	12
Discusión	14
Conclusión	21
Grupo de expertos	23
Anexo.....	24
Referencias.....	31

Introducción

La obesidad se define como una acumulación excesiva o una distribución anormal de la grasa corporal, que afecta a la salud ¹. Se clasifica, principalmente, por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), que es un criterio con limitaciones ² (Ver tabla 1), dado que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y masa grasa (MG), y siendo un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes ³.

Utilizando el porcentaje de masa grasa (MG), valores superiores a 25% en hombres y al 33% en mujeres se considera obesidad. Cuando no podemos medir la MG utilizamos el IMC o el perímetro de cintura (PC) (obesidad abdominal [≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres; en bipedestación y sobre la cresta ilíaca]).

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según la OMS

IMC (kg/m ²)	Estado nutricional
< 18,5	Bajo peso
18,5–24,9	Normo peso
25,0–29,9	Sobrepeso /Pre-obesidad
30,0–34,9	Obesidad Clase I
35,0–39,9	Obesidad Clase II
≥ 40	Obesidad Clase III

La obesidad se asocia con varias complicaciones relacionadas con la salud, entre las que destaca el aumento del riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares (CV) y ciertos tipos de cáncer, que son algunas de las principales causas de muerte prematura en estos pacientes. Además, es un factor de riesgo bien establecido para otras afecciones graves que incluyen, entre otras, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, incontinencia urinaria, asma y esteatohepatitis no alcohólica ^{4,5,6,7,8,9,10}.

La tasa de obesidad para los adultos españoles es mayor que la media de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y la tasa para niños es de las más altas. En España, dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada seis personas tiene obesidad. Uno de cada tres niños de edades comprendidas entre los 13 y 14 años tiene sobrepeso. La OCDE prevé que la proporción de adultos con sobrepeso aumente un 10% más en los próximos 10 años ¹¹.

La prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta española (25–64 años) es del 39,3%; la de obesidad general el 22,8% entre los varones y el 20,5% entre las mujeres, y aumenta con la edad. La prevalencia de obesidad abdominal se estima en el 33,4%, mayor entre las mujeres (43,3%) que entre los varones (23,3%, y también aumenta con la edad. Las prevalencias de obesidad general y obesidad abdominal en España son altas, aunque con distribución desigual por comunidades autónomas. La comparación con datos precedentes plantea un aumento importante de la sobrecarga ponderal, lo que indica la necesidad de vigilancia sistemática y acciones integradas ¹².

El abordaje inicial de la obesidad y el sobrepeso es la prevención y la modificación del estilo de vida y hábitos poco saludables con medidas no farmacológicas, relacionadas con la dieta y el ejercicio.

En sujetos con un IMC ≥ 40 kg/m² o en formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m²) con comorbilidades graves asociadas, en sujetos entre 18 y 60 años (individualizando adolescentes y edad avanzada) puede estar indicado la cirugía bariátrica ¹³.

Respecto al tratamiento farmacológico, actualmente están autorizados Orlistat ¹⁴ (inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales), liraglutida ¹⁵, semaglutida ¹⁶ (análogos acilados humano del péptido-1 similar al glucagón GLP-1) y la combinación de naltrexona y bupropión ¹⁷ (un antagonista de los receptores opioides μ , y un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina, respectivamente), esta última no comercializada en España. El medicamento más recientemente autorizado es tirzepatida ¹⁸.

Véase la tabla 1 del anexo con las características diferenciales comparadas.

Tirzepatida (Mounjaro®) ¹⁸

Tirzepatida está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad) o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).

Tirzepatida también está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlado asociado a dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

La dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 5 mg una vez a la semana. Si es necesario, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de un mínimo de 4 semanas con la dosis actual.

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

La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana.

Farmacología ¹⁸

Tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1. Es la primera molécula autorizada de esta clase terapéutica. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas α y β del páncreas, corazón, vasculatura, células inmunitarias (leucocitos), intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos.

Además, tanto los receptores GIP como los GLP-1 se expresan en las zonas del cerebro importantes para la regulación del apetito.

Tirzepatida es altamente selectiva para los receptores GIP y GLP-1 humanos. Tirzepatida tiene una gran afinidad por los receptores GIP y GLP-1. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GLP-1 es inferior a la de la hormona GLP-1 nativa.

Eficacia ^{18,19,20,21,22,23}

La base de la autorización de tirzepatida para la indicación abordada en este informe de posicionamiento terapéutico radica esencialmente en un estudio pivotal de fase 3, conocido como SURMOUNT-1. Dicho estudio incluyó participantes con sobrepeso u obesidad que no padecían DM2. Sin embargo, el programa de desarrollo SURMOUNT de tirzepatida en manejo del peso, consta de 4 estudios clínicos de registro globales (SURMOUNT 1, SURMOUNT- 2, SURMOUNT- 3 y SURMOUNT- 4), donde se evaluó la eficacia de tirzepatida en adultos con obesidad ($\text{IMC} \geq 30$) y sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27$) con al menos una comorbilidad relacionada con el peso como complemento a medidas sobre el estilo de vida en comparación con placebo, en diseño doble ciego. El objetivo principal en estos 4 estudios fue el cambio porcentual del peso desde la aleatorización hasta el final del tratamiento. La información sobre alguno de estos estudios está pendiente de incluirse en la ficha técnica.

Adicionalmente, se dispone de otro estudio de fase 3 con pacientes con DM2 y sobrepeso, también se contó con el respaldo de cinco estudios de apoyo (SURPASS-1 a SURPASS-5) que involucraron a participantes con DM2 y un IMC igual o superior a 27 kg/m^2 , donde se llevó a cabo un análisis post-hoc de subgrupos.

Estudio SURMOUNT-1 ²⁰: Tirzepatida en adultos con sobrepeso y obesidad (n=2539)

SURMOUNT-1 es un estudio aleatorizado, de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida en el control del peso. Este estudio incluyó a pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) con al menos una comorbilidad relacionada, como dislipidemia tratada o no, hipertensión, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular. Durante 72 semanas, 2.539 adultos fueron asignados aleatoriamente a recibir tirzepatida en dosis de 5 mg, 10 mg o 15 mg, o placebo, una vez por semana vía subcutánea (SC). El tratamiento comenzó con 2,5 mg y se incrementó en 2,5 mg cada cuatro semanas hasta alcanzar la dosis asignada. Los pacientes también siguieron una dieta con reducción calórica y aumentaron su actividad física. La aleatorización se estratificó según el estado glucémico en el inicio del estudio (normoglucemia o prediabetes).

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron:

- Adulto con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular).
- Historial de al menos un intento dietético fallido para perder peso corporal.

Los principales criterios de exclusión del estudio fueron:

- Diagnóstico de DM2.
- Pérdida de peso corporal mayor a 5 kg en los tres meses previos al screening.
- Obesidad inducida por otros trastornos endocrinológicos o formas monogénicas o sindrómicas de obesidad.
- Historial de pancreatitis.
- Historial familiar o personal de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
- Historial de trastorno depresivo mayor (TDM) activo significativo o inestable o de otro trastorno psiquiátrico grave en los últimos 2 años.
- Cualquier historial de un intento de suicidio.

Las variables principales (coprimarias) para las dosis de 10 y 15 mg fueron:

- El cambio porcentual de peso corporal desde el inicio hasta la semana 72.
- El porcentaje de participantes que en ese tiempo redujeron su peso corporal al menos un 5%.

Las variables secundarias de eficacia en el estudio SURMOUNT-1 incluyeron varios parámetros clave, todos evaluados en la semana 72, que proporcionaron una comprensión más amplia de los efectos de la tirzepatida más allá de la simple reducción de peso. Estas variables secundarias fueron:

- Reducción del Peso Corporal: Porcentaje de participantes que lograron una reducción del peso corporal de $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, y $\geq 20\%$ desde el inicio del estudio.
- Circunferencia de Cintura: Cambio medio en la circunferencia de cintura desde el inicio del estudio.
- Parámetros de Lípidos: Cambios medios desde el inicio en triglicéridos, colesterol HDL y colesterol no-HDL.
- Presión Arterial Sistólica (PAS): Cambio medio en la PAS desde el inicio.
- Insulina en Ayunas: Cambio medio en los niveles de insulina en ayunas desde el inicio.

- Resultados Reportados por el Paciente (PRO, por sus siglas en inglés): Cambio medio en el puntaje del dominio de Funcionamiento Físico de la forma aguda SF-36v2 desde el inicio.

Respecto a las características demográficas y relacionadas con la enfermedad, el estudio incluyó a 2539 participantes, con una edad media de 44,9 años, y de estos, el 94,0% tenía menos de 65 años. El grupo estaba compuesto por un 67,5% de mujeres. Además, el 70,6% de los participantes eran de raza blanca. Al comienzo del estudio, el 40,6% de los pacientes presentaba prediabetes. En cuanto a los parámetros físicos iniciales, el peso medio era de 104,8 kg, y el IMC medio era de 38 kg/m², de los cuales, el 5,5% tenía un IMC menor de 30, el 34,5% tenía un IMC de 30 a menos de 35, el 28,4% de 35 a menos de 40 y el 31,6% tenía un IMC de 40 o más. Otros datos relevantes incluyen un PC de 114,1 cm, una presión PAS de 123,3 mmHg, y una duración media de obesidad de 14,4 años.

Se permitió el uso de medicación concomitante durante el estudio, con un 90,2% de los participantes usando al menos un medicamento concomitante. De estos, el 29,8% tomó al menos un antihipertensivo y el 16,9% usó al menos un hipolipemiente. El cumplimiento del tratamiento se estableció como la ingesta de al menos el 75% de las dosis requeridas del medicamento del estudio. Durante todo el período de tratamiento, el cumplimiento fue alto, con 2473 participantes (97,4%) adheridos a este criterio, y no hubo diferencias significativas en el cumplimiento entre los distintos grupos de tratamiento.

Se recomendó a todos los participantes adoptar modificaciones en su estilo de vida, que incluyeron adoptar una dieta personalizada con un déficit de 500 calorías e incrementar su actividad física en 150 minutos a la semana. También se les proporcionó orientación constante sobre estilo de vida a lo largo del estudio.

El tratamiento con tirzepatida demostró una reducción de peso clínicamente significativa y sostenida (hasta 72 semanas) en comparación con placebo. Además, en el estudio SURMOUNT-1, un mayor porcentaje de pacientes logró una pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 20\%$ con tirzepatida en comparación con placebo.

En relación con las variables coprimarias, las dosis de tirzepatida de 10 y 15 mg demostraron ser superiores al placebo en términos del cambio porcentual medio en la reducción de peso corporal desde el inicio del tratamiento hasta las 72 semanas. Además, se alcanzó el segundo objetivo de las variables coprimarias para las dosis de tirzepatida de 10 y 15 mg, mostrando superioridad sobre el placebo en el porcentaje de participantes que lograron una reducción de peso de al menos el 5% desde el inicio hasta las 72 semanas.

La siguiente tabla 2 muestra los resultados de eficacia para las variables coprimarias.

Tabla 2. SURMOUNT-1, Resultados de las variables coprimarias la semana 72 población ITTm

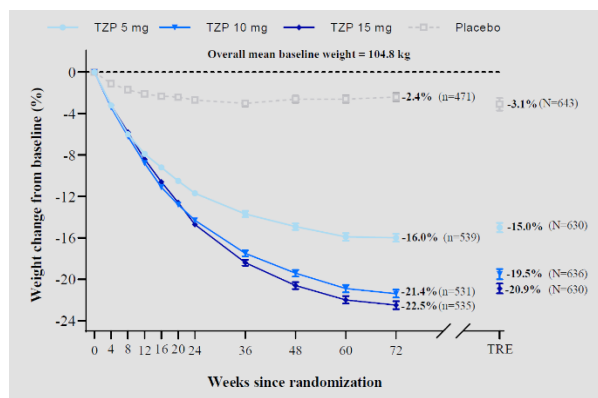
	Tirzepatida 10 mg N= 636	Tirzepatida 15 mg N=630	Placebo N=643
Peso corporal			
Cambio (%) desde el valor inicial	-21,4 ††	-22,5 ††	-2,4
Diferencia (%) respecto al placebo (IC95%)	-18,9** (-20,0; -17,8)	-20,1** (-21,2; -19,0)	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso			
$\geq 5\%$	96,2**	96,3**	27,9

††p < 0,001 frente al valor inicial.

**p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad.

La siguiente figura ilustra la evolución del porcentaje de cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo. Desde la primera evaluación en la Semana 4 hasta la Semana 72, los pacientes que recibieron dosis de tirzepatida de 5, 10 y 15 mg experimentaron reducciones significativas en su peso corporal en comparación con aquellos tratados con placebo.

Figura 1. SURMOUNT-1, Cambio porcentual del peso corporal a lo largo del tiempo (sostenibilidad de la acción)



El resultado del análisis de sensibilidad fue consistente con los resultados con el análisis principal para las variables coprimarias. En lo referente a las variables secundarias, el análisis combinado de las dosis de 10 y 15 mg de tirzepatida mostró superioridad frente al placebo en la principal variable secundaria, que es el cambio promedio en la reducción del peso corporal a las 20 semanas. Este resultado se confirmó tanto con el estimador del régimen de tratamiento (-10,1 kg, ajustado por placebo) como con el estimador de eficacia (-10,7 kg, ajustado por placebo).

Adicionalmente, la dosis de 5 mg de tirzepatida demostró una superioridad significativa sobre el placebo en términos de la reducción del peso corporal de al menos un 5% a las 72 semanas. El 89,4% de los participantes en el grupo de tirzepatida de 5 mg alcanzó esta reducción, en comparación con el 27,9% en el grupo placebo.

Utilizando los estimadores del régimen de tratamiento y de eficacia, las dosis de 10 y 15 mg de tirzepatida también mostraron superioridad sobre el placebo en el porcentaje de participantes que lograron reducciones de peso corporal del 10%, 15% y 20% desde el inicio hasta las 72 semanas. De manera similar, el grupo tratado con la dosis de 5 mg de tirzepatida alcanzó porcentajes significativamente mayores de participantes que lograron reducciones de peso del 10%, 15% y 20%, cumpliendo así con las variables secundarias adicionales previamente definidas.

En una subpoblación de 255 participantes, se evaluó la variable secundaria de apoyo relacionada con los "cambios en la composición corporal". Mediante el uso de la técnica DEXA, se constató que el tratamiento con tirzepatida, en comparación con el placebo, resultó en una mayor disminución de la grasa corporal, con una diferencia significativa de 25,7 % (IC95%: -31,4 a -20,0) a las 72 semanas. Además, esta reducción de la masa grasa total se acompañó de una reducción de la grasa visceral. Estos resultados sugieren que la mayor parte de la pérdida de peso total fue atribuible a una reducción del tejido adiposo, incluida la grasa visceral. Los participantes también perdieron masa magra, con una diferencia porcentual de 8,3% (-10,6 a -6,1) respecto a placebo.

En las tablas 2 y 3 del anexo se muestran resultados de otras variables secundarias.

En relación con los PRO, se observaron mejoras significativas en todas las dosis de tirzepatida en comparación con el placebo, cubriendo los ocho dominios del SF-36v2: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Además, se observaron incrementos en los puntajes resumen de los componentes mental y físico. Específicamente, la puntuación en el dominio de función física fue designada como una variable secundaria clave y controlada para el error de tipo 1. Los datos combinados de las dosis de 10/15 mg de tirzepatida

mostraron una superioridad en el aumento de la puntuación media desde el inicio en este dominio comparado con el placebo.

El 32,8%, 36,6% y 38,2% de los participantes que recibieron tirzepatida de 5, 10 y 15 mg, respectivamente, lograron mejoras clínicamente significativas en el funcionamiento físico según lo evaluado por el dominio de función física del SF-36v2, en comparación con el 24,5% en el grupo placebo.

Adicionalmente, utilizando el EQ-5D-5L y el IWQOL-Lite-CT —un instrumento PRO específico para la obesidad desarrollado para su uso en ensayos clínicos—, se evidenciaron mejoras significativas en los PRO en comparación con el placebo, con todas las dosis de tirzepatida mostrando incrementos notables en las puntuaciones evaluadas.

Estudio SURMOUNT-2 ²⁴ Tirzepatida en adultos con sobrepeso y obesidad con DM2 (n=938)

A fecha de redacción de este informe, el estudio SURMOUNT-2 no está incluido en el EPAR de la EMA ni sus datos figuran en la Ficha técnica a fecha de redacción de este informe, pero si se han publicado sus resultados. SURMOUNT-2 es un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se llevó a cabo en siete países. Los pacientes (n=938) fueron aleatorizados en un esquema 1:1:1 para recibir tirzepatida sc una vez a la semana (10 mg o 15 mg) o placebo durante 72 semanas.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad ≥ 18 años.
- Tener DM2, con HbA1c $\geq 7\%$ hasta $\leq 10\%$ en la evaluación, con terapia estable durante los últimos 3 meses antes de la evaluación. La DM2 puede tratarse solo con dieta/ejercicio o con cualquier agente oral que reduzca la glucemia excepto inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o agonistas del receptor de GLP-1.
- Tener un IMC de ≥ 27 kg/m².
- Tener un historial de al menos un esfuerzo dietético autoinformado sin éxito para perder peso corporal.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Tener diabetes mellitus tipo 1, antecedentes de cetoacidosis o estado/coma hiperosmolar o cualquier otro tipo de diabetes excepto DM2.
- Tener al menos 2 valores confirmados de glucosa en sangre en ayunas auto-monitoreados (SMBG) >270 mg/dL (en 2 días no consecutivos) antes de la visita 3.
- Tener retinopatía diabética proliferativa O edema macular diabético O retinopatía diabética no proliferativa que requiere tratamiento agudo.
- Tener un cambio autoinformado en el peso corporal >5 kg dentro de los 3 meses previos a la evaluación.
- Haber tenido un historial de pancreatitis crónica o aguda.
- Cambio en el peso corporal mayor de 5 kg dentro de los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Obesidad inducida por otros trastornos endocrinológicos o formas monogénicas o sindrómicas de obesidad.
- Historial familiar o personal de carcinoma medular de tiroides (MTC) o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2).
- Historial de trastorno depresivo mayor activo o inestable significativo u otro trastorno psiquiátrico severo en los últimos 2 años.

Las variables principales coprimarias fueron las mismas que en el estudio SURMOUNT-1, además se compartían alguna de las variables secundarias.

La edad media de los participantes fue de 54,2 años, con una desviación estándar (DE) de 10,6. El 51% eran mujeres y el 76% se identificaron como de raza blanca. El peso corporal medio inicial registrado fue de 100,7 kg, con una DE 21,1, mientras que el IMC promedio fue de 36,1 kg/m², con una DE 6,6. Además, el valor medio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 8,02%, equivalente a 64,1 mmol/mol, con una DE 0,89.

En la semana 72, el cambio medio en el peso corporal con tirzepatida de 10 mg y 15 mg fue de -12,8% (DE 0,6) y -14,7% (DE 0,5), respectivamente, en comparación con un -3,2% (DE 0,5) observado con placebo. Esto resultó en diferencias significativas de tratamiento frente a placebo, siendo de -9,6 puntos porcentuales (IC95%: -11,1; -8,1) para tirzepatida 10 mg y de -11,6 puntos porcentuales (-13,0 a -10,1) para tirzepatida 15 mg, todos con un valor de $p < 0,0001$. Además, un mayor porcentaje de participantes tratados con tirzepatida logró reducciones de peso del 5% o más, variando entre el 79% y el 83%, en comparación con el 32% de aquellos que recibieron placebo.

SURMOUNT-3²⁵ Tirzepatida para el control del peso tras una intervención intensiva sobre estilo de vida (n=806)

A fecha de redacción de este informe, el estudio SURMOUNT-2 no está incluido en el EPAR de la EMA ni sus datos figuran en la Ficha técnica a fecha de redacción de este informe, pero si se han publicado sus resultados. SURMOUNT-3 es un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo. El estudio consistió en cuatro periodos: un periodo de selección de 2 semanas, un periodo de intervención intensiva de estilo de vida de 12 semanas (se recomendó a las mujeres consumir aproximadamente 1200 kcal por día y a los hombres 1500 kcal por día, permitiendo hasta dos reemplazos de comida por día. También se incentivó la actividad física moderada de al menos 150 minutos por semana y se proporcionaron estrategias de modificación del comportamiento), un periodo de tratamiento doble ciego controlado con placebo de 72 semanas (incluyendo un periodo de escalada de dosis de 20 semanas) y un periodo de seguimiento de seguridad de 4 semanas.

Los participantes que lograron una reducción de peso de $\geq 5,0\%$ al final del periodo de intervención fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir tirzepatida en la dosis máxima tolerada (DMT) (10 mg o 15 mg) o un placebo. La aleatorización se estratificó según el país, el sexo y el porcentaje de reducción de peso al final del periodo de intervención (menos del 10% versus el 10% o más).

Tirzepatida y el placebo se administraron una vez por semana mediante inyección subcutánea. La dosis inicial de tirzepatida fue de 2,5 mg, incrementándose en 2,5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar la DMT de 10 o 15 mg. Si surgían eventos adversos gastrointestinales, se permitía el manejo de los mismos con asesoramiento dietético, medicamentos para los síntomas o la omisión de una dosis. Los ajustes de dosis no se permitieron después de las primeras 24 semanas de tratamiento.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad ≥ 18 años.
- Tener un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² y haber sido diagnosticado previamente con al menos una de las siguientes comorbilidades: hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.
- Historial de al menos un intento dietético fallido para perder peso corporal.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Tener diabetes mellitus.
- Cambio en el peso corporal mayor de 5 kg dentro de los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Obesidad inducida por otros trastornos endocrinológicos o formas monogénicas o sindrómicas de obesidad.
- Historial de pancreatitis.
- Historial familiar o personal de carcinoma medular de tiroides (MTC) o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2).
- Historial de trastorno depresivo mayor (TDM) activo o inestable significativo u otro trastorno psiquiátrico grave en los últimos 2 años.
- Cualquier historial de intento de suicidio.

La edad promedio de los participantes fue de 45,6 años, con una desviación estándar (DE) de 12,2 años. Del total, el 62,9% eran mujeres y el 86% se identificaron como de raza blanca. En cuanto al IMC, la distribución fue la siguiente: el 2,9% tenía un IMC menor de 27 kg/m²; el 12,1% tenía un IMC entre 27 y menos de 30 kg/m²; el 35,8% tenía un IMC entre 30 y menos de 35 kg/m²; el 30,1% tenía un IMC entre 35 y menos de 40 kg/m²; y el 19,2% tenía un IMC de 40 kg/m² o más.

Las variables principales coprimarias fueron las mismas que en el estudio SURMOUNT-1, además se compartían alguna de las variables secundarias. Respecto a los resultados relacionados con la variable coprimaria "cambio porcentual en el peso corporal", los participantes tratados con tirzepatida DMT experimentaron una disminución promedio del 18,4% en su peso corporal desde la semana 0 hasta la semana 72, con una DE 0,7. En contraste, los participantes que recibieron placebo mostraron un aumento promedio del 2,5% en su peso corporal, con una DE 1,0. La diferencia estimada de tratamiento (ETD) entre tirzepatida DMT y el placebo fue de -20,8%, con un IC95%: -23,2 a -18,5, indicando una reducción significativamente mayor en el grupo de tirzepatida DMT ($P < 0.001$).

En cuanto a los participantes que lograron una reducción del $\geq 5\%$ en el peso corporal, un 87,5% de los participantes que recibieron tirzepatida DMT alcanzaron al menos una reducción del 5% en su peso corporal, con una DE 2,2%. Por otro lado, solo un 16,5% de los participantes en el grupo de placebo lograron esta misma reducción, con una DE 3,0%. La razón de probabilidades (OR) para alcanzar esta meta fue de 34,6, con un IC del 95%: 19,2 a 62,6, lo que indica que los participantes tratados con tirzepatida DMT tenían una probabilidad significativamente mayor de reducir su peso corporal en al menos un 5% en comparación con los que recibieron placebo ($P < 0.001$).

También se reportaron mejoras en medidas cardiometabólicas y en la calidad de vida según los resultados PRO. En la semana 72, el cambio en el PC con tirzepatida a la DMT fue superior a placebo (tirzepatida -16,8 cm frente a placebo 1,1 cm; diferencia de tratamiento estimada -17,9 cm (IC95%: -19,5 a -16,3; $p < 0,001$). Las mejorías con tirzepatida desde la aleatorización hasta la semana 72 fueron mayores frente a placebo tanto en la presión arterial sistólica (tirzepatida, -5,1 mmHg frente a placebo, 4,1 mmHg; diferencia de tratamiento estimada -9,2 mmHg (-11,2, -7,2) como en la presión arterial diastólica (tirzepatida, -3,2 mmHg frente a placebo, 2,3 mmHg; diferencia de tratamiento estimada -5,5 mmHg (-6,9, -4,1). El tratamiento con tirzepatida 10mg y 15mg dio lugar a mejoras adicionales en todos los niveles de lípidos en ayunas (HDL, LDL, VLDL, colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos libres), el control glucémico (glucosa en ayunas y HbA1c) y la insulina en ayunas en comparación con placebo a las 72 semanas de la aleatorización. La función física reportada por los participantes mejoró más con tirzepatida que con placebo desde la aleatorización hasta la semana 72 (esto se observó tanto con la puntuación del dominio de funcionamiento físico para la Encuesta de Salud Short Form-36v.2 (SF-36v2) como con la puntuación compuesta de la función física Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT).

Estudio SURMOUNT-4²⁶ Tirzepatida en el mantenimiento del control del peso (n=783)

El estudio SURMOUNT-4, un ensayo de fase 3 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la tirzepatida en su DMT (10 o 15 mg) en pacientes sin DM2. Se administra una vez por semana y se compara con un placebo para el mantenimiento de la reducción de peso. El estudio consta de un periodo inicial de tratamiento abierto de 36 semanas con tirzepatida, seguido por un periodo de mantenimiento aleatorizado y doble ciego de 52 semanas (duración total del estudio 88 semanas)..

Al final del periodo inicial, los participantes que alcanzaron la dosis DMT de tirzepatida (10 o 15 mg) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para continuar recibiendo la DMT de tirzepatida o cambiar al placebo durante 52 semanas adicionales. La aleatorización se estratificó por país, sexo, DMT de tirzepatida y porcentaje de reducción de peso en la semana 36 (<10% frente a ≥10%). No se permitieron ajustes de dosis durante el período de tratamiento doble ciego. El objetivo principal del estudio fue evaluar la capacidad de tirzepatida para mantener la pérdida de peso en individuos con obesidad o sobrepeso grado 2 con al menos una comorbilidad relacionada con el peso excepto DM2 que previamente habían alcanzado una reducción significativa de peso de al menos el 5% durante el periodo inicial abierto de 36 semanas. Todos los participantes recibieron asesoramiento sobre el estilo de vida por parte de un profesional sanitario cualificado a lo largo del estudio para fomentar el cumplimiento de una dieta deficitaria saludable de 500 kcal/día y al menos 150 minutos de actividad física a la semana.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad ≥ 18 años.
- Tener un índice de masa corporal (IMC) ≥30 kg/m² o ≥27 kg/m² y haber sido diagnosticado previamente con al menos una de las siguientes comorbilidades: hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.
- Historial de al menos un intento dietético fallido para perder peso corporal.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Tener diabetes mellitus.
- Cambio en el peso corporal mayor de 5 kg dentro de los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Obesidad inducida por otros trastornos endocrinológicos o formas monogénicas o sindrómicas de obesidad.
- Historial de pancreatitis.
- Historial familiar o personal de carcinoma medular de tiroides (MTC) o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2).
- Historial de trastorno depresivo mayor (TDM) activo o inestable significativo u otro trastorno psiquiátrico grave en los últimos 2 años.
- Cualquier historial de intento de suicidio.

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual medio en el peso desde la semana 36 (aleatorización) hasta la semana 88. Entre las variables secundarias de eficacia se incluyó la proporción de participantes en la semana 88 que mantuvieron al menos el 80% de la pérdida de peso durante el periodo de inicio.

En cuanto a las características demográficas y clínicas de la población del estudio, el 70,6% de los participantes aleatorizados eran mujeres, el 80,1% de raza blanca, con una edad media de 48 años, un peso corporal de 107,3 kg, un IMC

de 38,4 y un perímetro de cintura de 115,2 cm en el momento de la inscripción. La duración media de la obesidad era de 15,5 años y el 69,4% de los participantes tenía una o más complicaciones relacionadas con el peso, siendo la hipertensión y la dislipidemia las más prevalentes. Las características demográficas y clínicas en el momento de la aleatorización (semana 36) fueron similares en los grupos de tirzepatida y placebo, con un peso corporal medio global de 85,2 kg, un IMC de 30,5 y un perímetro de cintura de 97,5 cm.

Durante las primeras 36 semanas de tratamiento abierto, los participantes que recibieron tirzepatida lograron una reducción promedio del peso corporal de 20,9% desde el inicio del estudio. Además, al finalizar este periodo, el 98,2% de los participantes lograron una reducción de peso de al menos el 5%, el 93,1% alcanzó al menos el 10%, el 78,7% al menos el 15%, y el 57,0% al menos el 20%. También se reportaron mejoras en medidas cardiometabólicas (presión arterial, parámetros glucémicos, lípidos) y en la calidad de vida según los resultados PRO tanto al final del periodo inicial abierto, como en el cerrado entre la semana 36 a la 88 en comparación con grupo placebo.

En cuanto a los resultados del periodo de mantenimiento aleatorizado y doble ciego, la estimación del régimen de tratamiento, el cambio porcentual medio en el peso desde la semana 36 hasta la semana 88 fue de -5,5% con tirzepatida frente a 14,0% con placebo, esto implica una diferencia de -19,4% (IC95%: -21,2% a -17,7%), $p < 0,001$;

La estimación de eficacia, los cambios correspondientes fueron de -6,7% con tirzepatida frente a 14,8% con placebo; diferencia de -21,4% (IC95%: -22,9% a -20,0%) $p < 0,001$;

Respecto a las variables secundarias, en la semana 88, un porcentaje significativamente mayor de participantes que continuaron recibiendo tirzepatida vs. placebo mantuvieron al menos el 80% de la pérdida de peso corporal durante el periodo de tratamiento inicial abierto de 36 semanas con tirzepatida estimación del régimen de tratamiento: 89,5% vs. 16,6%; $P < 0,001$. Se observaron resultados consistentes cuando se utilizó la estimación de eficacia.

El análisis del tiempo hasta el evento mostró que el tratamiento continuo con tirzepatida durante el periodo doble ciego redujo el riesgo de volver a más del 95% del peso corporal inicial para aquellos que ya habían perdido al menos el 5% desde la semana 0 en aproximadamente un 98% en comparación con el placebo. (HR= 0,02 [IC95 %: 0,01 a 0,06]; $P < 0,001$) para la estimación del régimen de tratamiento, que fue consistente con los resultados para la estimación de eficacia. Véase tabla 4 y figura 1 del anexo.

A su vez, en relación con el placebo, tirzepatida se asoció con mejoras desde la aleatorización en la semana 36 a la semana 88 en el IMC, la hemoglobina A1c, la glucosa en ayunas, la insulina, los niveles de lípidos y la presión arterial sistólica y diastólica ($P < 0,001$ para todos excepto $P = 0,014$ para el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y $P = 0,008$ para los ácidos grasos libres).

Estudios de apoyo

Análisis post-hoc de subgrupos de los estudios SURPASS 1-5 en pacientes con un IMC basal mayor a 27 kg/m² y DM2 (resultados presentados para el estimador del régimen de tratamiento)

Todas las dosis de tirzepatida llevaron a una mejora clínicamente significativa en la reducción porcentual del peso corporal en los análisis de subgrupos de todos los estudios. En SURPASS-1, el cambio porcentual desde el inicio fue de -1,3% con placebo y de -7,3%, -8,6% y -9,3% con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En SURPASS-5, el cambio porcentual desde el inicio fue de -1,6% con placebo y de -5,8%, -8,1% y -9,4% con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En SURPASS-2, el cambio porcentual desde el inicio fue de -6,1% con semaglutida 1 mg (dosis por debajo de la dosis autorizada de semaglutida para manejo crónico del peso) y de -8,2%, -10,2% y -12,0% con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En SURPASS-3, el cambio porcentual desde el inicio fue de 2,1 kg con insulina degludec y de -7,7%, -10,5% y -12,0% con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En SURPASS-4, el cambio

porcentual desde el inicio fue de 1,7% con insulina glargina y de -7,3%, -10,0% y -12,2% con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Otros indicadores relacionados con el peso (circunferencia de la cintura, porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de reducción de peso) respaldaron los resultados sobre la reducción porcentual en el peso corporal. Además, en los pacientes con sobrepeso u obesidad en SURPASS 1-5, tirzepatida mostró mejoras en el perfil lipídico, presión arterial, HbA1c y calidad de vida relacionada con la salud, consistentes con los efectos observados en SURMOUNT-1 en pacientes sin DM2.

A diferencia del estudio SURMOUNT-1, los pacientes de la UE/Reino Unido fueron incluidos en los estudios SURPASS 3, 4 y 5 y los análisis de subgrupos no sugirieron diferencias en la pérdida de peso entre los grupos étnicos.

Para los estudios a largo plazo SURPASS-3 y SURPASS-4, se presentaron resultados del cambio porcentual en el peso corporal a lo largo del tiempo. El cambio porcentual medio en el peso corporal pareció estabilizarse más temprano en participantes con DM2 en comparación con aquellos sin DM2. Mientras que en SURMOUNT-1 la reducción del peso corporal pareció mantenerse a las 72 semanas para las dosis de 10 mg y 15 mg de tirzepatida, la reducción del peso se estabilizó en SURPASS-3 a las 52 semanas en todos los grupos de dosis. De manera similar, se alcanzaron casi estabilizaciones para todas las dosis en SURPASS-4 a la semana 52. Pocos participantes en SURPASS-4 completaron la visita de 104 semanas (n=176, 10,4%). No se observó más pérdida de peso (e incluso un ligero aumento con tirzepatida de 10 mg y 15 mg) durante esta observación a más largo plazo.

Seguridad ^{18,19,20,21}

La seguridad de tirzepatida se evalúa principalmente a través de datos provenientes de dos estudios de fase 2 y diez estudios de fase 3. Además, un análisis post-hoc de cinco estudios de fase 3 (SURPASS-1 a SURPASS-5), que incluyeron participantes con DM2 y un IMC igual o superior a 27 kg/m², proporcionó información adicional mediante un análisis específico de subgrupos. En total, 10.065 participantes con sobrepeso u obesidad (6.744 con DM2) de los cuales 7.354 han sido tratados con tirzepatida en estos estudios.

En la evaluación de estos estudios, se encontró que, con excepción del COVID-19, el dolor de cabeza y la nasofaringitis, la mayoría de los eventos adversos (EA) se reportaron con mayor frecuencia en los grupos de todas las dosis de tirzepatida agrupadas (TZP_ALL; n=2490) en comparación con el placebo. Esto fue particularmente notable en las categorías de "Trastornos gastrointestinales", donde el 54,0% de los casos se presentó en los grupos de tirzepatida frente al 28,5% en el grupo placebo, y en "Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración", con un 16,6% en los grupos de tirzepatida comparado con el 9,6% en el grupo placebo.

Durante el período del estudio SURMOUNT-1, la duración media de la exposición al tratamiento fue similar en todos los grupos de tratamiento (61,9 semanas para placebo; entre 65,4 y 66,8 semanas para los grupos de tirzepatida).

La interrupción permanente del tratamiento debido a EA se produjo en el 5,4% de los participantes, distribuyéndose como sigue: 3,3% en el grupo placebo, 4,8% con tirzepatida 5 mg, 7,2% con tirzepatida 10 mg, y 6,3% con tirzepatida 15 mg. Los EA gastrointestinales fueron la causa principal de discontinuación del tratamiento, presentándose en el 0,5% del grupo placebo y aumentando hasta el 4,4% en el grupo de tirzepatida 10 mg. Los efectos EA gastrointestinales son en su mayoría de intensidad leve a moderada, ocurren sobre todo en el periodo de titulación y van disminuyendo con el tiempo.

Entre los EA observados en ≥5% de los pacientes, y con una diferencia de al menos el 5% respecto al grupo placebo, destacaron: náuseas (31,0% vs. 9,5%), diarrea (23,0% vs. 7,3%), estreñimiento (17,1% vs. 5,8%), vómitos (8,3% vs. 1,7%), eructación (5,6% vs. 0,6%) y reacciones en el sitio de inyección (5,7% vs. 0,3%). Estos porcentajes corresponden al grupo en el que se encontró la mayor diferencia, y no siempre coincidieron con la dosis más alta de 15 mg. Todos los detalles numéricos están presentados en la Tabla 5 del anexo.

Asimismo, se observaron diferencias en los EA menos frecuentes (con incidencia $\geq 1\%$ y $< 5\%$). Los trastornos gastrointestinales, como se esperaba, mostraron un aumento significativo con el uso de tirzepatida. También se reportaron aumentos en eventos pancreáticos como "aumento de lipasa" (1,4% vs. 0%) y "aumento de amilasa" (1,9% vs. 0%). Además, tirzepatida estuvo asociada con un incremento en la frecuencia de eventos adversos inespecíficos como mareos, astenia o fatiga.

EA de especial interés

La frecuencia general de EA gastrointestinales fue mayor en la población con sobrepeso u obesidad en comparación con aquellos con DM2, primera indicación autorizada (TZP_ALL: 40,1% vs. placebo: 20,4%). Además, en el conjunto de datos que tiene en cuenta el estudio SURMOUNT-1 y el análisis de subgrupos de los estudios SURPASS-1 y SURPASS-2, la frecuencia de EA gastrointestinales graves en TZP_ALL (2,37%) fue numéricamente superior a la observada en el análisis controlado por placebo original para la DM2 (1,1%).

En el estudio SURMOUNT-1, se detectó un "aumento de calcitonina en sangre" en 17 participantes, sin diferencias significativas entre los grupos. Se notó una correlación directa entre la dosis de tirzepatida y el incremento porcentual de calcitonina respecto al nivel basal, alcanzando niveles máximos en la semana 24 en todos los grupos y disminuyendo levemente hasta la semana 72. No obstante, al llegar a la semana 72, el aumento desde el nivel basal seguía siendo mayor con tirzepatida en comparación con placebo, evidenciando una clara dependencia de la dosis (placebo: 2,8%; tirzepatida 5 mg: 6,9%; tirzepatida 10 mg: 10,5%; tirzepatida 15 mg: 15,2%).

El 1,9% de los participantes experimentaron EA de posibles reacciones de hipersensibilidad inmediata dentro de las primeras 24 horas posteriores a la administración de tirzepatida. Estas reacciones fueron más frecuentes con tirzepatida en comparación con el placebo. Un paciente en el estudio SURMOUNT-1 experimentó una reacción grave de hipersensibilidad inmediata con la dosis de 10 mg, seguida de una reacción anafiláctica moderada, aunque completó las 72 semanas del estudio.

En total, 24 (0,9%) participantes reportaron malignidades; de estos, 15 reportaron malignidades graves (placebo: 7 [1,1%]; tirzepatida 5 mg: 4 [0,6%]; tirzepatida 10 mg: 1 [0,2%]; tirzepatida 15 mg: 3 [0,5%]). Se observó un ligero desbalance numérico que desfavorece a tirzepatida en términos de malignidades cutáneas, como carcinoma basocelular, melanoma maligno y carcinoma de células escamosas.

Discusión

Tirzepatida está autorizada como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluyendo tanto la pérdida como el mantenimiento del peso, en adultos con un IMC de ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.

Inicialmente, tirzepatida tenía una indicación autorizada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no suficientemente controlada, asociada a dieta y ejercicio. Esta indicación incluía su uso en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones, o añadida a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2.

La investigación clínica sobre el uso de tirzepatida para el control de peso se basa en el programa SURMOUNT. Este programa incluye varios estudios clínicos, cada uno con objetivos específicos:

- SURMOUNT-1: Este fue el primer estudio en completarse. Es un ensayo de fase 3, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes sin DM2. Se enfocó en evaluar la eficacia y seguridad de tirzepatida en la pérdida de peso en adultos con obesidad o sobrepeso.
- SURMOUNT-2: Este estudio se centró en pacientes con sobrepeso y DM2. Además, se realizaron análisis post-hoc de subgrupos de los estudios SURPASS 1-5, los cuales fueron estudios pivotaes para la indicación de DM2. Estos análisis post-hoc proporcionaron datos de apoyo adicionales, aunque con limitaciones inherentes a este tipo de análisis.
- SURMOUNT-3: Es un estudio de fase 3 que se llevó a cabo durante 72 semanas. Fue diseñado como un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio incluyó una fase inicial de 12 semanas de intervención intensiva en el estilo de vida, seguida de la administración de tirzepatida o un placebo. Los participantes comenzaron con una dosis de 2.5 mg de tirzepatida, aumentando cada cuatro semanas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (DMT) de 10 o 15 mg semanalmente.
- SURMOUNT-4: es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo. El estudio tuvo dos periodos principales: un periodo inicial de 36 semanas en el que todos los participantes recibieron tirzepatida de modo abierto, seguido de un periodo de 52 semanas donde los participantes fueron asignados aleatoriamente para continuar con tirzepatida o cambiar a placebo en una proporción 1:1. Este estudio también se enfocó en pacientes con obesidad o sobrepeso que presentaban al menos una comorbilidad asociada, excluyendo a aquellos con DM2.

En resumen, los estudios SURMOUNT-1 y SURMOUNT-3-4 se enfocaron en pacientes sin DM2, mientras que SURMOUNT-2 proporcionó información sobre pacientes con DM2, complementada por los análisis post-hoc de los estudios SURPASS. SURMOUNT-3, con su diseño específico de intervención en el estilo de vida y titulación de dosis, añadió una perspectiva adicional sobre el manejo del peso con tirzepatida.

La guía de la EMA (EMA/CHMP/311805/2014) sugiere que durante el desarrollo clínico se incluya una cantidad significativa de participantes con obesidad tipo II (IMC ≥ 35 kg/m²) y tipo III (IMC ≥ 40 kg/m²)²⁷. Esto permite evaluar adecuadamente la magnitud del efecto de reducción de peso en estos subgrupos. En el estudio SURMOUNT-1, los sujetos con obesidad tipo II y tipo III constituyeron el 28,4% y el 31,6% del total de pacientes, respectivamente. Además, el 34,5% de los participantes registró un IMC ≥ 30 a < 35 kg/m², cifra que se considera razonable en comparación con las tasas de prevalencia de la obesidad²⁸.

SURMOUNT-1

Es notable que en el estudio SURMOUNT-1 predominaron las mujeres (67,5%), cifra que no corresponde con la prevalencia de obesidad y sobrepeso en España en 2020, donde el 53,60% de la población adulta se ve afectada, siendo el 61,40% hombres y el 46,10% mujeres. Además, las personas de 65 años o más estuvieron escasamente representadas (6%), lo que limita la experiencia clínica obtenida en este subgrupo etario ²⁹. La edad media de los pacientes en el estudio era 45 años, al comienzo del estudio, el 40,6% de los participantes ya presentaba prediabetes. Además, el peso corporal inicial medio de los participantes era de 104,8 kg, con un IMC promedio de 38 kg/m². Las características demográficas de los participantes estuvieron generalmente equilibradas en los distintos grupos, asimismo los criterios de inclusión y exclusión se consideran válidos. En el estudio SURMOUNT-1 no se reclutaron pacientes de la Unión Europea, lo cual no está alineado con las guías de la EMA y podría considerarse una limitación al momento de extrapolar los datos. Sin embargo, el 44,9% de los pacientes eran de América del Norte, donde el estilo de vida y las intervenciones no farmacológicas para la indicación propuesta son similares a las utilizadas en la Unión Europea.

El cegamiento podría haberse visto comprometido debido a la manifestación de EA gastrointestinales o una notable pérdida de peso en los grupos de intervención.

El estudio pivotal SURMOUNT-1 utilizó las dosis de 10 y 15 mg de tirzepatida para evaluar las variables coprimarias principales, que se definieron como el cambio porcentual en el peso desde el inicio hasta el final del estudio y el porcentaje de participantes que alcanzaron una reducción de al menos el 5% de su peso corporal. Estas variables están alineadas con las directrices de la EMA para la evaluación clínica de medicamentos destinados al control del peso (EMA/CHMP/311805/2014), enfocándose principalmente en la pérdida de kg y el IMC, sin abordar la distribución de la grasa corporal. No obstante, en el SURMOUNT-1, la evaluación de los cambios en la composición corporal se realizó en una subpoblación limitada de 255 participantes, por lo que estos resultados deben confirmarse en futuros estudios con una mayor muestra.

Se instó a todos los participantes a adoptar cambios en su estilo de vida, que incluyeron seguir una dieta hipocalórica personalizada con un déficit de 500 calorías diarias y aumentar la actividad física a 150 minutos semanales. Además, recibieron asesoramiento continuo sobre hábitos de vida saludables a lo largo del estudio, siguiendo las directrices establecidas sobre déficit calórico y ejercicio físico.

El estudio también examinó variables secundarias relacionadas con el peso y factores asociados al riesgo cardiovascular, como el PC, la HbA1c, la PAS y los niveles de lípidos. Estas variables son consideradas indicadores intermedios y, hasta ahora, no se ha demostrado una reducción en los eventos cardiovasculares asociada al tratamiento con tirzepatida.

La adherencia al tratamiento en el estudio SURMOUNT-1 fue notablemente alta, con tasas del 88-90% para los pacientes tratados con tirzepatida y del 77% para los que recibieron placebo.

En el estudio SURMOUNT-1, se observó que las dosis de tirzepatida de 10 mg y 15 mg lograron una reducción significativa y duradera en el peso corporal, con una disminución de al menos el 5% mantenida a lo largo de las 72 semanas de tratamiento. Los resultados indicaron que el 96,2% de los participantes tratados con la dosis de 10 mg y el 96,3% de aquellos con la dosis de 15 mg alcanzaron esta meta, en comparación con el 27,9% en el grupo placebo. La diferencia en el porcentaje de pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos el 5% frente al grupo placebo fue de 68,3% para la dosis de 10 mg y de 68,4% para la dosis de 15 mg, demostrando una variación mínima entre ambas dosis respecto a esta variable coprimaria principal.

En relación con la otra variable coprimaria principal, el cambio porcentual en el peso desde el inicio hasta el final del estudio, la reducción con la dosis de tirzepatida de 10 mg frente al placebo fue del -18,9% (IC95%: -20,0; -18,6), mientras que con la dosis de 15 mg fue del -20,1% (IC95%: -21,2; -20,0).

Todas las dosis de tirzepatida superaron significativamente al placebo en cuanto al porcentaje de participantes que lograron una reducción de peso del $\geq 5\%$ desde el inicio hasta las 72 semanas (89,4% con 5 mg, 96,2% con 10 mg y 96,3% con 15 mg, frente a 34,5% con placebo). Esta reducción del 5% en el peso corporal es clínicamente significativa, ya que conlleva beneficios para la salud cardiovascular ³⁰. Los resultados fueron consistentes en diversos subgrupos, incluyendo diferencias étnicas. A pesar de que solo el 5,5% de los pacientes tenía un peso inicial menor a un IMC de 30 kg/m², el análisis de subgrupos mostró beneficios en pacientes con sobrepeso (IMC > 27 kg/m²).

La relevancia clínica de la pérdida de peso con tirzepatida también fue respaldada en la evaluación de las respuestas categóricas a pérdidas de peso del $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 20\%$. Tirzepatida mostró una eficacia significativamente superior que el placebo en la promoción de la pérdida de peso en todos los niveles evaluados. Las diferencias en la proporción de pacientes que lograron al menos un 10% de pérdida de peso fueron de 59,9%, 72,4% y 76,6% para las dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En el umbral del 15%, estas diferencias aumentaron a 44,2%, 67,6% y 72,2%, y para aquellos que alcanzaron una pérdida del 20%, las diferencias fueron aún más significativas, con 30,3%, 54,2% y 61,6% para cada dosis, respectivamente. Estos resultados subrayan la eficacia creciente de tirzepatida en dosis mayores para alcanzar pérdidas de peso significativas en comparación con el placebo.

Los efectos observados con las dosis de 10 mg y 15 mg de tirzepatida son similares a los resultados obtenidos con la cirugía bariátrica, para la cual se ha informado una reducción de peso de aproximadamente del 25 al 30% a uno o dos años ^{31,32}.

La eficacia de tirzepatida para el control del peso no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, la región, IMC inicial ni la presencia o ausencia de prediabetes.

El cambio en el peso corporal a las 20 semanas se utilizó como indicador de la eficacia inicial/temprana de tirzepatida. Para el grupo combinado de tirzepatida de 10 mg y 15 mg, se observaron reducciones en el peso corporal con tamaños de efecto clínicamente significativos al llegar a la semana 20.

En cuanto a la pérdida de masa grasa, los datos de los 255 pacientes analizados muestran que la diferencia respecto al placebo es de 25,7 kg (IC95%: -31,4; -20,0). Por lo tanto, la pérdida de peso estuvo asociada con una reducción de la masa grasa, en lugar de agua corporal o masa muscular, existiendo una reducción de la grasa visceral, lo cual es deseable. Los participantes experimentaron además una pérdida de masa magra, observándose una disminución significativa del 8,3% (-10,6; -6,1) en comparación con el placebo. Es importante considerar este factor al evaluar la pérdida de peso, debido al riesgo de sarcopenia.

Los resultados para el PC respaldan los hallazgos de las variables principales coprimarias. Las reducciones en el perímetro de la cintura fueron de -14,6 cm, -19,4 cm y -19,9 cm en los grupos de dosis de tirzepatida, comparados con -3,4 cm en el grupo placebo, lo cual es beneficioso ya que la adiposidad central está asociada con riesgos cardiovasculares.

Tirzepatida también mostró mejoras significativas en factores de riesgo cardiovascular, incluyendo parámetros lipídicos, presión arterial y control glucémico. Además, el 95,3% de los participantes tratados con tirzepatida que tenían prediabetes al inicio del estudio alcanzaron normoglucemia en la semana 72, en comparación con el 61,9% en el grupo placebo.

En SURMOUNT-1, las dosis combinadas de tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg produjeron una mejoría significativa, en comparación con placebo, de la presión arterial sistólica (-8,1 mmHg frente a -1,3 mmHg), los triglicéridos (-27,6 % frente a -6,3 %), el C no HDL (-11,3 % frente a -1,8 %), el C HDL (7,9 % frente a 0,3 %) y la insulina en ayunas (-46,9 % frente a -9,7 %).

En lo que concierne al cambio de peso corporal a lo largo del tiempo y sostenibilidad de la acción, los cambios porcentuales en el peso corporal comenzaron a diferenciarse del placebo desde la semana 4 en los tres grupos tratados con tirzepatida. En el grupo de tirzepatida de 5 mg, la disminución de peso continuó hasta la semana 60 y se estabilizó para la semana 72. En los grupos de dosis más altas, la reducción de peso se moderó, aunque se mantuvo hasta la semana 72.

En cuanto a los PRO, todas las dosis de tirzepatida mostraron mejoras leves, en los puntajes de SF-36V2 que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento general y la función física, así como el puntaje compuesto psicosocial, en comparación con el placebo desde el inicio hasta la semana 72. También se observaron mejoras en los puntajes de IWQOL-Lite-CT para la tirzepatida en comparación con el placebo, aunque no se definieron previamente diferencias clínicamente relevantes en el estudio, ya sea para los cambios medios desde el inicio o los cambios individuales dentro de los pacientes. A pesar de ser modestos, los beneficios de tirzepatida fueron consistentes, mejorando el bienestar y la funcionalidad de los pacientes con sobrepeso u obesidad. Es importante señalar que los efectos pequeños podrían estar parcialmente influenciados por los altos puntajes iniciales, y la relevancia clínica de estos efectos todavía necesita ser determinada con mayor claridad.

SURMOUNT-2

En el estudio SURMOUNT-2, que incluyó pacientes con sobrepeso/obesidad y DM2, se replicaron las variables coprimarias del estudio SURMOUNT-1. A las 72 semanas, se observó que el tratamiento con tirzepatida en dosis de 10 mg y 15 mg resultó en reducciones significativas del peso corporal, con cambios medios de -12,8% y -14,7% respectivamente, en comparación con una reducción de -3,2% en el grupo placebo. Estas diferencias representaron mejoras significativas de -9,6 puntos porcentuales para la dosis de 10 mg y -11,6 puntos porcentuales para la de 15 mg, con un valor de significancia estadística ($p < 0,0001$). Adicionalmente, un porcentaje mucho mayor de participantes tratados con tirzepatida, entre el 79% y el 83%, alcanzó pérdidas de peso del 5% o más, frente al 32% en el grupo placebo.

Los análisis post-hoc de subgrupos de los estudios SURPASS 1-5 en pacientes con un IMC inicial mayor a 27 kg/m² y DM2 mostraron que todas las dosis de tirzepatida condujeron a una mejora clínicamente significativa en la reducción porcentual del peso corporal. En los diferentes estudios, el cambio porcentual desde el inicio con placebo varió de -1,3% a -1,6%, mientras que con tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg los cambios fueron considerablemente mayores, alcanzando hasta -9,4% en SURPASS-5 y hasta -12,2% en SURPASS-4. En comparación con otros tratamientos como semaglutida 1 mg y las insulinas degludec y glargina, tirzepatida mostró reducciones más significativas. Los resultados también fueron apoyados por otros indicadores relacionados con el peso, como el PC y el porcentaje de pacientes que alcanzaron objetivos de reducción de peso. Además, en los estudios SURPASS 1-5, tirzepatida mejoró el perfil lipídico, la presión arterial, el HbA1c y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con sobrepeso u obesidad, mostrando efectos consistentes con los observados en SURMOUNT-1, 3 y 4 en pacientes sin DM2. A diferencia del estudio SURMOUNT-1, los estudios SURPASS 3, 4 y 5 incluyeron pacientes de la Unión Europea/Reino Unido, y los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en la pérdida de peso entre grupos étnicos.

Los análisis de subgrupos post-hoc en un estudio clínico, presentan varias limitaciones y desventajas que es importante considerar, en lo referente al riesgo de errores tipo 1, al realizar múltiples comparaciones en subgrupos que no se definieron antes del inicio del estudio, aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas por casualidad. Esto puede llevar a conclusiones erróneas sobre la eficacia o seguridad de una intervención.

Aunque las comparaciones entre estudios deben hacerse con cautela, las reducciones de peso corporal fueron mayores en participantes con obesidad o sobrepeso sin DM2 que en aquellos con obesidad o sobrepeso con DM2. Esto puede deberse en parte a la medicación antihiper glucémica (sulfonilurea, insulina). Un efecto aditivo del manejo del estilo de vida más supervisado en SURMOUNT-1 podría haber contribuido. Sin embargo, la magnitud del efecto de la pérdida de peso observada en pacientes con DM2 es claramente clínicamente relevante.

SURMOUNT-3

En SURMOUNT-3, con una duración total de 72 semanas, se observa que, tras una intervención intensiva en el estilo de vida de 12 semanas, los participantes que inician el tratamiento con tirzepatida alcanzan una pérdida de peso corporal total media del 26,6% al final del estudio. Aquellos que tras la intervención intensiva en el estilo de vida reciben placebo y

sólo continúan con las medidas en el estilo de vida experimentan un aumento del peso corporal, finalizando el estudio con pérdidas medias del 3,8% en el grupo placebo (diferencia estimada de tratamiento -22,8% (95% CI -24,3, -21,2). También se observaron mejoras en cardiometabólicas así como en la función física.

SURMOUNT-4

El estudio SURMOUNT-4, de 88 semanas de duración, fue diseñado para evaluar la duración del efecto en la reducción del peso tras un periodo inicial de 36 semanas con tirzepatida. En la semana 88, los participantes que se mantuvieron con tirzepatida durante todo el estudio redujeron su peso corporal desde el inicio en un 25,8%, mientras que aquellos que recibieron placebo tras el periodo inicial con tirzepatida experimentaron una recuperación ponderal, alcanzando pérdidas de peso al final del estudio del 9,9%. Además, los porcentajes de participantes con tirzepatida que alcanzaron objetivos de reducción de peso de $\geq 5\%$ fueron 98,5%, de $\geq 10\%$ un 94%, de $\geq 15\%$ un 87,1%, y de $\geq 20\%$ un 72,6%. También se observaron mejoras desde el inicio en medidas cardio-metabólicas y en PRO. En general, los resultados del estudio SURMOUNT-4 estuvieron en consonancia con los resultados de SURMOUNT-1, y ponen de manifiesto la sostenibilidad del efecto de tirzepatida a lo largo del tiempo y la necesidad de continuar con la farmacoterapia para prevenir la recuperación ponderal y garantizar el mantenimiento de la reducción de peso, es decir, es necesario un tratamiento crónico y mantenido en el tiempo para mantener las pérdidas de peso.

Para determinar cómo las mejoras en los factores de riesgo cardiovascular reducen la morbilidad y mortalidad en adultos con sobrepeso u obesidad, se está llevando a cabo un estudio de fase 3 (SURMOUNT-MMO). Este estudio a largo plazo, doble ciego y controlado por placebo, evaluará si tirzepatida es mejor que el placebo en reducir enfermedades y muertes relacionadas con la obesidad en adultos con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de cardiovascular, excluyendo la diabetes. Se estima que SURMOUNT-MMO finalice en 2027. Además, los resultados del estudio SURPASS-CVOT, en participantes con DM2, podrían proporcionar más información. Se espera que SURPASS-CVOT concluya en 2024^{33, 34}.

Además de los estudios de eficacia en el control del peso SURMOUNT 1-4 y del estudio específico de seguridad cardiovascular, el desarrollo clínico de tirzepatida incluye otros estudios en fase de reclutamiento o en marcha, entre los que destacan: SURMOUNT-5, en el que se comparará tirzepatida frente a semaglutida 2,4 mg para el control del peso; SURMOUNT-MAINTAIN, en el que se comparará tirzepatida 5 mg frente a la máxima dosis tolerada y frente a placebo en el mantenimiento de la pérdida de peso (hasta la semana 112)^{35, 36}.

El perfil de seguridad de la tirzepatida en la nueva población con obesidad o sobrepeso respalda en gran medida los hallazgos obtenidos de su uso en pacientes con DM2, siendo muy similar al de los agonistas GLP-1, y considerándose aceptable. Los EA más notables son los gastrointestinales, que se presentan con mayor frecuencia que en los tratamientos para DM2 y son la principal causa de discontinuación del tratamiento. Además, el uso de tirzepatida parece aumentar el riesgo de eventos relacionados con la vesícula biliar, como coledocistitis o colecistitis, probablemente debido a la significativa pérdida de peso más que a un efecto directo del fármaco.

Consistente con los estudios anteriores en pacientes con DM2, tirzepatida ha demostrado provocar un aumento reversible en los niveles de calcitonina sanguínea, aunque no se han reportado casos de hiperplasia de células C o carcinoma medular de tiroides. Actualmente, no hay indicaciones de un aumento en el riesgo de pancreatitis. Sin embargo, al igual que con otros agonistas del GLP-1 y en estudios anteriores en DM2, se ha observado un incremento en las enzimas pancreáticas, como la amilasa y la lipasa.

En el estudio SURMOUNT-1, se registró una presión diastólica media nocturna anormalmente alta en el grupo tratado con 15 mg de tirzepatida. No obstante, los resultados no sugieren un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares con el uso de tirzepatida, lo que está en línea con análisis previos en pacientes con DM2.

Al igual que con los análogos de GLP-1, se identificaron nuevos EA como alopecia, hipotensión, colecistitis y mareos en la población con obesidad o sobrepeso.

Liraglutida fue el primer análogo de GLP-1 autorizado en la Unión Europea para el control del peso, seguida de semaglutida, ambas con una indicación en su ficha técnica que es idéntica a la de tirzepatida.

El desarrollo clínico de semaglutida para esta indicación incluyó cuatro ensayos clínicos pivotaes de fase 3a (STEP 1-4) y un ensayo clínico de fase 3b (STEP 5). Los estudios STEP 1-5 involucraron aproximadamente a 5.000 participantes, de los cuales 2.804 recibieron semaglutida 2,4 mg subcutánea (sc). Estos cinco ensayos clínicos evaluaron la eficacia y seguridad de la semaglutida sc y compartieron un diseño y metodología muy similar: eran estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos y multinacionales (a excepción del STEP 3, realizado únicamente en Estados Unidos)^{37, 38, 39}.

El STEP 8 fue un ensayo abierto que comparó semaglutida 2,4 mg a la semana frente a liraglutida 3,0 mg al día contra los correspondientes grupos de placebo emparejados.

La duración de los estudios STEP 1-4 y STEP 8 fue de 68 semanas, y del STEP-5 de 104 semanas. Todos los estudios contaron con 7 semanas adicionales sin tratamiento para evaluar la seguridad. Los tiempos de los ensayos incluyeron las 16 semanas de titulación de dosis.

Durante los estudios STEP 1, 2, 4 y 5, todos los participantes siguieron una dieta con un déficit energético de 500 kcal/día y aumentaron la actividad física a un mínimo de 150 minutos por semana durante todo el ensayo. En el estudio STEP 3, los participantes recibieron terapia conductual intensiva (TCI), que incluyó una dieta más restrictiva solo durante las primeras 8 semanas de aleatorización, un aumento en la actividad física a 200 minutos por semana y asesoramiento conductual con 30 visitas individuales.

Los criterios de inclusión y exclusión son similares entre sí, con la principal distinción radicando en la inclusión o exclusión de pacientes con DM2. Los estudios STEP 1, 3, 4, 5 y 8 se llevaron a cabo en pacientes con obesidad o sobrepeso acompañados de al menos una comorbilidad relacionada, pero sin DM2. En contraste, el estudio STEP 2 se enfocó en pacientes con obesidad o sobrepeso que también presentaban DM2, donde los participantes debían tener un nivel de HbA1c entre 7% y 10%.

Al igual que el estudio SURMOUNT-1-2 y 3, las variables principales coprimarias de los estudios STEP fueron el cambio porcentual de peso desde el inicio hasta el final del estudio y el porcentaje de sujetos que redujeron su peso corporal al menos un 5%.

Estudio STEP 1: Involucró a 1.961 adultos con sobrepeso u obesidad sin DM2. Los resultados mostraron un cambio porcentual en el peso corporal por estimador de eficacia de -16,9% para semaglutida 2,4 mg frente a -2,4% para placebo. Además, el 92,4% de los tratados con semaglutida lograron una reducción de peso de al menos un 5% comparado con el 31,1% en el grupo placebo ⁴⁰.

Estudio STEP 2: Este ensayo incluyó a 1.210 adultos con sobrepeso u obesidad y DM2. Se evaluaron las dosis de semaglutida de 1,0 mg y 2,4 mg. Se observó una reducción de peso por estimador de eficacia de -10,6% con semaglutida 2,4 mg. Un 73,2% de los pacientes alcanzó una reducción de al menos un 5% en su peso corporal con semaglutida 2,4 mg, significativamente más que el 27,6% con placebo ⁴¹.

Estudio STEP 3: Con 611 participantes, este estudio evaluó la combinación de semaglutida con terapia conductual intensiva en adultos con sobrepeso u obesidad sin DM2. Los resultados fueron una reducción de peso por estimador de eficacia de -17,6% con semaglutida frente a -5,7% con placebo, y un 89,8% de los tratados con semaglutida redujeron su peso en al menos un 5%, comparado con el 50,0% en el grupo placebo ⁴².

Estudio STEP 4: Este estudio siguió a 902 adultos que previamente habían perdido peso con semaglutida. El ensayo fue doble ciego y controlado con placebo, con los participantes continuando o cambiando a placebo después de 20 semanas. El estudio tuvo una duración de 68 semanas. Desde la semana 0 hasta la semana 20 (preinclusión), todos los pacientes recibieron semaglutida. En la semana 20 (inicio), los pacientes que habían alcanzado la dosis de mantenimiento de 2,4 mg se aleatorizaron para continuar con el tratamiento o cambiar a placebo. El cambio de peso promedio por estimador de eficacia desde la semana 20 hasta la semana 68 fue de -8,8% con semaglutida continua en comparación con +6,5% con placebo (diferencia, -15,3 [IC del 95%, -16,5 a -14,1] puntos porcentuales; $p < 0,001$). Los resultados indicaron una reducción porcentual adicional en el peso por estimador de eficacia de -8,8% para aquellos que continuaron con semaglutida ⁴³.

Estudio STEP 5: Involucró a 304 adultos en un seguimiento a largo plazo (104 semanas), mostrando una reducción de peso por estimador de eficacia de -16,7% con semaglutida vs. -0,6% con placebo. Además, el 83,3% de los tratados con semaglutida logró una reducción de peso de al menos un 5% comparado con el 34,9% en el grupo placebo ⁴⁴. La pérdida de peso se detiene entre las semanas 60 – 68 de tratamiento y, tras un ligero repunte, el peso se estabiliza. Si se retira semaglutida 2,4 mg, se produce una recuperación de peso y, al año, se recupera una gran parte del peso perdido. Por lo tanto, se requiere un tratamiento continuo con semaglutida 2,4 mg para mantener las mejoras en el peso.

Estudio STEP 8: Este estudio comparativo abierto entre semaglutida 2,4 mg semanal y liraglutida 3,0 mg diaria incluyó a 338 adultos. Los resultados por estimador de eficacia mostraron una superioridad de semaglutida con una pérdida de peso promedio del 17,1% comparada con el 6,6% con liraglutida, y un 87,2% de los pacientes con semaglutida alcanzando una reducción de peso de $\geq 5\%$ ⁴⁵.

Los desarrollos clínicos de semaglutida y tirzepatida, para la indicación objeto de este informe, son muy similares. Ambos cuentan con estudios donde se evalúan pacientes con o sin DM2, se evalúa la eficacia en pacientes con una mayor restricción calórica y aumento de la actividad física, así como la eficacia en caso de retirada del medicamento.

Actualmente el desarrollo clínico de semaglutida cuenta con datos de un estudio a largo plazo (STEP 5, 104 semanas) mientras que no se disponen datos tan a largo plazo para la tirzepatida, los resultados del estudio SURMOUNT-MAINTAIN (hasta 112 semanas) aún no están disponibles.

En cuanto al perfil de seguridad de semaglutida 2,4 mg, los EA más frecuentemente reportados fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos. Estos tipos de EA son conocidos para la semaglutida y los agonistas del receptor de GLP-1 en general. La incidencia de estos EA fue más alta que la observada con dosis inferiores usadas en pacientes con DM2. Sin embargo, un patrón similar se observó también en los grupos placebo. La tasa de trastornos gastrointestinales con semaglutida 2,4 mg fue aproximadamente un 8% mayor (246,3 frente a 227,9 eventos por 100 años-paciente de exposición) en comparación con la liraglutida.

Se cuenta con un metaanálisis en red (MA) para comparar diversos medicamentos utilizados en el control del peso en pacientes con obesidad o sobrepeso, excluyendo estudios con tirzepatida. Según este MA, la fentermina/topiramato lideró la reducción promedio de peso con un 7,97% y una razón de probabilidades (OR) de 8,02. Le siguieron los agonistas del receptor GLP-1 con un 5,79% de reducción y un OR de 6,33, naltrexona/bupropión con un 4,11%, y orlistat con un 3,16%. El metaanálisis concluyó que la fentermina/topiramato y los agonistas del receptor GLP-1 son los tratamientos más efectivos para reducir el peso, especialmente como complemento a la modificación del estilo de vida. En análisis posteriores, la semaglutida, un tipo de agonista del receptor GLP-1, mostró beneficios sustancialmente mayores que otros medicamentos, manteniendo un riesgo similar de eventos adversos. Destacó especialmente por aumentar la probabilidad de lograr una pérdida de peso de al menos un 5% (OR=9,82) y por una mayor reducción porcentual del peso corporal de -11,40% ⁴⁶.

Una revisión sistemática con metaanálisis de 76 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyó a 103.371 pacientes, reveló que el uso de agonistas del receptor de GLP-1 está asociado con un incremento en el riesgo de padecer enfermedades biliares o de la vesícula biliar. Específicamente, en los ensayos enfocados en la pérdida de peso ($n = 13$), se observó un riesgo relativo (RR) de 2,29, con un IC95% de 1,64 a 3,18. Los resultados indican que el riesgo es especialmente mayor en las dosis altas empleadas para el tratamiento de la obesidad ⁴⁷. Además, se destaca que la patología biliar está comúnmente asociada con pérdidas de peso rápidas y significativas ⁴⁸.

El estudio SURMOUNT-5 está en marcha para comparar el efecto entre semaglutida y tirzepatida en el control del peso en pacientes sin DM2 ⁴⁹.

Se cuenta con una comparación indirecta entre tirzepatida (dosis de 10 mg y 15 mg) y semaglutida (2,4 mg) para el tratamiento de la obesidad. Este estudio utiliza datos agregados de los ensayos SURMOUNT-1 y STEP-1, comparando los cambios en el peso corporal y las tasas de logro de pérdida de peso significativa. Los resultados de esta comparación indirecta muestran mayores reducciones en el cambio porcentual de peso corporal con tirzepatida 10 y 15 mg en comparación con semaglutida 2,4 mg (diferencia media con tirzepatida 10 mg: -4,67% [IC del 95%: -5,91%, -3,43%]; diferencia media con tirzepatida 15 mg: -5,92% [IC del 95%: -7,16%, -4,68%]; ambos con $P < 0,001$). De manera similar, más participantes lograron una pérdida de peso del 5% o más con tirzepatida 10 mg (OR 2,61 [IC del 95%: 1,48, 4,57]; $P < ,001$) y 15 mg (OR 2,75 [IC del 95%: 1,57, 4,81]; $P < ,001$) en comparación con semaglutida 2,4 mg. Todos los análisis de sensibilidad fueron consistentes, excepto por un OR de lograr una pérdida de peso del 5% o más con tirzepatida 10 mg utilizando el método de Bucher para analizar el estimando del régimen de tratamiento ($p = 0,074$). Esta comparación indirecta tiene sus limitaciones, solo dos estudios fueron elegibles para su inclusión en el análisis. Además, no hubo acceso a los datos individuales de los participantes para el STEP 1, por lo que se utilizaron datos agregados. SURMOUNT-1 y STEP 1 tuvieron diferentes duraciones de estudio (72 vs. 68 semanas). Adicionalmente, hay que tener en cuenta las limitaciones propias de las comparaciones indirectas entre las que destacan las posibles diferencias entre las poblaciones estudiadas, la variabilidad de los métodos de evaluación y limitaciones estadísticas entre otros ⁵⁰.

Conclusión

Los datos sobre la eficacia y seguridad de la tirzepatida administrada subcutáneamente de forma semanal, junto con una dieta baja en calorías y un aumento en la actividad física, provienen de ensayos clínicos de fase 3 realizados en una población adulta. El estudio clínico SURMOUNT-1, realizado en pacientes sin DM2, reveló una superioridad estadística y un beneficio clínico frente al placebo.

En relación con la variable coprimaria de “cambio en el peso corporal (%) desde el valor inicial”, los pacientes tratados con tirzepatida a dosis de 10 mg y 15 mg experimentaron una reducción promedio en el peso corporal del -21,4% y -22,5% respectivamente, en contraste con la reducción del -2,4% observada en el grupo placebo.

Además, la dosis de 5 mg (dosis de variable secundaria de eficacia) de tirzepatida mostró una superioridad sobre el placebo en términos de reducción del peso corporal de al menos un 5% a las 72 semanas. El 89,4% de los participantes en el grupo que recibió 5 mg de tirzepatida alcanzó esta reducción, en comparación con el 27,9% en el grupo placebo. Los pacientes tratados con la dosis de 5 mg experimentaron una reducción promedio en el peso corporal del 16%.

Además, en términos de la pérdida de peso de al menos el 5%, el 96,2% de los pacientes tratados con 10 mg de tirzepatida y el 96,3% de aquellos con la dosis de 15 mg alcanzaron este umbral, comparado con el 27,9% en el grupo placebo. Estos resultados subrayan la capacidad superior de tirzepatida para facilitar pérdidas de peso significativas en comparación con el placebo.

Por otro lado, el estudio de fase 3 SURMOUNT-4, mostró resultados alineados con los observados en SURMOUNT-1. En concreto, tras un periodo inicial de 36 semanas con tirzepatida, los pacientes que continuaron hasta al final del estudio

con el tratamiento alcanzaron pérdidas de peso adicionales y mantenidas de hasta el - 25,8% (vs. -9,9% en el grupo que recibió placebo y donde se observó una gran recuperación ponderal).

El estudio de fase 3 SURMOUNT-2, enfocado en pacientes con sobrepeso/obesidad y DM2, evaluó la eficacia de tirzepatida en dosis de 10 mg y 15 mg frente a un placebo, mostrando resultados significativos a las 72 semanas. Los pacientes tratados con tirzepatida 10 mg y 15 mg experimentaron reducciones en el peso corporal, de -12,8% y -14,7% respectivamente, comparado con solo -3,2% en el grupo placebo. Esta notable diferencia se tradujo en mejoras significativas de -9,6 y -11,6 puntos porcentuales para las dosis de 10 mg y 15 mg respectivamente, ambas con una significancia estadística.

Además, una proporción mucho mayor de pacientes tratados con tirzepatida logró reducciones de peso superiores al 5%; entre el 79% y el 83% alcanzaron este umbral, significativamente más que el 32% observado en el grupo placebo.

En SURMOUNT-3, las pérdidas de peso totales con tirzepatida al final del estudio (-26,6%) fueron superiores a la de los pacientes que, tras el mismo periodo de intervención intensiva en el estilo de vida, recibieron placebo y experimentaron una recuperación ponderal (-3,8% de pérdida de peso total al final del estudio).

El beneficio de la pérdida de peso estuvo respaldado por mejoras en otros parámetros relacionados y no relacionados con el peso que reflejan la salud cardiometabólica, como el PC, la masa grasa corporal, los lípidos en sangre, la presión arterial y las medidas de control glucémico, fueron consistentes a lo largo de los estudios SURMOUNT 1-4.

La perspectiva del paciente se tuvo en cuenta mediante la evaluación de resultados reportados por los pacientes.

Los análisis post-hoc de subgrupos en los estudios SURPASS 1-5, enfocados en pacientes con DM2, muestran la misma tendencia que resultados obtenidos previamente, al ser resultados de análisis post-hoc tienen una validez limitada y deben considerarse con cautela. Comparativamente, los estudios realizados en pacientes sin DM2 indican que tirzepatida es más eficaz que en aquellos con DM2.

El perfil de seguridad en la nueva población con sobrepeso u obesidad confirma el perfil observado anteriormente en pacientes con DM2, siendo consistente con el de los aGLP-1 en esta población. Esta nueva población parece ser más susceptible a EA gastrointestinales. Cuatro nuevos EA (alopecia, mareos, colecistitis e hipotensión) han sido añadidos, algunos de ellos posiblemente relacionados con la pérdida de peso, son necesarios más datos de los estudios en curso.

En el panorama actual, las opciones farmacológicas para la pérdida de peso son limitadas, y no existen estudios directos concluidos que comparen tirzepatida con otros agonistas del receptor de GLP-1 (liraglutida y semaglutida), por lo que no es posible establecer una superioridad clara entre estos tratamientos. Por ello, frente a estos tratamientos, tirzepatida, combinada con una dieta baja en calorías y un incremento en la actividad física, se considera una opción de tratamiento para el control del peso tras fracasos con cambios en hábitos dietéticos y ejercicio.

La evidencia más robusta sobre su eficacia se observa en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (obesidad) y en aquellos menores de 65 años. Aunque la seguridad a largo plazo de tirzepatida subcutánea aún no está establecida en este contexto, se requiere su administración crónica para mantener las mejoras en el peso.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO), la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Bariátrica Híspalis - Asociación pacientes bariátricos y obesidad (ABH), la Asociación Española de Persona Obesas (ASEPO) y la Federación Española de Diabetes (FEDE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Tirzepatida	Semaglutida	Liraglutida	Orlistat
Presentación	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg solución inyectable	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg solución inyectable	6 mg/ml solución inyectable	120 mg por cápsula
Posología	5 mg, 10 mg o 15 mg semanal.	2,4 mg semanal	3 mg una vez al día	1 cápsula 3 veces al día
Indicación aprobada en FT o no	<u>Control del peso</u> tirzepatida está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).	<u>Control de peso</u> - Adultos Semaglutida está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) de ≥30 kg/m² (obesidad), o ≥27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, ej., alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus de tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular. - Adolescentes (≥12 años) Wegovy está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso en adolescentes de 12 años de edad en adelante con • obesidad* y • peso corporal superior a 60 kg. Se debe discontinuar y reevaluar el tratamiento con Wegovy si los pacientes adolescentes no han reducido al menos un 5% su IMC tras 12 semanas en tratamiento con la dosis de 2,4 mg o la máxima dosis tolerada.	Adultos Liraglutida está indicado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: ≥30 kg/m² (obesidad), o ≥27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. Adolescentes (≥12 años) Liraglutida se puede utilizar en combinación a una nutrición saludable y a un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adolescentes desde 12 años en adelante con: - obesidad (IMC correspondiente a ≥30 kg/m² para adultos por puntos de corte internacionales)* y - peso corporal superior a 60 kg.	Orlistat está indicado junto con una dieta hipocalórica moderada para el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², o pacientes con sobrepeso (IMC ≥ 28 kg/m²) con factores de riesgo asociados.
Efectos adversos	Muy frecuentes: Hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina), náuseas, diarrea. Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, hipoglucemia (cuando se usa con metformina y SGLT2i), disminución del apetito, mareos, hipotensión, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, eructos, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pérdida de cabello, fatiga, reacciones en la zona de inyección, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa	Muy frecuentes: Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cansancio. Frecuentes: Complicaciones de la enfermedad ocular diabética (retinopatía diabética), mareo, malestar estomacal, eructos, flatulencia, hinchazón de estómago, cálculos biliares, pérdida de cabello, hipoglucemia en DM2.	Muy frecuentes: Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cansancio. Frecuentes: Dispepsia, gastritis, malestar estomacal, flatulencia, eructos, alteración gusto, mareos, cálculos biliares, reacciones lugar inyección, hipoglucemia, aumento enzimas pancreáticas.	Muy frecuentes: Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cansancio. Frecuentes: Dolor abdominal, incontinencia fecal, deposiciones líquidas, ansiedad.

Tabla 2. SURMOUNT-1, Resultados de las variables de eficacia en la semana 72 población ITTm

	Tirzepatida 5 mg N= 630	Tirzepatida 10 mg N= 636	Tirzepatida 15 mg N=630	Placebo N=643
Peso corporal				
Valor inicial (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Cambio (%) desde el valor inicial	-16,0 ††	-21,4 ††	-22,5 ††	-2,4
Diferencia (%) respecto al placebo (IC95%)	-13,5** (-14,6; -12,5)	-18,9** (-20,0; -17,8)	-20,1** (-21,2; -19,0)	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-16,1 ††	-22,2 ††	-23,6 ††	-2,4 ††
Diferencia (kg) respecto a placebo (IC95%)	-13,8 ## [-15,0; -12,6]	-19,8 ## [-21,0; -18,6]	-21,2 ## [-22,4; -20,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso				
≥ 5 %	89,4**	96,2**	96,3**	27,9
≥ 10 %	73,4##	85,9**	90,1**	13,5
≥ 15 %	50,2##	73,6**	78,2**	6,0
≥ 20 %	31,6##	55,5**	62,9**	1,3
Perímetro de cintura (cm)				
Valor inicial	113,2	114,9	114,4	114,0
Cambio desde el valor inicial	-14,6 ††	-19,4 ††	-19,9 ††	-3,4 ††
Diferencia respecto a placebo (IC95%)	-11,2## [-12,3; -0,0]	-16,0** [-17,2; -14,9]	-16,5** [-17,7; -15,4]	-
Cambio en el IMC desde el inicio en la semana 72				
Valor inicial (kg/m²)	37,4	38,3	38,1	38,2
Cambio medio en el IMC desde el inicio en la semana 72	-5,9	-8,1	-8,6	-0,9
Diferencia respecto a placebo (IC95%)	N/A	-5,1 (-5,5; -4,6)	-7,2 (-7,7; -6,8)	-7,7 (-8,2; -7,3)
Cambios en la composición corporal (pérdida de grasa medida por DEXA). Semana 72				
	Tirzepatida 5/10/15 mg N=124		Placebo N=36	
Valor inicial (kg)	46,6		49,4	
Cambio (%) desde el valor inicial	-33,9		-8,2	
Diferencia (kg) respecto a placebo (IC95%)	-25,7 (-31,4; -20,0)		N/A	
Triglicéridos mg/dL (Estimador de régimen de tratamiento). Semana 72				
Diferencia Tirzepatida 5/10/15 mg respecto a placebo (IC95%)	-20,3 (-24,3; -16,1)			
HDL mg/dL (Estimador de régimen de tratamiento). Semana 72				
Diferencia Tirzepatida 5/10/15 mg respecto a placebo (IC95%)	8,8 (6,1; 11,5)			
Presión arterial sistólica (mmHg). Semana 72				

Diferencia Tirzepatida 5/10/15 mg respecto a placebo (IC95%)	-6,2 (-7,7; -4,8)
Presión arterial diastólica (mmHg). Semana 72	
Diferencia Tirzepatida 5/10/15 mg respecto a placebo (IC95%)	-4,0 (-4,9; -3,1)
Insulina en ayudas. Semana 72	
Diferencia Tirzepatida 5/10/15 mg respecto a placebo (IC95%)	8,9 (-44,8; -32,4)
††p < 0,001 frente al valor inicial. **p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad. ##p < 0,001 frente a placebo, no ajustado por multiplicidad.	

Tabla 3. SURMOUNT-1. Resultado de la variable secundaria clave de cambio promedio desde el inicio (reducción) en el peso corporal a las 20 semanas. Población ITTm.

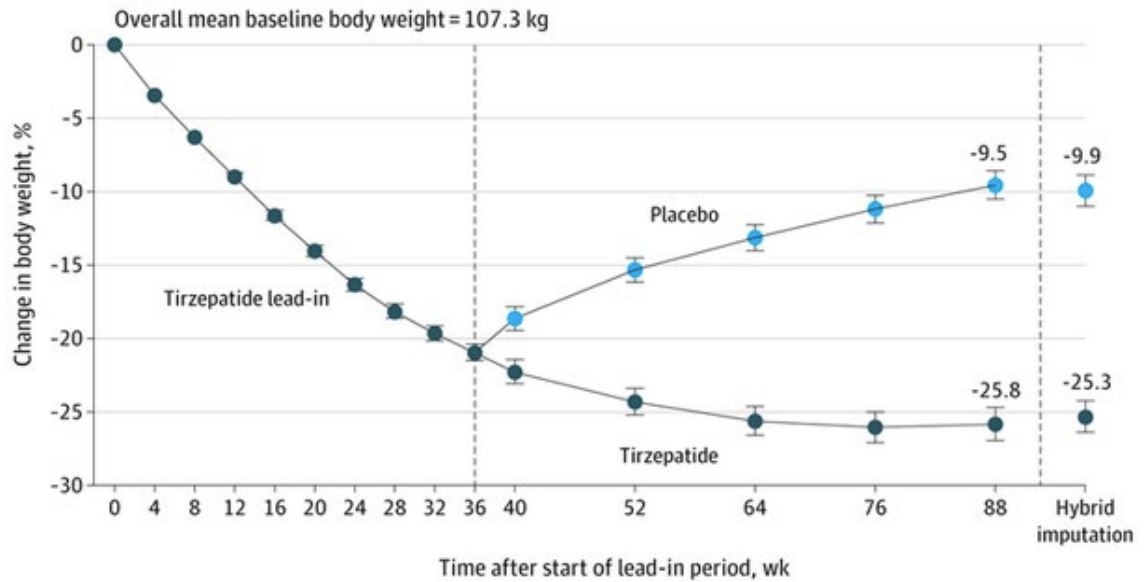
	Tirzepatida 10/15 mg N=1266	Placebo N=643
Estimador de régimen de tratamiento ^a		
Valor inicial (kg)	105,7	104,8
Cambio (%) desde el valor inicial	-12,8 †††	-2,7 †††
Diferencia (%) respecto al placebo (IC95%)	-20,1** (-21,2; -19,0)	-
Estimador de eficacia ^b		
Valor inicial (kg)	105,7	104,8
Cambio (%) desde el valor inicial	-13,2 †††	-2,5 †††
Diferencia (%) respecto al placebo (IC95%)	N/A	-10,7*** (-11,2; -10,1)
Abreviaturas: ANCOVA = análisis de covarianza; IC = intervalo de confianza; ITTm = intención de tratar modificada; MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; N = número de participantes que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio; N/A = no aplica. a ANCOVA con imputaciones híbridas para el peso corporal faltante a las 20 semanas. La sección define la imputación híbrida. b Análisis MMRM. Nota: Se muestran las medias de los cuadrados mínimos. ***p-Valor <0,001 vs. a placebo para superioridad. †††p-Valor <0,001 vs. al inicio.		

Tabla 4. SURMOUNT-4, Resultados de las variables de eficacia principal y secundarios (Estimación del Régimen de Tratamiento)

	Tirzepatida N=335	Placebo N=335	Diferencia absoluta (IC95%)	P valor
Variable principal - Media de mínimos cuadrados (IC del 95%)				
Cambio en el peso corporal de la semana 36 a la 88 (%)	-5,5 (-6,8 a -4,2)	14,0 (12,8 a 15,2)	-19,4 (-21,2 a -17,7)	<0,001
Variables secundarias clave				
Cambio en el peso corporal de la semana 36 a la 88 kg	-4,7 (-5,7 a -3,6)	11,1 (10,1 a 12,2)	-15,8 (-17,3 a -14,3)	<0,001
Cambio en la circunferencia de la cintura de la semana 36 a la 88 cm	-4,3 (-5,3 a -3,2)	7,8 (6,9 a 8,8)	-12,1 (-13,5 a -10,6)	<0,001
Participantes que mantienen ≥80% de la pérdida de peso corporal desde la semana 36 líder y en la semana 88, No. (%)	300 (89,5)	55 (16,6)	44,0 (29,4 a 77,5)	<0,001
Participantes que logran una reducción del peso corporal desde la semana 0 a 88, No. (%)				
≥5%	326 (97,3)	235 (70,3)	20,3 (7,7 a 53,3)	<0,001
≥10%	309 (92,1)	155 (46,2)	26,1 (12,6 a 54,1)	
≥15%	282 (84,1)	87 (25,9)	32,6 (14,4 a 64,8)	
≥20%	233 (69,5)	42 (12,6)	46,1 (20,7 a 102,9)	
Cambio en el peso corporal de la semana 36 a la 64 %	-5,4 (-6,3 a -4,6)	10,0 (9,0 a 11,0)	-15,4 (-16,8 a -14,1)	<0,001

Figura 1. SURMOUNT-4: Evolución en el porcentaje de cambio de peso

A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk

Tirzepatide lead-in 670 666 669 668 667 667 669 663 659 670

Tirzepatide 335 333 328 317 310 310 335

Placebo 335 330 317 303 292 289 335

Tabla 5. SURMOUNT-1. Eventos adversos observados en al menos un 5% de los participantes con la menos una diferencia de un 5% entre placebo y algún grupo de tirzepatida. Población ITTm

	Placebo N=643	Tirzepatida 5 mg N=630 N(%)	Tirzepatida 10 mg N=636 N(%)	Tirzepatida 15 mg N=630 N(%)	Diferencia mínima respecto al placebo	Diferencia máxima respecto al placebo
Náuseas	61 (9,5)	155 (24,6)	212 (33,3)	195 (31,0)	+15,1%	+23,8%
Diarrea	47 (7,3)	118 (18,7)	135 (21,2)	145 (23,0)	+11,4%	+15,7%
Estreñimiento	37 (5,8)	106 (16,8)	109 (17,1)	74 (11,7)	+5,9%	+11,3%
Vómitos	11 (1,7)	52 (8,3)	68 (10,7)	77 (12,2)	+6,6%	+10,5%
Eructación	4 (0,6)	24 (3,8)	33 (5,2)	35 (5,6)	+3,2%	+5,0%
Reacción en el sitio de inyección	2 (0,3)	18 (2,9)	36 (5,7)	29 (4,6)	+2,6%	+5,4%

Referencias

- ¹ Bray GA. Evaluation of obesity. Who are the obese? Postgrad Med. 2003 Dec;114(6):19-27, 38.
- ² Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes (Lond). 2008 Jun;32(6):959-66.
- ³ Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. Eur J Clin Nutr. 2013 Jun;67(6):573-85.
- ⁴ Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. Int J Epidemiol 2012;41 (2):484-94.
- ⁵ Grimble RF. The true cost of in-patient obesity: impact of obesity on inflammatory stress and morbidity. Proc Nutr Soc 2010;69(4):511-7.
- ⁶ Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-related quality of life in relation to obesity grade, type 2 diabetes, metabolic syndrome and inflammation. PLoS One 2015;10(10):e0140599.
- ⁷ Must A, McKeown NM. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. 2012 Aug 8. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrière B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- ⁸ Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: Circ Res. 2020 Jul 17;127(3):e107.
- ⁹ NCI. Factores de riesgo de cáncer: Obesidad. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/hoja-informativa-obesidad>. [Acceso mayo 2024]
- ¹⁰ Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Inst 2015;107(2):djv088.
- ¹¹ Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat - Spain Key Facts. Disponible en: <https://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/obesityandtheeconomicsofpreventionfitnotfat-spainkeyfacts.htm> [Acceso mayo 2024]
- ¹² Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Jun;69(6):579-87.
- ¹³ Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017 Mar;64 Suppl 1:15-22
- ¹⁴ Ficha técnica de Orlistat. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07401009/FT_07401009.pdf [Acceso mayo 2024]
- ¹⁵ Ficha técnica de Sandexa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html [Acceso mayo 2024]
- ¹⁶ Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf [Acceso mayo 2024]
- ¹⁷ Ficha técnica de Mysimba. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114988001/FT_114988001.pdf [Acceso mayo 2024]
- ¹⁸ Ficha técnica de Mounjaro. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_es.pdf [Acceso mayo 2024]

- ¹⁹ EPAR Mounjaro EMEA/H/C/005620/II/0007 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mounjaro-h-c-005620-ii-0007-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso mayo 2024]
- ²⁰ Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04184622> [Acceso mayo 2024]
- ²¹ Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216.
- ²² Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo for Maintenance of Weight Loss in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-4)). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660643> [Acceso mayo 2024]
- ²³ Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48.
- ²⁴ 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*. 2023 Aug 19;402(10402):613-626.
- ²⁵ 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*. 2023 Nov;29(11):2909-2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w. Epub 2023 Oct 15. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Feb 27.
- ²⁶ Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48.
- ²⁷ Guía de la EMA sobre evaluación clínica de los medicamentos utilizados para el control del peso (EMA/CHMP/311805/2014). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf [Acceso mayo 2024]
- ²⁸ Word Obesity Atlas 2024. Disponible en: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2024>. [Acceso mayo 2024]
- ²⁹ Encuesta Europea de Salud en España. EESE 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf . [Acceso mayo 2024]
- ³⁰ Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017 Jun;6(2):187-194.
- ³¹ Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2031-2042.
- ³² van Rijswijk AS, van Olst N, Schats W, van der Peet DL, van de Laar AW. What Is Weight Loss After Bariatric Surgery Expressed in Percentage Total Weight Loss (%TWL)? A Systematic Review. *Obes Surg*. 2021 Aug;31(8):3833-3847.
- ³³ A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity (SURMOUNT-MMO). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512> [Acceso mayo 2024]

- ³⁴ The Effect of Tirzepatide Versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433> [Acceso mayo 2024]
- ³⁵ A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared to Semaglutide in Adults Who Have Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830> [Acceso Junio 2024]
- ³⁶ A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly 5 mg and/or Maximum Tolerated Dose Versus Placebo for Maintenance of Body Weight Reduction in Participants Who Have Obesity or Overweight With Weight-Related Comorbidities (SURMOUNT-MAINTAIN). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047548?term=NCT06047548&draw=2&rank=1> [Acceso Junio 2024]
- ³⁷ Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf [Acceso mayo 2024]
- ³⁸ EPAR Wegovy Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Acceso mayo 2024]
- ³⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-148-Wegovy-semaglutida-02-2024.pdf> [Acceso mayo 2024]
- ⁴⁰ Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
- ⁴¹ Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984
- ⁴² Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
- ⁴³ Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
- ⁴⁴ Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091.
- ⁴⁵ Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150.
- ⁴⁶ Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):e21-e31.
- ⁴⁷ He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022 May 1;182(5):513-519.
- ⁴⁸ Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Dec;12(12):1347-52.

⁴⁹ A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared to Semaglutide in Adults Who Have Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830> [Acceso junio 2024]

⁵⁰ Le Roux CW, Hankosky ER, Wang D, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg compared with semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: An indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(9):2626-2633. doi:10.1111/dom.15148

Fe de erratas

Con fecha 21 de enero de 2025, se han corregido las siguientes erratas:

- En la página 20, se han sustituido los resultados expresados mediante el parámetro estimador de política de tratamiento a estimador de eficacia en los estudios STEP 4, STEP 5 y STEP 8 para mantener el mismo tipo de estimador respecto a los estudios STEP 1, STEP 2 y STEP 3.
 - Estudio STEP 4: Donde decía: -7,9%, +6,9%, -14,7 se ha sustituido por: -8,8%, 6,5%, -15,3, respectivamente.
 - Estudio STEP 5: Donde decía: -15,2%, -2,6%, 77,1%, 34,4% se ha sustituido por: 16,7%, -0,6%, 83,3%, 34,9%, respectivamente.
 - Estudio STEP 8: Donde decía: 15,8%, 6,4% se ha sustituido por: 17,1%, 6,6%, respectivamente.
- En la página 23, se ha añadido el párrafo con los revisores externos que han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.