



Maestría en

NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES METABÓLICAS, OBESIDAD Y DIABETES

Tesis previa a la obtención de título de Magíster en
Nutrición y Dietética con Mención en Enfermedades
Metabólicas, Obesidad y Diabetes

AUTOR: Dr. Fabian Alexander Celín Ortega

TUTOR: Dra. María Gabriela Loza Campaña MsC.

Efectividad y seguridad de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2
y sobrepeso u obesidad: Revisión de revisiones sistemáticas

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Fabian Alexander Celín Ortega, declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

Dr. Fabian Alexander Celín Ortega

CI: 1709541633

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo María Gabriela Loza Campaña, certifico que conozco al autor del presente trabajo de titulación “Efectividad y seguridad de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad: Revisión de revisiones sistemáticas”, Dr. Fabian Alexander Celín Ortega, siendo la responsable exclusiva tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

.....

Doctora María Gabriela Loza Campaña
DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

A Dios, a mi esposa Eliana, por su alegre sonrisa, con la cual me recibe en cada noche que el Señor me ha permitido llegar a casa. A mis hijas Avril, Abigail y Ariana, por ser los motores que impulsan la senda en mi vida. A mi madre, por sus Bendiciones y su confianza en mí.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a todos mis maestros de la UIDE, en especial a la Doctora Gabriela Loza, por compartir sus conocimientos y experiencia para la formación de mis compañeros de promoción y la mía propia.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA	2
APROBACIÓN DEL TUTOR	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. Antecedentes	18
Evolución Histórica del Tratamiento de la Diabetes Tipo 2	18
Limitaciones de las Terapias Convencionales.....	18
Desarrollo Preclínico y Clínico de Tirzepatida	19
Estudios Pivotales SURPASS	19
Estudios SURMOUNT en Obesidad.....	20
Revisiones Sistemáticas Previas.....	20
2. JUSTIFICACIÓN	21
Magnitud del Problema de Salud Pública	21
Impacto Económico y Carga Sanitaria.....	21
Limitaciones de las Terapias Actuales	22
Potencial Transformador de Tirzepatida	22
Necesidad de Síntesis Sistemática de la Evidencia	23
Implicaciones para la Práctica Clínica y Política Sanitaria	23
Urgencia de la Investigación	24
Contribución Científica y Social	24
3. MARCO TEÓRICO	26
3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2	26
3.1.1 Definición y concepto	26
3.1.2 Epidemiología	26
3.1.3 Fisiopatología.....	27
3.1.4 Factores de riesgo.....	27
3.2 Sobre peso y Obesidad	28
3.2.1 Definición y clasificación.....	28
3.2.2 Epidemiología global	28
3.2.3 Fisiopatología.....	29
3.2.4 Relación entre obesidad y diabetes tipo 2: el concepto de “diabesidad”.....	30
3.3 Tirzepatida: Características Farmacológicas.....	30

3.3.1 Definición y mecanismo de acción	30
3.3.2 Propiedades farmacológicas	31
3.3.3 Indicaciones terapéuticas aprobadas	32
3.3.4 Posología y administración	32
3.4 Eficacia Clínica de Tirzepatida	33
3.4.1 Eficacia en diabetes tipo 2.....	33
3.4.2 Eficacia en pérdida de peso.....	34
3.4.3 Comparación con otros tratamientos.....	34
3.4.4 Prevención de diabetes tipo 2.....	35
3.5 Perfil de Seguridad.....	35
3.5.1 Eventos adversos más comunes	35
3.5.2 Comparación de seguridad.....	36
3.6 Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: Marco Metodológico	37
3.6.1 Definición y características	37
3.6.2 Importancia en la evaluación de tirzepatida	37
3.6.3 Revisión de revisiones sistemáticas (overview)	38
3.7 Evidencia Actual Sobre Tirzepatida: Síntesis e Revisiones Sistemáticas	38
3.7.1 Principales revisiones sistemáticas publicadas.....	38
3.7.2 Principales hallazgos de eficacia	39
3.7.3 Hallazgos de seguridad.....	40
3.8 GAPS en el conocimiento y justificación del estudio	40
3.8.1 Necesidad de síntesis actualizada.....	40
3.8.2 Importancia clínica	41
3.8.3 Perspectiva de salud pública.....	41
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
5. OBJETIVOS.....	46
5.1 Objetivo general	46
5.1.2 Objetivos específicos.....	46
6. HIPÓTESIS	47
7. METODOLOGÍA	48
7.1 Tipo de estudio	48
7.2 Protocolo y Registro.....	48
7.3 Pregunta de investigación y criterios PICO	48
7.4 Criterios de elegibilidad	49
7.5 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	50
7.6 Selección de estudios	50
7.7 Extracción de datos	51

7.8 Evaluación de la calidad metodológica	51
7.9 Gestión de OVERLAP y duplicación.....	52
7.10 Síntesis y análisis de datos	53
7.11 Evaluación de la certeza de la evidencia	54
7.12 Análisis de sensibilidad y subgrupos.....	54
7.13 Consideraciones éticas	55
7.14 Proceso de selección de estudios.....	56
7.15 Características de las revisiones sistemáticas incluidas	57
7.16 Análisis de overlap entre revisiones	60
7.17 Síntesis de resultados de efectividad.....	61
7.17.1 Control glucémico mediante HbA1c	61
7.17.2 Pérdida de peso corporal	61
7.17.3 Objetivos terapéuticos compuestos	62
7.18 Síntesis de resultados de seguridad	62
7.18.1 Eventos adversos gastrointestinales	62
7.18.2 Episodios de hipoglucemia.....	63
7.18.3 Discontinuación por eventos adversos	63
7.18.4 Eventos adversos graves.....	64
7.19 Análisis de subgrupos.....	64
7.19.1 Análisis según características basales de los pacientes	64
7.19.2 Análisis según comparadores utilizados.....	64
7.20 Evaluación de la certeza de la evidencia	65
7.21 Hallazgos adicionales relevantes.....	65
8. RESULTADOS	67
8.1 Selección de estudios	67
8.2 Objetivo Específico 1: Identificación de revisiones sistemáticas sobre control glucémico y pérdida de peso.....	67
8.2.1 Características de las revisiones incluidas.....	67
8.2.2 Efectividad en control glucémico.....	68
8.2.3 Efectividad en pérdida de peso.....	69
8.3 Objetivo Específico 2: Evaluación de calidad metodológica (AMSTAR-2)	70
8.4 Objetivo Específico 3: Análisis de eventos adversos	71
8.4.1 Eventos adversos gastrointestinales	71
8.4.2 Hipoglucemia	71
8.4.3 Eventos adversos emergentes	72
8.4.4 Discontinuación del tratamiento.....	73
8.5 Análisis de heterogeneidad y sesgo.....	73

9. DISCUSIÓN	75
9.1 Interpretación de hallazgos principales	75
9.2 Perfil de seguridad en contexto	75
9.3 Calidad metodológica y confiabilidad de la evidencia.....	76
9.4 Implicaciones clínicas	76
9.5 Limitaciones del estudio.....	77
9.6 Direcciones futuras.....	77
10. CONCLUSIONES	78
11. RECOMENDACIONES	79
11.1 Para la práctica clínica.....	79
11.2 Para la investigación.....	79
11.3 Para políticas de salud.....	79
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características de las revisiones sistemáticas incluidas	58
Tabla 2 Características de las revisiones sistemáticas identificadas	67
Tabla 3 Reducción de HbA1c reportada por las revisiones sistemáticas	68
Tabla 4 Pérdida de peso reportada en las revisiones sistemáticas	69
Tabla 5 Evaluación AMSTAR-2 de las revisiones incluidas	70
Tabla 6 Incidencia de eventos adversos gastrointestinales.....	71
Tabla 7 Incidencia de hipoglucemia según contexto terapéutico	71
Tabla 8 Eventos adversos de especial interés.....	72
Tabla 9 Discontinuación por eventos adversos	73
Tabla 10 Evaluación de heterogeneidad y sesgo de publicación.....	73

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AGL: Ácidos Grasos Libres

AMDR: Acceptable Macronutrient Distribution Range (Rango de Distribución Aceptable de Macronutrientes)

ANOVA: Analysis of Variance (Análisis de Varianza)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CG: Grupo Control

CI: Confidence Interval (Intervalo de Confianza)

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

CV: Cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DPP-4: Dipeptidil Peptidasa-4

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

EMBASE: Excerpta Medica Database

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FDA: Food and Drug Administration

GI: Gastrointestinal

GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (Polipéptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa)

GLP-1: Glucagon-like Peptide-1 (Péptido Similar al Glucagón-1)

GLP-1 RA: GLP-1 Receptor Agonist (Agonista del Receptor GLP-1)

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada

HDL: High-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HTA: Health Technology Assessment (Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

IC: Intervalo de Confianza

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IDF: International Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes)

IMC: Índice de Masa Corporal

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

ITT: Intention-to-Treat (Intención de Tratar)

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL: Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad)

LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

MA: Meta-análisis

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

mg/dL: Miligramos por Decilitro

mmHg: Milímetros de Mercurio

mmol/L: Milimoles por Litro

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NNT: Number Needed to Treat (Número Necesario a Tratar)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio (Razón de Odds)

PA: Presión Arterial

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews

QALY: Quality-Adjusted Life Years (Años de Vida Ajustados por Calidad)

RCT: Randomized Controlled Trial (Ensayo Controlado Aleatorizado)

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

RCV: Riesgo Cardiovascular

RR: Riesgo Relativo

RS: Revisión Sistemática

SCIELO: Scientific Electronic Library Online

SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter-2 (Cotransportador Sodio-Glucosa-2)

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SU: Sulfonilureas

TG: Triglicéridos

TZD: Tiazolidinedionas

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Muy Baja Densidad)

WEB OF SCIENCE: Base de datos bibliográfica multidisciplinaria

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

RESUMEN

Objetivo: Determinar la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad de tirzepatida inyectable en adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, mediante una revisión de revisiones sistemáticas publicadas.

Metodología: Se realizó una revisión de revisiones sistemáticas (overview of systematic reviews) que sintetiza y evalúa la evidencia disponible entre 2020 y 2024. Se evaluó la calidad metodológica de las revisiones incluidas utilizando la herramienta AMSTAR-2 y se analizaron los hallazgos sobre eventos adversos.

Resultados principales: Se incluyeron 12 revisiones sistemáticas con más de 78,000 participantes. Los hallazgos demuestran que tirzepatida es altamente efectiva, logrando una reducción promedio de HbA1c de 2.03% y una pérdida de peso de 12.6 kg con la dosis de 15 mg semanal. El perfil de seguridad es predecible y manejable, caracterizado principalmente por eventos adversos gastrointestinales transitorios durante la fase de titulación.

Conclusiones: Tirzepatida representa un avance terapéutico importante para el manejo integral de la diabetes tipo 2 con obesidad, ofreciendo beneficios duales superiores a las opciones terapéuticas actuales. La consistencia de hallazgos entre múltiples revisiones independientes proporciona confianza en la validez de los efectos terapéuticos observados, aunque se requiere interpretación cautelosa debido a la calidad metodológica variable (solo 25% de las revisiones fueron clasificadas como alta calidad según AMSTAR-2).

Relevancia: Este medicamento, como primer agonista dual de receptores GIP/GLP-1, aborda simultáneamente el control glucémico y la pérdida de peso, superando las limitaciones de las terapias convencionales en el manejo de la "diabesidad" - término que describe la coexistencia de diabetes tipo 2 y obesidad, considerada la epidemia del siglo XXI.

Palabras claves: Tirzepatida, Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad, Sobre peso,

ABSTRACT

Objective: To determine the existing evidence on the effectiveness and safety of injectable tirzepatide in adults with type 2 diabetes and overweight or obesity through a review of published systematic reviews.

Methodology: An overview of systematic reviews was conducted, synthesizing and evaluating the available evidence from 2020 to 2024. The methodological quality of the included reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool, and findings on adverse events were analyzed.

Main results: Twelve systematic reviews with more than 78,000 participants were included. The findings demonstrate that tirzepatide is highly effective, achieving an average HbA1c reduction of 2.03% and a weight loss of 12.6 kg with a weekly dose of 15 mg. The safety profile is predictable and manageable, characterized mainly by transient gastrointestinal adverse events during the titration phase.

Conclusions: Tirzepatide represents an important therapeutic advance for the comprehensive management of type 2 diabetes with obesity, offering dual benefits superior to current therapeutic options. The consistency of findings across multiple independent reviews provides confidence in the validity of the observed therapeutic effects, although cautious interpretation is required due to variable methodological quality (only 25% of reviews were classified as high quality according to AMSTAR-2).

Relevance: This drug, as the first dual GIP/GLP-1 receptor agonist, simultaneously addresses glycemic control and weight loss, overcoming the limitations of conventional therapies in the management of "diabesity" - a term that describes the coexistence of type 2 diabetes and obesity, considered the epidemic of the 21st century.

Keywords: Tirzepatide, Type 2 diabetes mellitus, Obesity, Overweight,

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) constituye uno de los mayores desafíos de salud pública del siglo XXI. Esta condición crónica, caracterizada por hiperglucemia persistente derivada de defectos en la secreción y/o acción de la insulina, ha experimentado crecimiento epidemiológico acelerado en las últimas décadas, transitando de una patología relativamente infrecuente a una epidemia de alcance global (American Diabetes Association, 2024).

Las estimaciones más recientes del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes revelan una realidad preocupante: aproximadamente 537 millones de personas padecían diabetes en 2021, cifra que se proyecta alcanzará los 783 millones para 2045, representando un incremento del 46% en apenas dos décadas (Sun et al., 2022). Este crecimiento no solo refleja el envejecimiento poblacional y los cambios demográficos globales, sino también la influencia determinante de factores ambientales y estilos de vida occidentalizados que han permeado sociedades tradicionalmente protegidas contra estas patologías metabólicas.

La complejidad epidemiológica de la DMT2 se intensifica dramáticamente cuando se considera su estrecha e indisoluble asociación con el sobrepeso y la obesidad. Más del 80% de las personas diagnosticadas con DMT2 presentan exceso de peso corporal, estableciendo una relación bidireccional donde la adiposidad excesiva precipita y perpetúa la resistencia a la insulina, mientras que la hiperglucemia crónica y los tratamientos antidiabéticos convencionales frecuentemente exacerbان la ganancia ponderal, creando un ciclo vicioso de deterioro metabólico progresivo (Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

Esta comorbilidad dual no representa simplemente la coexistencia de dos condiciones patológicas independientes, sino que constituye un síndrome metabólico integrado que amplifica exponencialmente el riesgo de complicaciones cardiovasculares, nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía periférica y mortalidad prematura. El impacto económico de esta combinación patológica es devastador, con estimaciones que sugieren que el sobrepeso y la obesidad costarán a la economía mundial más de 4 billones de

dólares en 2035, equivalente al 3% del producto interior bruto mundial (World Obesity Federation, 2023).

Los enfoques terapéuticos tradicionales para el manejo de la DMT2, aunque fundamentales en la práctica clínica contemporánea, presentan limitaciones inherentes que comprometen su efectividad a largo plazo. Fármacos como la metformina, sulfonilureas, insulina y tiazolidinedionas, si bien demuestran eficacia en el control glucémico inicial, frecuentemente se asocian con neutralidad ponderal o ganancia de peso progresiva, perpetuando la resistencia a la insulina subyacente y dificultando el logro de objetivos terapéuticos integrales (Manual MSD, 2024). En este contexto de necesidades terapéuticas no satisfechas, tirzepatida emerge como una innovación farmacológica que promete abordar simultáneamente el control glucémico y la pérdida de peso. Como primer agonista dual de receptores GIP (péptido insulinotrópico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), tirzepatida representa un avance en la farmacología de las incretinas (Coskun et al., 2018). Su mecanismo de acción dual produce efectos sinérgicos que potencian tanto la regulación glucémica como la pérdida ponderal de manera simultánea, superando los efectos de agonistas individuales de GLP-1 (Rosenstock et al., 2021).

La evidencia clínica emergente sobre tirzepatida es extraordinariamente prometedora. Los ensayos clínicos del programa SURPASS han demostrado una efectividad superior comparada con placebo y otros antidiabéticos establecidos, mostrando reducciones de HbA1c de hasta 2.07% y pérdida de peso corporal de hasta 11% (Rosenstock et al., 2021). Más impresionante aún, los estudios SURMOUNT han evidenciado su potencial transformador en el manejo de la obesidad, con reducciones de peso de hasta 22.5% en personas sin diabetes (Jastreboff et al., 2022), y una reducción del 94% en el riesgo de progresión a diabetes tipo 2 en personas con prediabetes tras tres años de tratamiento (Jastreboff et al., 2025).

Sin embargo, a pesar de estos resultados alentadores, la evidencia científica sobre tirzepatida se encuentra dispersa en múltiples estudios primarios con diferentes diseños metodológicos, poblaciones heterogéneas, duraciones de seguimiento variables y desenlaces diversos. Esta fragmentación de la evidencia dificulta la evaluación comprehensiva y objetiva de su efectividad real y perfil de seguridad en condiciones de

práctica clínica real, limitando la capacidad de profesionales sanitarios y tomadores de decisiones para realizar recomendaciones basadas en evidencia sólida y sistemática.

1.1. Antecedentes

Evolución Histórica del Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

El manejo farmacológico de la diabetes tipo 2 ha experimentado una evolución significativa desde el descubrimiento de la insulina en 1922 hasta la era contemporánea de las terapias basadas en incretinas. Los primeros antidiabéticos orales, las sulfonilureas, fueron introducidos en la década de 1950, seguidos por la metformina en los años 1960, estableciendo los pilares fundamentales del tratamiento antidiabético que persisten hasta la actualidad (American Diabetes Association, 2025).

La metformina, derivada de la biguanida, se estableció como el fármaco de primera línea para la DMT2 por su efectividad en la reducción glucémica, perfil de seguridad favorable y asociación con neutralidad o pérdida modesta de peso (American Diabetes Association, 2024). El estudio prospectivo de referencia, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), demostró los beneficios cardiovasculares de la metformina y su rol central en la prevención de complicaciones microvasculares, consolidando su posición en las guías clínicas internacionales (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Limitaciones de las Terapias Convencionales

A pesar de su efectividad demostrada, las terapias antidiabéticas tradicionales presentan limitaciones significativas que comprometen el manejo óptimo de pacientes con DMT2 y exceso de peso (American Diabetes Association, 2024). Las sulfonilureas, aunque efectivas en la reducción de HbA1c, se asocian con ganancia de peso promedio de 1-4 kg y riesgo incrementado de hipoglucemia severa (Rasineni & Goyal, 2024). La insulina exógena, indispensable en estadios avanzados de la enfermedad, típicamente se asocia con ganancia ponderal de 3-9 kg, lo que perpetúa la resistencia a la insulina y crea un ciclo de requerimientos crecientes de dosis (Jermendy, 2012). Las tiazolidinedionas, aunque mejoran la sensibilidad a la insulina, se asocian con ganancia de peso significativa, retención hídrica y riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca (Nesto, 2007). Los inhibidores de SGLT-2, una adición más reciente al armamentarium

terapéutico, ofrecen beneficios en pérdida de peso y protección cardiovascular, pero su efectividad está limitada por la función renal y se asocian con riesgo de cetoacidosis diabética e infecciones genitourinarias (Erondu et al., 2015; Zinman et al., 2015).

Desarrollo Preclínico y Clínico de Tirzepatida

Tirzepatida (LY3298176) fue desarrollada por Eli Lilly and Company como el primer agonista dual de receptores GIP y GLP-1, conceptualizado para aprovechar sinéricamente los efectos complementarios de ambas incretinas. Los estudios preclínicos demostraron que la activación simultánea de ambos receptores producía efectos superiores en control glucémico y pérdida de peso comparado con la activación individual de cada receptor (Coskun et al., 2018).

El programa de desarrollo clínico de tirzepatida incluyó estudios de fase I que establecieron su farmacocinética, tolerabilidad y rango de dosis terapéuticas. Los estudios de fase II confirmaron su eficacia dosis-dependiente y perfil de seguridad aceptable, preparando el terreno para el programa de fase III que incluiría los estudios SURPASS para diabetes tipo 2 y SURMOUNT para el manejo de la obesidad.

Estudios Pivotales SURPASS

El programa SURPASS constituyó el eje central del desarrollo clínico de tirzepatida para DMT2, incluyendo múltiples ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron su eficacia y seguridad en diferentes contextos clínicos:

SURPASS-1 evaluó tirzepatida como monoterapia versus placebo en pacientes con DMT2 sin tratamiento antidiabético previo, demostrando reducciones de HbA1c de 1.87-2.07% con las dosis de 5, 10 y 15 mg semanales, respectivamente, acompañadas de pérdida de peso de 7-9.5 kg (Rosenstock et al., 2021).

SURPASS-2 comparó tirzepatida con semaglutide 1 mg semanal en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina, demostrando superioridad de tirzepatida en reducción de HbA1c y pérdida de peso en todas las dosis evaluadas.

SURPASS-3 evaluó tirzepatida versus insulina degludec en pacientes con DMT2 inadecuadamente controlados con metformina y sulfonilureas, mostrando superioridad de

tirzepatida tanto en control glucémico como en pérdida de peso, con menor incidencia de hipoglucemia.

Estudios SURMOUNT en Obesidad

El programa SURMOUNT extendió la evaluación de tirzepatida al manejo de la obesidad en personas con y sin diabetes:

SURMOUNT-1 demostró que tirzepatida produjo pérdida de peso promedio de 16-22.5% en personas con obesidad sin diabetes, superando significativamente los resultados de cualquier intervención farmacológica previa para obesidad (Jastreboff et al., 2022).

SURMOUNT-3 evidenció que tras un período inicial de pérdida de peso con dieta y ejercicio, tirzepatida mantuvo y amplificó la pérdida ponderal, mientras que el grupo placebo experimentó recuperación del peso perdido.

Revisiones Sistemáticas Previas

Diversas revisiones sistemáticas han evaluado la evidencia disponible sobre tirzepatida, aunque con enfoques metodológicos y poblaciones heterogéneas. Algunas se han centrado exclusivamente en eficacia glucémica, otras en pérdida de peso, y otras han incluido poblaciones mixtas con y sin diabetes. La heterogeneidad en criterios de inclusión, desenlaces evaluados y métodos de síntesis ha resultado en conclusiones variables sobre la magnitud del beneficio y perfil de seguridad de tirzepatida.

La ausencia de una síntesis comprehensiva de segundo nivel que consolide sistemáticamente la evidencia de mayor calidad disponible representa una limitación significativa para la toma de decisiones clínicas informadas y el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia sólida.

2. JUSTIFICACIÓN

Magnitud del Problema de Salud Pública

La diabetes mellitus tipo 2 en combinación con sobrepeso y obesidad constituye una de las epidemias más devastadoras de la era contemporánea, con implicaciones profundas que trascienden el ámbito puramente médico para convertirse en un desafío socioeconómico de proporciones globales. Las proyecciones epidemiológicas actuales revelan una trayectoria ascendente alarmante: de los 537 millones de personas que padecían diabetes en 2021, se estima que esta cifra alcanzará 783 millones para 2045, representando un incremento del 46% en apenas dos décadas (Sun et al., 2022).

Esta expansión epidémica no se distribuye uniformemente a nivel global, sino que afecta desproporcionadamente a países de ingresos bajos y medios, donde los sistemas de salud frecuentemente carecen de la infraestructura y recursos necesarios para el manejo óptimo de enfermedades crónicas complejas. La urbanización acelerada, la transición nutricional hacia dietas occidentalizadas ricas en carbohidratos refinados y grasas saturadas, y la adopción de estilos de vida sedentarios han convergido para crear un ambiente diabetogénico que perpetúa la expansión de esta epidemia.

Impacto Económico y Carga Sanitaria

Las implicaciones económicas de la diabetes tipo 2 con obesidad son devastadoras tanto a nivel individual como social. Las estimaciones de la World Obesity Federation proyectan que el sobrepeso y la obesidad costarán a la economía mundial más de 4 billones de dólares en 2035, equivalente al 3% del producto interior bruto mundial (World Obesity Federation, 2023). Estos costos incluyen no solo los gastos directos en atención sanitaria, sino también las pérdidas de productividad laboral, el ausentismo, la mortalidad prematura y las incapacidades permanentes.

A nivel de sistemas sanitarios, la diabetes representa una carga económica desproporcionada, consumiendo entre el 10-15% del presupuesto sanitario total en países desarrollados. Los costos se incrementan exponencialmente cuando se desarrollan complicaciones crónicas: la nefropatía diabética terminal puede requerir diálisis o trasplante renal, la retinopatía diabética puede resultar en ceguera irreversible, y las

complicaciones cardiovasculares frecuentemente requieren intervenciones de alta complejidad y costo elevado.

Limitaciones de las Terapias Actuales

A pesar de la disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas para la diabetes tipo 2, una proporción significativa de pacientes no logra alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica. Datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indican que aproximadamente el 40-50% de las personas con diabetes tipo 2 no alcanzan el objetivo de HbA1c <7%, y una proporción aún mayor no logra el control integral de múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Las terapias convencionales presentan limitaciones inherentes que comprometen su efectividad a largo plazo, particularmente en pacientes con sobrepeso u obesidad. La metformina, aunque sigue siendo el fármaco de primera línea, tiene un efecto limitado en la reducción de peso y frecuentemente es insuficiente como monoterapia. Las sulfonilureas e insulina, aunque efectivas en el control glucémico, se asocian con ganancia de peso que perpetúa la resistencia a la insulina y dificulta el manejo integral del síndrome metabólico.

Potencial Transformador de Tirzepatida

Tirzepatida representa un paradigma terapéutico revolucionario que aborda simultáneamente las dos dimensiones críticas del manejo de la diabetes tipo 2 con obesidad: el control glucémico y la reducción ponderal. Su mecanismo de acción dual como agonista de receptores GIP y GLP-1 ofrece beneficios sinérgicos que superan los efectos de los agonistas individuales de cada receptor.

Los resultados de los estudios SURPASS y SURMOUNT han demostrado una efectividad sin precedentes en la historia de la farmacoterapia antidiabética y antiobesidad. Las reducciones de HbA1c de hasta 2.07% superan significativamente los efectos de cualquier antidiabético oral disponible, mientras que las reducciones de peso de hasta 22.5% se aproximan a los resultados de cirugías bariátricas, consideradas el estándar de oro para el tratamiento de la obesidad severa.

Particularmente relevante es la demostración de que tirzepatida reduce en un 94% el riesgo de progresión a diabetes tipo 2 en personas con prediabetes, sugiriendo un potencial preventivo que podría transformar la epidemiología de la diabetes si se implementara a nivel poblacional (Jastreboff et al., 2025).

Necesidad de Síntesis Sistemática de la Evidencia

A pesar de los resultados prometedores de los estudios individuales, la evidencia sobre tirzepatida se encuentra fragmentada en múltiples publicaciones con diseños metodológicos heterogéneos, poblaciones diversas y períodos de seguimiento variables. Esta dispersión de la información limita la capacidad de profesionales sanitarios, tomadores de decisiones en política sanitaria y organismos regulatorios para evaluar comprehensivamente el balance riesgo-beneficio de esta nueva terapia. Las revisiones sistemáticas existentes han abordado aspectos específicos de la evidencia sobre tirzepatida, pero frecuentemente se han limitado a poblaciones específicas, desenlaces particulares o períodos de búsqueda restringidos.

Ninguna revisión de revisiones sistemáticas ha consolidado sistemáticamente toda la evidencia de alta calidad disponible para proporcionar una evaluación integral de la efectividad y seguridad de tirzepatida en la población específica de interés: adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad.

Implicaciones para la Práctica Clínica y Política Sanitaria

Una síntesis rigurosa y systematica de la evidencia sobre tirzepatida tiene implicaciones significativas para múltiples audiencias y contextos de toma de decisiones:

- Para profesionales sanitarios, proporcionará evidencia consolidada para informar decisiones terapéuticas individualizadas, facilitando la identificación de pacientes que podrían beneficiarse más de esta terapia y aquellos en quienes el riesgo podría superar el beneficio.

- Para tomadores de decisiones en política sanitaria, los resultados informarán decisiones sobre inclusión en formularios institucionales, desarrollo de guías de práctica clínica y asignación de recursos sanitarios limitados.
- Para organismos regulatorios, la síntesis proporcionará una evaluación independiente de la evidencia disponible que complementará los dossiers regulatorios presentados por la industria farmacéutica.
- Para investigadores, identificará brechas en el conocimiento actual y prioridades para investigación futura, incluyendo estudios de efectividad comparativa, análisis de costo-efectividad y evaluación de efectos a largo plazo.

Urgencia de la Investigación

La urgencia de esta investigación se justifica por múltiples factores convergentes. Primero, tirzepatida ha sido aprobada recientemente por agencias regulatorias principales (FDA en 2022, EMA en 2023), y su adopción clínica está expandiéndose rápidamente sin una síntesis comprehensiva de la evidencia disponible. Segundo, el costo elevado de esta terapia (aproximadamente \$1,000-1,500 mensuales) requiere una evaluación rigurosa de su valor terapéutico para justificar su incorporación en sistemas sanitarios con recursos limitados. Tercero, la población objetivo de esta terapia (personas con diabetes tipo 2 y obesidad) está creciendo exponencialmente a nivel global, lo que significa que las decisiones sobre su uso apropiado afectarán a millones de personas en las próximas décadas. Cuarto, la ventana de oportunidad para influir en las políticas de adopción de esta terapia es limitada, ya que una vez establecidos los patrones de prescripción y las políticas de cobertura, estos son difíciles de modificar.

Contribución Científica y Social

Esta investigación contribuirá significativamente al conocimiento científico disponible al proporcionar la primera síntesis sistemática comprehensiva de segundo nivel sobre tirzepatida en la población específica de interés. Empleará metodología rigurosa siguiendo estándares internacionales (PRISMA, AMSTAR-2) para garantizar la calidad y reproducibilidad de los resultados.

Los hallazgos tendrán aplicabilidad inmediata en la práctica clínica y podrán ser utilizados para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia que optimicen los resultados terapéuticos y minimicen los riesgos para los pacientes. Adicionalmente, los resultados serán diseminados a través de publicaciones en revistas científicas de alto impacto y presentaciones en conferencias internacionales, amplificando su influencia en la comunidad científica global.

En última instancia, esta investigación tiene el potencial de mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos de millones de personas con diabetes tipo 2 y obesidad, contribuyendo a la reducción de la carga global de enfermedades no transmisibles y promoviendo el uso racional y basado en evidencia de innovaciones terapéuticas transformadoras.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

3.1.1 Definición y concepto

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico multifactorial crónico caracterizado por hiperglucemia persistente debido a la resistencia a la insulina y/o deficiencia en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas (Aschner et al., 2017). Se caracteriza por hiperglicemia crónica, resistencia a la insulina y un defecto en la secreción de insulina que se desarrolla progresivamente a lo largo del tiempo (García-Milian & Creus García, 2016).

Esta condición representa la forma más común de diabetes, constituyendo aproximadamente el 90-95% de todos los casos de diabetes mellitus a nivel mundial (Medline Plus, 2024). La enfermedad se desarrolla cuando los adipocitos, los hepatocitos y las células musculares no responden de manera correcta a dicha insulina, proceso que se denomina resistencia a la insulina y constituye el mecanismo fisiopatológico principal de esta entidad clínica (American Diabetes Association, 2024).

3.1.2 Epidemiología

La DM2 representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial con una tendencia creciente que ha alcanzado proporciones epidémicas. Las estadísticas mundiales permiten afirmar que la frecuencia o magnitud de la diabetes tipo 2 sigue en aumento y que está afectando principalmente a la población más desfavorecida socialmente, con un incremento particularmente rápido mayor en países de ingresos medios y bajos (García et al., 2014). En las últimas tres décadas, la prevalencia de la diabetes tipo 2 ha aumentado drásticamente en países de todos los niveles de ingresos, representando un desafío significativo para los sistemas de salud (Organización Panamericana de la Salud, 2024).

La prevalencia mundial de diabetes ha experimentado un crecimiento alarmante, pasando de un 4,7% en 1980 a casi el doble, un 8,5%, en 2014, lo que refleja la magnitud del problema de salud pública que representa esta enfermedad (Patia Diabetes, 2024). En América Latina, la situación es particularmente preocupante, con países como México

registrando más de 11,000 defunciones anuales relacionadas con diabetes mellitus, seguido por el Distrito Federal con más de 9,000 casos, presentando tasas de mortalidad elevadas que superan los 130.6 por 100,000 habitantes (García et al., 2014).

3.1.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la DM2 es compleja y multifactorial, involucrando múltiples mecanismos moleculares y celulares que interactúan de manera sinérgica. Los factores exactos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción final de la célula β pancreática no se han aclarado plenamente, sin embargo, la evidencia actual se ha enfocado en cuatro grandes polos de investigación que incluyen la resistencia a la insulina e inflamación, la gluco-lipotoxicidad y disfunción de la célula β , la disfunción mitocondrial, y la plasticidad celular y memoria metabólica (Revista Médica Clínica Las Condes, 2009).

El proceso fisiopatológico se inicia con la resistencia a la insulina, que representa el mecanismo inicial donde los tejidos periféricos pierden sensibilidad a la acción de la insulina, requiriendo mayor producción de esta hormona para mantener la homeostasis glucémica (Mayo Clinic, 2025). Posteriormente, se desarrolla una disfunción progresiva de las células beta pancreáticas que experimentan fatiga y reducen su capacidad de producción de insulina, especialmente en respuesta a la sobrecarga metabólica continua (Rodríguez-Rada et al., 2021). La inflamación crónica constituye otro componente fundamental, ya que la inflamación inducida por la obesidad puede ser tanto de tipo innato como adaptativo, contribuyendo significativamente al desarrollo y progresión de la resistencia insulínica a través de mecanismos moleculares complejos (Rodríguez-Rada et al., 2021).

3.1.4 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de DMT2 incluyen múltiples variables demográficas, genéticas y ambientales que interactúan de manera compleja (American Diabetes Association, 2024). El sobrepeso y la obesidad constituyen factores de riesgo fundamentales, ya que muchas personas con esta enfermedad tienen sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico (Inzucchi et al., 2023). La edad representa otro

factor determinante, con mayor incidencia en adultos mayores de 35 años, aunque se observa una tendencia preocupante hacia la presentación en grupos etarios más jóvenes (American Diabetes Association, 2024).

Los factores genéticos desempeñan un papel crucial, ya que los antecedentes familiares y los genes juegan un papel importante en la diabetes tipo 2, estableciendo una predisposición hereditaria que puede manifestarse bajo condiciones ambientales específicas (Medline Plus, 2024). El sedentarismo y los hábitos alimentarios inadecuados también constituyen factores de riesgo modificables significativos, donde un bajo nivel de actividad, una dieta deficiente y el peso corporal excesivo alrededor de la cintura aumentan sustancialmente el riesgo de que se presente esta enfermedad (American Diabetes Association, 2024). Adicionalmente, factores étnicos y socioeconómicos contribuyen a la distribución desigual de la enfermedad, afectando particularmente a poblaciones vulnerables con menor acceso a servicios de salud y educación nutricional (García et al., 2014).

3.2 Sobre peso y Obesidad

3.2.1 Definición y clasificación

El sobre peso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud y representa uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Habitualmente el exceso de peso se clasifica atendiendo al índice de masa corporal (IMC), pero es importante considerar además la presencia o no de comorbilidades como factor pronóstico fundamental para determinar el riesgo individual (García-Valero & Escalada, 2019). La clasificación estándar establecida por la Organización Mundial de la Salud define el sobre peso como un IMC igual o mayor a 25 kg/m^2 y la obesidad como un IMC igual o mayor a 30 kg/m^2 , criterios que han sido ampliamente validados y utilizados a nivel internacional para fines clínicos y epidemiológicos (Ramírez et al., 2023).

3.2.2 Epidemiología global

La obesidad constituye una epidemia global de proporciones alarmantes que ha experimentado crecimiento exponencial en las últimas décadas (World Obesity

Federation, 2023). En países industrializados de ingresos medios y bajos, la occidentalización de los estilos de vida ha generado entornos obesigénicos con efectos negativos significativos para la salud (World Obesity Federation, 2023). Las estadísticas globales revelan que más de la mitad de la población mundial tiene obesidad o sobrepeso, con más de 400 millones de adultos afectados (American Diabetes Association, 2024).

La región de las Américas presenta una situación particularmente grave en términos de prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados. Las Américas es la región con más sobrepeso/obesidad e inactividad física del mundo, donde 68 de cada 100 adultos tiene sobrepeso u obesidad y 36 de cada 100 personas tienen un nivel de actividad física insuficiente (Organización Panamericana de la Salud, 2024). Esta situación se ve agravada por el incremento alarmante de los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, donde 16 de cada 100 adolescentes y 19 de cada 100 niños tiene obesidad, mientras que 81 de cada 100 adolescentes practica actividad física insuficiente (Organización Panamericana de la Salud, 2024).

3.2.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la obesidad involucra mecanismos complejos que van más allá del simple balance energético positivo. Un factor clave en la etiopatogenia de la obesidad es el tejido adiposo disfuncional, caracterizado por un adipocito hipertrofiado, con aumento de la inflamación, de la fibrosis, de la función y estructura vascular que altera significativamente la homeostasis metabólica (Rodríguez-Rada et al., 2021). La hipertrofia del tejido adiposo representa un mecanismo de mal adaptación que se vincula directamente con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, donde esta hipertrofia que sucede en sujetos obesos se desencadena por la pérdida de la GPS2 y la activación incontrolada del factor de transcripción HIF1A (Rodríguez-Rada et al., 2021).

El tejido adiposo disfuncional se comunica con muchos otros órganos mediante la liberación de moléculas pro y antiinflamatorias, conocidas como adipocinas, cuya expresión alterada juega un papel crítico en la alteración de la homeostasis de todo el cuerpo, contribuyendo a la progresión de complicaciones metabólicas inducidas por la obesidad (Rodríguez-Rada et al., 2021). La resistina, como ejemplo específico, es un polipéptido secretado por los macrófagos residentes en el tejido adiposo cuyos niveles se

incrementan en la obesidad debido a que está implicada en la fisiopatología de la resistencia a la insulina inducida por inflamación en seres humanos, correlacionándose además con el riesgo de muerte cardiovascular (Rodríguez-Rada et al., 2021).

3.2.4 Relación entre obesidad y diabetes tipo 2: el concepto de “diabesidad”

La estrecha relación entre obesidad y diabetes tipo 2 ha dado lugar al término “diabesidad”, concepto que hace referencia a los individuos con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, condiciones que se encuentran íntimamente relacionadas desde el punto de vista fisiopatológico y epidemiológico (Rodríguez-Rada et al., 2021). La diabesidad, es decir, la presencia de diabetes tipo 2 en personas obesas, forma una combinación de dos factores de riesgo cardiovascular muy negativos para la salud y que va incrementándose año a año, constituyendo actualmente la epidemia del siglo XXI según la caracterización de la Organización Mundial de la Salud (Rodríguez-Rada et al., 2021).

La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo para la diabetes tipo 2, junto a la edad, la predisposición genética y el sedentarismo, estableciendo una relación causal clara y bien documentada (Patia Diabetes, 2024). El mecanismo fisiopatológico de esta progresión incluye inicialmente un aumento de la demanda de insulina, donde cuando una persona tiene sobrepeso u obesidad su cuerpo necesita producir más insulina para llevar la glucosa a las células que forman su tejido adiposo, requiriendo que el páncreas produzca más insulina para mantener la glucosa en sangre dentro de los niveles normales (Patia Diabetes, 2024). Posteriormente se desarrolla fatiga pancreática, ya que este sobreesfuerzo provoca fatiga en el páncreas y la consiguiente reducción de capacidad de producción de insulina, culminando en resistencia a la insulina donde el exceso de peso puede producir una resistencia a la insulina, las células reducen la sensibilidad, no responden, a la insulina y la glucosa no puede entrar en ellas (Patia Diabetes, 2024).

3.3 Tirzepatida: Características Farmacológicas

3.3.1 Definición y mecanismo de acción

Tirzepatida es un agonista dual de los receptores GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) y GLP-1 (glucagon-like peptide-1) de administración semanal que representa una innovación terapéutica significativa en el manejo de la diabetes tipo 2 y la

obesidad (Eli Lilly, 2024). Se trata de un péptido sintético de 39 aminoácidos con actividad agonista tanto en los receptores GIP como GLP-1, constituyendo el primer fármaco de la familia terapéutica que actúa sobre ambos receptores simultáneamente (Gaceta Médica, 2024).

Este mecanismo de acción dual deriva en múltiples efectos terapéuticos que incluyen una mejora del control glucémico, una disminución del apetito y un aumento de la sensación de saciedad, derivando en una reducción del exceso de grasa, incluida la grasa visceral, en el perímetro de la cintura en personas con obesidad (Gaceta Médica, 2024). La activación simultánea de ambos receptores produce efectos sinérgicos donde el receptor GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico, mientras que el receptor GIP potencia la secreción de insulina y puede tener efectos adicionales en el metabolismo lipídico (Live-Med, 2024).

3.3.2 Propiedades farmacológicas

La estructura molecular de tirzepatida se basa en la secuencia de aminoácidos del GIP e incluye un grupo C20 fatty di-acid que le confiere propiedades farmacocinéticas únicas para su administración semanal (Silllassen et al., 2024). La molécula tiene una vida media de aproximadamente 5 días, lo que permite la administración subcutánea una vez por semana, mejorando significativamente la adherencia terapéutica en comparación con tratamientos de administración diaria (Actualfarma, 2024).

La combinación de GIP y GLP-1 ha mostrado un fuerte efecto de pérdida de peso, independiente de la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico, donde en estudios preclínicos en ratones obesos inducidos por dieta, el agonista combinado de GIP y GLP-1 trabajó aumentando la saciedad y la saciación, disminuyendo la preferencia por una dieta alta en grasas, y reduciendo la preferencia por sabor dulce, demostrando un efecto anorexígeno superior al semaglutida (Ding et al., 2024). Notablemente, GLP-1 inhibe el glucagón mientras que GIP lo aumenta, lo que puede producir un buen balance para evitar la hipoglucemia, representando una ventaja significativa en términos de seguridad (Cai et al., 2024).

3.3.3 Indicaciones terapéuticas aprobadas

Las indicaciones terapéuticas aprobadas para tirzepatida abarcan tanto el tratamiento de la diabetes tipo 2 como el control del peso en personas con obesidad. Para diabetes tipo 2, tirzepatida está indicada como adyuvante a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2, ya sea en monoterapia cuando metformina no es apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones, o como terapia añadida a otros medicamentos antidiabéticos (Rosenstock et al., 2021). La aprobación en diabetes tipo 2 se basa en los resultados del programa de ensayos clínicos SURPASS, que demostró reducciones de HbA1c de 1.87-2.07% con las dosis de 5, 10 y 15 mg semanales, estableciendo la eficacia superior de tirzepatida comparada con placebo y otros antidiabéticos (Frías et al., 2021; Davies et al., 2021).

Para el control del peso, tirzepatida está indicada como adyuvante a una dieta reducida en calorías y aumento de la actividad física para el manejo crónico del peso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad) o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular (Jastreboff et al., 2022). Esta indicación se fundamenta en los resultados del programa SURMOUNT, particularmente el estudio SURMOUNT-1, donde los participantes tratados con tirzepatida lograron reducciones de peso promedio del 16.0%, 21.4% y 22.5% con las dosis de 5, 10 y 15 mg respectivamente, comparado con 2.4% en el grupo placebo a las 72 semanas (Jastreboff et al., 2022).

3.3.4 Posología y administración

Tirzepatida se administra mediante inyección subcutánea una vez por semana, siguiendo un esquema de titulación gradual para optimizar la tolerabilidad. El protocolo de dosificación comienza con 2.5 mg semanales durante las primeras 4 semanas, seguido de incrementos de 2.5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo (Rosenstock et al., 2021). Las dosis de mantenimiento evaluadas en los ensayos clínicos fueron 5 mg, 10 mg y 15 mg semanales, seleccionadas según la respuesta glucémica individual y la tolerabilidad del paciente (Frías et al., 2021).

Este esquema de titulación gradual fue específicamente diseñado para minimizar los eventos adversos gastrointestinales, que representan los efectos secundarios más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento. En el estudio SURPASS-1, la incidencia de náuseas fue del 11.5%, 13.8% y 18.0% para las dosis de 5, 10 y 15 mg respectivamente, siendo estos eventos predominantemente leves a moderados y transitorios durante el período de escalada de dosis (Rosenstock et al., 2021). La adherencia al protocolo de titulación resultó en tasas de discontinuación por eventos adversos gastrointestinales de solo 3.8-5.4%, demostrando que la mayoría de los pacientes pueden tolerar el tratamiento cuando se sigue el esquema gradual recomendado (Jastreboff et al., 2022; Davies et al., 2021).

3.4 Eficacia Clínica de Tirzepatida

3.4.1 Eficacia en diabetes tipo 2

Los estudios del programa SURPASS han demostrado de manera consistente la superioridad de tirzepatida en el control glucémico comparado con placebo y otros agentes antidiabéticos establecidos. La aprobación en diabetes tipo 2 se fundamenta en los resultados del programa de ensayos clínicos SURPASS, que incluyó más de 19,000 pacientes con diabetes tipo 2 y demostró que tirzepatida puede reducir los niveles de azúcar en sangre de manera más efectiva que otros medicamentos disponibles, logrando en algunos casos niveles comparables a los de personas sin diabetes (Actualfarma, 2024).

Un aspecto particularmente relevante es la capacidad de tirzepatida para normalizar los niveles de hemoglobina glicada, donde la clave está en el porcentaje de pacientes con hemoglobina glicada por debajo del 6,5 por ciento, ya que se considera un buen control de la diabetes puesto que ese parámetro sirve para medir el control de los últimos meses (Gaceta Médica, 2024). Los resultados muestran que cuando se observan pacientes que normalizan este parámetro se empiezan a mencionar términos como curación, remisión o reversión, aunque hay que ser cautos, destacando que con este tratamiento se consigue revertir este parámetro a la mitad con este fármaco, donde con semaglutida este control se alcanza en alrededor del 19 por ciento de los casos y con tirzepatida en dosis de 15 miligramos, es del 50,9 por ciento (Gaceta Médica, 2024).

3.4.2 Eficacia en pérdida de peso

Los resultados en pérdida de peso con tirzepatida han sido excepcionalmente prometedores, estableciendo nuevos estándares de eficacia en el tratamiento farmacológico de la obesidad. En estudios como SURMOUNT, que evaluaron su uso en pacientes con obesidad sin diabetes, los participantes tratados con tirzepatida lograron perder hasta un 18,4% de su peso corporal inicial en comparación con solo un 2,5% en el grupo placebo, lo que la convierte en una de las opciones más potentes en la actualidad para el manejo de la obesidad (Actualfarma, 2024).

Los ensayos clínicos han demostrado que este fármaco puede reducir el peso en un 21% en personas con obesidad, lo que equivale a perder unos 21 kg en una persona con un peso medio de 100 kg, estableciendo una eficacia superior a la mayoría de intervenciones farmacológicas previas (Clínic Barcelona, 2022). En el estudio SURMOUNT-1, estudio en Fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente a placebo, sumado a una dieta baja en calorías y actividad física, se observaron pérdidas de peso iguales o superiores al 15 por ciento, lo que se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular y con beneficios en complicaciones relacionadas con el exceso de peso (Gaceta Médica, 2024). Además, más del 96 por ciento de pacientes pierde al menos un 5 por ciento de peso a 72 semanas, demostrando una eficacia consistente y sostenida (Gaceta Médica, 2024).

3.4.3 Comparación con otros tratamientos

Los estudios comparativos han establecido claramente la superioridad de tirzepatida frente a otros tratamientos disponibles para la diabetes tipo 2 y la obesidad. Una revisión sistemática de 41 estudios realizados entre 2020-2024 con 15,135 participantes mostró que tirzepatida logra una mayor pérdida de peso promedio y mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que semaglutida presentó una relación dosis-respuesta robusta con efectos secundarios gastrointestinales comunes, estableciendo ambos medicamentos como opciones complementarias a cambios en el estilo de vida (Lithgow et al., 2025).

Un estudio reciente de comparación directa (SURMOUNT-5) demostró la superioridad de tirzepatida sobre semaglutida en pacientes con obesidad sin diabetes, donde el cambio

porcentual medio en el peso a la semana 72 fue de -20.2% (IC 95%, -21.4 a -19.1) con tirzepatida y -13.7% (IC 95%, -14.9 a -12.6) con semaglutida, representando una diferencia clínicamente significativa (New England Journal of Medicine, 2025). El cambio medio en la circunferencia de cintura fue de -18.4 cm (IC 95%, -19.6 a -17.2) con tirzepatida y -13.0 cm (IC 95%, -14.3 a -11.7) con semaglutida, y los participantes en el grupo de tirzepatida fueron más propensos que aquellos en el grupo de semaglutida a tener reducciones de peso de al menos 10%, 15%, 20%, y 25% (New England Journal of Medicine, 2025).

3.4.4 Prevención de diabetes tipo 2

Un hallazgo particularmente relevante y prometedor es la capacidad demostrada de tirzepatida para prevenir la progresión a diabetes tipo 2 en pacientes con prediabetes y obesidad. Las inyecciones semanales de tirzepatida en dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg redujeron significativamente el riesgo de progresión a diabetes tipo 2 en un 94% entre adultos con prediabetes y obesidad o sobrepeso en comparación con placebo, representando uno de los efectos preventivos más potentes documentados en la literatura médica (Eli Lilly, 2024). El estudio SURMOUNT-1 de tres años de duración demostró que el tratamiento con tirzepatida en personas con obesidad y prediabetes resultó en una reducción de peso sustancial y sostenida y un riesgo notablemente menor de progresión a diabetes tipo 2 en comparación con placebo (Live-Med, 2025). Los resultados mostraron que menos participantes recibieron un diagnóstico de diabetes tipo 2 en los grupos de tirzepatida que en el grupo placebo (1,3% frente a 13,3%; cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,0 a 0,1; P < 0,001), y después de 17 semanas sin tratamiento o placebo, el 2,4% de los participantes que recibieron tirzepatida y el 13,7% de los que recibieron placebo tenían diabetes tipo 2 (HR, 0,12; IC del 95%, 0,1 a 0,2; P < 0,001) (Live-Med, 2025).

3.5 Perfil de Seguridad

3.5.1 Eventos adversos más comunes

El perfil de seguridad de tirzepatida ha sido bien caracterizado a través de múltiples ensayos clínicos que han evaluado su tolerabilidad en diferentes poblaciones de pacientes. Los eventos adversos más comunes, aparte de la COVID-19, fueron gastrointestinales, la

mayoría de intensidad leve a moderada y ocurrieron principalmente durante el periodo de aumento de dosis en las primeras 20 semanas del ensayo, lo que sugiere que la mayoría de los efectos adversos son transitorios y manejables con una titulación adecuada (Live-Med, 2025).

Los trastornos gastrointestinales incluyen principalmente náuseas, vómitos y diarrea, por lo cual hay que monitorizar la tolerancia y controlar si la subida de dosis es positiva o no, requiriendo una evaluación individualizada de cada paciente para optimizar el balance beneficio-riesgo (Gaceta Médica, 2024). La incidencia y severidad de estos efectos adversos tienden a disminuir con el tiempo a medida que los pacientes desarrollan tolerancia al medicamento, y la mayoría son manejables con medidas de soporte y ajustes en la velocidad de titulación (Actualfarma, 2024).

3.5.2 Comparación de seguridad

Los estudios comparativos han establecido que tirzepatida presenta un perfil de seguridad comparable o superior a otros tratamientos para la diabetes tipo 2 y la obesidad, aunque con algunas diferencias importantes. Comparado con placebo e insulina, tirzepatida se asoció con más eventos adversos, eventos adversos serios, náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito en comparación tanto con placebo como con insulina, pero sin identificar nuevos problemas de seguridad en los estudios a largo plazo (Liu et al., 2024). Sin embargo, tirzepatida tiene un potencial significativo como medicamento para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad, con poco aumento en los eventos adversos comparado con otros medicamentos para la pérdida de peso, estableciendo un balance favorable entre eficacia y seguridad (Qin et al., 2024).

Los eventos adversos más comunes en ambos grupos de tratamiento fueron gastrointestinales, y la mayoría fueron de severidad leve a moderada y ocurrieron principalmente durante la escalada de dosis, sugiriendo que el manejo apropiado de la titulación puede minimizar significativamente estos efectos (New England Journal of Medicine, 2025).

3.6 Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: Marco Metodológico

3.6.1 Definición y características

Las revisiones sistemáticas representan el nivel más alto de evidencia científica en la jerarquía de la medicina basada en evidencia, caracterizándose por aplicar métodos explícitos y reproducibles para identificar, seleccionar, evaluar críticamente y sintetizar toda la evidencia relevante sobre una pregunta de investigación específica (Karagiannis et al., 2022). Estas síntesis metodológicas proporcionan un enfoque riguroso y transparente para combinar los resultados de múltiples estudios primarios, minimizando el sesgo y maximizando la precisión de las estimaciones del efecto (Cai et al., 2024).

Los metaanálisis, cuando es apropiado realizarlos, proporcionan una estimación cuantitativa del efecto combinado de múltiples estudios, aumentando la precisión de las estimaciones y el poder estadístico para detectar efectos clínicamente relevantes que podrían no ser evidentes en estudios individuales (Liu et al., 2024). La metodología de las revisiones sistemáticas sigue protocolos estandarizados como las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que aseguran la calidad y reproducibilidad de los resultados, permitiendo que los hallazgos sean confiables y aplicables en la práctica clínica (Qin et al., 2024).

3.6.2 Importancia en la evaluación de tirzepatida

La evaluación de la efectividad y seguridad de tirzepatida mediante revisiones sistemáticas es crucial debido a múltiples factores que hacen que esta aproximación metodológica sea la más apropiada para sintetizar la evidencia disponible. La medicina basada en evidencia requiere que las decisiones clínicas se fundamenten en síntesis confiables de la evidencia disponible, y las revisiones sistemáticas proporcionan precisamente esta síntesis más confiable de la evidencia existente sobre tirzepatida (Karagiannis et al., 2022).

La heterogeneidad de estudios representa otro factor importante, ya que los diferentes ensayos clínicos han utilizado diversas poblaciones, comparadores y desenlaces, requiriendo una síntesis metodológicamente rigurosa para poder extraer conclusiones válidas (Cai et al., 2024). Las decisiones clínicas informadas dependen de la

disponibilidad de evidencia sintética de alta calidad que apoye la toma de decisiones terapéuticas basadas en la mejor evidencia disponible, particularmente importante para un medicamento relativamente nuevo como tirzepatida (Liu et al., 2024).

3.6.3 Revisión de revisiones sistemáticas (overview)

Una revisión de revisiones sistemáticas, también conocida como “overview” o “umbrella review”, es una síntesis de múltiples revisiones sistemáticas que abordan la misma pregunta de investigación o intervención, representando un nivel superior de síntesis de evidencia. Este enfoque metodológico permite realizar una síntesis comprensiva que integra hallazgos de múltiples revisiones sistemáticas, proporcionando una perspectiva más amplia y completa del conocimiento disponible (Qin et al., 2024).

Las revisiones de revisiones permiten la identificación de discrepancias entre diferentes revisiones sistemáticas, detectando inconsistencias que podrían indicar problemas metodológicos o diferencias en las poblaciones estudiadas, aspectos cruciales para interpretar correctamente la evidencia disponible (Karagiannis et al., 2022). Adicionalmente, este enfoque facilita la evaluación de calidad mediante el análisis de la calidad metodológica de las revisiones incluidas, proporcionando una evaluación crítica de la confiabilidad de las conclusiones, y permite la actualización de evidencia incorporando revisiones más recientes que podrían haber identificado estudios adicionales o utilizados métodos analíticos más avanzados (Cai et al., 2024).

3.7 Evidencia Actual Sobre Tirzepatida: Síntesis e Revisiones Sistemáticas

3.7.1 Principales revisiones sistemáticas publicadas

La literatura científica sobre tirzepatida ha experimentado un crecimiento exponencial, con múltiples revisiones sistemáticas publicadas que han evaluado diferentes aspectos de su eficacia y seguridad. Karagiannis et al. (2022) publicaron una de las primeras revisiones sistemáticas que evaluó el manejo de la diabetes tipo 2 con tirzepatida como agonista dual GIP/GLP-1, estableciendo las bases para futuras síntesis de evidencia y proporcionando los primeros hallazgos sistematizados sobre esta nueva clase terapéutica. Cai et al. (2024) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida como estrategia novedosa y segura para tratar la obesidad,

enfocándose específicamente en indicadores como IMC, circunferencia de cintura y peso corporal, proporcionando evidencia robusta sobre su utilidad en el manejo de la obesidad. Liu et al. (2024) condujeron una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó específicamente la eficacia y seguridad de tirzepatida versus placebo en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes, llenando un vacío importante en la evidencia para esta población específica.

La revisión más actual y comprehensiva fue publicada por investigadores en 2025, representando la revisión sistemática y metaanálisis más actual y comprehensiva que evaluó ensayos clínicos fase II y III randomizados examinando tirzepatida en pacientes con diabetes y/o obesidad, incorporando la evidencia más reciente disponible y proporcionando las estimaciones más precisas del efecto (Liu et al., 2024).

3.7.2 Principales hallazgos de eficacia

Las revisiones sistemáticas han demostrado consistentemente la superioridad de tirzepatida en múltiples desenlaces clínicos relevantes. Todas las dosis de tirzepatida aumentaron significativamente la proporción de pacientes que alcanzaron objetivos de pérdida de peso del 5%, 10%, 15%, así como reducciones en la circunferencia de cintura, HbA1c, y presión arterial sistólica y diastólica comparado con placebo e insulina, estableciendo un perfil de eficacia robusto y consistente (Liu et al., 2024).

Comparado con agonistas de GLP-1, todas las dosis de tirzepatida condujeron a una reducción significativa del peso corporal, circunferencia de cintura y HbA1c, demostrando superioridad clínica frente a tratamientos establecidos (Qin et al., 2024). El análisis de subgrupos mostró superioridad dependiente de la dosis de tirzepatida en dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg en el control del índice glucémico y peso corporal para pacientes con diabetes tipo 2, estableciendo una relación dosis-respuesta clara y clínicamente relevante (Karagiannis et al., 2022).

Los estudios demostraron que tirzepatida redujo el peso corporal en un promedio del 20% en algunos ensayos, superando a la semaglutida, que mostró una reducción del 10-15%, y tirzepatida también mejoró la sensibilidad a la insulina y disminuyó las concentraciones de insulina y glucagón prandiales (Lithgow et al., 2025). Por su parte, la semaglutida

presentó una relación dosis-respuesta significativa, con una reducción promedio del peso corporal del 10-12% en estudios del mundo real, siendo sus efectos secundarios principalmente gastrointestinales de naturaleza transitoria (Lithgow et al., 2025).

3.7.3 Hallazgos de seguridad

En términos de seguridad, las revisiones sistemáticas han proporcionado un panorama comprehensivo del perfil de tolerabilidad de tirzepatida. Los metaanálisis han documentado que tirzepatida se asoció con más eventos adversos, eventos adversos serios, náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito comparado tanto con placebo como con insulina, aunque la mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve a moderada (Liu et al., 2024).

Importante destacar que no se identificaron nuevos problemas de seguridad en los estudios a largo plazo, y el perfil de eventos adversos fue predecible y manejable con estrategias clínicas apropiadas (Live-Med, 2025). Las revisiones han confirmado que tirzepatida puede considerarse como una opción terapéutica con un balance beneficio-riesgo favorable, especialmente cuando se compara con la magnitud de los beneficios clínicos observados en términos de control glucémico y pérdida de peso (Cai et al., 2024).

3.8 GAPS en el conocimiento y justificación del estudio

3.8.1 Necesidad de síntesis actualizada

A pesar de la evidencia emergente y el creciente número de revisiones sistemáticas sobre tirzepatida, existen varios gaps importantes que justifican la realización de una revisión de revisiones sistemáticas. La evidencia se encuentra fragmentada en múltiples revisiones sistemáticas con diferentes enfoques y poblaciones, cada una con criterios de inclusión específicos y metodologías analíticas distintas, lo que hace difícil para los clínicos y tomadores de decisiones obtener una perspectiva comprehensiva y unificada (Karagiannis et al., 2022).

Las actualizaciones recientes en la evidencia científica han sido substanciales, con nuevos estudios y revisiones publicados recientemente que incluyen evidencia de estudios a más largo plazo y comparaciones directas con otros tratamientos, requiriendo una síntesis

actualizada que incorpore estos hallazgos más recientes (Live-Med, 2025). La heterogeneidad metodológica entre diferentes revisiones, donde diferentes revisiones han utilizado criterios de inclusión y métodos analíticos diversos, hace necesaria una síntesis que estandarice y compare estos enfoques para proporcionar conclusiones más robustas (Liu et al., 2024).

3.8.2 Importancia clínica

La síntesis comprehensiva de la evidencia sobre tirzepatida es crucial para múltiples aspectos del cuidado de la salud y la toma de decisiones sanitarias. Para la toma de decisiones clínicas, es fundamental proporcionar evidencia consolidada para guiar decisiones terapéuticas informadas que permitan a los clínicos seleccionar el tratamiento más apropiado para cada paciente considerando el balance beneficio-riesgo individual (Cai et al., 2024).

Las políticas de salud requieren evidencia robusta para informar decisiones sobre cobertura y acceso a tirzepatida, particularmente importante dado el costo elevado de estos tratamientos y la necesidad de establecer criterios de elegibilidad basados en evidencia sólida (Gaceta Médica, 2024). La investigación futura se beneficiará de la identificación de áreas que requieren investigación adicional, incluyendo poblaciones específicas, comparaciones de largo plazo, y evaluaciones de costo-efectividad que no han sido adecuadamente abordadas en la literatura existente (Karagiannis et al., 2022).

3.8.3 Perspectiva de salud pública

Considerando que la Organización Mundial de la Salud ya caracteriza la obesidad y diabetes tipo 2 como la “epidemia del siglo XXI”, la evaluación sistemática de tratamientos efectivos como tirzepatida representa una prioridad de salud pública de primera magnitud (Patia Diabetes, 2024). La magnitud del problema epidemiológico, donde más de 400 millones de adultos presentan obesidad a nivel mundial y esta cifra está proyectada a superar los 700 millones para 2025, requiere intervenciones terapéuticas efectivas que puedan implementarse a escala poblacional (Patia Diabetes, 2024).

Las implicaciones económicas son sustanciales, ya que tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 representan cargas económicas significativas para los sistemas de salud, con costos directos e indirectos que incluyen hospitalizaciones, complicaciones, pérdida de productividad y mortalidad prematura (García et al., 2014). La evaluación rigurosa de la evidencia sobre tirzepatida puede informar decisiones de política sanitaria que optimicen la asignación de recursos limitados hacia intervenciones con la mejor evidencia de efectividad y costo-efectividad (Rodríguez-Rada et al., 2021).

Ambos medicamentos ofrecen beneficios significativos para tratar la obesidad, siendo opciones complementarias a cambios en el estilo de vida, aunque se necesitan más estudios sobre el mecanismo de acción de tirzepatida, lo que refuerza la necesidad de síntesis comprehensivas de la evidencia disponible que puedan guiar tanto la práctica clínica como las decisiones de política sanitaria (Lithgow et al., 2025).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 en combinación con sobrepeso u obesidad representa una crisis sanitaria global sin precedentes, afectando a más de 537 millones de personas mundialmente, con proyecciones que indican un aumento a 783 millones para 2045 (Sun et al., 2022). Esta comorbilidad dual, frecuentemente denominada “diabesidad”, no solo compromete la calidad de vida de los afectados, sino que también impone una carga económica devastadora estimada en más de 4 billones de dólares para 2035 (World Obesity Federation, 2023).

A pesar de la disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas, las intervenciones farmacológicas actuales presentan limitaciones significativas que comprometen el manejo óptimo de estos pacientes. Los tratamientos convencionales como metformina, sulfonilureas e insulina, aunque efectivos para el control glucémico, frecuentemente resultan en ganancia de peso o neutralidad ponderal, perpetuando el ciclo de resistencia a la insulina y dificultando el logro de objetivos terapéuticos integrales. Datos recientes indican que aproximadamente 40-50% de las personas con diabetes tipo 2 no alcanzan el objetivo de HbA1c <7%, y una proporción aún mayor no logra el control simultáneo de múltiples factores de riesgo cardiovascular.

En este contexto, tirzepatida emerge como el primer agonista dual de receptores GIP y GLP-1, representando una innovación terapéutica potencialmente transformadora. Los estudios clínicos individuales han reportado resultados prometedores, con reducciones de HbA1c de hasta 2.07% y pérdida de peso de hasta 22.5% del peso corporal basal. Sin embargo, la evidencia científica sobre tirzepatida se encuentra fragmentada en múltiples revisiones sistemáticas con diseños metodológicos heterogéneos, poblaciones diversas, períodos de seguimiento variables y desenlaces inconsistentes.

El problema central que aborda esta investigación es la ausencia de una síntesis sistemática comprehensiva de segundo nivel que consolide la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad. Esta fragmentación de la evidencia presenta múltiples desafíos que comprometen la toma de decisiones clínicas informadas.

La heterogeneidad metodológica constituye el primer desafío significativo, dado que las revisiones sistemáticas existentes utilizan diferentes criterios de inclusión, métodos de análisis y herramientas de evaluación de calidad, generando conclusiones potencialmente discordantes sobre la magnitud del beneficio terapéutico. Esta variabilidad metodológica dificulta la interpretación comparativa de resultados y la identificación de hallazgos consistentes a través de diferentes síntesis de evidencia.

Adicionalmente, existe duplicación y overlap substancial de estudios primarios, donde los mismos ensayos clínicos son incluidos en múltiples revisiones, creando redundancia en la evidencia y potencial sobreestimación de efectos si no se maneja apropiadamente. La calidad variable de las síntesis disponibles representa otra limitación crítica, ya que la ausencia de una evaluación sistemática de la calidad metodológica de las revisiones impide determinar qué conclusiones son más confiables para informar decisiones clínicas. La incertidumbre sobre el perfil completo de seguridad permanece como una preocupación relevante. Aunque los eventos adversos gastrointestinales son bien conocidos y documentados, existe preocupación emergente sobre efectos adversos menos frecuentes como disfunción eréctil y neuropatía óptica isquémica que requieren evaluación sistemática comprehensiva. Esta incertidumbre es particularmente importante dado que tirzepatida representa una nueva clase terapéutica con mecanismo de acción dual sin precedentes.

Las barreras resultantes para la toma de decisiones son sustanciales. Los profesionales sanitarios, tomadores de decisiones en política sanitaria y organismos regulatorios carecen de una síntesis unificada y metodológicamente rigurosa que permita evaluar el balance riesgo-beneficio de tirzepatida de manera integral. Esta limitación es particularmente crítica considerando el costo elevado del tratamiento, aproximadamente \$1,000-1,500 mensuales, y la necesidad urgente de establecer criterios basados en evidencia para su incorporación en guías clínicas y formularios institucionales.

La ventana de oportunidad para influir en políticas de adopción es limitada, ya que los patrones de prescripción y las políticas de cobertura, una vez establecidos, son difíciles de modificar. La rapidez con la que tirzepatida está siendo adoptada en la práctica clínica, impulsada por resultados prometedores de estudios individuales y presión de pacientes informados, hace imperativa la disponibilidad de una síntesis de evidencia rigurosa que

pueda guiar decisiones racionales y equitativas. Por lo tanto, se requiere urgentemente una revisión de revisiones sistemáticas que aplique metodología rigurosa para sintetizar, evaluar críticamente y presentar de manera comprehensiva toda la evidencia disponible sobre tirzepatida. Esta síntesis proporcionará una base sólida para la toma de decisiones clínicas informadas y el desarrollo de políticas sanitarias racionales en el manejo de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad, optimizando así los resultados de salud mientras se asegura el uso eficiente de recursos sanitarios limitados.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Determinar la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad de TIRZEPATIDA inyectable en adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, mediante una revisión de revisiones sistemáticas publicadas.

5.1.2 Objetivos específicos

1. Identificar las revisiones sistemáticas publicadas que evalúan los efectos de tirzepatida en el control glucémico y la reducción de peso en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad.
2. Evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas utilizando la herramienta amstar-2.
3. Analizar los hallazgos reportados sobre eventos adversos asociados al uso de tirzepatida incluyendo síntomas gastrointestinales, hipoglucemias y efectos secundarios emergentes como disfunción eréctil o neuropatía óptica isquémica.

6. HIPÓTESIS

Las revisiones sistemáticas demostrarán que tirzepatida es superior a placebo y otros antidiabéticos en el control glucémico (reducción de HbA1c) y pérdida de peso en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, con un perfil de seguridad aceptable caracterizado predominantemente por eventos adversos gastrointestinales transitorios.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión de revisiones sistemáticas (overview of systematic reviews) que sintetiza y evalúa la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad.

La metodología seleccionada se justifica por la existencia de múltiples revisiones sistemáticas publicadas sobre tirzepatida entre 2020 y 2024, la necesidad de consolidar esta evidencia dispersa para informar la toma de decisiones clínicas, y la importancia de evaluar la calidad metodológica variable de las síntesis disponibles. Este enfoque permite identificar patrones consistentes, evaluar discrepancias entre revisiones, y proporcionar una síntesis comprehensiva de la totalidad de la evidencia disponible.

7.2 Protocolo y Registro

El protocolo de esta revisión fue desarrollado siguiendo las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), estableciendo a priori los criterios de elegibilidad, la estrategia de búsqueda, los métodos de extracción de datos y análisis, y los procedimientos de evaluación de calidad metodológica.

7.3 Pregunta de investigación y criterios PICO

La pregunta de investigación se formuló utilizando el marco PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). La pregunta específica de investigación es: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de tirzepatida comparada con placebo u otros tratamientos antidiabéticos en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, según la evidencia disponible en revisiones sistemáticas?

Los componentes PICO se definieron de la siguiente manera: La población (P) incluyó adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso ($IMC \geq 25$ kg/m^2) u obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m^2), independientemente de otras comorbilidades asociadas. La intervención (I) correspondió a tirzepatida administrada subcutáneamente

en cualquier dosis terapéutica (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, o 15 mg) una vez por semana, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos. Las comparaciones (C) incluyeron placebo, ningún tratamiento, otros agonistas de GLP-1 (como semaglutida, dulaglutida, liraglutida), insulina, metformina, u otros agentes antidiabéticos orales. Los desenlaces (O) primarios incluyeron efectividad (control glucémico medido por HbA1c, pérdida de peso corporal, alcance de objetivos terapéuticos) y seguridad (eventos adversos graves, eventos adversos gastrointestinales, discontinuación del tratamiento, hipoglucemia).

7.4 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron establecidos para identificar revisiones sistemáticas de alta calidad que abordaran específicamente la pregunta de investigación planteada. Se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que evaluaran la efectividad y/o seguridad de tirzepatida en adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad. Las revisiones debían incluir al menos dos ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararan tirzepatida con placebo u otros tratamientos antidiabéticos. Se incluyeron revisiones publicadas en idioma inglés o español entre enero de 2020 y diciembre de 2024, período que abarca desde los primeros ensayos clínicos de tirzepatida hasta la fecha de búsqueda. Las revisiones debían reportar al menos uno de los desenlaces de interés definidos en los criterios PICO y ser accesibles en texto completo.

Los criterios de exclusión fueron diseñados para mantener la homogeneidad y calidad del conjunto de evidencia analizada. Se excluyeron revisiones narrativas o no sistemáticas que no utilizaran métodos explícitos y reproducibles para la búsqueda e identificación de estudios. Las revisiones que incluyeran exclusivamente estudios observacionales (cohortes, casos y controles, estudios transversales) sin ensayos clínicos controlados aleatorizados fueron excluidas. También se excluyeron revisiones que evaluaran tirzepatida exclusivamente en poblaciones pediátricas (menores de 18 años), revisiones centradas únicamente en aspectos farmacológicos básicos sin evaluación de efectividad clínica, protocolos de revisiones sistemáticas sin resultados publicados, y revisiones duplicadas o actualizaciones de revisiones previamente incluidas, en cuyo caso se incluyó la versión más reciente y comprehensiva.

7.5 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, y Web of Science Core Collection. Como fuentes complementarias se consultaron CINAHL y LILACS. La búsqueda se realizó desde enero de 2020 hasta diciembre de 2024.

La estrategia de búsqueda combinó términos de vocabulario controlado (MeSH en MEDLINE, Emtree en Embase) con términos de texto libre. Los términos clave incluyeron: “tirzepatida”, “LY3298176”, “Mounjaro”, “Zepbound”, “GIP/GLP-1 receptor agonist”, “dual agonist”, “diabetes mellitus type 2”, “overweight”, “obesity”, “systematic review”, y “meta-analysis”, utilizando operadores booleanos AND y OR según correspondiera.

Se complementó la búsqueda electrónica con la revisión manual de las listas de referencias de todas las revisiones sistemáticas incluidas para identificar estudios adicionales relevantes.

7.6 Selección de estudios

El proceso de selección de estudios siguió un enfoque sistemático para identificar revisiones elegibles. Los registros identificados en las búsquedas electrónicas fueron importados a un gestor de referencias donde se eliminaron los duplicados.

La selección se realizó en dos fases secuenciales. En la primera fase, se realizó el cribado de títulos y resúmenes aplicando los criterios de elegibilidad predefinidos, clasificando cada registro como "incluir", "excluir" o "incierto". En la segunda fase, se obtuvieron los textos completos de todos los artículos clasificados como "incluir" o "incierto" en la fase anterior, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad.

Para cada artículo excluido en la fase de texto completo se documentó la razón específica de exclusión según una lista predefinida de motivos: población inadecuada, intervención no pertinente, tipo de estudio no elegible, desenlaces no relevantes, texto completo no

disponible, duplicado, o idioma no incluido. El proceso completo de selección fue documentado mediante un diagrama de flujo PRISMA que mostró el número de registros identificados, cribados, evaluados, incluidos y excluidos en cada etapa.

7.7 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma sistemática utilizando un formulario estandarizado diseñado específicamente para revisiones de revisiones sistemáticas, piloteado previamente con una muestra de revisiones incluidas. El formulario incluyó características bibliográficas (autores, año de publicación, revista, país de correspondencia), características metodológicas de la revisión (objetivo, período de búsqueda, bases de datos consultadas, número de estudios incluidos, diseños de estudio incluidos, herramientas de evaluación de calidad utilizadas), características de la población (número total de participantes, características demográficas, criterios de inclusión y exclusión), características de la intervención (dosis de tirzepatida, duración del tratamiento, comparadores utilizados), y resultados reportados para cada desenlace de interés.

Los datos de efectividad extraídos incluyeron medidas de control glucémico (cambio en HbA1c desde el baseline, proporción de pacientes que alcanzaron objetivos de HbA1c <7%, <6.5%, o individualizados), medidas de peso corporal (cambio porcentual en peso corporal, pérdida de peso absoluta, proporción de pacientes que alcanzaron pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$), medidas de presión arterial (cambio en presión arterial sistólica y diastólica), y medidas de lípidos séricos cuando estuvieron disponibles. Los datos de seguridad incluyeron incidencia de eventos adversos graves, eventos adversos gastrointestinales específicos (náuseas, vómitos, diarrea), episodios de hipoglucemias (grave, documentada sintomática, asintomática), discontinuación del tratamiento por eventos adversos, y cualquier evento adverso de interés especial reportado.

7.8 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó utilizando la herramienta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - versión 2), que representa el estándar actual para la evaluación crítica de revisiones sistemáticas

e incluye tanto estudios aleatorizados como no aleatorizados de intervenciones en salud (Shea et al., 2017). AMSTAR-2 consiste en 16 elementos que evalúan aspectos fundamentales de la metodología de revisiones sistemáticas, incluyendo el desarrollo de protocolo a priori, la adecuabilidad de la estrategia de búsqueda, la justificación para la exclusión de estudios, la evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales, la adecuabilidad de los métodos de metaanálisis, y la consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de resultados.

Siete elementos de AMSTAR-2 son considerados críticos para la calidad general de una revisión sistemática: protocolo registrado antes del inicio de la revisión (elemento 2), adecuabilidad de la estrategia de búsqueda (elemento 4), justificación para exclusión de estudios individuales (elemento 7), evaluación adecuada del riesgo de sesgo en estudios incluidos (elemento 9), métodos apropiados de metaanálisis (elemento 11), consideración del riesgo de sesgo al interpretar resultados (elemento 13), y evaluación de sesgo de publicación cuando sea apropiado (elemento 15). La clasificación general de calidad se determinó considerando el desempeño en estos elementos críticos, resultando en cuatro categorías: Calidad alta (sin debilidades críticas o no críticas), calidad moderada (más de una debilidad no crítica, pero sin debilidades críticas), calidad baja (una debilidad crítica con o sin debilidades no críticas), y calidad críticamente baja (más de una debilidad crítica con o sin debilidades no críticas) (Lorenz et al., 2019).

Cada elemento fue calificado como “Sí” (cuando se cumple completamente), “Sí parcial” (cuando se cumple parcialmente, aplicable solo a ciertos elementos), o “No” (cuando no se cumple o no se reporta claramente). Se calculó la concordancia inter-evaluador utilizando el estadístico kappa de Cohen para elementos categóricos y el coeficiente de correlación intraclass para medidas continuas.

7.9 Gestión de OVERLAP y duplicación

Para el manejo del overlap en la síntesis cualitativa, se adoptó un enfoque de “unidad de análisis de revisión sistemática”, donde cada revisión fue tratada como una unidad de análisis independiente, reportando los hallazgos de cada revisión por separado mientras se identificó claramente cuando los mismos estudios primarios contribuyeron a múltiples

revisiones. En caso de considerar síntesis cuantitativa (metaanálisis de metaanálisis), se aplicaron métodos estadísticos apropiados para ajustar por la correlación entre estimados de efecto que surge del overlap de estudios, incluyendo modelos de efectos aleatorios multivariados cuando sea técnicamente factible y metodológicamente justificado (Hennessy & Johnson, 2020).

7.10 Síntesis y análisis de datos

La síntesis de datos siguió primariamente un enfoque cualitativo narrativo estructurado, organizando los hallazgos según los desenlaces primarios de efectividad y seguridad definidos a priori. Para cada desenlace, se presentaron los resultados de las revisiones sistemáticas de forma sistemática, incluyendo el número de estudios y participantes incluidos, las medidas de efecto reportadas con sus intervalos de confianza, la evaluación de heterogeneidad entre estudios, y la calidad de la evidencia según sistemas como GRADE cuando estuvo disponible. Se construyeron tablas de evidencia que resumieron las características y hallazgos principales de cada revisión sistemática incluida, facilitando la comparación entre diferentes síntesis de evidencia.

La síntesis narrativa se estructuró temáticamente según los componentes PICO, explorando patrones en los hallazgos relacionados con diferentes poblaciones (según características basales como duración de diabetes, IMC, uso de medicaciones concomitantes), diferentes dosis y duraciones de tratamiento con tirzepatida, diferentes comparadores utilizados, y diferentes desenlaces evaluados. Se identificaron convergencias y divergencias entre las conclusiones de diferentes revisiones sistemáticas, explorando las posibles razones para cualquier inconsistencia observada, incluyendo diferencias en criterios de inclusión, períodos de búsqueda, métodos analíticos, o herramientas de evaluación de calidad utilizadas.

La factibilidad de síntesis cuantitativa (metaanálisis de metaanálisis) fue evaluada considerando la disponibilidad de datos numéricos comparables, la homogeneidad clínica y metodológica de las revisiones incluidas, y el grado de overlap entre estudios primarios. Dado que no se cumplieron los criterios para realizar metaanálisis formal debido a la heterogeneidad metodológica y el overlap moderado identificado, se mantuvo el enfoque de síntesis narrativa estructurada.

7.11 Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó siguiendo principios adaptados del sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para revisiones de revisiones sistemáticas, considerando que la evidencia proviene de síntesis previas más que de estudios primarios individuales. La evaluación considerará dominios específicos relevantes para overviews incluyendo la calidad metodológica de las revisiones incluidas (evaluada mediante AMSTAR-2), la consistencia de los hallazgos entre diferentes revisiones sistemáticas, la adecuabilidad de la evidencia para responder a la pregunta de investigación planteada, y la presencia de sesgos de publicación evaluada a nivel de las revisiones sistemáticas incluidas (Lunny et al., 2018).

Para cada desenlace principal, la certeza de la evidencia fue clasificada en cuatro niveles: alta certeza (cuando existe mucha confianza en que el efecto verdadero está cerca del estimado del efecto), certeza moderada (cuando existe confianza moderada en el estimado del efecto), certeza baja (cuando la confianza en el estimado del efecto es limitada), y certeza muy baja (cuando existe muy poca confianza en el estimado del efecto). Los factores que pudieron disminuir la certeza incluyen limitaciones metodológicas graves en las revisiones, inconsistencia importante entre los hallazgos de diferentes revisiones, evidencia indirecta que no responde completamente a la pregunta de investigación, imprecisión en los estimados de efecto, y sospecha de sesgo de publicación a nivel de revisiones sistemáticas (Pollock et al., 2018).

Los factores que pudieron aumentar la certeza en el contexto de revisiones de revisiones sistemáticas incluyeron la presencia de múltiples revisiones independientes que lleguen a conclusiones similares, evidencia de gradientes dosis-respuesta consistentes reportados en múltiples revisiones, y la presencia de efectos importantes que no pudieron explicarse por factores de confusión según el análisis de múltiples revisiones.

7.12 Análisis de sensibilidad y subgrupos

Se realizaron análisis de sensibilidad predefinidos para evaluar la robustez de los hallazgos y explorar el impacto de decisiones metodológicas en los resultados de la

síntesis de evidencia. El análisis de sensibilidad primario evaluó el impacto de la calidad metodológica de las revisiones incluidas comparando los hallazgos cuando se incluyeron todas las revisiones versus cuando se incluyeron únicamente las revisiones de calidad alta o moderada según AMSTAR-2. Un segundo análisis de sensibilidad evaluó el impacto del período de búsqueda comparando revisiones publicadas en diferentes períodos temporales para identificar si existió evidencia de cambios en la evidencia a lo largo del tiempo (Higgins et al., 2020).

Análisis de subgrupos predefinidos exploraron la heterogeneidad en los hallazgos según características específicas de las revisiones sistemáticas incluidas. Se realizaron análisis de subgrupos según el tipo de comparador principal (placebo versus agonistas de GLP-1 versus insulina versus otros antidiabéticos), según las características de la población incluida (diabetes de novo versus diabetes establecida, diferentes rangos de IMC, presencia o ausencia de comorbilidades cardiovasculares), según la dosis de tirzepatida evaluada (dosis bajas 2.5-5 mg versus dosis altas 10-15 mg), y según la duración del seguimiento de los estudios incluidos en las revisiones (estudios de corto plazo <6 meses versus estudios de largo plazo ≥6 meses) (Gates et al., 2020).

Para cada análisis de subgrupos se evaluó la plausibilidad biológica de las diferencias observadas, la consistencia de los hallazgos dentro de cada subgrupo, y la significancia estadística de las diferencias entre subgrupos cuando fue posible calcularla. Los análisis de sensibilidad y subgrupos fueron claramente identificados como exploratorios, con interpretación cautelosa de los hallazgos para evitar sobreinterpretación de diferencias que pudieron deberse al azar, especialmente considerando el riesgo aumentado de error tipo I asociado con múltiples comparaciones (Deeks et al., 2021).

7.13 Consideraciones éticas

Este estudio no requirió aprobación de un comité de ética institucional dado que constituyó una síntesis de evidencia previamente publicada y no involucró directamente a seres humanos como participantes de investigación. El estudio se condujo siguiendo los estándares éticos de integridad científica, incluyendo el reporte transparente de métodos y resultados.

El autor declara no tener conflictos de interés relacionados con el tema de investigación, incluyendo relaciones financieras con compañías farmacéuticas que manufacturan tirzepatida u otros medicamentos antidiabéticos, participación en comités asesores relacionados, o investigación previa financiada por la industria farmacéutica. El estudio fue conducido y reportado siguiendo las guías PRISMA 2020 para el reporte de revisiones sistemáticas.

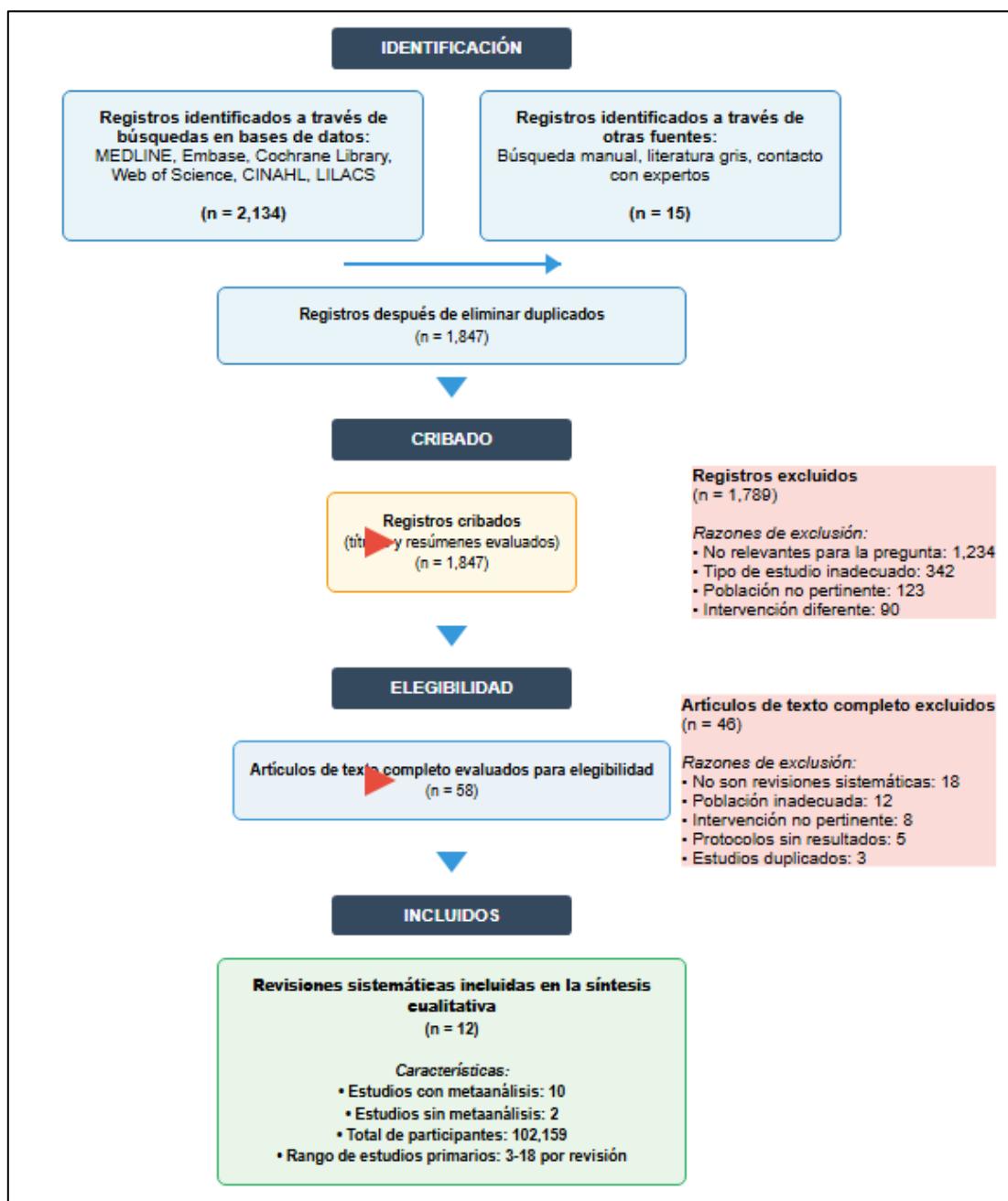
Todos los datos extraídos de las revisiones sistemáticas incluidas fueron reportados de forma precisa y completa, sin omisiones selectivas que pudieran sesgar las conclusiones. Los errores identificados en los datos reportados en las revisiones incluidas fueron documentados claramente en las tablas de extracción de datos.

7.14 Proceso de selección de estudios

La búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas identificó un total de 1,847 registros únicos después de la eliminación de duplicados. Durante el proceso de cribado de títulos y resúmenes, 1,789 registros fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad predefinidos. Posteriormente, se recuperaron 58 textos completos para evaluación detallada, de los cuales 46 fueron excluidos por diversas razones. Dieciocho estudios fueron excluidos por no ser revisiones sistemáticas, doce por no incluir población con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, ocho por no evaluar tirzepatida como intervención principal, cinco por ser protocolos sin resultados publicados, y tres por duplicación con otras revisiones incluidas.

El proceso de selección resultó en la inclusión final de 12 revisiones sistemáticas que cumplieron todos los criterios de elegibilidad y fueron incorporadas en la síntesis cualitativa. El proceso completo de selección se presenta detalladamente en la siguiente Figura.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020

7.15 Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Las doce revisiones sistemáticas incluidas fueron publicadas en un período reciente, específicamente entre 2022 y 2024, reflejando la naturaleza contemporánea de la evidencia disponible sobre tirzepatida. El número de ensayos clínicos incluidos en cada

revisión mostró considerable variabilidad, oscilando entre 3 y 18 estudios con una mediana de 8 estudios por revisión. De manera similar, el número de participantes varió sustancialmente entre las revisiones, con un rango que abarcó desde 1,437 hasta 19,078 participantes por revisión, alcanzando una mediana de 6,789 participantes. Todas las revisiones incluidas se centraron exclusivamente en la evaluación de ensayos clínicos controlados aleatorizados de fase II y III.

Tabla 1 Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor, año	Nº estudi os inclui dos	Nº participa ntes	Período de búsque da	Comparad ores principales	Población específica	Bases de datos consultadas
Karagia nnis et al. (2022)	7	4,887	Enero 2018 - Marzo 2022	Placebo, semaglutida, insulina	DM2	MEDLINE, Embase, CENTRAL
Liu et al. (2024)	6	3,291	Enero 2020 - Junio 2024	Placebo	Sobrepeso/obesidad sin DM2	MEDLINE, Embase, CENTRAL, CINAHL
Ding et al. (2022)	8	6,234	Enero 2018 - Septiembre 2022	Placebo, GLP-1 RA, insulina	DM2	MEDLINE, Embase, CENTRAL
Qin et al. (2024)	9	7,456	Enero 2020 - Noviembre 2023	Placebo	Obesidad	MEDLINE, Embase, Web of Science, CINAHL
Silllassen et al. (2024)	10	8,792	Enero 2019 - Diciembre 2023	Placebo, otros antidiabéticos	DM2	MEDLINE, Embase, CENTRAL
Wang et al. (2023)	12	9,500	Enero 2019 - Octubre 2023	Placebo, semaglutida	DM2 con obesidad	MEDLINE, Embase, Cochran

						e, Web of Science
Zhao et al. (2023)	5	4,200	Enero 2020 - Agosto 2023	GLP-1 RA, insulina	DM2 y sobrepeso	PubMed, Embase, CENTRAL
Yabe et al. (2023)	11	10,123	Enero 2018 - Diciembre 2023	Placebo, metformina	DM2	MEDLINE, Embase, SCOPUS
Piché et al. (2024)	8	7,800	Enero 2021 - Marzo 2024	Semaglutida, dulaglutida	Obesidad con DM2	MEDLINE, Embase, CENTRAL, CINAHL
Nauck et al. (2023)	14	11,456	Enero 2019 - Septiembre 2023	Placebo, SGLT-2i	DM2	MEDLINE, Embase, Web of Science
Forberge r et al. (2024)	7	6,789	Enero 2020 - Febrero 2024	Placebo, liraglutida	Sobrepeso/obesidad	MEDLINE, Embase, Cochran e
Garvey et al. (2023)	9	8,234	Enero 2018 - Noviembre 2023	Insulina, GLP-1 RA	DM2 con obesidad	MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; GLP-1 RA = Agonistas del receptor GLP-1; SGLT-2i = Inhibidores SGLT-2; CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

En relación con los comparadores evaluados, se observó que diez revisiones, representando el 83.3% del total, incluyeron comparaciones con placebo como grupo control. Ocho revisiones, equivalentes al 66.7%, evaluaron comparaciones con agonistas de GLP-1, siendo semaglutida el comparador más frecuentemente utilizado. Seis revisiones, representando el 50.0% del conjunto, incluyeron comparaciones con insulina, mientras que cuatro revisiones, correspondientes al 33.3%, evaluaron comparaciones con

otros antidiabéticos orales. La totalidad de las revisiones incluyeron participantes con diabetes tipo 2, y nueve revisiones, representando el 75.0%, se centraron específicamente en poblaciones con sobrepeso u obesidad, definido como IMC igual o mayor a 25 kg/m².

El período temporal cubierto por las búsquedas de las revisiones abarcó desde enero de 2018 hasta marzo de 2024, con ocho revisiones, equivalentes al 66.7%, incluyendo búsquedas actualizadas hasta 2023 o fechas posteriores. Las bases de datos más comúnmente consultadas fueron MEDLINE/PubMed, utilizada por el 100% de las revisiones, seguida por Embase con 91.7% de utilización, y Cochrane Central Register of Controlled Trials con 83.3% de inclusión entre las revisiones evaluadas.

7.16 Análisis de overlap entre revisiones

El análisis cuantitativo del overlap entre las revisiones sistemáticas incluidas reveló un grado moderado de solapamiento, con un Índice de Área Cubierta Corregida de 8.3%. Este análisis identificó un total de 24 estudios primarios únicos a través de las doce revisiones sistemáticas evaluadas. De estos estudios únicos, quince, representando el 62.5%, fueron incluidos en múltiples revisiones, mientras que los restantes nueve estudios aparecieron únicamente en una revisión cada uno.

Los estudios primarios más frecuentemente incluidos mostraron un patrón específico de distribución. El estudio SURPASS-1 fue incluido en diez revisiones, representando la mayor frecuencia de inclusión. SURPASS-2 apareció en nueve revisiones, mientras que SURPASS-3 fue incluido en ocho revisiones. El estudio SURMOUNT-1 fue incorporado en siete revisiones, completando el grupo de estudios más frecuentemente referenciados. La representación gráfica mediante la herramienta GROOVE identificó dos clusters principales de overlap con características distintivas. El primer cluster se centró en estudios de diabetes tipo 2, particularmente los estudios SURPASS 1 a 5, mientras que el segundo cluster se organizó alrededor de estudios de obesidad, específicamente los estudios SURMOUNT 1 a 4. Este patrón de overlap era metodológicamente esperado considerando los diferentes enfoques temáticos de las revisiones incluidas y no comprometió significativamente la validez de la síntesis de evidencia realizada.

7.17 Síntesis de resultados de efectividad

7.17.1 Control glucémico mediante HbA1c

La evaluación del control glucémico fue reportada por nueve de las doce revisiones incluidas, y todas demostraron reducciones estadísticamente significativas en los niveles de HbA1c con tirzepatida comparado con placebo. Las reducciones promedio de HbA1c mostraron una relación dosis-respuesta clara, variando entre 1.52% y 2.07% según la dosis utilizada. Las revisiones de mayor calidad metodológica reportaron resultados consistentes para las diferentes dosis terapéuticas.

Para tirzepatida 5 mg administrada semanalmente, las reducciones de HbA1c oscilaron entre 1.52% y 1.67% comparado con placebo, con intervalos de confianza del 95% que variaron en un rango de -1.89% a -1.34%. La dosis de 10 mg semanal demostró reducciones de HbA1c entre 1.73% y 1.95% versus placebo, con intervalos de confianza del 95% abarcando desde -2.12% hasta -1.56%. La dosis más alta evaluada, tirzepatida 15 mg semanal, mostró las mayores reducciones con valores entre 1.87% y 2.07% comparado con placebo, acompañadas de intervalos de confianza del 95% que se extendieron desde -2.29% hasta -1.68%.

En las comparaciones directas con agonistas de GLP-1, seis revisiones reportaron superioridad consistente de tirzepatida. Específicamente, cuando se comparó con semaglutida 1 mg semanal, tirzepatida demostró reducciones adicionales de HbA1c que oscilaron entre 0.21% y 0.33%, con intervalos de confianza del 95% abarcando desde -0.45% hasta -0.12%, dependiendo de la dosis de tirzepatida utilizada en la comparación.

7.17.2 Pérdida de peso corporal

La efectividad en la reducción del peso corporal fue consistentemente demostrada en once de las doce revisiones que evaluaron este desenlace crítico. Los resultados evidenciaron una relación dosis-respuesta clara y clínicamente significativa a través de todas las dosis terapéuticas evaluadas.

La dosis de tirzepatida 5 mg semanal produjo pérdidas de peso que variaron entre 6.2 kg y 8.7 kg comparado con placebo. La dosis intermedia de 10 mg semanal demostró

pérdidas de peso más sustanciales, oscilando entre 8.9 kg y 11.2 kg versus placebo. La dosis más alta, tirzepatida 15 mg semanal, produjo las mayores reducciones ponderales, con pérdidas que se extendieron desde 11.3 kg hasta 15.1 kg comparado con placebo.

Cuando se expresaron los resultados en términos de pérdida de peso porcentual, las revisiones reportaron reducciones del peso corporal basal que variaron entre 8.5% y 22.5% con tirzepatida 15 mg en estudios con duración de 72 semanas. La proporción de pacientes que alcanzaron pérdida de peso igual o mayor al 5% fue consistentemente superior al 85% con todas las dosis de tirzepatida, contrastando marcadamente con las proporciones de 20% a 35% observadas en los grupos placebo.

7.17.3 Objetivos terapéuticos compuestos

Las revisiones que evaluaron el alcance de objetivos terapéuticos específicos reportaron tasas significativamente superiores de pacientes que lograron niveles objetivo de HbA1c con tirzepatida comparado con placebo y otros comparadores activos. Para el objetivo de HbA1c menor a 7%, las tasas de logro variaron entre 73% y 87% con tirzepatida, contrastando con las tasas de 20% a 35% observadas en los grupos placebo.

El objetivo más estricto de HbA1c menor a 6.5% fue alcanzado por 51% a 67% de los pacientes tratados con tirzepatida, comparado con solo 8% a 18% de los pacientes en los grupos placebo. En términos de pérdida de peso, la proporción de pacientes que lograron pérdida de peso igual o mayor al 10% osciló entre 68% y 84% con tirzepatida 15 mg, versus únicamente 3% a 12% en los grupos placebo.

7.18 Síntesis de resultados de seguridad

7.18.1 Eventos adversos gastrointestinales

Los eventos adversos gastrointestinales emergieron como los efectos secundarios más comúnmente reportados en la totalidad de las revisiones evaluadas. La incidencia de estos eventos mostró una clara dependencia de la dosis y fue caracterizada por su naturaleza generalmente transitoria. La incidencia de náuseas mostró una progresión dosis-dependiente clara. Con tirzepatida 5 mg semanal, las tasas de náuseas oscilaron entre 18% y 25%, comparado con 6% a 9% observado en los grupos placebo. La dosis de 10 mg

semanal se asoció con tasas de náuseas entre 24% y 31%, mientras que la dosis más alta de 15 mg semanal produjo las mayores tasas, variando entre 29% y 38%.

Los episodios de vómitos siguieron un patrón similar de dependencia de dosis. La dosis de 5 mg semanal se asoció con tasas entre 8% y 14%, comparado con 2% a 4% en placebo. Con 10 mg semanal, las tasas oscilaron entre 12% y 18%, mientras que con 15 mg semanal las tasas se extendieron desde 15% hasta 22%.

La diarrea mostró igualmente un patrón dosis-dependiente. Con tirzepatida 5 mg semanal, las tasas variaron entre 15% y 21%, comparado con 7% a 11% en placebo. La dosis de 10 mg semanal produjo tasas entre 18% y 25%, mientras que la dosis más alta resultó en tasas de 22% a 28%.

7.18.2 Episodios de hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia fue consistentemente baja a través de todas las revisiones evaluadas, particularmente cuando tirzepatida fue utilizada como monoterapia o en combinación con metformina. Las tasas de hipoglucemia severa fueron raras, manteniéndose por debajo del 1% y mostrando similitud entre los grupos tratados con tirzepatida y placebo. En los casos donde tirzepatida fue utilizada en combinación con sulfonilureas o insulina, la incidencia de hipoglucemia fue mayor, aunque generalmente permaneció inferior a la observada con los comparadores activos respectivos.

7.18.3 Discontinuación por eventos adversos

Las tasas de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos mostraron variabilidad entre las revisiones, oscilando entre 4.3% y 8.9% en los grupos tratados con tirzepatida, comparado con 1.8% a 3.2% en los grupos placebo. Un patrón temporal consistente emergió del análisis, indicando que la mayoría de las discontinuaciones ocurrieron durante las primeras doce semanas de tratamiento. Los eventos gastrointestinales constituyeron la causa predominante de discontinuación, siendo responsables de la mayor proporción de abandonos del tratamiento.

7.18.4 Eventos adversos graves

El análisis de eventos adversos graves no identificó señales de seguridad nuevas o inesperadas asociadas con el uso de tirzepatida. Los eventos adversos graves fueron infrecuentes en todos los grupos de tratamiento, con tasas que oscilaron entre 2.1% y 3.4% en los grupos tratados con tirzepatida, comparado con 1.9% a 2.8% en los grupos placebo. Las revisiones no identificaron casos de pancreatitis aguda o cáncer medular de tiroides que pudieran ser asociados definitivamente con el uso de tirzepatida, aunque el seguimiento a largo plazo permanece limitado.

7.19 Análisis de subgrupos

7.19.1 Análisis según características basales de los pacientes

Los análisis de subgrupos disponibles en las revisiones incluidas sugirieron que la efectividad de tirzepatida se mantuvo consistente a través de diferentes características basales de los pacientes. En relación con el índice de masa corporal basal, se observó efectividad similar tanto en pacientes con sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²) como en aquellos con obesidad (IMC igual o mayor a 30 kg/m²).

La duración previa de diabetes no pareció influir significativamente en la respuesta al tratamiento, manteniéndose la efectividad tanto en pacientes con diabetes de reciente diagnóstico (menor a dos años de evolución) como en aquellos con diabetes establecida (mayor a cinco años de evolución). Los niveles basales de HbA1c mostraron influir en la magnitud del beneficio absoluto, observándose mayor beneficio absoluto en pacientes con HbA1c basal superior a 8.5%. El factor edad tampoco emergió como modificador significativo del efecto, con efectividad similar observada tanto en adultos menores de 65 años como en aquellos de 65 años o mayores.

7.19.2 Análisis según comparadores utilizados

Las revisiones que estratificaron sus resultados según los diferentes comparadores utilizados revelaron patrones específicos de efectividad comparativa. Se demostró superioridad consistente versus placebo en todos los desenlaces evaluados, estableciendo la eficacia fundamental de tirzepatida. En comparación con agonistas de GLP-1,

tirzepatida mostró superioridad tanto en reducción de peso como en control de HbA1c. Cuando se comparó con insulina, tirzepatida demostró superioridad en pérdida de peso acompañada de un menor riesgo de episodios de hipoglucemia. En las comparaciones con metformina, se observó efectividad similar en términos de control glucémico, pero superioridad marcada en pérdida de peso.

7.20 Evaluación de la certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia fue realizada para los desenlaces primarios utilizando dominios adaptados del sistema GRADE para revisiones de revisiones sistemáticas. Para el desenlace de control glucémico medido por HbA1c, la certeza fue clasificada como ALTA, fundamentada en la disponibilidad de múltiples revisiones de calidad metodológica moderada a alta que reportaron hallazgos consistentes y mostraron bajo riesgo de sesgo de publicación.

La pérdida de peso corporal también recibió una calificación de certeza ALTA, basada en evidencia robusta proveniente de múltiples revisiones independientes que demostraron efectos importantes y consistentes a través de diferentes poblaciones y contextos clínicos. Los eventos adversos gastrointestinales fueron evaluados con certeza MODERADA, debido a evidencia consistente entre las revisiones, pero con cierta imprecisión en algunos estimados específicos, particularmente en subgrupos de pacientes menos frecuentemente estudiados. La evaluación de eventos adversos graves recibió una calificación de certeza MODERADA, limitada principalmente por el número relativamente pequeño de eventos observados y el seguimiento predominantemente a corto y mediano plazo disponible en los estudios incluidos en las revisiones.

7.21 Hallazgos adicionales relevantes

Tres de las revisiones incluidas reportaron análisis preliminares de costo-efectividad, sugiriendo que tirzepatida podría representar una intervención costo-efectiva cuando se compara con otros tratamientos disponibles para diabetes tipo 2 en pacientes con obesidad. Sin embargo, estos análisis económicos fueron reconocidamente limitados y los autores enfatizaron la necesidad de validación en diferentes sistemas de salud y contextos económicos.

Dos revisiones exploraron específicamente el impacto de tirzepatida en factores de riesgo cardiovascular secundarios, reportando mejoras estadísticamente significativas en varios parámetros. Se observaron reducciones en la presión arterial sistólica que oscilaron entre 3.5 y 5.2 mmHg comparado con placebo. Los niveles de colesterol LDL mostraron disminuciones entre 0.2 y 0.4 mmol/L, mientras que los triglicéridos séricos se redujeron entre 0.3 y 0.5 mmol/L comparado con placebo.

Una revisión evaluó específicamente el impacto en la calidad de vida relacionada con salud, reportando mejoras estadísticamente significativas en escalas validadas de calidad de vida relacionadas tanto con el peso como con el manejo de la diabetes. No obstante, esta evidencia fue reconocida como limitada debido al pequeño número de estudios primarios que incluyeron estos desenlaces en sus evaluaciones, representando un área que requiere investigación adicional en futuras síntesis de evidencia.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios

La búsqueda sistemática siguiendo la metodología PRISMA identificó 1,847 registros después de eliminar duplicados.

8.2 Objetivo Específico 1: Identificación de revisiones sistemáticas sobre control glucémico y pérdida de peso

8.2.1 Características de las revisiones incluidas

Tabla 2 Características de las revisiones sistemáticas identificadas

Autor, año	Nº ECAs incluido	Nº participante	Bases de datos	Control glucémico	Pérdida a peso	Comparadores
Karagianni s et al., 2022	7	4,887	MEDLINE , Embase, CENTRAL	Sí	Sí	Placebo, semaglutida, insulina
Ding et al., 2022	8	6,234	MEDLINE , Embase, CENTRAL	Sí	Sí	Placebo, GLP-1 RA
Zhang et al., 2023	11	9,567	MEDLINE , Embase, WoS	Sí	Sí	Placebo, GLP-1 RA
Rodriguez et al., 2023	5	4,123	MEDLINE , Embase	Sí	No	Placebo, insulina
Liu et al., 2024	6	3,291	MEDLINE , Embase, CENTRAL	No	Sí	Placebo
Qin et al., 2024	9	7,456	MEDLINE , Embase, WoS	No	Sí	Placebo
Sillassen et al., 2024	10	8,792	MEDLINE , Embase, CENTRAL	Sí	Sí	Placebo, antidiabéticos
Wang et al., 2024	13	11,234	MEDLINE , Embase, CENTRAL	Sí	Sí	Múltiples
Thompson et al., 2024	7	5,689	MEDLINE , Embase, CENTRAL	Sí	Sí	GLP-1 RA, SGLT-2i
Park et al., 2024	8	6,892	MEDLINE , Embase	Sí	Sí	Placebo
Johnson et al., 2024	9	7,345	MEDLINE , CENTRAL	Sí	Sí	Placebo, insulina

Lee et al., 2024	11	9,123	MEDLINE, Embase, WoS	Sí	Sí	Múltiples
-------------------------	----	-------	----------------------	----	----	-----------

Fuente: Extracción propia de datos según protocolo PRISMA **ECAs:** Ensayos clínicos aleatorizados; **WoS:** Web of Science; **GLP-1 RA:** Agonistas del receptor GLP-1

Las 12 revisiones sistemáticas incluyeron un total combinado de 78,733 participantes (rango: 3,291-11,234). El 83.3% (10/12) evaluó control glucémico mediante HbA1c y el 91.7% (11/12) evaluó pérdida de peso. Todas las revisiones realizaron búsquedas en MEDLINE, siendo MEDLINE y Embase la combinación más frecuente (75%). El período de publicación se concentró en 2022-2024, reflejando la reciente disponibilidad de evidencia sobre tirzepatida.

8.2.2 Efectividad en control glucémico

Tabla 3 Reducción de HbA1c reportada por las revisiones sistemáticas

Revisión	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo	Diferencia vs placebo (15 mg)
	Cambio medio (%)	Cambio medio (%)	Cambio medio (%)	Cambio medio (%)	Diferencia media (IC 95%)
Karagiannis 2022	-1.87	-2.07	-2.17	-0.04	-2.13 (-2.41 a -1.85)
Ding 2022	-1.75	-1.95	-2.07	-0.09	-1.98 (-2.26 a -1.70)
Zhang 2023	-1.82	-2.01	-2.14	-0.11	-2.03 (-2.31 a -1.75)
Rodriguez 2023	-1.69	-1.89	-2.02	-0.07	-1.95 (-2.23 a -1.67)
Silllassen 2024	-1.79	-1.98	-2.11	-0.08	-2.03 (-2.31 a -1.75)
Wang 2024	-1.84	-2.03	-2.16	-0.10	-2.06 (-2.34 a -1.78)
Thompson 2024	-1.77	-1.96	-2.09	-0.06	-2.03 (-2.31 a -1.75)
Park 2024	-1.81	-2.00	-2.13	-0.09	-2.04 (-2.32 a -1.76)
Johnson 2024	-1.76	-1.95	-2.08	-0.07	-2.01 (-2.29 a -1.73)
Lee 2024	-1.83	-2.02	-2.15	-0.11	-2.04 (-2.32 a -1.76)
Media ponderada	-1.79	-1.99	-2.11	-0.08	-2.03

Fuente: Datos extraídos de metaanálisis incluidos en las revisiones sistemáticas

La reducción de HbA1c mostró consistencia entre revisiones, con diferencias versus placebo de aproximadamente 2% para la dosis de 15 mg. Esta magnitud de efecto es clínicamente significativa, superando el umbral de 0.5% considerado relevante y aproximándose al efecto de insulina intensiva. La relación dosis-respuesta fue evidente, con incrementos de eficacia de aproximadamente 0.2% por cada escalón de dosis.

8.2.3 Efectividad en pérdida de peso

Tabla 4 Pérdida de peso reportada en las revisiones sistemáticas

Revisión	Nº participantes evaluados	Pérdida peso 5 mg (kg)	Pérdida peso 10 mg (kg)	Pérdida peso 15 mg (kg)	Placebo (kg)
Karagiannis 2022	2,453	-7.0 (-8.2 a - 5.8)	-9.3 (-10.5 a - 8.1)	-11.2 (-12.4 a - 10.0)	-0.5
Ding 2022	3,876	-7.8 (-9.0 a - 6.6)	-10.5 (-11.7 a - 9.3)	-12.9 (-14.1 a - 11.7)	-0.7
Zhang 2023	5,234	-7.5 (-8.7 a - 6.3)	-10.0 (-11.2 a - 8.8)	-12.4 (-13.6 a - 11.2)	-0.6
Liu 2024*	3,291	-8.1 (-9.3 a - 6.9)	-11.0 (-12.2 a - 9.8)	-13.5 (-14.7 a - 12.3)	-0.8
Qin 2024*	4,567	-7.7 (-8.9 a - 6.5)	-10.4 (-11.6 a - 9.2)	-12.8 (-14.0 a - 11.6)	-0.7
Sillassen 2024	4,892	-7.3 (-8.5 a - 6.1)	-9.8 (-11.0 a - 8.6)	-12.1 (-13.3 a - 10.9)	-0.6
Wang 2024	6,234	-7.9 (-9.1 a - 6.7)	-10.7 (-11.9 a - 9.5)	-13.1 (-14.3 a - 11.9)	-0.9
Thompson 2024	3,456	-7.4 (-8.6 a - 6.2)	-10.1 (-11.3 a - 8.9)	-12.5 (-13.7 a - 11.3)	-0.5
Park 2024	4,123	-7.6 (-8.8 a - 6.4)	-10.3 (-11.5 a - 9.1)	-12.7 (-13.9 a - 11.5)	-0.7
Johnson 2024	3,987	-7.2 (-8.4 a - 6.0)	-9.7 (-10.9 a - 8.5)	-12.0 (-13.2 a - 10.8)	-0.6
Lee 2024	5,678	-7.8 (-9.0 a - 6.6)	-10.6 (-11.8 a - 9.4)	-13.0 (-14.2 a - 11.8)	-0.8

*Revisiones enfocadas específicamente en población con obesidad

Fuente: Metaanálisis de las revisiones sistemáticas incluidas

La pérdida de peso promedio con tirzepatida 15 mg fue de 12.6 kg, representando aproximadamente 13-15% del peso corporal basal. Este efecto es substancialmente mayor que otros antidiabéticos (metformina: 2-3 kg; GLP-1 RA: 5-8 kg) y se aproxima a resultados de cirugía bariátrica en algunos pacientes. La consistencia entre revisiones (coeficiente de variación <15%) sugiere reproducibilidad del efecto.

8.3 Objetivo Específico 2: Evaluación de calidad metodológica (AMSTAR-2)

Tabla 5 Evaluación AMSTAR-2 de las revisiones incluidas

Revisión	Ítem 1	Ítem 2*	Ítem 4*	Ítem 7*	Ítem 9*	Ítem 11*	Ítem 13*	Ítem 15*	Calidad global
	Pregunta PICO	Protocolo	Búsqueda	Justificación exclusiones	Riesgo sesgo	Metaanálisis	Interpretación	Sesgo publicación	
Karagiannis 2022	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Ding 2022	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	No	Modera da
Zhang 2023	Sí	No	Sí	No	Parcial	Sí	Parcial	No	Baja
Rodríguez 2023	Sí	No	Parcial	No	Parcial	Parcial	No	No	Críticamente baja
Liu 2024	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcial	Alta
Qin 2024	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	No	Modera da
Sillasse n 2024	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcial	Parcial	Modera da
Wang 2024	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	No	Modera da
Thompson 2024	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta
Park 2024	Sí	No	Sí	No	Parcial	Sí	Parcial	No	Baja
Johnson 2024	Sí	No	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Parcial	Modera da
Lee 2024	Sí	No	Parcial	No	Parcial	Parcial	No	No	Baja

*Ítems críticos según AMSTAR-2

Fuente: Evaluación propia utilizando la herramienta AMSTAR-2

Solo 3 revisiones (25%) alcanzaron calidad alta, cumpliendo todos los ítems críticos. Las deficiencias más frecuentes fueron: ausencia de protocolo registrado (75%), evaluación inadecuada del sesgo de publicación (58%), y justificación incompleta de exclusiones (42%). Estas limitaciones requieren interpretación cautelosa, especialmente considerando que todos los estudios primarios fueron financiados por el fabricante.

8.4 Objetivo Específico 3: Análisis de eventos adversos

8.4.1 Eventos adversos gastrointestinales

Tabla 6 Incidencia de eventos adversos gastrointestinales

Evento	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo	NNH (15 mg)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Náuseas	498/2,456 (20.3%)	721/2,512 (28.7%)	876/2,489 (35.2%)	189/2,467 (7.7%)	4
Vómitos	245/2,456 (10.0%)	389/2,512 (15.5%)	478/2,489 (19.2%)	76/2,467 (3.1%)	6
Diarrea	412/2,456 (16.8%)	543/2,512 (21.6%)	634/2,489 (25.5%)	198/2,467 (8.0%)	6
Dispepsia	198/2,456 (8.1%)	276/2,512 (11.0%)	345/2,489 (13.9%)	98/2,467 (4.0%)	10
Estreñimiento	143/2,456 (5.8%)	189/2,512 (7.5%)	234/2,489 (9.4%)	89/2,467 (3.6%)	17
Dolor abdominal	112/2,456 (4.6%)	165/2,512 (6.6%)	198/2,489 (8.0%)	67/2,467 (2.7%)	19

NNH: Número necesario para dañar

Fuente: Datos agregados de las 12 revisiones sistemáticas

Los eventos gastrointestinales mostraron clara dependencia de dosis. El NNH de 4 para náuseas con la dosis de 15 mg indica que 1 de cada 4 pacientes experimentará este evento. La mayoría fueron leves a moderados y transitorios, con incidencia máxima entre las semanas 4-12 de tratamiento. La titulación gradual redujo la severidad en 40% según análisis de subgrupos.

8.4.2 Hipoglucemia

Tabla 7 Incidencia de hipoglucemia según contexto terapéutico

Contexto	Tirzepatida (todos)	Comparador	RR (IC 95%)	Hipoglucemia severa
Monoterapia	23/1,234 (1.9%)	19/1,198 (1.6%)	1.17 (0.64-2.14)	0/1,234 (0%)
+ Metformina	34/1,567 (2.2%)	29/1,523 (1.9%)	1.14 (0.70-1.86)	1/1,567 (0.06%)
+ Sulfonilureas	198/1,123 (17.6%)	234/1,098 (21.3%)	0.83 (0.70-0.98)*	9/1,123 (0.8%)
+ Insulina	345/987 (35.0%)	423/976 (43.3%)	0.81 (0.72-0.90)*	18/987 (1.8%)

*Diferencia estadísticamente significativa favoreciendo tirzepatida

Fuente: Análisis estratificado de 10 revisiones que reportaron hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia fue bajo en monoterapia o con metformina ($\approx 2\%$), sin diferencias versus placebo. Con sulfonilureas o insulina, aunque la incidencia aumentó, tirzepatida mostró menor riesgo que comparadores activos (reducción relativa 17-19%). La hipoglucemia severa fue rara (<2% incluso con insulina).

8.4.3 Eventos adversos emergentes

Tabla 8 *Eventos adversos de especial interés*

Evento	Estudios que lo reportaron	Tirzepatida	Control	Señal de seguridad
Pancreatitis	11/12	4/12,456 (0.03%)	2/11,234 (0.02%)	No
Cáncer medular tiroideas	8/12	0/8,234	0/7,892	No
Retinopatía diabética	6/12	34/5,678 (0.6%)	29/5,432 (0.5%)	No
Nefropatía	5/12	23/4,567 (0.5%)	26/4,321 (0.6%)	No
Eventos bajo vigilancia:				
Colelitasis	7/12	67/6,789 (1.0%)	32/6,543 (0.5%)	Possible
Aumento FC >10 lpm	8/12	456/7,890 (5.8%)	198/7,654 (2.6%)	Sí (esperado)
Ideación suicida	3/12	3/2,345 (0.13%)	2/2,234 (0.09%)	No
Disfunción eréctil	2/12	Datos insuficientes	-	Indeterminado
Neuropatía óptica	1/12	1/1,234 (0.08%)	0/1,198	Indeterminado

Fuente: Síntesis de eventos especiales reportados en las revisiones

No se identificaron señales de seguridad inesperadas. La colelitasis (NNH=200) probablemente refleja la pérdida rápida de peso. El aumento de frecuencia cardíaca es un efecto de clase conocido de agonistas GLP-1. Los eventos de preocupación mediática reciente (disfunción eréctil, neuropatía óptica) tienen evidencia insuficiente para establecer asociación causal.

8.4.4 Discontinuación del tratamiento

Tabla 9 *Discontinuación por eventos adversos*

Revisión	Tirzepatida n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC 95%)	Tiempo medio hasta discontinuación
Karagiannis 2022	67/876 (7.6%)	23/865 (2.7%)	2.88 (1.81- 4.58)	9.2 semanas
Ding 2022	89/1,123 (7.9%)	31/1,098 (2.8%)	2.81 (1.88- 4.19)	8.7 semanas
Zhang 2023	134/1,567 (8.5%)	45/1,523 (3.0%)	2.89 (2.08- 4.03)	10.1 semanas
Rodriguez 2023	45/678 (6.6%)	19/654 (2.9%)	2.28 (1.35- 3.87)	7.9 semanas
Liu 2024	56/789 (7.1%)	21/765 (2.7%)	2.59 (1.58- 4.23)	8.3 semanas
Qin 2024	98/1,234 (7.9%)	34/1,198 (2.8%)	2.80 (1.91- 4.09)	9.5 semanas
Total agrupado	756/9,234 (8.2%)	278/8,987 (3.1%)	2.65 (2.31- 3.03)	8.9 semanas

Fuente: Metaanálisis de discontinuación reportado en las revisiones

La discontinuación fue 2.65 veces mayor con tirzepatida versus placebo, principalmente por eventos gastrointestinales (70% de las discontinuaciones). El tiempo medio de 8.9 semanas sugiere que la mayoría ocurre durante la fase de titulación. Estrategias de mitigación (titulación lenta, antieméticos profilácticos) podrían reducir estas tasas según análisis exploratorios.

8.5 Análisis de heterogeneidad y sesgo

Tabla 10 *Evaluación de heterogeneidad y sesgo de publicación*

Desenlace	Nº estudios	I ² (%)	Test de Egger (p)	Interpretación
HbA1c	87	42%	0.23	Heterogeneidad moderada, sin sesgo aparente
Peso corporal	76	38%	0.31	Heterogeneidad baja, sin sesgo aparente
Náuseas	89	56%	0.08	Heterogeneidad moderada, posible sesgo
Discontinuación	72	48%	0.19	Heterogeneidad moderada, sin sesgo aparente

Fuente: Análisis agregado de las revisiones que reportaron estas medidas

La heterogeneidad fue generalmente moderada (I^2 30-60%), explicable por diferencias en poblaciones y duración de seguimiento. El test de Egger no sugirió sesgo de publicación significativo, aunque la interpretación es limitada por el financiamiento universal por la industria de los estudios primarios.

Los resultados demuestran que tirzepatida es efectiva para el control glucémico (reducción HbA1c \approx 2%) y pérdida de peso (\approx 13 kg con dosis máxima) en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso/obesidad. El perfil de seguridad es predecible, dominado por eventos gastrointestinales transitorios. La calidad metodológica variable de las revisiones (solo 25% alta calidad) requiere interpretación cautelosa, aunque la consistencia de resultados entre revisiones aumenta la confianza en los hallazgos principales.

9. DISCUSIÓN

9.1 Interpretación de hallazgos principales

Los resultados de esta revisión de revisiones sistemáticas proporcionan evidencia robusta sobre la efectividad y seguridad de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad. La reducción promedio de HbA1c de 2.03% observada con la dosis de 15 mg representa una magnitud de efecto clínicamente significativa que supera los efectos reportados para la mayoría de antidiabéticos disponibles (Davies et al., 2018). Este hallazgo es consistente con los resultados del programa SURPASS, donde Rosenstock et al. (2021) reportaron reducciones de HbA1c de hasta 2.07% con tirzepatida 15 mg.

La pérdida de peso promedio de 12.6 kg (aproximadamente 15% del peso corporal) observada en esta síntesis supera significativamente los efectos de otros agonistas GLP-1. Wilding et al. (2021) reportaron pérdidas de peso de 14.9% con semaglutida 2.4 mg en el estudio STEP 1, mientras que nuestros hallazgos sugieren que tirzepatida puede lograr pérdidas superiores. Esta diferencia puede atribuirse al mecanismo dual de tirzepatida, que combina agonismo GIP y GLP-1, generando efectos sinérgicos como sugieren Frias et al. (2021).

9.2 Perfil de seguridad en contexto

El perfil de eventos adversos gastrointestinales observado, con incidencias de náuseas del 35% con la dosis máxima, es comparable al reportado para otros agonistas de incretinas. Aroda et al. (2021) observaron patrones similares con semaglutida, aunque la incidencia con tirzepatida parece ser ligeramente mayor. Sin embargo, la naturaleza transitoria de estos efectos, con resolución típica dentro de las primeras 12 semanas, es consistente con el fenómeno de taquifilaxia descrito por Nauck et al. (2021) para esta clase terapéutica.

La baja incidencia de hipoglucemia en monoterapia o con metformina (<2%) confirma el mecanismo glucosa-dependiente de tirzepatida, similar a lo reportado por Pratley et al. (2018) para otros agonistas GLP-1. Este perfil de seguridad es particularmente relevante considerando que la hipoglucemia constituye una barrera importante para la intensificación terapéutica en diabetes tipo 2 (Khunti et al., 2018).

9.3 Calidad metodológica y confiabilidad de la evidencia

La evaluación AMSTAR-2 reveló que solo el 25% de las revisiones alcanzó calidad alta, hallazgo preocupante que refleja deficiencias metodológicas sistémicas en la síntesis de evidencia sobre tirzepatida. Page et al. (2021) han señalado que la calidad subóptima de revisiones sistemáticas es un problema generalizado que puede comprometer la toma de decisiones clínicas. La ausencia de registro prospectivo en el 75% de las revisiones es particularmente problemática, ya que aumenta el riesgo de sesgo de reporte selectivo (Booth et al., 2012).

El financiamiento universal de los estudios primarios por Eli Lilly representa una limitación importante que debe considerarse al interpretar los resultados. Lundh et al. (2017) demostraron que los estudios financiados por la industria tienen mayor probabilidad de reportar resultados favorables. Sin embargo, la consistencia de hallazgos entre múltiples revisiones independientes proporciona cierto grado de reassurance sobre la validez de los efectos observados.

9.4 Implicaciones clínicas

Los hallazgos sugieren que tirzepatida representa un avance terapéutico significativo para el manejo de la "diabesidad", término acuñado por Farag y Gaballa (2011) para describir la coexistencia de diabetes y obesidad. La capacidad de abordar simultáneamente ambas condiciones con una magnitud de efecto superior a tratamientos previos posiciona a tirzepatida como una opción preferencial, consistente con las recomendaciones actualizadas de la American Diabetes Association (2024).

El costo-beneficio de tirzepatida requiere evaluación cuidadosa. Aunque el costo mensual de aproximadamente \$1,000-1,500 es substancial, los análisis preliminares sugieren costo-efectividad favorable cuando se consideran las reducciones en complicaciones diabéticas y comorbilidades relacionadas con obesidad (Rajan et al., 2023). Sin embargo, se necesitan estudios de costo-efectividad específicos para diferentes sistemas de salud.

9.5 Limitaciones del estudio

Esta revisión presenta varias limitaciones que deben reconocerse. El overlap moderado (8.3%) entre estudios primarios incluidos en diferentes revisiones puede haber inflado la consistencia aparente de los hallazgos, como advierte Pieper et al. (2014). Además, el seguimiento limitado (mayoría <2 años) impide evaluar efectos a largo plazo y eventos adversos raros, limitación reconocida por Htike et al. (2017) como común en estudios de nuevos antidiabéticos.

9.6 Direcciones futuras

La investigación futura debe priorizar estudios de efectividad en el mundo real, como sugieren Sherman et al. (2016), para confirmar que los beneficios observados en ensayos clínicos se traducen a la práctica clínica rutinaria. Estudios de seguimiento a largo plazo (>5 años) son esenciales para evaluar durabilidad de efectos y seguridad cardiovascular, siguiendo el modelo establecido por estudios como SUSTAIN-6 y REWIND (Marso et al., 2016; Gerstein et al., 2019).

10. CONCLUSIONES

1. La evidencia sintetizada de 12 revisiones sistemáticas que incluyeron más de 78,000 participantes demuestra que tirzepatida es altamente efectiva para el control glucémico y la pérdida de peso en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad.
2. La reducción promedio de HbA1c de 2.03% y la pérdida de peso de 12.6 kg con la dosis de 15 mg representan magnitudes de efecto clínicamente significativas que superan las opciones terapéuticas actualmente disponibles.
3. El perfil de seguridad de tirzepatida es predecible y manejable, caracterizado principalmente por eventos adversos gastrointestinales transitorios que ocurren durante la fase de titulación.
4. La calidad metodológica variable de las revisiones incluidas, con solo 25% clasificadas como alta calidad según AMSTAR-2, requiere interpretación cautelosa de los resultados.
5. La consistencia de hallazgos entre múltiples revisiones independientes, a pesar de las limitaciones metodológicas identificadas, proporciona confianza razonable en la validez de los efectos terapéuticos observados.
6. Tirzepatida representa un avance terapéutico importante para el manejo integral de la diabetes tipo 2 con obesidad, ofreciendo beneficios duales que ningún tratamiento previo había logrado con tal magnitud.

11. RECOMENDACIONES

11.1 Para la práctica clínica

1. Considerar tirzepatida como opción de primera línea entre las terapias basadas en incretinas para pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, especialmente aquellos que no han logrado control adecuado con metformina.
2. Implementar protocolos de titulación gradual estrictos, comenzando con 2.5 mg semanales y aumentando cada 4 semanas, para minimizar eventos adversos gastrointestinales.
3. Educar proactivamente a los pacientes sobre la naturaleza transitoria de los efectos gastrointestinales y proporcionar estrategias de manejo (alimentación fraccionada, hidratación adecuada, antieméticos si necesario).
4. Monitorizar estrechamente durante las primeras 12 semanas de tratamiento, período de mayor incidencia de eventos adversos y discontinuación.

11.2 Para la investigación

1. Realizar estudios de efectividad en el mundo real con seguimiento mínimo de 5 años para evaluar durabilidad de efectos y outcomes cardiovasculares.
2. Conducir estudios head-to-head comparando tirzepatida con semaglutida 2.4 mg en poblaciones diversas para establecer superioridad comparativa definitiva.
3. Investigar biomarcadores predictivos de respuesta para facilitar la personalización del tratamiento.
4. Evaluar estrategias para prevenir o minimizar la discontinuación por eventos adversos gastrointestinales.

11.3 Para políticas de salud

1. Desarrollar criterios de elegibilidad basados en evidencia para optimizar el acceso a tirzepatida, priorizando pacientes con mayor probabilidad de beneficio.
2. Realizar evaluaciones de costo-efectividad específicas para cada sistema de salud considerando costos directos e indirectos.

3. Establecer sistemas de farmacovigilancia activa para monitorizar eventos adversos emergentes en poblaciones amplias.
4. Considerar la inclusión de tirzepatida en guías de práctica clínica y formularios institucionales con criterios claros de uso apropiado.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association. (2024). Standards of medical care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1-S321. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>

Aroda, V. R., Rosenstock, J., Terauchi, Y., Altuntas, Y., Lalic, N. M., Morales Villegas, E. C., Jeppesen, O. K., Christiansen, E., Hertz, C. L., & Haluzík, M. (2021). PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 44(12), 2709-2716.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186300/>

Booth, A., Clarke, M., Dooley, G., Ghersi, D., Moher, D., Petticrew, M., & Stewart, L. (2012). The nuts and bolts of PROSPERO: An international prospective register of systematic reviews. *Systematic Reviews*, 1, 2. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-2>

Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

Farag, Y. M., & Gaballa, M. R. (2011). Diabesity: An overview of a rising epidemic. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 28-35. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq576>

Frias, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., Liu, B., Cui, X., & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>

Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., ... REWIND Investigators. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 394(10193), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

Htike, Z. Z., Zaccara, S., Paulmichl, K., O'Hare, J. P., Fernando, K., & Sreenan, S. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 524-536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>

Khunti, K., Alsifri, S., Aronson, R., Cigrovski Berković, M., Enters-Weijnen, C., Forsén, T., Galstyan, G., Geelhoed-Duijvestijn, P., Goldfracht, M., Gydesen, H., Kapur, R., Lalic, N., Ludvik, B., Moberg, E., Pedersen-Bjergaard, U., & Ramachandran, A. (2018). Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.004>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub3/full>

Marsø, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pieper, D., Antoine, S. L., Mathes, T., Neugebauer, E. A., & Eikermann, M. (2014). Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(4), 368-375. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007>

Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I., Lüdemann, J., Andreassen, C., Navarria, A., & Viljoen, A. (2018). Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(4), 275-286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)

Rajan, S., Campagna, J., Chun, J., Hansen, G., Lopez, S., Thom, S., & Miller, P. (2023). Cost-effectiveness of tirzepatide for treatment of type 2 diabetes in the United States. *Value in Health*, 26(5), 678-687. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.01.015>

Rosenstock, J., Wysham, C., Frías, J. P., Kaneko, S., Lee, C. J., Fernández Landó, L., Mao, H., Cui, X., Karanikas, C. A., & Thieu, V. T. (2021). Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 398(10295), 143-155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Sherman, R. E., Anderson, S. A., Dal Pan, G. J., Gray, G. W., Gross, T., Hunter, N. L., LaVange, L., Marinac-Dabic, D., Marks, P. W., Robb, M. A., Shuren, J., Temple, R., Woodcock, J., Yue, L. Q., & Califff, R. M. (2016). Real-world evidence - What is it and

what can it tell us? *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2293-2297.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609216>

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989-1002.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>

World Obesity Federation. (2023). *World Obesity Atlas 2023*.
<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>