



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

Tirzepatida como tratamiento de la obesidad en pacientes con o sin Diabetes tipo 2.

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Willian Styben Freire Quísnancela

Tutor:

Dra. Rebeca Silvestre Ramos.


Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARACION DE AUTORÍA

Yo, Willian Styben Freire Quisnancela, con cédula de ciudadanía 0604153692, autor del trabajo de investigación titulado: **“Tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con o sin diabetes tipo 2”**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 18 de noviembre del 2024



Sr. Willian Styben Freire Quisnancela
C.I: 0604153692

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Dra. Rebeca Silvestre Ramos catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: "Tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con y sin Diabetes tipo 2.", bajo la auditoria de Willian Styben Freire Quisnancela, por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto puedo informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 18 días del mes de noviembre de 2024.




Dra. Rebeca Silvestre Ramos
CI: 1758627473

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL


Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación "Tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con y sin Diabetes tipo 2", presentado por Willian Styben Freire Quisnancela, con cédula de identidad número 0604153692, bajo la tutoría de Dra. Rebeca Silvestre Ramos; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 18 de noviembre de 2024.

Dr. Enrique Ortega Salvador
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. María Belén Espíndola Lara
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Héctor Ortega Castillo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Comisión de Investigación y Desarrollo
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD



Riobamba, 15 de noviembre del 2024
Oficio N°115-2024-1S-TURNITIN-CID-2024

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UNACH
Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Rebeca Silvestre**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0374-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2024, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	0374-D-FCS-26-03-2024	Tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con y sin diabetes tipo 2	Freire Quisnancela Willian Styben	5	X	

Atentamente



Firmado electrónicamente por:
FRANCISCO JAVIER
USTARIZ FAJARDO

PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa TURNITIN
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Con profunda gratitud, dedico este logro a Dios, la fuente infinita de sabiduría y guía, a mis padres, quienes me dieron amor incondicional y fueron mi mayor inspiración, les agradezco su constante apoyo. A mis maestros, quienes con paciencia y dedicación han moldeado mi mente y corazón, les expreso mi admiración. Cada uno de ustedes ha dejado una huella imborrable en mi vida y ha ayudado a hacer realidad este sueño. Este logro es un testimonio de todo lo que he recibido y un compromiso para seguir creciendo y aprendiendo.

Willian Styben Freire Quisnancela.

AGRADECIMIENTO

Quisiera reconocer y expresar mi más profundo agradecimiento a mis profesores, quienes generosamente han compartido su vasto conocimiento en el campo de la salud dentro de las aulas de esta prestigiosa institución que es la Universidad Nacional de Chimborazo. Su dedicación y compromiso fueron fundamentales para mi formación y para formarme como un futuro profesional en el campo de la Medicina. No puedo dejar de mencionar a mi mentor del proyecto, quien me guió y apoyó durante la realización del proyecto. Su guía ha sido invaluable, brindándome las herramientas necesarias para enfrentar los desafíos y crecer en esta etapa de mi educación. Espero poder aportar todo lo que he aprendido a mi carrera y contribuir al bienestar de los demás con dedicación y pasión.

Willian Styben Freire Quisnancela.

INDICE GENERAL

DECLARACION DE AUTORÍA	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	12
1.1 INTRODUCCIÓN.....	12
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.3 OBJETIVOS.....	15
1.3.1 General.....	15
1.3.2 Específicos.....	15
CAPÍTULO II.....	16
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Obesidad.....	16
2.1.1 Definición, prevalencia y clasificación.....	16
2.1.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	20
2.2 Tirzepatida.....	22
2.2.1 Definición y Mecanismo de acción.....	22
2.3 Farmacocinética de la Tirzepatida.....	23
2.3.1 Absorción:.....	23
2.3.2 Distribución:.....	23
2.3.3 Metabolismo:.....	24
2.3.4 Eliminación:.....	24
2.3.5 Impacto de la función hepática y renal:.....	24
2.4. Perfil de seguridad y efectos secundarios.....	24
2.4.1 Efectos adversos comunes: Náuseas, vómitos, otros reportados en ensayos clínicos.....	25
2.4.2 Consideraciones a largo plazo: Seguridad del uso crónico de la Tirzepatida. ...	25
2.5 Comparación con otros tratamientos.....	25
2.5.1 Comparación con análogos GLP-1 (Semaglutida, Liraglutida).....	25
2.5.2 Ventajas y limitaciones.....	27
CAPÍTULO III.....	28
3. METODOLOGÍA.....	28
3.1 Tipo y diseño de la investigación.....	28
3.2 Técnicas de recolección de datos.....	28
3.3 Población de estudio y tamaño de la muestra.....	28
3.4 Métodos de procesamiento y análisis de datos.....	29
3.5 Elementos éticos de la investigación.....	30
CAPÍTULO IV.....	31
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
4.1 Tirzepatide en pacientes obesos sin Diabetes Mellitus tipo 2.....	32

4.1.1 Resultados en pacientes sin diabetes: Principales estudios que evalúan la pérdida de peso.	32
4.2 Tirzepatide en pacientes obesos con Diabetes Mellitus tipo 2	33
4.2.1 Resultados en pacientes con diabetes tipo 2: Beneficios en el control de la glucosa y reducción de peso.	33
4.3 Comparación de perfil metabólico entre pacientes obesos con y sin DM2.....	33
4.4 Tirzepatida frente a otras opciones farmacológicas para tratamiento de DM2	35
CAPÍTULO V	37
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
5.1 CONCLUSIONES	37
5.2 RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la obesidad basado en el IMC.....	16
Tabla 2: Ejemplos selectos de factores de influencia y contribución a la obesidad	18
Tabla 3 Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo 2 según ADA 2024	20
Tabla 4 Perfil de seguridad y efectos secundarios de la Tirzepatida.....	24
Tabla 5 Acción de tirzepatida entre pacientes obesos con y sin Diabetes tipo 2	31
Tabla 6 Parámetros metabólicos entre pacientes obesos con DM2 y sin diabetes	34
Tabla 7 Comparación de la Tirzepatida con otras opciones farmacológicas	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Relación entre reducción de peso con Diabetes Mellitus tipo 2.	22
Figura 2 Flujograma de Identificación y selección de documentos	29

RESUMEN

La obesidad se ha convertido en uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel global, afectando a millones de personas y teniendo un profundo impacto en la salud y calidad de vida de los afectados. Su asociación con enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2, y su contribución a la disminución de la expectativa de vida refuerzan la necesidad de alternativas terapéuticas innovadoras. En este contexto, la tirzepatida emerge como una opción prometedora para el manejo de la obesidad, para evaluar la eficacia de la tirzepatida en personas con obesidad, tanto con diabetes tipo 2 como en pacientes no diabéticos, se realizó una revisión sistemática en bases de datos reconocidas como SciELO, PubMed y Scopus. Este estudio, con un diseño descriptivo, transversal y retrospectivo, con un enfoque cualitativo y documental, incluyó artículos y estudios publicados en los últimos cinco años, dando prioridad a los meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la eficacia de la tirzepatida en este contexto. Los resultados revelaron que la administración semanal de este fármaco evidencia una reducción significativa en el peso corporal de manera dosis-dependiente y ofreciendo beneficios adicionales en el control glucémico, mejorando los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2, sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Esta terapia, aprobada por la FDA, se presenta como una opción segura y eficaz, proporcionando un avance significativo en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y cumpliendo con los estándares de seguridad cardiovascular.

Palabras clave: Obesidad, Tirzepatida, Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Obesity has become one of the most significant public health challenges globally. Consequently, it has affected millions of people and profoundly impacted the health and quality of life of those affected. Its association with metabolic diseases, such as type 2 diabetes, and its contribution to the decrease in life expectancy reinforce the need for innovative therapeutic alternatives. Thus, tripeptide emerges as a promising option for the management of obesity. It was vital to evaluate the efficacy of Tirzepatide in people with obesity, both with type 2 diabetes and in non-diabetic patients, by a systematic review in recognized databases such as SciELO, PubMed, and Scopus. It is a descriptive, cross-sectional, and retrospective design with a qualitative and documentary approach. It included articles and studies published in the last five years, prioritizing meta-analyses and randomized clinical trials that analyzed the efficacy of Tirzepatide in this context. The results revealed that weekly administration of this drug shows a significant reduction in body weight in a dose-dependent manner and offers additional benefits in glycemic control, improving HbA1c levels in patients with type 2 diabetes without increasing the risk of major cardiovascular events. This therapy, approved by the FDA, is a safe and effective option since it significantly advances patients' quality of life and complies with cardiovascular safety standards.

Keywords: Obesity, Tirzepatide Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus



Firmado electrónicamente por:
JESSICA MARIA
GUARANGA LEMA

Reviewed by:

Mgs. Jessica María Guaranga Lema

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0606012607

CAPÍTULO I.

1.1 INTRODUCCIÓN

Analizando los problemas que forman parte de la salud pública global en la actualidad, podemos destacar a la obesidad que impacta por su alto grado de incremento, trae consigo serias consecuencias para la salud y la vida diaria. Este problema no solo eleva el riesgo de tener enfermedades metabólicas crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sino que también se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (1). Existe una conexión entre diabetes tipo 2 con obesidad, donde la insulinoresistencia que ocurre comúnmente en la obesidad ayuda y contribuye al desarrollo y avance de estas enfermedades (2).

Dentro de los organismos con interés clínico se encuentra la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien resalta la década de 1980, por la incidencia considerable del aumento en población con obesidad y sobrepeso. Hoy en día, casi un tercio de los habitantes a nivel global, sin importar la edad, sexo, ubicación, etnia o situación económica, sufre de este problema. (3). A nivel mundial, la proporción de pacientes adultos que mantienen su índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m² incrementó pasando de 28.8% en población masculina junto con 29.80% en población femenina en la década de 1980, a 36.90% y 38.0% en el año 2013. (4), en Ecuador, la investigación ENSANUT-ECU señala que, entre los adultos, el sobrepeso tiene una prevalencia de 39.50% en relación con la obesidad con 22.30% (5).

En años actuales se han explorado diversas estrategias farmacológicas para abordar la obesidad, con el propósito de ofrecer a los pacientes opciones terapéuticas eficaces y seguras. Entre estas alternativas, la tirzepatida ha emergido como un fármaco innovador, se comporta como agonista dual de receptor GLP-1 y del receptor GIP, lo que le permite modular el metabolismo energético regulando el apetito (6). Este mecanismo de acción sugiere un potencial significativo como diana terapéutica para la obesidad, especialmente enfocada a pacientes que padecen DM2, donde tirzepatida mejora el control glucémico y colabora en la pérdida de peso (7).

A pesar de sus prometedores resultados en ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de la tirzepatida aún están en evaluación, y es fundamental establecer su lugar dentro de las estrategias terapéuticas para la obesidad (7).

Este trabajo revisa la literatura, recopilando las contribuciones y resultados más recientes de publicaciones científicas y estudios clínicos que usan tirzepatida como tratamiento para la obesidad, orientado a pacientes con diabetes tipo 2 como individuos sin DM2. Se busca sintetizar y analizar la evidencia existente para determinar primero su eficacia sin olvidar el perfil de seguridad de tirzepatida para incluirla como una alternativa farmacológica para el control de los valores de glucosa a la vez que existe una reducción notable en su peso corporal y, así como identificar posibles efectos adversos asociados con su uso.

Este estudio no solo contribuirá a la retroalimentación acerca de las alternativas terapéuticas disponibles para el manejo y asistencia de la obesidad, sino que también proporcionará información crucial para que los profesionales del área de salud puedan ampliar su catálogo de opciones farmacológicas orientadas a mejores y más eficaces tratamientos junto con el desarrollo de investigaciones innovadoras en esta área, para el avance de la medicina como ciencia.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad representa un desafío urgente y creciente en la salud pública, afectando grandes poblaciones alrededor del mundo. Este estado patológico no solo influye el nivel de vida del paciente, sino que también está asociado de manera estrecha con el desarrollo prematuro de enfermedades metabólicas como la DM2 (8), convirtiéndolo en paciente propenso a descompensaciones metabólicas que ponen en riesgo la integridad del paciente. Entre ambas enfermedades existe una prevalencia creciente que a pesar de varios esfuerzos por el personal de salud sigue en aumento, sus efectos acumulativos generan un gran desafío para los diferentes sistemas de salud.

Existe una relación compleja entre DM2 y la obesidad porque ambas condiciones están vinculadas por similares factores de riesgo y tienden a reforzarse mutuamente, creando un ciclo constante y repetitivo sobre la insulinoresistencia del paciente contribuyendo al desarrollo de DM2 (9), actualmente, los tratamientos farmacológicos para combatir la obesidad en personas con o sin diabetes han presentado limitaciones en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo, motivo por el cual se plantean nuevas alternativas clínicas innovadoras como el uso farmacológico de tirzepatida, misma que actúa de manera dual sobre los receptores GLP-1 y GIP, lo que contribuye para mejorar el manejo y seguimiento de la obesidad incluyendo a pacientes que padecen DM2 como en aquellos sin esta condición, sin embargo el constante devenir de ensayos clínicos exige un análisis detallado de la literatura (10).

Este proyecto se plantea como una retroalimentación de la evidencia científica disponible sobre la tirzepatida como un novedoso medicamento con perfiles de seguridad adecuados para múltiples poblaciones con obesidad separándolas en pacientes diabéticos y no diabéticos. Es importante expandir las opciones disponibles en la actualidad, no solo para respaldar las decisiones clínicas futuras, sino también para identificar su rol dentro de las estrategias para el manejo de la obesidad como una patología, junto con la posibilidad de mitigar las posibles complicaciones derivadas de estas condiciones metabólicas crónicas.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 General

- Analizar la evidencia científica sobre la eficacia de tirzepatida para el tratamiento de la obesidad en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2.

1.3.2 Específicos

- Reconocer el efecto de la Tirzepatida en el manejo y control glicémico orientado a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Evaluar la disminución de peso corporal en pacientes diabéticos que presentan obesidad y mediante el uso de Tirzepatida como diana terapéutica.
- Comparar la eficacia de la Tirzepatida en relación con otras alternativas terapéuticas para tratamiento de la obesidad.
- Describir los efectos de la disminución de peso orientado a pacientes con obesidad que cursen o no con diabetes mellitus tipo 2.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 Obesidad

2.1.1 Definición, prevalencia y clasificación.

2.1.1.1 Definición: Es la acumulación patológica o el exceso de grasa corporal (11), es un factor de riesgo para varias complicaciones metabólicas, siendo la insulinoresistencia el denominador habitual en estas afecciones, la disglucemia es una de las más importantes complicaciones e incluye prediabetes, DM2 junto con diabetes gestacional (8).

La organización Mundial de la Salud dentro de sus parámetros establece evaluar esta condición utilizando como factor común el Índice de masa corporal (IMC), mismo que se calcula con la división entre el peso en kilogramos del paciente con la altura medida en metros al cuadrado (kg/m^2). Permitiendo clasificar de la siguiente manera la obesidad (11):

Tabla 1: Clasificación de la obesidad basado en el IMC.

<i>Clasificación de la obesidad basado en el IMC.</i>	
<i>Tipo 1</i>	<i>IMC: 30 a 34.90</i>
<i>Tipo 2</i>	<i>IMC: 35 a 39.90</i>
<i>Tipo 3</i>	<i>IMC: mayor o igual a 40</i>

(11)

El IMC tiene limitaciones significativas, no evalúa cómo se distribuye la grasa corporal ni su función, y podría no representar de manera precisa la cantidad de grasa en personas con alto nivel de masa muscular. Por ende, se sugiere evaluar de forma integral incluyendo mediciones adicionales incluyendo el perímetro de la cintura, tomando como relación cintura-cadera en comparación con la asociación que existe cintura-altura orientado a la distribución de la grasa (12).

2.1.1.2 Bioimpedancia: Es un método no invasivo y accesible, que se ha consolidado como un eje indispensable para la evaluación sobre la condición de salud de los pacientes. Al medir la impedancia eléctrica que ofrecen los diferentes tejidos corporales, esta técnica proporciona una ventana a la composición corporal interna (13). La capacidad de los músculos para conducir la corriente eléctrica, en comparación con la resistencia de la grasa y los huesos, permite obtener información valiosa para la valoración nutricional y el seguimiento de diversas patologías (14).

2.1.1.3 Prevalencia La OMS señala que desde los años 70 existe un aumento significativo de la obesidad en todas las edades. Actualmente, alrededor de 650 millones de adultos sumándole la población pediátrica entre 5 y 19 años de edad con 340 millones de individuos presentan sobrepeso y obesidad (9).

Entre 1980 y 2019, la prevalencia de la obesidad se incrementó significativamente, pasando del 3,2% al 12,2% en hombres y del 6% al 15,7% en mujeres. La prevalencia más alta de

obesidad en mujeres puede atribuirse a una predisposición biológica hacia un porcentaje de grasa corporal más elevado. Las diferencias sexuales esenciales abarcan la distribución y metabolismo del tejido adiposo, variaciones en los perfiles de lipoproteínas y sensibilidad diferencial a la insulina, así como los efectos de las hormonas gonadales. Si bien el sobrepeso y la obesidad se perciben como problemas predominantes en naciones de altos ingresos, actualmente están en aumento en países en vías de desarrollo. Este fenómeno es atribuible a factores como el comercio global, el desarrollo económico y el proceso de urbanización que están experimentando (15).

Si estas tasas no disminuyen, se proyecta que para 2025 alrededor de 2,7 billones de pacientes adultos presentarán algún tipo de sobrepeso junto con un incremento superior al billón de pacientes adultos tendrán obesidad, lo que representa un desafío significativo para la salud (15).

2.1.1.4 Determinantes de Riesgo en la obesidad: El origen de la obesidad como condición es multifactorial, este desarrollo se encuentra asociado a una combinación de factores de riesgo que incluyen aspectos genéticos y ambientales. Los factores de riesgo individuales, sociales y contextuales suelen interactuar y/o influenciarse mutuamente, pudiendo ejercer efectos a lo largo del tiempo, desde la infancia hasta la adolescencia. Esta dinámica contribuye tanto al inicio del aumento de peso como al agravamiento de la obesidad existente (10).

2.1.1.3.1 Genéticos: El peso de los padres biológicos constituye un predictor genético significativo sobre la obesidad y sobrepeso durante la infancia. Los pacientes pediátricos mantienen una mayor probabilidad de desarrollar obesidad en la adultez si al menos uno de sus progenitores tiene obesidad (10).

2.1.1.3.2 Ambientales y Sociales: Una posición socioeconómica baja, inseguridad alimentaria y limitado acceso a una nutrición saludable junto con ausencia de espacios recreativos orientados al deporte se consideran factores de riesgo (16). Junto con la disponibilidad inmediata a comida rápida y poco acceso a frutas y verduras afecta el consumo alimenticio en familias de bajos ingresos económicos, estableciendo una relación directa con la prevalencia de sobrepeso (10).

La inseguridad alimentaria genera situaciones de estrés para los niños como para sus familias, lo cual puede incrementar la carga de estrés crónico. Este contexto puede desencadenar alteraciones en los patrones de alimentación, promoviendo tanto a la restricción de la ingesta como el incremento en el aprovechamiento de comestibles con elevada concentración calórica (10).

La obesidad tiende a presentarse con mayor frecuencia en ciertos grupos sociales, tanto dentro como fuera del ámbito familiar. Las correlaciones del IMC son marcadas en interacciones sociales fuera del núcleo familiar, lo cual sugiere que este fenómeno no se explica únicamente por la genética compartida. De hecho, el riesgo de desarrollar obesidad aumenta significativamente si un amigo (57% más de riesgo) o el cónyuge (37%) presenta obesidad, posiblemente debido a normas compartidas y otros factores de lazos (16).

Tabla 2: Ejemplos selectos de factores de influencia y contribución a la obesidad

EJEMPLO	DESCRIPCION
A. Factores Genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad de los padres • Aumento del peso materno durante la gestación • Diabetes gestacional • Síndromes monogénéticos y efectos poligenéticos • Tabaquismo materno
B. Factores del entorno familiar y del hogar	<ul style="list-style-type: none"> • Estilo de alimentación de los padres • Consumo de bebidas azucaradas • Tamaño de las porciones • Comportamiento de picoteo • Conducta sedentaria
C. Factores Ambientales y sociales	<ul style="list-style-type: none"> • Comercialización de alimentos no saludables • Comunidades con escasos recursos • Inseguridad alimentaria • Entorno escolar, proximidad a la comida rápida.

(10)

2.1.1.4 Principales complicaciones: La obesidad es una importante condición de riesgo primordial en la evolución de patologías cardiacas y vasculares, al propiciar el origen de múltiples comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemia, DM2 entre otros trastornos (17).

2.1.1.4.1. Complicaciones Cardiovasculares: El amotinamiento progresivo y elevado de tejido adiposo induce alteraciones a nivel cardíaco de manera directa afectando el miocardio y los vasos sanguíneos, como indirectamente, a través de comorbilidades asociadas a la obesidad. Este exceso de acumulación de grasa conlleva a modificaciones hemodinámicas, incluyendo un incremento en la cantidad de sangre y gasto cardíaco, junto con una reducción de la resistencia vascular periférica. Además, el exceso adiposo contribuye a comorbilidades metabólicas como hipertensión arterial, por activación de los sistemas nerviosos renina-angiotensina-aldosterona y simpático. Por otro lado, la obesidad afecta de manera directa al miocardio, provocando una acumulación de grasa en el tejido cardíaco y fibrosis posterior (17).

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada es una condición frecuente los pacientes con obesidad en consecuencia de las modificaciones estructurales y funcionales

que ocurren en el miocardio, la presencia de degradación crónica continua y el constante estrés oxidativo contribuyen significativamente a la aparición de fibrosis miocárdica y falta de función durante la diástole. La obesidad también puede inducir una deformación del ventrículo izquierdo, lo que eleva el riesgo de desarrollar hipertensión arterial entre otras (18).

Las tendencias epidemiológicas actuales sugieren que la carga de morbilidad atribuible a las enfermedades cardiovasculares seguirá incrementándose por la prevalencia creciente sobre la obesidad en la población mundial (17).

2.1.1.4.2 Síndrome Metabólico: Es un grupo de factores de riesgo cardiometabólicos mismos que tienen una elevada prevalencia dentro de la población adulta, se caracteriza por la presencia simultánea de factores como el aumento en el perímetro abdominal, hipertensión arterial, estado proinflamatorio y protrombótico, resistencia a la insulina y niveles altos de glucosa. Todos estos elementos se relacionan estrechamente con un creciente significativo en el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas metabólicas, donde la DM2 y enfermedades cardiovasculares son las más comunes (19).

El estilo de vida, factores ambientales, consumo desmesurado de productos con bajo aporte nutricional y sedentarismo, se reconocen como criterios importantes para el desarrollo del síndrome metabólico. La ingesta elevada de calorías es un elemento causal significativo, ya que se ha demostrado que la acumulación de grasa a nivel visceral funciona como un promotor importante, activando gran parte de las vías (20). La insulinoresistencia, inflamación crónica permanente parecen ser causantes primarios en la progresión prematura del síndrome metabólico y su cambio subsiguiente a enfermedad cardiovascular y la DM2 (20).

2.1.1.4.3 Resistencia a la insulina: La insulina forma parte de un grupo de hormonas peptídicas producidas principalmente por células betapancreáticas como respuesta a la hiperglicemia en sangre. Su función anabólica se manifiesta al reprimir la lipólisis junto con la gluconeogénesis a nivel hepático, mientras favorece la recolección de glucosa a nivel hepático, tejido adiposo y músculos estriados. Al momento que se desarrolla la insulinoresistencia, se ve afectada la capacidad de esta hormona para inhibir la lipólisis. En la circulación provoca un aumento de ácidos grasos libres en el espacio endovascular, lo cual, a su vez, agrava la resistencia a la insulina al interferir con la cascada de señalización de la insulina en distintas vísceras (20).

Dentro de las fases iniciales con relación a la resistencia a la insulina, las células β pancreáticas aumentan su actividad para secretar mayores cantidades de insulina y así mantener la glucosa capilar en rangos normales, con una capacidad de compensación que está en gran medida determinada por factores genéticos. Sin embargo, conforme la enfermedad avanza, estas células pierden la capacidad de producir la cantidad necesaria de insulina para controlar los niveles de hiperglicemia, lo que conduce hacia estados de prediabetes o DM2 (21).

2.1.2 Diabetes Mellitus tipo 2

2.1.2.1 Definición: Es una de las principales patologías metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a una combinación de resistencia a la insulina y una disfunción en la secreción de insulina por las células β del páncreas (22). La resistencia a la insulina implica una respuesta biológica disminuida a la insulina en los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (23).

2.1.2.2 Fisiopatología básica: En la patogénesis de la T2D, la resistencia a la insulina suele preceder a la disfunción de las células β . Inicialmente, las células β compensan la resistencia a la insulina aumentando la secreción de insulina. Sin embargo, con el tiempo, estas células no pueden mantener esta compensación, lo que lleva a una hiperglucemia persistente (22). Factores como la obesidad, la inactividad física y la predisposición genética juegan roles significativos en el desarrollo de la T2D (23).

Tabla 3 Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo 2 según ADA 2024

Criterio Diagnóstico	Valor	Descripción
Glucemia en ayunas	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)	Medida en sangre después de al menos 8 horas sin comer ni beber (excepto agua) (23).
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a las 2 horas	Se mide la glucosa en sangre después de ingerir 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
Hemoglobina A1c (HbA1c)	$\geq 6.5\%$	Refleja el nivel promedio de glucosa en sangre en los últimos 2-3 meses.
Glucemia al azar	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	Medida en cualquier momento del día, especialmente si se presentan síntomas clásicos poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada (23).

(23)

La T2D es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos que varían en cuanto a características clínicas, desarrollo de la enfermedad, reacción al tratamiento junto con riesgo de complicaciones (24). A largo plazo la T2D incluye una serie de complicaciones microvasculares, macrovasculares entre otras complicaciones (22).

2.1.2.3 Relación con la obesidad: Mecanismos que vinculan la obesidad con la diabetes tipo 2.

La obesidad y la diabetes tipo 2 (T2D) están estrechamente relacionadas a través de varios mecanismos interconectados, incluyendo la resistencia a la insulina, la disfunción de las células beta, el estilo de vida y las predisposiciones genéticas.

2.1.2.3.1 Resistencia a la Insulina: La obesidad contribuye a la resistencia a la insulina mediante la liberación de ácidos grasos no esterificados, glicerol, hormonas y citoquinas proinflamatorias desde el tejido adiposo (23). Estos factores interfieren con la señalización de la insulina, lo que lleva a una disminución de la captación de glucosa en los tejidos

periféricos. La inflamación crónica de bajo grado, común en la obesidad, también juega un papel crucial al activar vías inflamatorias que inhiben la señalización de la insulina (25).

2.1.2.3.2 Disfunción de las Células Beta: La resistencia a la insulina aumenta la demanda de insulina, lo que puede llevar a la disfunción y eventual fallo de las células beta pancreáticas. La inflamación y el estrés oxidativo inducidos por la obesidad también contribuyen a la disfunción de las células beta. La acumulación de lípidos en el páncreas puede exacerbar este efecto, afectando la capacidad de las células beta para secretar insulina adecuadamente (26) (27).

2.1.2.3.3 Estilo de Vida: Factores como la dieta rica en calorías y la falta de actividad física son determinantes clave en el desarrollo de la obesidad y, por ende, de la T2D. Estos factores promueven un balance energético positivo que favorece el almacenamiento de nutrientes y la resistencia a la insulina (28).

2.1.2.3.4 Predisposiciones Genéticas: La obesidad y la T2D comparten características genéticas que amplifican la susceptibilidad a ambas condiciones. La predisposición genética puede influir en la distribución del tejido adiposo, la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina, modulando el riesgo de desarrollar T2D en individuos obesos (29) (30).

2.1.2.4 Impacto del control de peso en la diabetes tipo 2: Cómo la reducción de peso mejora el control glucémico.

El control del peso tiene un impacto significativo en la diabetes tipo 2 (T2D), y la reducción de peso mejora el control glucémico a través de varios mecanismos bien documentados en la literatura médica.

Figura 1 Relación entre reducción de peso con Diabetes Mellitus tipo 2.

Primero	Segundo	Tercero
<ul style="list-style-type: none"> • La pérdida de peso disminuye la resistencia a la insulina, un factor clave en la patogénesis de la T2D. La reducción del tejido adiposo disminuye la liberación de ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias, lo que mejora la señalización de la insulina y facilita una mejor captación de glucosa por los tejidos periféricos. 	<ul style="list-style-type: none"> • La pérdida de peso mejora la función de las células beta pancreáticas. La reducción del tejido adiposo ectópico en el hígado y el páncreas disminuye el estrés oxidativo y la inflamación, lo que puede restaurar la capacidad de las células beta para secretar insulina de manera más efectiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • La pérdida de peso tiene un efecto directo en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Estudios han demostrado que una pérdida de peso del 5% o más puede reducir significativamente los niveles de HbA1c y mejorar otros factores de riesgo cardiometabólicos, como la hipertensión y la dislipidemia. • Una pérdida de peso más sustancial, del 10% o más, puede llevar a mejoras progresivas en el control glucémico y, en algunos casos, a la remisión de la T2D.

(31) (12) (32)

Además, la disminución en el peso corporal reduce el requerimiento clínico de medicamentos hipoglucemiantes. La susceptibilidad a la insulina en relación con la función de las células beta permite un mejor control glucémico con menos dependencia de medicamentos (31), la pérdida de peso también tiene beneficios adicionales en la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con T2D, así como enfermedades cardiovasculares entre otras (32) (33).

2.2 Tirzepatida

2.2.1 Definición y Mecanismo de acción

La tirzepatida es una nueva molécula innovadora a base de una estructura química sintética basada la combinación del doble agonismo de receptores del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), consta de 39 péptidos de aminoácidos (34) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), resultando en un agonista dual, estas hormonas incretinas se liberan a nivel intestinal relacionada a la respuesta a la ingesta de nutrientes y estimulación de las células beta pancreáticas que secretan insulina, generado gran expectativa en el ámbito de la salud para el tratamiento de la obesidad y la DM2, actúa imitando la acción de dos hormonas naturales en nuestro cuerpo: GIP y GLP-1, estas hormonas desempeñan un papel crucial para la regulación del apetito del paciente, sensación de saciedad y producción de insulina al unirse a los receptores de estas hormonas, la tirzepatide desencadena una serie de efectos beneficiosos (35).

2.2.1.1 Análogo dual de GLP-1 y GIP: Cómo actúa Tirzepatida en el control del apetito y la glucosa.

En cuanto al control del apetito, la tirzepatida activa los receptores de GLP-1 en el cerebro, lo que reduce la ingesta, este efecto se ve potenciado por la capacidad de la tirzepatida para retrasar el vaciamiento gástrico, lo que prolonga la sensación de plenitud (34). Además, publicaciones en modelos animales demuestran el beneficio de la tirzepatida para disminuir la preferencia por alimentos ricos en grasas (36).

En el control de la glucosa, la tirzepatida mejora la liberación de la hormona insulina en respuesta a la cantidad de glucosa para reducir la secreción de glucagón, reduce la cantidad de glucosa en sangre en ayunas y posprandial, para promover la saciedad y suprimir el apetito (34).

2.2.1.2 Efectos metabólicos adicionales: Impacto del metabolismo de lípidos y la sensibilidad a la insulina.

La sensibilidad a la insulina, la tirzepatida mejora marcadores como el modelo de evaluación homeostática de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y aumenta los niveles de adiponectina, Proteína de Unión al Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (IGFBP-1) e Proteína de Unión al Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 2 (IGFBP-2), lo que indica una mejoría en la sensibilidad a la insulina. (37)

En relación con el metabolismo de los lípidos, la tirzepatida reduce significativamente los niveles de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como las partículas lipoproteicas ricas en triglicéridos grandes y las partículas de LDL pequeñas, lo que sugiere una mejora en el perfil lipídico aterogénico (38). También se ha observado una disminución en los niveles de apolipoproteínas B y C-III, y un aumento en la lipoproteína lipasa preheparina, lo que contribuye a la mejora del perfil lipídico (38).

El GLP1, en particular, reduce la ingesta de alimentos y retrasa el vaciamiento gástrico, lo que también se logra con la tirzepatida, mejora la presión arterial y reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (34), estos efectos en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los lípidos destacan el potencial de la tirzepatida para mejorar la salud metabólica.

2.3 Farmacocinética de la Tirzepatida

Tirzepatida, comercialmente conocida como ZEPBOUND, es un agonista dual de los receptores del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Su farmacocinética ha sido bien caracterizada en diferentes poblaciones, incluyendo sujetos sanos y pacientes con sobrepeso u obesidad (39).

2.3.1 Absorción: Tras la administración subcutánea, el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) es de aproximadamente 24 horas, con un rango de 8 a 72 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 80%, y se logra una exposición similar cuando se administra en el abdomen, muslo o parte superior del brazo (40).

2.3.2 Distribución: El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 9.7 L, y tirzepatida se une en un 99% a la albúmina plasmática (40).

2.3.3 Metabolismo: Tirzepatida se metaboliza principalmente mediante la escisión proteolítica de su estructura peptídica, la β -oxidación del diácido C20 y la hidrólisis de amidas (41).

2.3.4 Eliminación: La depuración media aparente es de 0.056 L/h, con una vida media de eliminación de aproximadamente 5 días. La excreción renal es la principal vía de eliminación, con aproximadamente el 66% de la radiactividad administrada recuperada en la orina y el 33% en las heces (41).

2.3.5 Impacto de la función hepática y renal: La farmacocinética de tirzepatida no se ve significativamente afectada por la insuficiencia hepática o renal, lo que sugiere que no se requieren ajustes de dosis en estas poblaciones (39) (42).

Estos datos indican que tirzepatida tiene un perfil farmacocinético favorable para la administración una vez por semana, lo que facilita su uso en el manejo crónico de la obesidad y la diabetes tipo 2 (42).

2.4. Perfil de seguridad y efectos secundarios

La tirzepatida es el primer coagonista dual del receptor GIP/GLP-1 aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en los EE. UU., Europa y los Emiratos Árabes Unidos (43), está aprobada para su uso como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en los EE. UU., la UE, Japón y otros países (35).

Presenta un perfil de seguridad que es importante considerar en el manejo de la diabetes tipo 2 (44). A continuación, se detalla su perfil de seguridad y efectos secundarios basados en la literatura médica relevante:

Tabla 4 Perfil de seguridad y efectos secundarios de la Tirzepatida

Aspecto	Detalles
Efectos secundarios comunes	Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes, incluyendo náuseas, disminución del apetito. Estos efectos son más comunes con dosis más altas y tienden a disminuir con el tiempo (45).
Efectos secundarios graves	Se han registrados casos de pancreatitis, sin establecer causalidad, por lo que se recomienda suspender el tratamiento ante sospecha de pancreatitis (12).
Consideraciones de seguridad	Riesgo de tumores de células C tiroideas: Existe una advertencia de riesgo en roedores, aunque la relevancia en humanos no está determinada.
Lesión renal aguda	Precaución en pacientes con enfermedad renal al iniciar o aumentar la dosis.
Colelitiasis:	Puede causar complicaciones relacionadas con cálculos biliares.
Hipoglucemia:	Menor incidencia en comparación con insulina basal, pero presente especialmente en combinación con sulfonilureas. (12)
Interacciones medicamentosas	Se debe monitorear un índice terapéutico estrecho como Warfarina como recomendación para un método anticonceptivo no oral

adicional durante 4 semanas después de la iniciación y escalamiento de dosis (12).

Comparación con otros tratamientos La incidencia de efectos gastrointestinales es comparable a la de los agonistas de GLP-1, pero mayor que con placebo e insulina (45).

(12) (45)

2.4.1 Efectos adversos comunes: Náuseas, vómitos, otros reportados en ensayos clínicos.

Los efectos adversos gastrointestinales comunes de tirzepatida incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Según SURPASS, el porcentaje de incidencia sobre náuseas resultó en 12.0% al 24.0%, diarrea del 12.0% al 22.0%, y de vómitos del 2.0% al 13.0% (46). Estos efectos suelen ser transitorios y de intensidad leve a moderada (46).

Mezquita (2023), confirmó que los eventos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, son más frecuentes con tirzepatida en comparación con placebo, especialmente a dosis más altas (47). Además, se observó que estos efectos adversos son más comunes con tirzepatida que con insulina, pero comparables a los observados con agonistas del receptor GLP-1 (45).

2.4.2 Consideraciones a largo plazo: Seguridad del uso crónico de la Tirzepatida.

El uso crónico de tirzepatida en pacientes con obesidad y DM2 presenta varias consideraciones sobre el perfil de seguridad a largo plazo. Según la farmacovigilancia de la FDA, se han reportado eventos adversos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, que son comunes, pero generalmente manejables (48). Además, se ha observado un riesgo desproporcionado de pancreatitis y trastornos pancreato-biliares, pese a que no se ha instituido una equivalente definitiva (48).

Un meta-análisis Zeng (2023), donde incluyeron un total de nueve ensayos con la participación de 9.871 pacientes, indicó que tirzepatida no está significativamente asociada con un aumento del riesgo de pancreatitis, pero sí con mayor incidencia para el desarrollo de enfermedades biliares, como colelitiasis y colecistitis (49). También se ha reportado un riesgo aumentado de retinopatía diabética y cáncer medular de tiroides en modelos animales, aunque la relevancia en humanos no está clara (48), según ADA (2024), se debe mantener un cuidado especial en pacientes con antecedentes de enfermedad renal, debido al alto riesgo potencial de lesión renal aguda (12).

2.5 Comparación con otros tratamientos

2.5.1 Comparación con análogos GLP-1 (Semaglutida, Liraglutida)

Según ensayos SURPASS en estadio III, la tirzepatida subcutánea una vez por semana, como monoterapia o terapia adicional a los medicamentos orales para reducir la glucosa y la insulina, fue superior a los agonistas GLP-1 (AR), dulaglutida 0,75 mg y semaglutida 1 mg, así como a la insulina basal y prandial para el control glucémico y la pérdida de peso en adultos con T2DM inadecuadamente controlada (35).

En otros estudios se evidencia una eficacia superior en la disminución de peso corporal con relación con los análogos GLP-1 como semaglutida y liraglutida en personas que presentan DM2. Recientes ensayos clínicos, tirzepatida ha demostrado una mayor pérdida de peso que

semaglutida, con reducciones de peso corporal que oscilan en valores entre 5.27 kg y 9.57 kg, dependiendo de la dosis (50). En comparación, semaglutida mostró reducciones de peso de 2.52 kg a 4.97 kg (50).

2.5.1.1 Diferencias en mecanismos de acción: Comparación entre los efectos de Tirzepatida y otras opciones farmacológicas.

Tirzepatida al ser un agonista dual de los receptores de GLP-1 y GIP, le confiere un mecanismo de acción único en comparación con los análogos GLP-1 como semaglutida y liraglutida. Este doble agonismo permite mejorar la función de las células β y la sensibilidad a la insulina, además de suprimir la secreción de glucagón de manera más efectiva que los agonistas selectivos de GLP-1 (43).

El receptor GIP, al ser activado por tirzepatida, puede potenciar la identificación de la insulina a la vez aumenta la captación de glucosa en sangre, lo que contribuye en una mayor reducción del peso corporal y la glucosa en sangre (51). Aunque los efectos del GIP en la reducción del apetito y el peso no están completamente demostrados en humanos, su combinación con la activación del receptor GLP-1 parece ofrecer beneficios adicionales en el control de la glucosa en ayunas junto con la pérdida de peso corporal (43) (52).

En comparación con análogos de GLP-1 como semaglutida y liraglutida actúan principalmente a través de la activación del receptor GLP-1, mejorando la secreción de insulina dependiente de glucosa y reduciendo el apetito, lo que también contribuye a la pérdida de peso (52), sin embargo, tirzepatida ha demostrado una mayor eficacia en la reducción del peso corporal y el control glucémico en comparación con semaglutida, lo que se atribuye a su acción dual (53).

2.5.1.2 Comparación de resultados clínicos: Comparativa en términos de pérdida de peso y control glucémico.

Tirzepatida ha demostrado ser altamente eficaz en el control glucémico y la pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2. En términos de control glucémico, tirzepatida ha mostrado reducciones significativas en la hemoglobina A1c (HbA1c). En el ensayo SURPASS-5, las reducciones en HbA1c fueron de -2.11% a -2.40% dependiendo de la dosis, en comparación con -0.86% con placebo (54). Según Karagiannis (2022), la tirzepatida mostró una superioridad dosis-dependiente en la reducción de HbA1c en comparación con placebo, análogos de GLP-1 y regímenes de insulina basal (55).

En cuanto a la pérdida de peso, tirzepatida también ha demostrado ser superior. En el mismo ensayo SURPASS-5, la pérdida de peso promedio fue de -5.4 kg a -8.8 kg, dependiendo de la dosis, en comparación con un aumento de 1.6 kg con placebo (54). Según Karagiannis (2022), mostró que tirzepatida fue más eficaz que los análogos de GLP-1 en la reducción del peso corporal, con reducciones que varían de 1.68 kg a 7.16 kg más que los análogos de GLP-1 (55).

Además, en comparación con insulina lispro, tirzepatida logró una mayor reducción en HbA1c y peso corporal, con menos eventos de hipoglucemia (56). En comparación con semaglutida, tirzepatida mostró una mayor eficacia en la reducción de HbA1c y peso corporal (50).

2.5.2 Ventajas y limitaciones

La tirzepatida está aprobada por la FDA en los Estados Unidos (44).

2.5.2.1 Principales ventajas: Reducción de peso significativa, mejora del control glucémico: Según Yang (2024), además de la pérdida de peso, tirzepatida mejora el control glucémico, reduciendo los niveles de HbA1c de manera más efectiva que otros tratamientos, lo que es beneficioso para pacientes con diabetes tipo 2 (57), otros estudios como Nauck (2022), han indicado que tirzepatida no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, cumpliendo con las definiciones convencionales de seguridad cardiovascular (43).

2.5.2.2 Limitaciones: Sin embargo, según Yang (2024), persisten algunas barreras clínicas limitadas principalmente por los altos costos del tratamiento junto con malestar gastrointestinal (57).

2.5.2.2.1 Efectos secundarios: La tirzepatida se asoció con un riesgo bajo de hipoglucemia clínicamente significativa o grave y no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes. Los eventos adversos fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada, siendo los más comunes los eventos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, disminución del apetito y vómitos (35).

2.5.2.2.2 Costos: Según las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2024, el precio de venta al por mayor (AWP) para un suministro de 30 días de tirzepatida (12), oscila entre \$1,295 y \$1,619 en los Estados Unidos, este costo puede ser una barrera significativa para algunos pacientes, especialmente aquellos sin seguro médico adecuado (35).

Según Zhang (2023), un análisis de costo-efectividad a corto plazo en los Estados Unidos encontró que el tratamiento con tirzepatida 10 mg una vez por semana es más costoso en comparación con la semaglutida, pero también más efectivo en la reducción de HbA1c y peso corporal en el análisis indicó que el costo incremental por una reducción del 1% en HbA1c fue de \$2,247 y de 237 dólares por cada pérdida de 1 kg de peso (58).

2.5.2.2.3 Farmacocinética en poblaciones: La accesibilidad al tratamiento con tirzepatida para la reducción de peso y el control de la diabetes tipo 2 puede ser evaluada desde varias perspectivas (12).

Un estudio evaluó la farmacocinética de la tirzepatida en sujetos con insuficiencia renal y encontró que la exposición al fármaco era similar entre los grupos con insuficiencia renal y los sujetos sanos, lo que sugiere que no se requieren ajustes de dosis (39), de manera similar, otro estudio mostró que la farmacocinética de la tirzepatida no se veía significativamente afectada en pacientes con insuficiencia hepática, lo que también indica que no se necesitan ajustes de dosis (42).

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, la tirzepatida ha sido bien tolerada en general, aunque los efectos secundarios gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, y pueden ser más frecuentes durante la fase de escalada (59), es importante considerar estos efectos secundarios al prescribir tirzepatida, especialmente en poblaciones vulnerables como los adultos mayores, quienes pueden tener una mayor susceptibilidad (59).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA.

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Esta investigación será de tipo descriptiva, utilizando un diseño no experimental, transversal y de carácter retrospectivo, cualitativo y documental. Se analizarán artículos científicos, publicaciones y documentos de sitios web que aborden a la Tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con y sin diabetes tipo 2, el objetivo es consolidar los conocimientos teóricos y las conclusiones de investigaciones previas, permitiendo un análisis profundo, valorativo y claro de la información recolectada, con el fin de ofrecer un resumen aplicable a la práctica médica futura en la región.

Al mismo tiempo, servirá como una referencia valiosa que combina la revisión de la literatura científica con el juicio clínico de los profesionales médicos.

3.2 Técnicas de recolección de datos

Para llevar a cabo este estudio, se empleará la revisión bibliográfica como técnica fundamental de investigación. Esta metodología permitirá reunir información valiosa relacionada con los objetivos planteados, centrándose en tirzepatida como tratamiento para la obesidad en pacientes con y sin diabetes tipo 2. En el marco del análisis, se implementarán tres métodos teóricos que están intrínsecamente vinculados al enfoque y alcance del trabajo. Estos métodos incluyen el analítico-sintético, el histórico-lógico y el inductivo-deductivo, cada uno de los cuales contribuirá a una mejor interpretación de la información recopilada, facilitando así la formulación de conclusiones pertinentes.

Asimismo, se utilizarán operadores booleanos como herramientas complementarias en el proceso de investigación. Estos operadores son esenciales para interconectar descriptores de salud, optimizando así la búsqueda de información relevante y garantizando que los datos obtenidos sean adecuados y pertinentes.

La revisión bibliográfica está dirigida a la recolección de fuentes primarias, secundarias y terciarias, organizadas de acuerdo con el tipo de documentos analizados. La mayoría de los materiales consultados serán artículos científicos publicados en revistas indexadas en bases de datos con valor académico y científico (Scielo, Latindex, Lilacs y Redalyc), así como en plataformas de alto impacto (PubMed, Medline, Scopus, Cochrane e Ice Web of Science), La elección de estas bases de datos se fundamenta en el hecho de que todos los artículos publicados en revistas indexadas han pasado por rigurosos procesos de revisión de calidad tanto en su contenido como en la metodología empleada, lo que garantiza la ausencia de sesgos en sus resultados.

3.3 Población de estudio y tamaño de la muestra

Para esta investigación, se seleccionaron como universo de análisis artículos científicos del ámbito médico que guardan relación, ya sea directa o indirecta, con el tema estudiado. En total, se utilizaron 74 referencias bibliográficas, las cuales comprenden textos

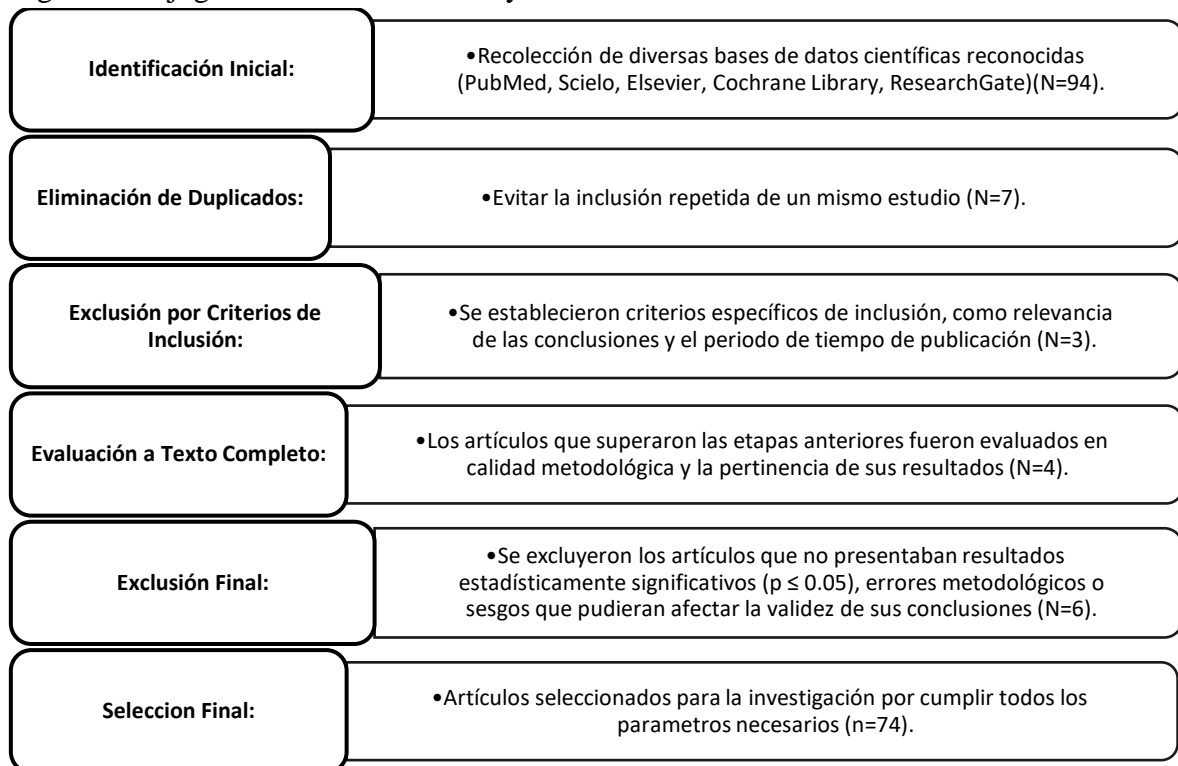
especializados, artículos científicos, artículos de revisión, guías de práctica clínica y reportes de casos clínicos. Todas estas fuentes están disponibles en línea, lo que facilita el acceso público a la información.

Para organizar y clasificar de manera óptima la información utilizada en este trabajo, se implementó un flujograma de identificación y selección de información (figura 1). Este esquema incluye una serie de etapas diseñadas para asegurar la selección de las fuentes más adecuadas para el análisis. Además, se establecieron criterios de inclusión específicos:

- Publicaciones de los últimos 5 años para documentos generales
- Documentos con un marco metodológico compatible con el enfoque de la presente investigación.
- Fuentes que reflejan la ausencia de sesgos, tanto en los procesos de inclusión y metodología, como en la presentación de los resultados.

Al finalizar este proceso de selección, se definió un total de 74 documentos como base para la revisión bibliográfica de este estudio.

Figura 2 Flujograma de Identificación y selección de documentos



Fuente: Autoría propia

3.4 Métodos de procesamiento y análisis de datos

Posterior a la selección de la muestra para la investigación, desencadeno un análisis completo y detallado de cada documento, más allá del resumen revisado al definir el universo de estudio. Esto permitió una comprensión y análisis profundos del tema y los argumentos de cada fuente, con el objetivo de obtener una recopilación precisa y adecuada de la información necesaria para este trabajo y para alcanzar los objetivos propuestos. A partir de

esta revisión, se creó una base de datos que incluye toda la bibliografía relevante y esencial para el desarrollo de la investigación. Con esta información, se consolidaron los resultados y conclusiones proporcionando una respuesta fundamentada al problema planteado al inicio.

3.5 Elementos éticos de la investigación

Con respecto a la ética dentro de esta revisión bibliográfica, se garantizaron los derechos de autor en cada uno de los documentos revisados. La información se utilizó exclusivamente divulgación científica y propósitos investigativos, asegurando que no se emplearan datos personales de los autores de los materiales consultados, se mantuvo un compromiso con la veracidad en la investigación, con el objetivo de satisfacer la necesidad de un conocimiento actualizado y aplicable dentro práctica médica en la región.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tirzepatida ha mostrado resultados prometedores como diana terapéutica de la obesidad tanto en pacientes con y sin DM2. En el ensayo SURMOUNT-2, de fase III se observó que la tirzepatida, administrada una vez por semana, logró una disminución significativa del peso en pacientes que padecen obesidad y diabetes tipo 2. Las dosis de 10 mg y 15 mg resultaron en una reducción de peso del 12.80% y 14.70% respectivamente, en comparación con el 3.2% con placebo (60). Además, un porcentaje mayor de participantes alcanzó una reducción de peso del 5% o más con tirzepatida en comparación con placebo (60).

Tabla comparativa entre 1514 pacientes obesos diabéticos y no diabéticos entre hombres y mujeres que utilizan tirzepatida como tratamiento, basada en el ensayo SURMOUNT-2 (60).

Tabla 5 Acción de tirzepatida entre pacientes obesos con y sin Diabetes tipo 2

Parámetro	Obesos Diabéticos con Tirzepatida	Obesos No Diabéticos con Tirzepatida
Pérdida de peso (%)	9.6% a 11.6% más que placebo	12.8% a 14.7% más que placebo (60)
Pérdida de peso ≥5%	79-83% de los pacientes	85-91% de los pacientes (60) (61)
Pérdida de peso ≥10%	55.60% de los pacientes	50-57% de los pacientes (61)
Pérdida de peso ≥15%	32 .28% de los pacientes	20-57% de los pacientes (61)
Reducción de HbA1c (%)	1.55% a 1.57% más que placebo	No aplicable (62)
Control glucémico	Mejora significativa	No aplicable (50)
Efectos adversos gastrointestinales	Similares a otros agonistas GLP-1	Similares a otros agonistas GLP-1 (60)
Riesgos potenciales	Pancreatitis, complicaciones biliares ³	Pancreatitis, complicaciones biliares (12)

(63) (60)

Tirzepatida es eficaz para la reducción de HbA1c junto con la disminución de peso en pacientes obesos con DM2, mientras que en obesos no diabéticos se observa una pérdida de peso significativa. Los efectos adversos gastrointestinales son similares en ambos grupos, y se deben considerar los riesgos de pancreatitis y complicaciones biliares.

En pacientes obesos diabéticos, la tirzepatida ha demostrado una reducción significativa de HbA1c, con un alto porcentaje de pacientes alcanzando niveles de HbA1c por debajo del 7.0% (50) (62), la reducción de peso es menor en comparación con los no diabéticos, lo cual puede estar relacionado con diferencias en el metabolismo y la presencia de DM2 (60).

Tirzepatida ha mostrado una disminución de peso corporal con dependencia directa con la dosis en ambos grupos, siendo más pronunciada en los no diabéticos (64). Los efectos adversos gastrointestinales son comunes en todos los grupos y dosis, pero generalmente son leves a moderados (64).

4.1 Tirzepatide en pacientes obesos sin Diabetes Mellitus tipo 2

Con respecto a los pacientes que no presentan DM2, según SURMOUNT-1 demostró que la tirzepatida es eficaz, en diferentes dosis como: 5 mg, 10 mg y 15 mg lograron reducciones de peso del 15.0%, 19.5% y 20.9% respectivamente, comparado con el 3.1% con placebo (61). Estos resultados indican que la tirzepatida es efectiva para la pérdida de peso en una población más amplia, no limitada a aquellos con diabetes tipo 2, los efectos beneficiosos de tirzepatida también incluyen mejoras en los factores de riesgo cardio metabólicos, lo que sugiere un potencial para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en esta población (65).

Un ensayo clínico en fase 3, se observó que tirzepatida, administrada una vez por semana, produjo reducciones significativas y sostenidas en el peso corporal en adultos con obesidad, logrando una pérdida de peso de hasta un 20.9% con la dosis más alta de 15 mg (61). Además, en otro estudio, tirzepatida mostró una reducción adicional del 18.4% en el peso después de una intervención intensiva en el estilo de vida (66).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales, como náuseas, diarrea y vómitos, que fueron generalmente leves a moderados (60). La incidencia de eventos adversos serios fue baja y similar a la observada con otros agonistas de GLP-1 (60).

4.1.1 Resultados en pacientes sin diabetes: Principales estudios que evalúan la pérdida de peso.

Según Jastreboff (2022), un ensayo de fase 3, se cualificó la eficacia de la tirzepatida en 2539 adultos con obesidad o sobrepeso y al menos una complicación relacionada con los resultados mostraron una reducción media del peso corporal del 15.0% con 5 mg, 19.5% con 10 mg y 20.9% con 15 mg de tirzepatida, en comparación con una reducción del 3.1% con placebo, después de 72 semanas de tratamiento (61).

El ensayo Wadden (2023), evaluó la tirzepatida en pacientes que ya habían logrado una reducción de peso del 5% o más tras una intervención intensiva en el estilo de vida. Los participantes que recibieron tirzepatida experimentaron una reducción adicional del 18.4% en el peso corporal, en comparación con un aumento del 2.5% en pacientes con placebo (66).

En el ensayo Zhao-Cheng (2024), realizado en adultos chinos con obesidad, la tirzepatida resultó en una reducción del peso del 13.6% con 10 mg y del 17.5% con 15 mg, comparada con una reducción del 2.3% con placebo (67).

Estos estudios destacan la eficacia de la tirzepatida para la pérdida de peso en individuos sin diabetes, con un perfil de seguridad aceptable (67).

4.2 Tirzepatide en pacientes obesos con Diabetes Mellitus tipo 2

En términos de control glucémico, la tirzepatida ha mostrado una reducción significativa de la HbA1c, con disminuciones que varían entre 1.62% y 2.06% en comparación con placebo, y entre 0.29% y 0.92% en comparación con otros agonistas del receptor GLP-1 (55).

4.2.1 Resultados en pacientes con diabetes tipo 2: Beneficios en el control de la glucosa y reducción de peso.

El tratamiento con tirzepatida en pacientes con diabetes tipo 2 ha mostrado resultados significativos tanto en el control glucémico como en la reducción de peso, según varios estudios clínicos (54).h

Según SURPASS-5, se evaluó la eficacia de tirzepatida añadida a insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado, los resultados mostraron que, después de 40 semanas (54), la tirzepatida redujo significativamente los niveles de HbA1c en comparación con el placebo, las reducciones medias de HbA1c fueron de -2,11% con 5 mg, -2,40% con 10 mg y -2,34% con 15 mg de tirzepatida, en comparación con -0,86% con placebo (54). Además, la tirzepatida también resultó en una reducción significativa del peso corporal, con pérdidas medias de -5.4 kg, -7.5 kg y -8.8 kg para las dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con un aumento de 1,6 kg con placebo (54).

Según Rosenstock (2021), ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 40 semanas de duración (SURPASS-1) en 52 centros de investigación médica y hospitales de la India, Japón, México y los EE. UU, evaluó la tirzepatida como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada solo con dieta y ejercicio, también mostró mejoras significativas en el control glucémico y la reducción de peso, las reducciones medias de HbA1c fueron de -1,87% con 5 mg, -1,89% con 10 mg y -2,07% con 15 mg de tirzepatida, en comparación frente a un placebo con +0,04 % (68), la pérdida de peso fue igualmente notable, con reducciones medias de -7,0 kg, -8,5 kg y -9,5 kg para las dosis de 5 mg, 10 mg (68).

Según Rosenstock (2023), clínico abierto en fase 3b con la participación de 135 centros en 15 naciones con 1428 pacientes adultos con diabetes tipo 2 que se administraban insulina, se comparó tirzepatida con insulina lispro añadida a insulina glargina, tirzepatida demostró ser superior en la reducción de HbA1c y peso corporal, la reducción media de HbA1c fue de -2.1% con tirzepatida en comparación con -1.1% con insulina lispro, y la pérdida de peso fue de -9.0 kg con tirzepatida en comparación con 3,2 kg con insulina lispro (56).

4.3 Comparación de perfil metabólico entre pacientes obesos con y sin DM2.

La comparación entre pacientes obesos diabéticos y no diabéticos revela diferencias significativas en varios marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular. A continuación, se presenta una tabla comparativa basada en la literatura médica relevante:

Tabla 6 Parámetros metabólicos entre pacientes obesos con DM2 y sin diabetes

Parámetro	Obesos Diabéticos (T2DM)	Obesos No Diabéticos
Presión arterial sistólica (mmHg)	Semejante en los dos grupos	Semejante en los dos grupos (71)
Presión arterial diastólica (mmHg) (71)	Semejante en los dos grupos	Semejante en los dos grupos
Colesterol total (mg/dL) (71)	Semejante en los dos grupos	Semejante en los dos grupos
LDL (mg/dL) (71)	Semejante en los dos grupos	Semejante en los dos grupos
Triglicéridos (mg/dL) (71)	Semejante en los dos grupos	Semejante en los dos grupos
HbA1c (%) (71)	Peor control metabólico en diabéticos obesos	No aplicable
Resistencia a la insulina (HOMA-IR) (72)	Mayor en diabéticos obesos	Menor en comparación con diabéticos obesos.
Función de células β (HOMA-β) (72)	Disminuida en diabéticos obesos	Mejor en comparación con diabéticos obesos.
Índice Insulinogénico a 60 min (IGI60) (72)	Disminuido en diabéticos obesos	Mejor en comparación con diabéticos obesos.
Tasa metabólica en reposo (RMR) (kcal/día).	Mayor en diabéticos obesos, especialmente con mal control glucémico.	Menor en comparación con diabéticos obesos.
Adiponectina (μg/mL) (73)	Menor en diabéticos obesos.	Mayor en comparación con diabéticos obesos.
Leptina (ng/mL) (73)	Mayor en diabéticos obesos.	Menor en comparación con diabéticos obesos.
Distribución de grasa corporal	Mayor área de músculo de baja densidad en diabéticos obesos.	Mayor área de grasa subcutánea y visceral abdominal.
Contenido de grasa hepática (%)	Menor en diabéticos tipo 1 obesos.	Mayor en comparación con diabéticos tipo 1 obesos.
Marcadores inflamatorios (74)	Diferencias en perfiles metabólicos, con mayor inflamación en diabéticos obesos.	Menor inflamación en comparación con diabéticos obesos

(71) (72)

Los pacientes obesos diabéticos presentan un peor control metabólico, mayor resistencia a la insulina, menor función de células β , y perfiles de adipocinas alterados en comparación con los obesos no diabéticos. Además, los diabéticos obesos tienen una mayor tasa

metabólica en reposo y diferentes distribuciones de grasa corporal, lo que puede contribuir a las diferencias en el riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares (74).

4.4 Tirzepatida frente a otras opciones farmacológicas para tratamiento de DM2

En cuanto a la pérdida de peso, la tirzepatida ha demostrado ser superior a otros tratamientos, logrando reducciones de peso de hasta 14.7% en pacientes con diabetes tipo 2 (60). Esta pérdida de peso es clínicamente significativa y puede contribuir a mejorar el control metabólico y reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad y la diabetes (60).

Un metaanálisis Karagiannis (2024), confirmó la superioridad de tirzepatida en comparación con Semaglutida, Tirzepatida mostró mayores reducciones en HbA1c y peso corporal, Tirzepatida 15 mg mostró una reducción de HbA1c de -1.96% y una pérdida de peso de 9.57 kg, superando a semaglutida (50).

Otro meta-análisis sistemático que incluyó 12 ensayos controlados aleatorizados con un total de 11,758 pacientes, demostró que la tirzepatida redujo significativamente el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y el peso corporal en comparación con placebo, otros agonistas del receptor GLP-1 y regímenes de insulina. La tirzepatida mostró una ventaja significativa en la reducción del peso corporal, con una reducción media de hasta 10.63 kg en comparación con el grupo control (69).

Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales son comunes con el uso de tirzepatida, incluyendo náuseas, diarrea y vómitos, especialmente a dosis más altas (50) (47), son generalmente leves a moderados y transitorios, pero pueden llevar a la discontinuación del tratamiento en algunos casos (50).

Tabla 7 Comparación de la Tirzepatida con otras opciones farmacológicas

Medicamento	Dosis Típica	Pérdida de Peso (% desde la línea base)	Efectos Secundarios Comunes	Consideraciones de Seguridad
Tirzepatida	5 mg 10 mg 15 mg (una vez por semana)	12.8% (10 mg), 14.7% (15 mg)	Efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, reflujo esofágico), reacciones en el sitio de inyección, aumento de la frecuencia cardíaca, hipoglucemia	Pancreatitis (suspenda si se sospecha), riesgo de lesión renal aguda, colelitiasis, obstrucción intestinal (12).
Semaglutida	2.4 mg	9.6%	Efectos gastrointestinales	Pancreatitis (suspenda si se

	(una vez por semana)		(náuseas, vómitos, diarrea, reflujo esofágico), reacciones en el sitio de inyección, aumento de la frecuencia cardíaca, hipoglucemia	sospecha), riesgo de lesión renal aguda, colelitiasis, obstrucción intestinal (12).
Insulina Basal	Variable según el tipo (glargina, degludec)	No significativa	Hipoglucemia, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección	Hipoglucemia severa, riesgo de aumento de peso, monitoreo continuo de glucosa necesario (70) (57).
Inhibidores de SGLT2	Dapagliflozina, empagliflozina (dosis diaria)	2-3%	Infecciones del tracto urinario, infecciones genitales, poliuria, hipotensión	Cetoacidosis diabética, infecciones urinarias severas, riesgo de amputaciones (canagliflozina) (70).
Sulfonilureas	Glibenclamida, glimepirida (dosis diaria)	No significativa	Hipoglucemia, aumento de peso	Hipoglucemia severa, riesgo de aumento de peso, monitoreo continuo de glucosa necesario (70).

(70) (12)

Tirzepatida ha demostrado una mayor reducción de HbA1c en comparación con insulina basal y agonistas de GLP-1, con reducciones significativas en HbA1c, glucosa en ayunas y peso corporal (57).

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La evidencia científica más reciente avala la eficiencia de la Tirzepatida tanto en la disminución del peso corporal como en la mejora del control de HbA1c en pacientes obesos, incluyendo aquellos con y sin diabetes mellitus tipo 2 atribuyendo este efecto a su doble acción como agonista de los receptores GLP-1 y GIP.
- La tirzepatida ha demostrado una reducción significativa en los niveles de HbA1c orientado a pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2, con resultados dependiente de la dosis que varía de -1.62% a -2.06% en comparación con el placebo, las reducciones en HbA1c fueron de -2.40% en dosis de 10 mg y -2.34% en dosis de 15 mg, en comparación con -0.86% con placebo, posterior a las 40 semanas de tratamiento.
- La tirzepatida se ha consolidado como una opción terapéutica efectiva para la disminución de peso en pacientes con obesidad sin diabetes tipo 2, logrando hasta 20.90% de pérdida de peso con una dosis de 15 mg. Esta variabilidad en la efectividad parece estar influida por diferencias en el metabolismo y la ausencia de diabetes tipo 2. En pacientes sin diabetes, aunque el control de HbA1c no es el objetivo principal, se han observado mejoras en los perfiles glucémicos debido a la reducción de peso y al aumento en la respuesta a la insulina.
- Tirzepatida como diana terapéutica ha mostrado ser superior a otros tratamientos, incluido agonistas del receptor de insulina basal y GLP-1, mismo que es relevante en relación de la diabetes tipo 2, dado que ofrece mejoras sustanciales en los niveles de glucosa, así como en la sensibilidad a la insulina, reducción de peso significativa y mejoramiento de parámetros metabólicos con un perfil de seguridad aceptable.
- La incorporación de tirzepatida al esquema terapéutico y la disminución de peso corporal tiene un efecto beneficioso en pacientes con obesidad, tanto en aquellos con diabetes tipo 2 (T2D) como en aquellos sin esta condición, la evidencia actual indica que la reducción de peso se evidencia en ambos casos, con un mayor beneficio en aquellos pacientes con sobrepeso y obesidad que no presentan DM2, mejorando el control glucémico, reduciendo el riesgo de desarrollar DM2, mejorando la salud cardiovascular y la calidad de vida en general.

5.2 RECOMENDACIONES

- Antes de comenzar con el uso clínico de Tirzepatida, es importante evaluar la función renal y hepática del paciente, ya que estos órganos pueden verse afectados por cómo el cuerpo procesa el medicamento. Si el paciente tiene antecedente de insuficiencia renal o hepática se requiere un seguimiento más cercano, ya que podrían necesitar cambios en la dosis o una vigilancia más estricta, sobre todo si el paciente tiene una enfermedad renal crónica avanzada, donde la exposición al medicamento puede ser mayor.
- En pacientes que cursen con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, se recomienda iniciar el tratamiento con Tirzepatida a la dosis más baja, de 2.5 mg, e ir titulando poco a poco. Esto se realiza de acuerdo a la tolerancia del paciente al medicamento y cómo responde su nivel de glucosa en la sangre. Este enfoque ayuda a reducir efectos secundarios como problemas digestivos y evita que los niveles de glucosa bajen demasiado rápido. Ajustar la dosis de manera gradual no solo minimiza molestias como náuseas y vómitos, que son comunes al principio, sino que también contribuye a un mejor control del azúcar en la sangre y a una pérdida de peso más efectiva a largo plazo.
- El tratamiento con Tirzepatida para pacientes con obesidad sin diabetes tipo 2 requiere un monitoreo continuo del peso, porcentaje de grasa corporal y parámetros como el colesterol y la presión arterial, esto es importante porque la Tirzepatida ayuda a reducir significativamente el peso y puede mejorar otros factores de riesgo, pero es necesario ajustar el tratamiento según los resultados y el progreso.
- Cuando se disponga de tirzepatida en nuestro medio se recomienda su administración bajo protocolos internacionales ajustados a nuestra realidad para tener un panorama de los beneficios en la población con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, ampliando esta línea de investigación en mayor profundidad sobre el uso continuo de la Tirzepatida dentro de dianas terapéuticas, contribuyendo al conocimiento científico y la práctica profesional en el campo de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta JAH,GLEZ,BOIM,HPAC,FADB,&TEECS. Manejo de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 con cirugía bariátrica. Una revisión sistemática. *Medicinas UTA*. 2023;; p. 81-90.
2. Kahn SE,CME,&DPS. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014 Marzo; 383: p. 1068-1083.
3. Chooi YC DCMF. The Epidemiology of Obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;; p. 6-10.
4. Ng M FTRMea. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug; 384(9945).
5. Pérez-Galarza J BLFOea. Prevalence of Overweight and Metabolic Syndrome, and Associated Sociodemographic Factors Among Adult Ecuadorian Populations: The ENSANUT-ECU Study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021 Jan; 44(1).
6. Vázquez LTPS,BGD,BSM,SGA,MSP.&JGE. Use of Tirzepatide in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: Scientific Evidence and Practical Aspects. 2024 May; 15: p. 1501–1512.
7. Rohani P,MAN,BSE,HA,&SMH. The effects of subcutaneous Tirzepatide on obesity and overweight: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 August; 14.
8. Pedersen SD. Complicaciones metabólicas de la obesidad. *Mejores prácticas e investigación. Endocrinología clínica y metabolismo*. 2013 Abril; 27(2).
9. Sørensen TIA MAJT. Epidemiología de la obesidad. *Manual de farmacología experimental*. 2022 Abril; 274: p. 3-27.
10. Hampl SE HSSAyc. Guía de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de niños y adolescentes con obesidad. *Academia Estadounidense de Pediatría*. 2023 Febrero; 151(2).
11. Diabetes CdPPdlAEd. Obesidad y control del peso para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2: Estándares de atención en diabetes-2024. *Atención de la Diabetes*. 2024 Enero; 47.
12. Committee ADAPP. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan.

13. Khalil SF MMIF. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors*. 2014 Jun; 14(6).
14. Cornier MA DJDNea. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Nov; 124(18): p. 1996-2019.
15. Boutari C MC. A 2022 Update on the Epidemiology of Obesity and a Call to Action: As Its Twin COVID-19 Pandemic Appears to Be Receding, the Obesity and Dysmetabolism Pandemic Continues to Rage On. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2022 Agosto; 133.
16. Hemmingsson E NPUSST. Los orígenes sociales de la obesidad dentro y entre generaciones. *Revista oficial de la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad*. 2023 Enero; 24(1).
17. Powell-Wiley TM PPBLEa. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Abril; 143(21).
18. Ren J WNWSSJZY. Miocardiopatía obesa: evidencia, mecanismos e implicaciones terapéuticas. *Physiological Reviews*. 2021 Octubre; 101(4).
19. Bovolini A GJAMDJ. Fisiopatología y factores predisponentes del síndrome metabólico. Bovolini A, García J, Andrade MA, Duarte JA. 2021 Marzo; 42(3).
20. Fahed G ALBZMea. Síndrome metabólico: actualizaciones en fisiopatología y manejo en 2021. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2022; 23(2).
21. Lu X XQPXeA. Diabetes mellitus tipo 2 en adultos: patogenia, prevención y tratamiento. *Transducción de señales y terapia dirigida*. 2024; 9(1).
22. Galicia-Garcia U BVAJSea. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug; 21(17).
23. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan; 47: p. 20-42.
24. Ahlqvist E PRGL. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes*. 2020 Oct; 69(10): p. 2086-2093.
25. Coope A TAVL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and Inflammatory Pathways on the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2016 May; 174(5).
26. Lima JEBF MNSHE. Mechanisms Underlying the Pathophysiology of Type 2 Diabetes: From Risk Factors to Oxidative Stress, Metabolic Dysfunction, and Hyperglycemia. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2022 Feb;; p. 874-875.

27. Rohm TV MDOJDM. Inflammation in Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Immunity*. 2022 Jan; 55(1): p. 31-55.
28. Roden M SG. The Integrative Biology of Type 2 Diabetes. *Nature*. 2019 Dec; 576(7785): p. 51-60.
29. Yang B LJHMSDRL. Modeling the Progression of Type 2 Diabetes With Underlying Obesity. *PLoS Computational Biology*. 2023 Feb; 19(2).
30. Ruze R LTZXea. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Connections in Epidemiology, Pathogenesis, and Treatments. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 April.
31. Garvey WT UGDJea. Examining the evidence for weight management in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug; 24(8).
32. Rothberg A LMLB. Remission of Type 2 Diabetes: Always More Questions, but Enough Answers for Action. *Diabetologia*. 2024 April; 67(4).
33. Sharma A MAZEea. Elucidating the Role of Weight Loss and Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2024 Nov; 26(11).
34. Wong E CRDLNT. Tirzepatida: un polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa dual y agonista del péptido similar al glucagón-1 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista americana de terapéutica*. 2023 enero-febrero.
35. Francia NL SY. Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Medicamentos*. 2024 Febrero 23;: p. 227-238.
36. Geisler CE AMTWea. La tirzepatida suprime la ingesta de alimentos palatables al reducir selectivamente la preferencia por la grasa en roedores. *Diabetes, obesidad y metabolismo*. 2023.
37. Thomas MK NABRea. El agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, tirzepatida, mejora la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina en la diabetes tipo 2. *Revista de endocrinología clínica y metabolismo*. 2021;: p. 388-396.
38. Wilson JM NARDea. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesidad y metabolismo*. 2020.
39. Urva S QTLJMJLC. Efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, tirzepatida. *Farmacocinética clínica*. 2021 Aug.
40. Company ELA. ZEPBOUND- tirzepatide injection, solution. Label via DailyMed. 2024 October.

41. Martin JA CBUSCK. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Tirzepatide in Humans, Rats, and Monkeys. *European Journal of Pharmaceutical Sciences : Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2024 Nov .
42. Urva S QTLJea. Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2022 July; 61(7): p. 1057-1067.
43. Nauck MA DD. Tirzepatida, un coagonista dual del receptor GIP/GLP-1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 con una eficacia inigualable en el control glucémico y la reducción del peso corporal. Nauck MA, D'Alessio DA. 2022 Sep.
44. Chavda VP AJTDBJAV. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Moléculas (Basilea, Suiza)*. 2022.
45. Tong K YSYYea. Gastrointestinal adverse events of tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trials sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct; 103(43).
46. Patel H KKRHyc. Gastrointestinal adverse events and weight reduction in people with type 2 diabetes treated with tirzepatide in the SURPASS clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Feb; 26(2).
47. de Mezquita YLL PCIRMIea. Eficacia y seguridad del agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 tirzepatida para la pérdida de peso: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Revista Internacional de Obesidad*. 2023 Octubre; 47(10): p. 883-892.
48. Caruso I DGLDMSSea. El perfil de seguridad en el mundo real de la tirzepatida: análisis de farmacovigilancia de la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA. *Revista de Investigación Endocrinológica*. 2024; 47(11): p. 2671-2678.
49. Zeng Q XJMXea. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct.
50. Karagiannis T MKAIea. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2024 July; 67(7).
51. Regmi A AECMea. Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor. *Cell Metab*. 2024 July; 36(7).

52. Andraos J MHSS. Beyond glycemia: Comparing tirzepatide to GLP-1 analogues. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 December; 24(6).
53. Frías JP DMRJea. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug; 385(6).
54. Dahl D OYNPea. Efecto de la tirzepatida subcutánea frente a placebo añadido a la insulina glargina titulada sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: ensayo clínico aleatorizado SURPASS-5. *JAMA*. 2022 Febrero; 327(6).
55. Karagiannis T AILAea. Tratamiento de la diabetes tipo 2 con tirzepatida, agonista dual del receptor GIP/GLP-1: revisión sistemática y metanálisis. *Diabetología*. 2022 Agosto; 65(8).
56. Rosenstock J FJRHea. Tirzepatida frente a insulina lispro añadida a la insulina basal en la diabetes tipo 2: ensayo clínico aleatorizado SURPASS-6. *JAMA*. 2023 Nov; 330(17).
57. Yang J GYCHea. Aplicaciones innovadoras de la tirzepatida en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus perspectivas futuras en la salud cardiovascular. *Fronteras en farmacología*. 2024 Agosto.
58. Zhang X MMC. Análisis de coste-efectividad a corto plazo de la tirzepatida para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en los Estados Unidos. *Revista de atención médica gestionada y farmacia especializada*. 2023 Marzo;; p. 276-284.
59. Committee ADAPP. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2024. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* Jan;; p. 244-257.
60. Garvey WT FJJAea. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug; 402(10402).
61. Jastreboff AM ALANea. Tirzepatida una vez por semana para el tratamiento de la obesidad. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2022 Julio;; p. 205-216.
62. Ma J LMWRDLJL. Efficacy and safety of tirzepatide in people with type 2 diabetes by baseline body mass index: An exploratory subgroup analysis of SURPASS-AP-Combo. 2024 Aprl; 26(4): p. 1454-1463.
63. Tan B PXCHea. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Aug; 47(8).
64. Qin W YJNYea. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial. *Endocrine*. 2024 Oct; 86(1).

65. Hankosky ER WHNLea. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Jan; 26(1).
66. Wadden TA CAMSea. Tirzepatida después de una intervención intensiva en el estilo de vida en adultos con sobrepeso u obesidad: el ensayo de fase 3 SURMOUNT-3. *Medicina Natural.* 2023 Noviembre.
67. Zhao L CZLYea. Tirzepatida para la reducción de peso en adultos chinos con obesidad: el ensayo clínico aleatorizado SURMOUNT-CN. *Jamá.* 2024 Agosto;; p. 551-560.
68. Rosenstock J WCFJea. Eficacia y seguridad de un nuevo agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, tirzepatida, en pacientes con diabetes tipo 2 (SURPASS-1): un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego. *Lancet (Londres, Inglaterra).* 2021 Jul; 398(10295).
69. Cai W ZRYWQZJ. Tirzepatide as a Novel Effective and Safe Strategy for Treating Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Public Health.* 2024 Jan.
70. Drake T LALLea. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine.* 2024; 177(5): p. 618-632.
71. Kačka A CAJCEGOB. Comparison of Novel Markers of Metabolic Complications and Cardiovascular Risk Factors Between Obese Non-Diabetic and Obese Type 1 Diabetic Children and Young Adults. *Frontiers in Endocrinology.* 2022 Dic.
72. Liu J WYHYLSWG. Comparison of B-Cell Dysfunction and Insulin Resistance Correlating Obesity With Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2016 July; 30(5).
73. Liu W ZXLYea. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Levels in Obese and Non-Obese Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Study. *Medicine.* 2022; 99(6).
74. Sormunen-Harju H HEGPea. Metabolomic Profiles of Nonobese and Obese Women With Gestational Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2023 Oct; 108(11).