

TIRZEPATIDA

Diabetes mellitus tipo 2

2025; (1)
DOI:10.11119/FEM2025-01



<http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Tirzepatida (DCI)	A10BX: Fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Mounjaro® (Eli Lilly)	Pluma precargada: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Febrero, 2025.	Con receta médica

PUNTOS CLAVE

- Tirzepatida (TZP) es un antidiabético agonista dual de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (arGLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), de administración semanal por vía subcutánea.
- Se ha autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos no suficientemente controlados con dieta y ejercicio, en monoterapia, cuando metformina no es apropiada por intolerancia o contraindicación; o en asociación con otros antidiabéticos. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg. Actualmente el medicamento **no está financiado** para ninguna de sus indicaciones.
- Evaluada en cinco ensayos clínicos fase 3 (SURPASS 1-5), TZP (5, 10 y 15 mg) mostró reducir la HbA1c y el peso corporal significativamente. Frente a **otros arGLP-1**, en el SURPASS 2, TZP fue superior a semaglutida 1 mg subcutánea, aunque la dosis de 5 mg no alcanzó relevancia clínica. En monoterapia, se ha ensayado frente a dulaglutida (0,75 mg) mostrando TZP superioridad en cuanto a reducciones significativas de HbA1c y peso. Pero no se ha comparado con dosis terapéuticas mayores de semaglutida o dulaglutida que podrían haber mostrado resultados más eficaces sobre el control glucémico frente a TZP.
- El perfil de seguridad es comparable al de otros arGLP-1, siendo los efectos adversos gastrointestinales los más comunes. No se ha demostrado beneficio cardiovascular, y los datos en pacientes con IMC <23 kg/m², ≥85 años, insuficiencia renal o hepática son limitados.
- A la vista de los datos disponibles la TZP, frente a otros arGLP-1, **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.



No supone un avance terapéutico

Tirzepatida es considerada similar a otros arGLP-1 para el control de la glucemia y el peso, pero sin demostrar beneficios cardiovasculares.

QUÉ ES

Tirzepatida (TZP) es un agonista dual de acción prolongada que actúa sobre los receptores del péptido-1 similar al glucagón (arGLP-1) y los receptores del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Está autorizada (sin financiación) para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no logran mantener unos niveles adecuados con dieta y ejercicio, ya sea en monoterapia, por intolerancia o contraindicación a la metformina (MET); o en terapia combinada con otros fármacos.

El tratamiento es individualizado y escalonado. Se administra por vía subcutánea una vez a la semana, (en abdomen, muslo o parte superior del brazo), siempre el mismo día, iniciándose con 2,5 mg/semana. Después de cuatro semanas, se debe aumentar a 5 mg/semana, y puede incrementarse cada 4 semanas (en 2,5 mg/semana) hasta un máximo de 15 mg/semana. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5, 10 y 15 mg (1, 2).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El tratamiento de la DM2 comienza con modificaciones en el estilo de vida. Si estas medidas no consiguen un control glucémico adecuado, la MET en monoterapia constituye la primera opción farmacológica, si no existe contraindicación o intolerancia. Cuando MET sea insuficiente para lograr el control glucémico, o ante la existencia de comorbilidades, se recomienda añadir un segundo fármaco, cuya elección se basará en las características del paciente y en el condicionante clínico predominante: en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV), enfermedad renal crónica u obesidad, se sugiere un iSGLT-2 o arGLP-1; en insuficiencia cardíaca: un iSGLT-2; si presenta fragilidad, un iDPP-4; y si no presenta condicionantes clínicos, una sulfonilurea (gliclazida o glibemiprida), repaglinida o pioglitazona. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia, se recomienda añadir un tercer fármaco siguiendo estos criterios. En casos de síntomas de hiperglucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c) >9-10% o diabetes de larga evolución, la insulina es de elección (3). (Ver [algoritmo](#)).



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

EFICACIA

La eficacia de TZP fue evaluada con 5 ensayos clínicos aleatorios (ECA) de fase 3 (**SURPASS 1-5**), oscilando la edad media de los participantes (45% mujeres) entre 54,1 y 63,6 años. El objetivo de SURPASS 1 y 5 (a doble ciego) fue establecer la superioridad de TZP frente placebo; mientras que SURPASS 2, 3 y 4 (de diseño abierto) se realizaron para demostrar la no-inferioridad y la superioridad frente a un comparador activo parenteral. La variable principal fue el cambio en HbA1c, y entre las variables secundarias se determinaron cambios en el peso corporal, el perfil lipídico y la calidad de vida, entre otras (1,4).

Tabla 1. Ensayos pivotaes de TZP

	Surpass-1 (n=478)	Surpass-2 (n=1878)	Surpass-3 (n=1437)	Surpass-4 (n=1995)	Surpass-5 (n=475)
Características					
Medicación de base	Estilo de vida	MET	MET± iSGLT-2	1-3 ADO	IGLAR ± MET
Seguimiento	40 semanas	40 semanas	52 semanas	52-104 semanas	40 semanas
Duración media DM2	4,7 años	8,6 años	8,4 años	11,8 años	13,3 años
Comparador	Placebo	SE _{sc}	IDEG	IGLAR	Placebo
HbA1c basal (%)	7,94 ± 0,87	8,28 ± 1,03	8,17 ± 0,91	8,52 ± 0,88	8,31 ± 0,85
IMC (kg/m ²)	31,9 ± 6,59	34,2 ± 6,93	33,5 ± 6,06	32,6 ± 5,54	33,4 ± 6,06
TFG (mL/min/1,73m ²)	94,1 ± 19,7	96,0 ± 17,1	94,1 ± 17,0	81,3 ± 21,1	85,5 ± 17,8
Diferencia entre HbA1c% basal y final §					
TZP 5 mg	-1,75 #	-2,01 #	-1,85 #	-2,11 #	-2,11 #
TZP 10 mg	-1,71 #	-2,24 #	-2,01 #	-2,30 #	-2,40 #
TZP 15 mg	-1,69 #	-2,30 #	-2,14 #	-2,41 #	-2,34 #
Comparador	-0,09	-1,86 #	-1,25 #	-1,39 #	-0,86 #
Diferencia de peso (Kg) basal y final §					
TZP 5 mg	-6,3 #	-7,6 #	-7,0 #	-6,4 #	-5,4 #
TZP 10 mg	-7,0 #	-9,3 #	-9,6 #	-8,9 #	-7,5 #
TZP 15 mg	-7,8 #	-11,2 #	-11,3 #	-10,6 #	-8,8 #
Comparador	-1,0	-5,7 #	1,9 #	1,7 #	1,6 #

ADO: antidiabético oral; IDEG: insulina degludec; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IGLAR: insulina glargina; MET: metformina; SE_{sc}: semaglutida subcutánea 1mg; TFG: filtración glomerular (mL/min/1,73m²); TZP: tirzepatida; (§) Eficacia evaluada como régimen del tratamiento independientemente de la adherencia al fármaco o la terapia antihiperlipemiente de rescate; (#) p<0,001; (‡) p<0,01

Los estudios mostraron una reducción en los valores de HbA1c para las tres dosis de TZP, sin un marcado efecto dosis-dependiente. Se observaron disminuciones constantes de peso desde el inicio hasta el final del estudio. Todas las dosis de TZP redujeron significativamente los triglicéridos y c-VLDL. Sin embargo, las reducciones en colesterol total y c-LDL no fueron estadísticamente significativas frente a SEMA e IDEG. Además, se reportaron mejoras en la calidad de vida, especialmente en aspectos relacionados con la pérdida de peso (1,4).

Posteriormente, el ECA **SURPASS-6** (diseño abierto) evaluó la eficacia y seguridad de TZP (5, 10 o 15 mg) frente insulina lispro, ambas combinadas con IGLAR, en 1.428 participantes (HbA1c basal: 8,8%) con DM2 mal controlada. A las 52 semanas, la reducción en HbA1c con TZP fue de -2,1% frente a -1,1% con insulina lispro (diferencia: -0,98%; IC95%: -1,17% a -0,79%), resultando no inferior. La variación de peso fue de -9,0 kg con TZP y de +3,2 kg con insulina lispro (diferencia: -12,2 kg; IC95%: -13,4 a -10,9) (5).

En cuanto a la comparación TZP frente a otros arGLP-1, en el **SURPASS-2** (estudio abierto frente a SE_{sc}, 1 mg), TZP 5 mg fue estadísticamente superior en la reducción de HbA1c, pero la diferencia (-0,15%) no alcanzó la relevancia clínica, definida como una reducción en HbA1c >0,3%. Las dosis de 10 mg y 15 mg mostraron mayores reducciones (-0,39% y -0,45% respectivamente). La comparación de TZP frente a dosis de 2 mg de SE_{sc} podría haber mostrado un mejor efecto del control glucémico (1,4), lo cual podría suponer un sesgo a favor de TZP (6).

También se comparó TZP (5, 10 o 15 mg) con dulaglutida (DU) (0,75 mg) en un ECA fase 3 (**SURPASS J-mono**) a doble ciego en 636 pacientes japoneses (HbA1c basal: 8,2%; e IMC: 28 kg/m²), de los cuales el 60% nunca había recibido tratamiento antidiabético. Tras 52 semanas, la HbA1c disminuyó alrededor de un 1% más en los grupos de TZP con respecto a DU; y el cambio medio de peso fue de -5,8 a -10,7 kg en el grupo de TZP frente a -0,5 kg en el grupo de DU. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. La DU puede emplearse hasta dosis de 4,5 mg, por lo que la dosis ensayada en este ECA también puede justificar los buenos resultados obtenidos con TZP (6,7).

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2. [IPT-184/V1/16102023/V2/03022025_AEMPS_2025](#). 2- Ficha Técnica de Mounjaro® (tirzepatida). [CIMA 2025](#).
- Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. [Servicio Andaluz de Salud_2023](#). 4- EPAR Mounjaro®. [EMA/791310/2022](#).
- Rosenstock J et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type2 diabetes. The SURPASS-6 randomized clinical trial. [JAMA 2023;330\(17\):1631-40](#).
- Tirzepatide (MOUNJARO®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. [Rev Presc. 2024; 44\(489\):485-8](#).
- Inagaki N et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. [Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10\(9\):623-33](#).
- Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes 2024. [Diabetes Care 2024;47\(Suppl.3\):S158-S178](#).
- Mounjaro® (Tirzepatide) for Type 2 Diabetes. [NHS_2024](#).

SEGURIDAD

Los efectos adversos de TZP presentan una relación dosis-dependiente y son muy similares a los arGLP-1, pudiendo inducir interrupción del tratamiento en mayor proporción que SE_{sc} y DU. Los más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, estreñimiento y pérdida de apetito). Al retrasar el vaciamiento gástrico puede alterar la absorción oral de medicamentos. También se ha comunicado pancreatitis, coledocistitis leves y más efectos renales con TZP que con placebo. El riesgo de hipoglucemia fue bajo, pero aumentó en pacientes tratados con MET, y se observaron más casos graves con TZP que con SE_{sc}. Al igual que otros arGLP-1, no se recomienda en embarazo (1,2,4,6).

A diferencia de SE_{sc} y DU, TZP aumentó los niveles séricos de calcitonina, que impiden descartar el riesgo potencial de cáncer de tiroides a largo plazo observado con otros arGLP-1. No se descarta el posible riesgo de cáncer de páncreas. Aunque en los ECA se excluyó a pacientes con riesgo de complicaciones de retinopatía diabética, se observó un empeoramiento en los exámenes oculares, existiendo un ECA en curso para evaluar este riesgo. A nivel CV, en el SURPASS-4, TZP no mostró aumento del riesgo, pero existe un ECA en curso (SURPASS-CVOT) frente a DU para demostrar beneficios CV (1,2,4).

COSTE

Medicamento	Coste tratamiento/año (€)
Semaglutida 0,5mg o 1mg/semana	1541 *
Dulaglutida 0,75 mg o 1,5 mg/semana	1541 *
Tirzepatida 5mg/semana	NO FINANCIADO 3527,55
Tirzepatida 10mg/semana	NO FINANCIADO 4663,23

(*) Aplicado descuento 7,5% RD 8/2010

Fuente de datos: Botplus

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La TZP es un antidiabético con mecanismo de acción dual (GLP-1 y GIP), aunque aún no se conocen completamente los efectos ligados a la activación de los receptores GIP. Ha mostrado ser eficaz en el control glucémico y la pérdida de peso frente a placebo y en asociación con comparadores activos en cinco ECA pivotaes. Según los datos disponibles, TZP en monoterapia no debería considerarse de elección al existir alternativas con mayor experiencia de uso a largo plazo (1,4,6).

Frente a otros arGLP-1 (SE_{sc} y DU), TZP redujo la HbA1c, con resultados estadísticamente significativos a su favor, pero no siempre clínicamente relevantes. No se ha ensayado TZP frente a arGLP-1 a dosis mayores: SE_{sc} (2 mg) o DU (hasta 4,5 mg), que podrían mostrar eficacia similar a TZP. Las disminuciones de peso fueron constantes, con una marcada relación dosis-respuesta. Su perfil de seguridad es comparable a otros arGLP-1. Los beneficios CV continúan estudiándose, y los datos sobre su eficacia y seguridad en pacientes con: IMC<23 kg/m², edad ≥85 años, o insuficiencia renal o hepática son insuficientes (1,4,6).

La *American Diabetes Association* (ADA) posiciona a TZP como fármaco con eficacia muy alta cuando el objetivo principal es el control de la glucemia (al mismo nivel que DU a dosis altas y SE, entre otros); y de eficacia muy alta para el control de peso en pacientes con DM2 (a igual nivel que SE), señalando que los efectos CV y renales siguen en investigación (8). NICE recomienda: a) TZP en triple terapia cuando MET y otros dos antidiabéticos orales son inefectivos o están contraindicados y en pacientes con IMC≥35 kg/m² y comorbilidades asociadas a la obesidad; o, b) con IMC<35 kg/m², si la pérdida de peso mejora complicaciones relacionadas o la insulina tiene repercusiones significativas (9). Según la información disponible, TZP **no supone un avance terapéutico** por considerarse una alternativa a otros arGLP-1, según la necesidad de reducción de la HbA1c, objetivos de pérdida de peso o perfil de seguridad, existiendo fármacos con mayor experiencia de uso y seguridad a largo plazo más conocida, y demostrados beneficios CV.