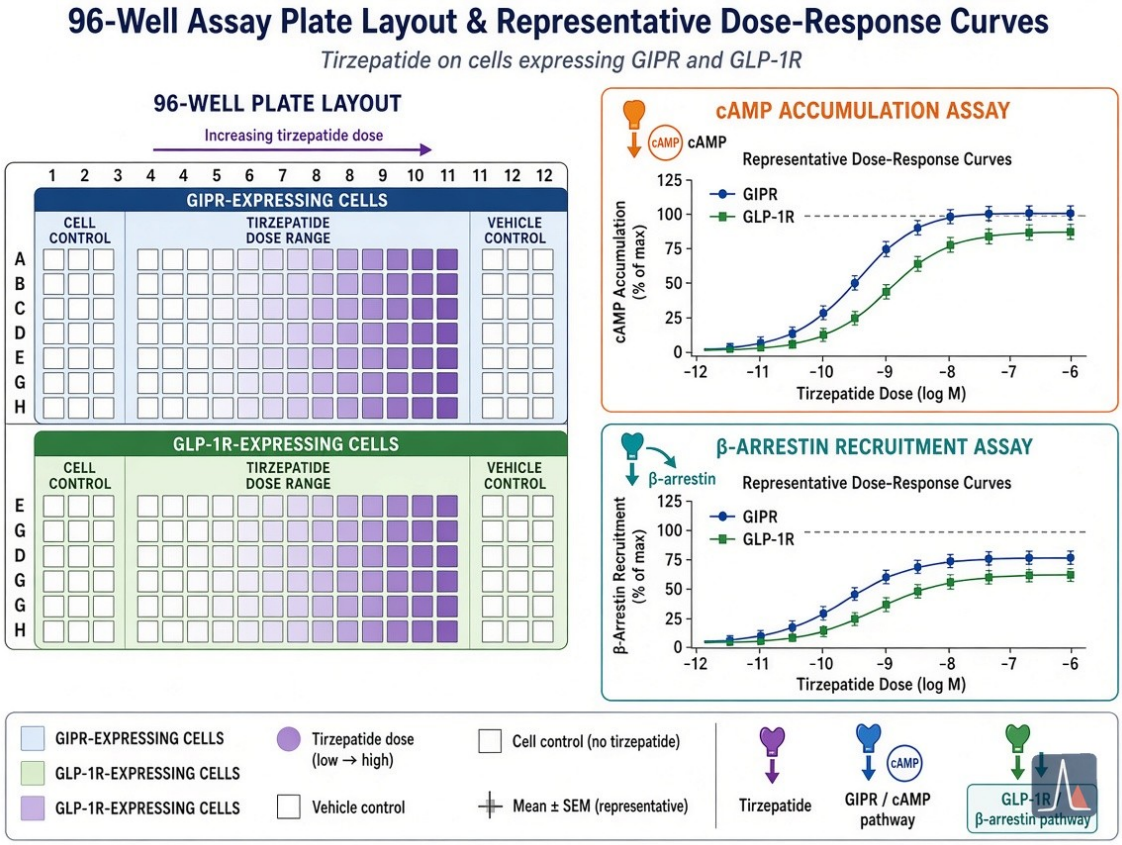
Tirzepatide en estudios indexados

5 de noviembre de 2026

Los estudios indexados, principalmente el programa SURPASS en la diabetes de tipo 2 y el programa SURMOUNT en la obesidad o el sobrepeso, informan de que tirzepatide produce reducciones del peso corporal dependientes de la dosis (15–21% a dosis más altas en adultos no diabéticos) a

Tirzepatide en estudios indexados

La ficha de catálogo abierto de Tirzepatide ofrece un péptido lineal sintético de 39 aminoácidos ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, peso molecular aproximado 4813 Da) diseñado como agonista dual de los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1). Incorpora sustituciones de ácido aminoisobutírico (Aib) en las posiciones 2 y 13 para conferir resistencia a la dipeptidil peptidasa-4, amidación C-terminal y acilación específica de sitio en Lys20 con un diácido graso C20 mediante un espaciador de ácido γ-glutámico y dos conectores de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (AEEA) para favorecer la unión a la albúmina y una farmacocinética prolongada. El material se suministra en forma de polvo liofilizado de alta pureza para investigación de laboratorio en regulación metabólica, farmacología de receptores y sistemas relacionados in vitro o de modelos animales. Todos los materiales del sitio se destinan exclusivamente a la investigación de laboratorio y no son medicamentos.



Esquema de ensayo de cAMP in vitro que ilustra la farmacología de tirzepatide en los receptores

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

de GIP y GLP-1 (Willard et al., 2020).

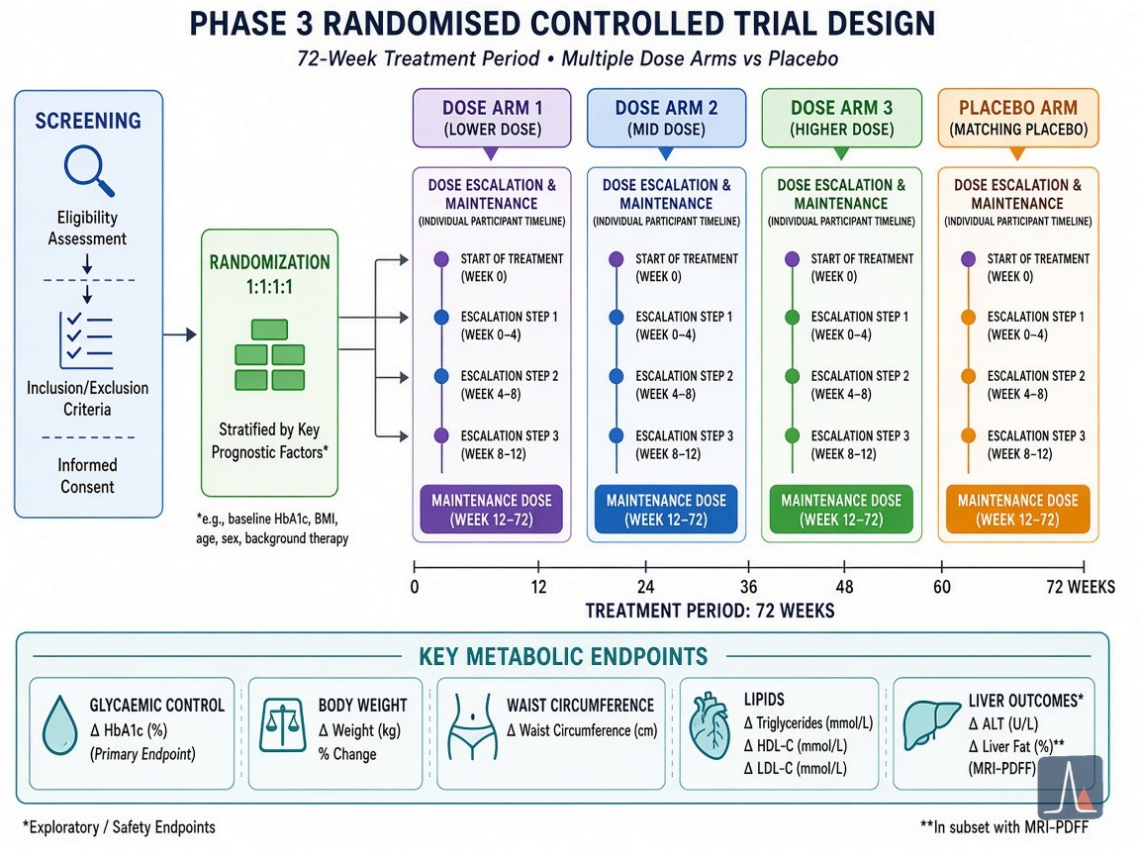
Identidad química y contexto de catálogo

La bibliografía indexada caracteriza de forma sistemática a tirzepatide como un agonista dual unimolecular de los receptores de incretinas, distinto de los agonistas selectivos del receptor de GLP-1 o de los péptidos nativos. El seguimiento en catálogo como entidad molecular única y definida respalda su uso en investigaciones de laboratorio controladas de las vías de señalización dual GIP/GLP-1, el tráfico de receptores, la repartición de nutrientes y el balance energético, sin la complejidad de los extractos tisulares ni de las mezclas no definidas. La bibliografía primaria de PubMed y de índices relacionados (aproximadamente 2018–2026) constituye la base de todas las afirmaciones de este informe.

Farmacología de receptores y estudios mecanísticos in vitro

Los estudios in vitro con células HEK293 transfectadas con GIPR o GLP-1R humanos demuestran que tirzepatide presenta un agonismo desequilibrado, con una potencia y una eficacia en el GIPR comparables a las del GIP(1-42) nativo, y una afinidad aproximadamente cinco veces menor en el GLP-1R respecto al GLP-1 nativo. Los ensayos de señalización revelan un sesgo en el GLP-1R que favorece la acumulación de AMPc frente al reclutamiento de β-arrestina, con una internalización del receptor reducida en comparación con el GLP-1. Se propone que estas propiedades contribuyen a una mayor secreción de insulina en modelos de islotes, ya que la β-arrestina 1 parece limitar las respuestas al GLP-1, pero no las del GIP ni las de tirzepatide. Las estructuras de crio-ME ilustran una conformación en hélice α del péptido que interacciona con los dominios transmembrana del receptor. Estos datos mecanísticos proceden de sistemas de células transfectadas y pueden no reflejar plenamente la densidad nativa de receptores, la heterodimerización o el contexto tisular. 1 1

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

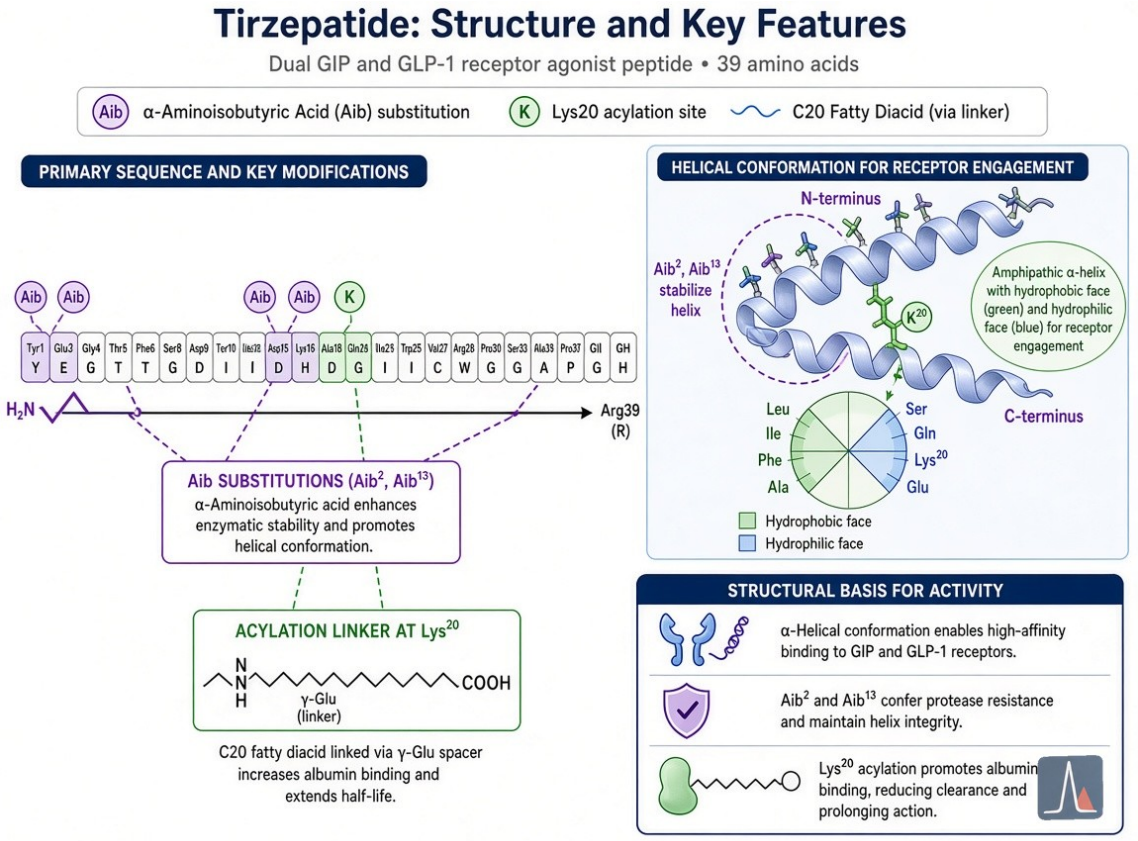


Esquema representativo del diseño del estudio del programa SURMOUNT sobre obesidad.

Modelos animales preclínicos

Los estudios en roedores, en modelos murinos de obesidad inducida por la dieta y de diabetes, indican que la administración central o periférica de tirzepatide reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal (predominantemente la masa grasa) y mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en mayor medida que los agonistas selectivos del receptor de GLP-1. Los experimentos con alimentación pareada indican efectos sobre el gasto energético y la utilización de sustratos (mayor oxidación de grasas, menor cociente de intercambio respiratorio), mediados por la inervación simpática del tejido adiposo y por cambios en la actividad neuronal hipotalámica y del rombencéfalo. Otros informes describen una menor acumulación de lípidos hepáticos mediante la regulación a la baja de transportadores de captación de ácidos grasos (Cd36, Fabp2/4), una función mitocondrial-lisosómica potenciada (regulación al alza de Lamp1/2) y una alteración del manejo del colesterol (Hnf4a, Abcg5/8). Estos hallazgos proceden de modelos animales y no constituyen resultados en personas. La teoría basada en datos preclínicos sugiere que el agonismo combinado del GIPR y el agonismo sesgado del GLP-1R podrían producir beneficios metabólicos aditivos o sinérgicos en el ser humano, pero esto sigue siendo teórico. 2 3

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



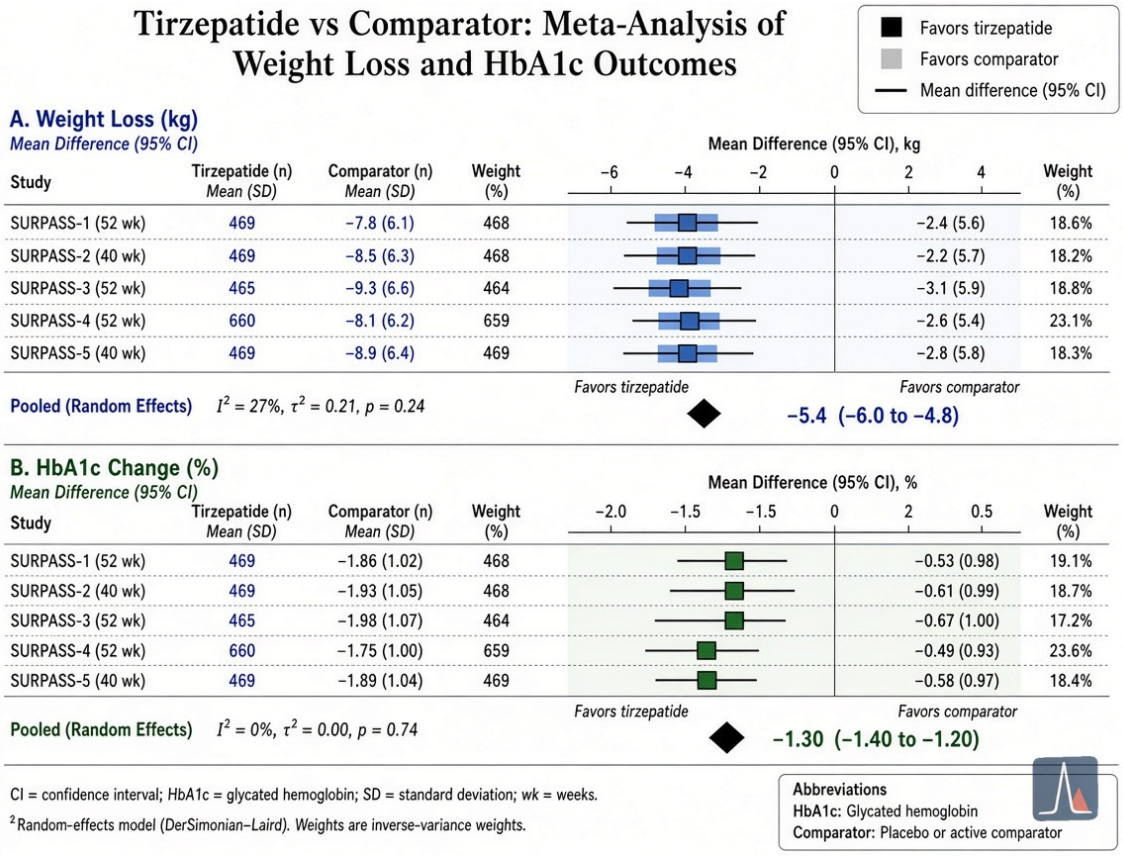
Características estructurales del péptido tirzepatide empleado en estudios mecanísticos indexados.

Hallazgos favorables de los ensayos aleatorizados SURPASS y SURMOUNT y de los metaanálisis

The SURPASS programme (phase 3 randomised trials in type 2 diabetes) reported superior reductions in HbA1c (estimated mean changes of approximately −2.0 to −2.5 percentage points with 5–15 mg doses) and body weight (7–13 kg or 8–15% in many cohorts) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin, or titrated prandial insulin. Head-to-head superiority versus semaglutide 1 mg was shown for both glycaemic control and weight loss (SURPASS-2). The SURMOUNT programme in adults with obesity or overweight (with or without type 2 diabetes) demonstrated mean percentage weight reductions of 15.0%, 19.5%, and 20.9% with 5, 10, and 15 mg doses versus 3.1% with placebo at 72 weeks in SURMOUNT-1 (non-diabetic cohort). High proportions achieved 15%or 20%weight loss. SURMOUNT-5 (head-to-head versus semaglutide 2.4 mg) confirmed greater weight loss (approximately 20.2% versus 13.7%) and some quality-of-life domain improvements. Benefits extended to waist circumference, blood pressure, lipids, obstructive sleep apnea (reduced apnea-hypopnea index), and heart failure with preserved ejection fraction symptoms. Meta-analyses of randomised trials confirm dose-dependent weight loss (standardised mean differences or odds ratios for 5%, 10%, 15% thresholds substantially favoring tirzepatide over placebo or active comparators), HbA1c reduction, and improvements in cardiometabolic risk factors. SURPASS-CVOT reported noninferiority to dulaglutide for 3-point major adverse cardiovascular events with exploratory signals of benefit on heart failure endpoints and renal outcomes. Pooled and network

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

meta-analyses (2024–2026) rank tirzepatide highly for weight reduction and glycaemic efficacy among incretin-based therapies. [4] [5] [6]



Síntesis ilustrativa de los datos de eficacia de los programas SURPASS y SURMOUNT.

Resultados cardiovasculares, renales y otros resultados clínicos

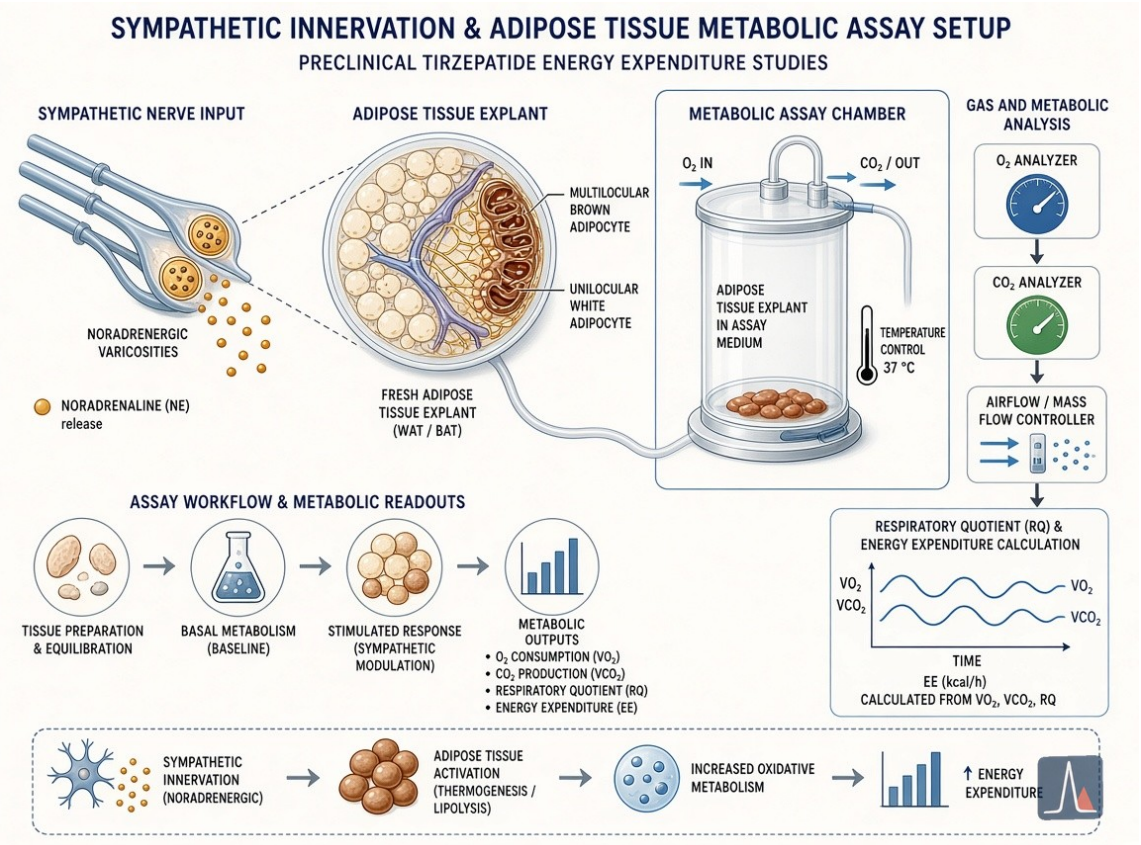
Los datos indexados de resultados cardiovasculares de SURPASS-CVOT y de los metaanálisis indican ausencia de aumento y, en algunos análisis agrupados, reducciones de los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (hazard ratios de aproximadamente 0,8–0,9 en contextos exploratorios o de metaanálisis en red), de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y de los criterios compuestos renales. Se notifican mejoras en los marcadores inflamatorios, las puntuaciones de función física y la calidad de vida relacionada con la salud (en particular, los dominios físicos en participantes con mayor pérdida de peso). En ensayos específicos o subgrupos se observan beneficios sobre la apnea obstructiva del sueño y los marcadores de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Estos resultados proceden de ensayos controlados aleatorizados de duración variable (40–176 semanas) y de distintos perfiles de riesgo de los participantes.

Perfil de seguridad, tolerabilidad y acontecimientos adversos

Los ensayos aleatorizados y los metaanálisis identifican de forma sistemática los acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento) como los más frecuentes, y se producen de manera dependiente de la dosis (incidencia aproximada del 40–60 % con las dosis más altas frente al 20–30 % con placebo, o inferior con algunos

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

comparadores). Los acontecimientos son predominantemente leves o moderados, alcanzan su máximo durante el escalado de la dosis y se atenúan con el tiempo. La interrupción debida a acontecimientos adversos es mayor con tirzepatide (habitualmente del 5–10 %) que con placebo, pero comparable o, en ocasiones, inferior a la de semaglutide en los datos de comparación directa. Los acontecimientos adversos graves se producen con tasas similares a las del placebo o de los controles activos (odds ratios próximos a 1,0 en los metaanálisis); la mortalidad por cualquier causa y los acontecimientos cardiovasculares mayores no muestran un aumento significativo, aunque algunos análisis siguen careciendo de potencia estadística (certeza muy baja para la mortalidad). Las tasas de trastornos relacionados con la vesícula biliar y de pancreatitis son bajas y no están elevadas de forma sistemática frente a los controles en todos los metaanálisis, si bien la pérdida rápida de peso es un factor de riesgo conocido de la clase. La pérdida de masa magra constituye aproximadamente el 25–30 % del peso total perdido en los subestudios de DXA (p. ej., SURMOUNT-1), una proporción similar a la del placebo o la restricción calórica, pero que da lugar a una mayor reducción absoluta de la masa magra debido a un cambio de peso total más amplio. En el trabajo in vitro de apoyo no se notifica ningún efecto catabólico directo sobre células de músculo esquelético humano. La farmacovigilancia poscomercialización (FAERS) muestra las señales gastrointestinales y relacionadas esperadas, con algunas diferencias comparativas frente a semaglutide (p. ej., menor notificación de ciertos acontecimientos de obstrucción o renales en un análisis). Las señales de tumores de células C tiroideas observadas en roedores han motivado advertencias regulatorias, pero la incidencia en seres humanos en los ensayos no ha mostrado un exceso claro. 7 8



Esquema de modelos preclínicos que examinan la utilización de grasas y el equilibrio energético.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Resultados nulos, mixtos, inconsistentes y metodológicamente limitados

No todos los criterios de valoración secundarios cardiovasculares o renales alcanzaron significación estadística en los ensayos individuales, y algunos metanálisis informan una certeza baja para la mortalidad o para desenlaces específicos de arritmia debido a la escasez de eventos. La recuperación de peso está documentada tras la interrupción del tratamiento (SURMOUNT-4), lo que indica que se requiere la administración continuada para el mantenimiento. La heterogeneidad en los metanálisis es elevada para algunos desenlaces antropométricos o lipídicos (valores de I^2 con frecuencia >50–90%). Las mejoras en la calidad de vida, aunque estadísticamente significativas en los dominios físicos, no siempre superan las diferencias mínimas clínicamente importantes. La adherencia en la práctica real y los datos de desenlaces duros a largo plazo (>3 años) siguen siendo limitados en cohortes independientes. Los hallazgos sobre composición corporal son mixtos en cuanto a las implicaciones funcionales de la pérdida de masa magra; algunos informes señalan una fuerza preservada o mejorada cuando se combina con ejercicio, si bien se discute el riesgo de sarcopenia en poblaciones vulnerables.

Síntesis de la evidencia, limitaciones recurrentes e implicaciones para el catálogo

Las revisiones sistemáticas, los metanálisis y los metanálisis en red (2024–2026) sintetizan los programas SURPASS y SURMOUNT en el sentido de que sitúan a tirzepatide entre los agentes más eficaces para la reducción de peso y la mejora glucémica en la evidencia aleatorizada indexada, con cobeneficios cardiometabólicos atribuibles en gran medida a la pérdida de peso más efectos directos de las incretinas. Las limitaciones recurrentes incluyen el predominio del patrocinio de la industria en los ensayos pivotales, las tasas de abandono relacionadas con el aparato gastrointestinal que pueden introducir sesgo en los análisis por protocolo, una duración relativamente corta o intermedia para muchos criterios de valoración secundarios y de seguridad, la infrarrepresentación de determinados perfiles demográficos o de comorbilidad, y la necesidad de un seguimiento independiente más prolongado sobre acontecimientos raros, salud ósea y durabilidad tras la interrupción. La certeza respecto de la mortalidad o de acontecimientos adversos graves específicos se califica a menudo como baja o muy baja debido a la imprecisión. Para los investigadores de laboratorio, estos estudios indexados proporcionan un marco farmacológico y fisiológico detallado para diseñar experimentos con el material de investigación catalogado, y subrayan la importancia de condiciones controladas, un vehículo adecuado (p. ej., agua bacteriostática para la reconstitución in vitro o en trabajo con animales), la exploración de intervalos de dosis en sistemas modelo y la medición tanto de marcadores de eficacia como de señales de tolerabilidad. Los datos ponen de relieve la utilidad de tirzepatide como compuesto herramienta para interrogar la biología de la doble incretina, al tiempo que enfatizan que los informes de ensayos clínicos no equivalen a instrucciones para la aplicación humana o veterinaria del reactivo de laboratorio.

Fuentes

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

(in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Múltiples metanálisis de 2024–2026 de ensayos aleatorizados sobre eficacia, seguridad, desenlaces cardiovasculares y composición corporal (p. ej., protocolos de BMJ Open, BMC Medicine TSA, revisiones Cochrane y síntesis específicas de revistas indexadas en PubMed).
• Publicaciones primarias adicionales de SURMOUNT y SURPASS, datos de SUMMIT sobre HFpEF y análisis de farmacovigilancia (desproporcionalidad en FAERS, 2022–2026) disponibles a través de PubMed y Europe PMC.

Todas las afirmaciones se extraen exclusivamente de literatura primaria indexada o de revisiones sistemáticas. No se facilitan dosis, instrucciones de administración ni recomendaciones terapéuticas. Los materiales de Rierink Compounds son únicamente para investigación de laboratorio.

Toda la información y los productos mencionados son únicamente para uso de laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.