Dulaglutide: agonista del receptor de GLP-1 en la atención metabólica

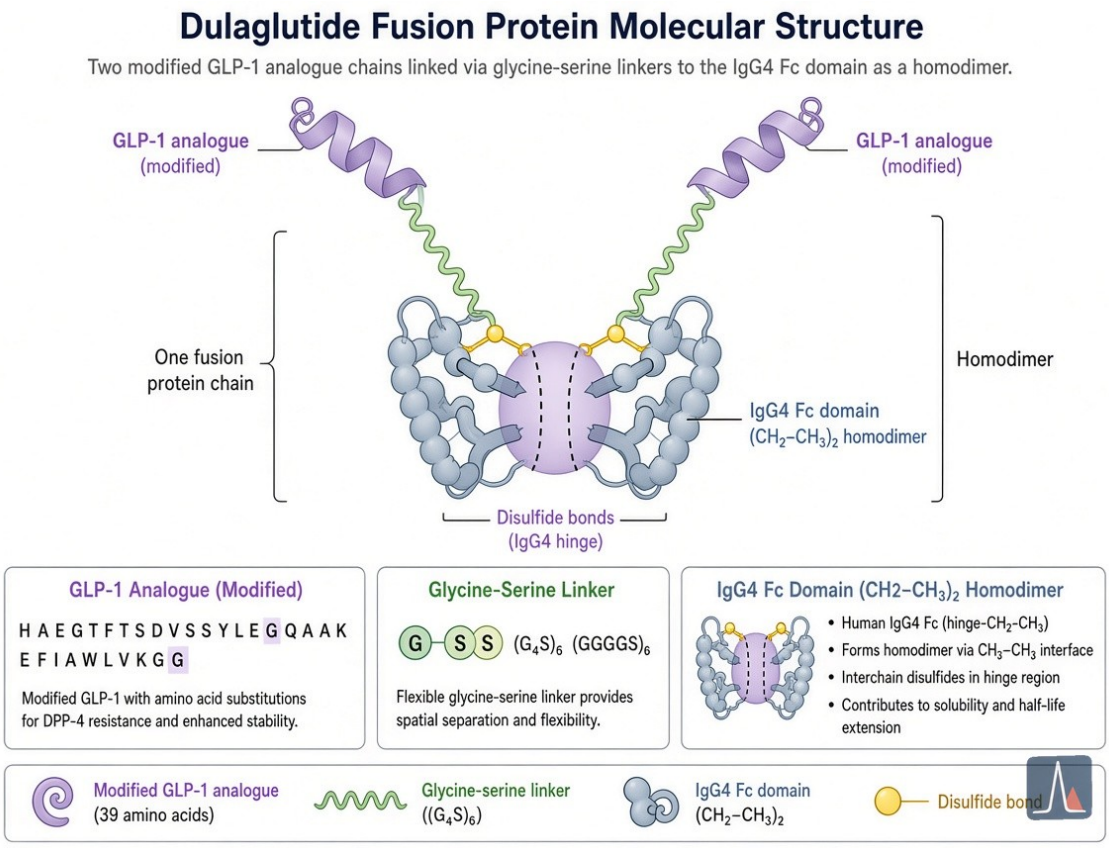
1 de noviembre de 2026

Dulaglutide es un agonista recombinante del receptor de GLP-1 de fusión con Fc, diseñado para su administración semanal en la investigación metabólica de laboratorio y clínica. Los ensayos aleatorizados notifican mejoras glucémicas, reducción del riesgo cardiovascular y una modesta

Dulaglutide: agonista del receptor de GLP-1 en la atención metabólica

Dulaglutide es una proteína de fusión recombinante constituida por dos cadenas idénticas de un análogo modificado de GLP-1(7–37) humano, unidas de forma covalente mediante conectores flexibles de glicina-serina al fragmento Fc de una cadena pesada modificada de IgG4 humana. Esta gran molécula homodimérica de ~63 kDa resiste la degradación por DPP-4 y el aclaramiento renal, lo que da lugar a una semivida de aproximadamente 5 días, adecuada para la administración subcutánea semanal. Se aborda principalmente en contextos de atención primaria, endocrinología y cardiología para la investigación sobre el manejo de la diabetes de tipo 2, el control glucémico, una reducción ponderal modesta y la mitigación del riesgo cardiovascular. Los lectores deben sopesar cuidadosamente con un clínico los acontecimientos adversos gastrointestinales transitorios predominantes (náuseas, vómitos, diarrea), el bajo riesgo intrínseco de hipoglucemia cuando se utiliza sin secretagogos de insulina, las señales de pancreatitis aguda y enfermedad de la vesícula biliar, y la advertencia en recuadro relativa a tumores de células C tiroideas observados en estudios de carcinogenicidad en roedores (contraindicado en caso de antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o de síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2). Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar de ese modo el material de investigación. Todos los materiales de Rierink Compounds se destinan únicamente a la investigación de laboratorio y no son medicamentos.

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.



Representación esquemática del diseño homodimérico de fusión con Fc de Dulaglutide.

Identidad química y contexto de catálogo

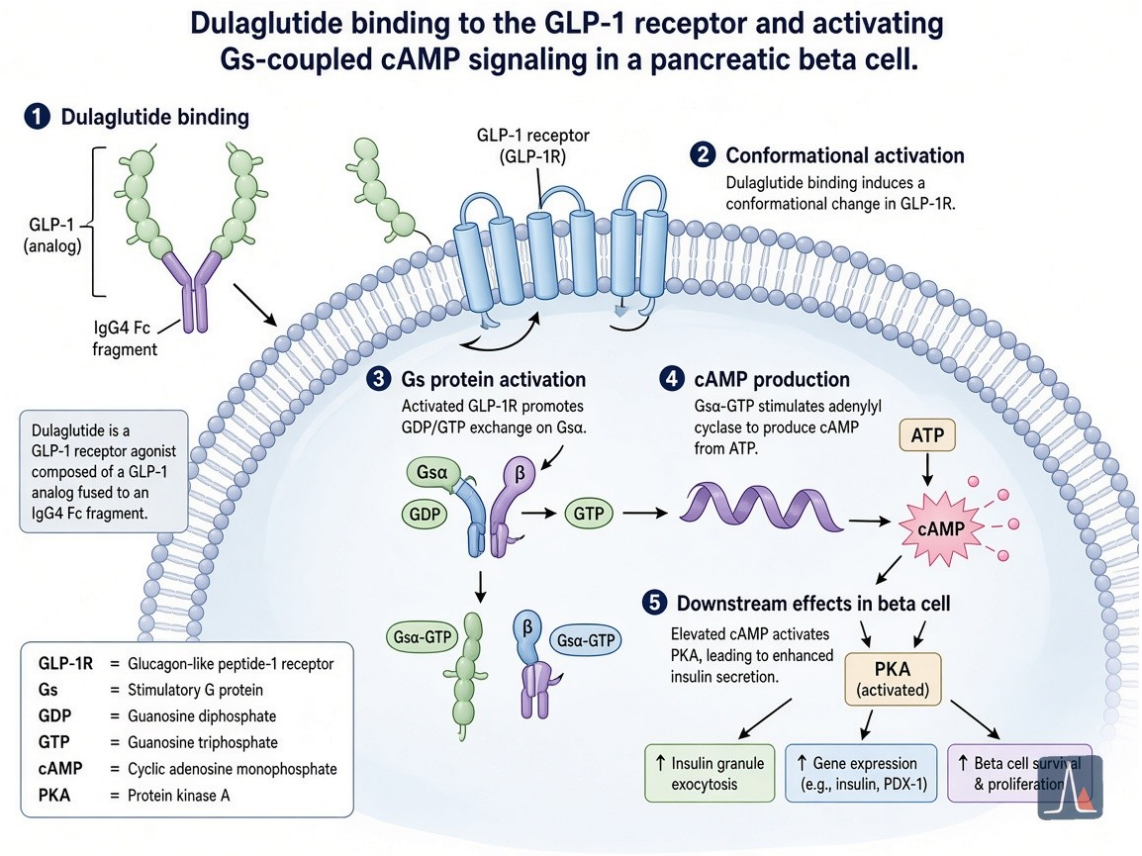
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) se produce de forma recombinante en células de ovario de hámster chino. Cada monómero contiene una secuencia de análogo de GLP-1 (con las sustituciones Ala8Gly, Gly22Glu y Arg36Gly para la resistencia a la DPP-4, la solubilidad y una menor inmunogenicidad) fusionada a un dominio Fc de IgG4 modificado que silencia las funciones efectoras. La estructura resultante mantiene el agonismo pleno del receptor de GLP-1 y prolonga la farmacocinética en comparación con el GLP-1 nativo. En contextos de laboratorio sirve como herramienta para el estudio de la biología de las incretinas, la señalización del receptor y la estabilidad de la formulación. Aquí no se facilita ningún vínculo directo con la dosificación ni con el uso terapéutico en seres humanos.

Descubrimiento fundacional, farmacología del receptor y estudios mecanísticos in vitro

Los primeros trabajos in vitro establecieron que dulaglutide conserva una potencia nanomolar en el receptor de GLP-1, estimula la acumulación de cAMP dependiente de glucosa en líneas de células beta y provoca una secreción de insulina comparable a la del GLP-1 nativo en islotes humanos aislados. Los artículos metodológicos caracterizaron su resistencia a la escisión por DPP-4 y una cinética de activación del receptor prolongada en comparación con péptidos de acción más corta. Estos estudios emplearon líneas celulares transfectadas, islotes aislados de roedores y humanos, y técnicas biofísicas como la resonancia de plasmón superficial para

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.

cartografiar la unión y la señalización posterior a través de la adenilil ciclasa acoplada a Gs. Entre las limitaciones figuran el carácter artificial de los sistemas con receptores sobreexpresados y la ausencia de un contexto fisiológico completo, como las interacciones con células enteroendocrinas o los efectos de la exposición crónica.

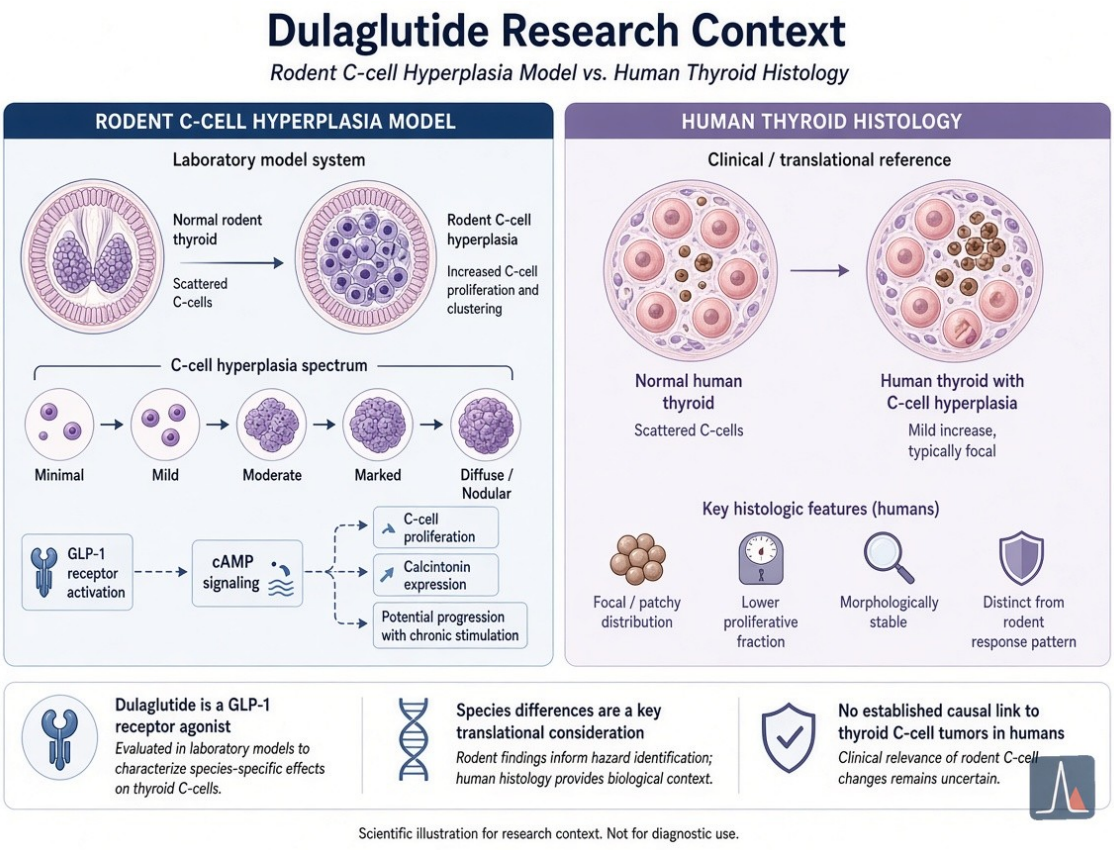


Farmacología in vitro de dulaglutide en el receptor de GLP-1.

Modelos animales preclínicos de efectos metabólicos y seguridad

Los modelos de roedores y de primates no humanos demostraron una mejora de la tolerancia a la glucosa, un aumento de la secreción de insulina de primera y segunda fase, la supresión del glucagón, un retraso del vaciado gástrico y una reducción modesta del peso tras la administración repetida de dulaglutide. En ratones diabéticos db/db y en ratas con obesidad inducida por la dieta, la molécula redujo la glucosa en ayunas y posprandial y mejoró los marcadores de función de las células beta. Los estudios de carcinogenicidad en ratas revelaron hiperplasia de células C dependiente de la dosis, adenomas y un aumento numérico de carcinomas, lo que motivó la advertencia en recuadro de la clase; los ratones transgénicos mostraron solo cambios mínimos en las células C. Los estudios en primates confirmaron beneficios metabólicos sin señales tiroideas claras. Entre las limitaciones de estos modelos figuran las diferencias entre especies en la biología de las células C (los roedores son más sensibles), la corta duración de los estudios en relación con la exposición a lo largo de la vida humana y las dosis elevadas utilizadas en comparación con las exposiciones clínicas. La teoría basada en los hallazgos en células C de roedores sugiere una posible relevancia, aún no demostrada, para el riesgo tiroideo humano a largo plazo.

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.

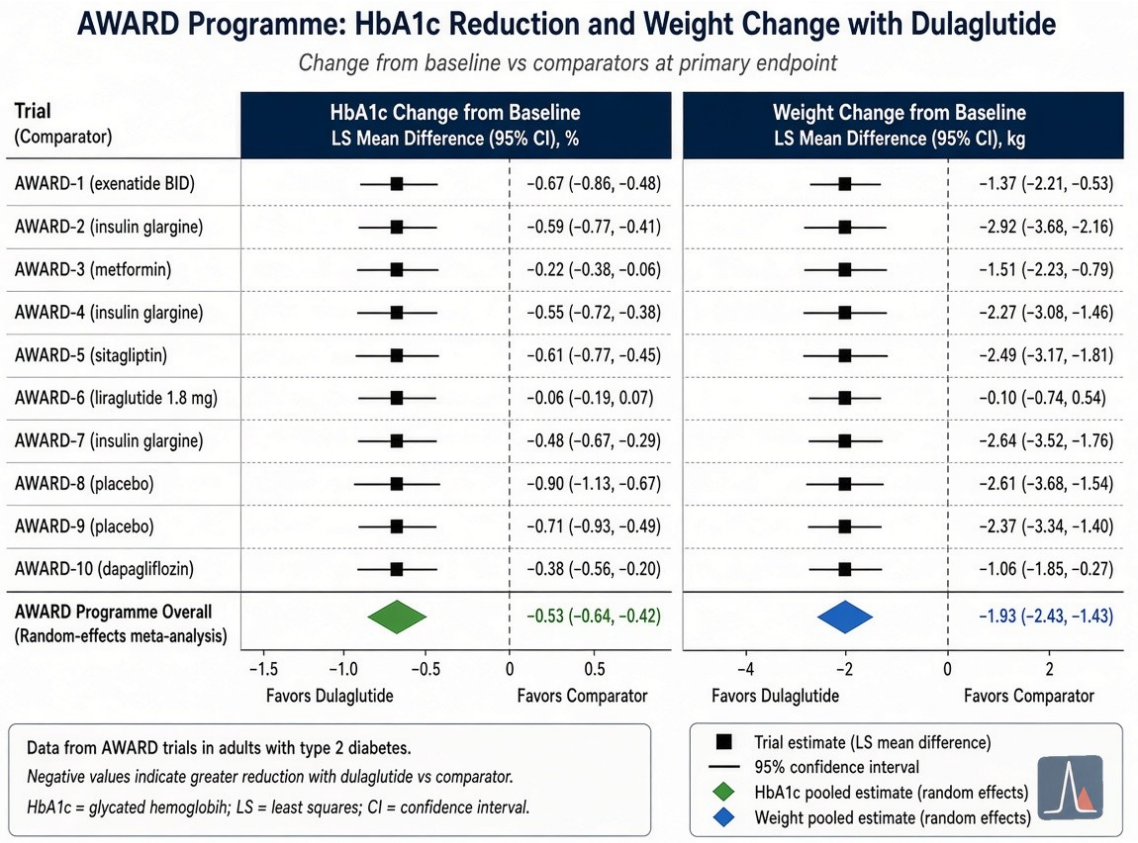


Hallazgos de carcinogenicidad en roedores que fundamentan consideraciones teóricas sobre la tiroides humana.

Programa AWARD: ensayos aleatorizados para la eficacia glucémica

La serie AWARD de ensayos controlados aleatorizados de fase 3 evaluó dulaglutide (0.75 mg y 1.5 mg semanales) en monoterapia o como tratamiento añadido frente a placebo, metformin, sitagliptin, exenatide dos veces al día, insulin glargine y liraglutide en adultos con diabetes de tipo 2. Dulaglutide produjo de forma constante reducciones de la HbA1c de 0,8–1,5 puntos porcentuales, con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de <7,0 % que la mayoría de los comparadores activos (excepto liraglutide, frente al cual no fue inferior). Se observó una pérdida de peso modesta (1–3 kg) o una atenuación del aumento de peso, con tasas bajas de hipoglucemia sintomática documentada cuando no se combinó con insulina o sulfonilureas. Los acontecimientos gastrointestinales fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, en general de intensidad leve a moderada y transitorios. Un metaanálisis de 21 ensayos controlados aleatorizados (n=20.367) confirmó una reducción superior de la HbA1c (–0,55 % para 1.5 mg) y un menor riesgo de hipoglucemia frente a los controles, con una mayor incidencia global de acontecimientos adversos impulsada por los síntomas gastrointestinales. Entre las limitaciones figuran las duraciones relativamente cortas (26–52 semanas en la mayoría), la infrarrepresentación de determinados grupos étnicos y el patrocinio de la industria.

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.

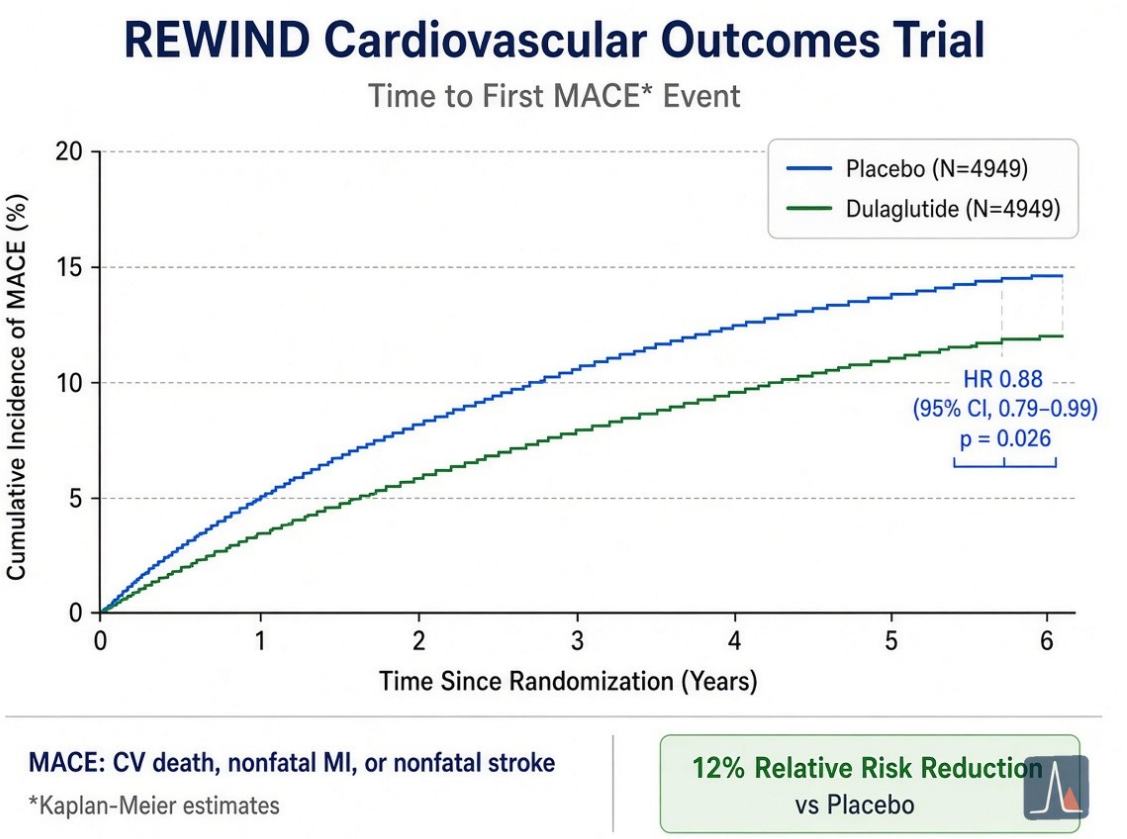


Resultados glucémicos y ponderales de los principales ensayos aleatorizados.

Ensayo de resultados cardiovasculares REWIND y resultados más amplios

El ensayo REWIND (n=9.901; mediana de seguimiento de 5,4 años) fue un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en adultos con diabetes de tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida (solo el 31 % tenía ECV previa). Dulaglutide 1.5 mg una vez a la semana redujo la variable principal de MACE de 3 puntos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) del 13,4 % al 12,0 % (HR 0,88; IC del 95 %: 0,79–0,99; p=0,026), impulsada principalmente por la reducción del ictus isquémico (HR 0,76). Los análisis exploratorios sugirieron beneficios renales (variable compuesta renal, HR 0,85) y posibles efectos cognitivos, aunque la mortalidad por cualquier causa no difirió de forma significativa. Los acontecimientos adversos gastrointestinales se produjeron en el 47,4 % del grupo de dulaglutide frente al 34,1 % con placebo. Los análisis post hoc y agrupados posteriores reforzaron la consistencia de los efectos según la edad, el riesgo basal y los tratamientos concomitantes. Entre las limitaciones figuran la población de riesgo relativamente bajo, las lagunas de datos de la extensión en abierto y un posible sesgo de detección de los acontecimientos más leves. Estudios de cohortes recientes de 2025-2026 hallaron una protección cardiorrenal comparable a la de semaglutide y liraglutide en poblaciones reales con diabetes de tipo 2.

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.



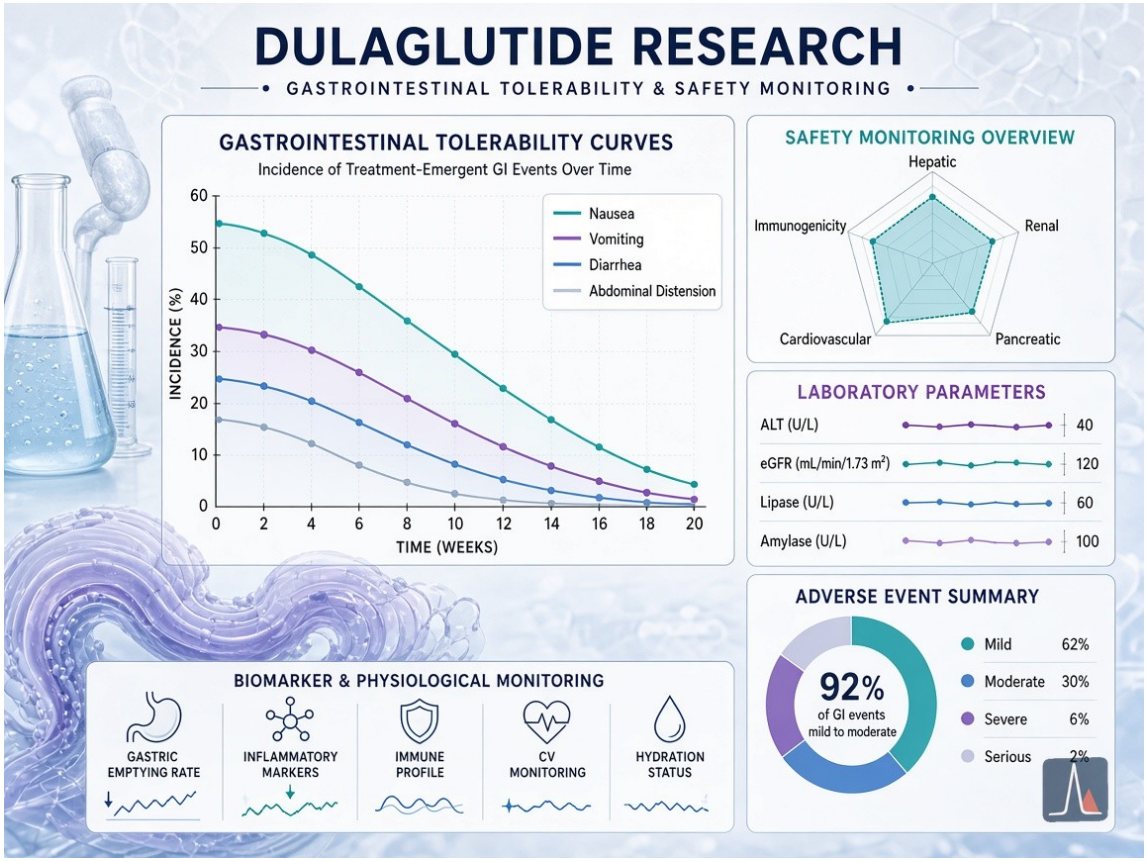
Datos de reducción del riesgo cardiovascular del ensayo REWIND.

Perfil de seguridad, tolerabilidad y síntesis de la evidencia

Los análisis agrupados del programa AWARD y de REWIND mostraron que los acontecimientos gastrointestinales constituían el problema de tolerabilidad predominante, siendo las náuseas (12–21 %), la diarrea (13 %) y los vómitos (7–8 %) los más frecuentes; los acontecimientos fueron dependientes de la dosis, alcanzaron su máximo de forma precoz y motivaron la interrupción en ~1–6 % de los participantes. Las tasas de hipoglucemia fueron bajas en monoterapia, pero aumentaron con los secretagogos de insulina. La incidencia de pancreatitis aguda fue baja (aproximadamente 0,85 por 1.000 años-paciente) y comparable o inferior a la de los comparadores en los datos adjudicados, aunque se aconseja una vigilancia de toda la clase. Los acontecimientos de la vesícula biliar y las complicaciones de la retinopatía diabética mostraron pequeños incrementos numéricos en algunos ensayos, a menudo vinculados a una mejora glucémica rápida. El riesgo de tumores de células C tiroideas sigue siendo una preocupación teórica extrapolada a partir de datos en roedores; los ensayos amplios en humanos y los metaanálisis no han demostrado un aumento claro del carcinoma medular de tiroides. La evidencia del mundo real hasta 2026 confirma una seguridad gastrointestinal similar dentro de la clase de los GLP-1RA, pero tasas más elevadas de acontecimientos gastrointestinales graves que con los inhibidores de SGLT2. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis confirman una relación beneficio-riesgo favorable para los resultados glucémicos y cardiovasculares, al tiempo que subrayan la necesidad de un análisis individualizado de la tolerabilidad gastrointestinal y de las contraindicaciones. Entre las limitaciones recurrentes de la bibliografía figuran la financiación industrial de los ensayos pivotales, un seguimiento breve en relación con la

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.

duración de la enfermedad crónica, la infranotificación de resultados nulos o desfavorables en algunos conjuntos de datos observacionales y las dificultades para distinguir los efectos del fármaco de las complicaciones de base de la diabetes. La vigilancia en curso y los estudios de efectividad comparativa siguen precisando el posicionamiento respecto a los agonistas duales de GIP/GLP-1.



Visión general de las principales señales de seguridad y de los efectos gastrointestinales transitorios.

Fuentes

• Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• Jendle J, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):776-790. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Revisiones de apoyo adicionales y artículos de caracterización preclínica procedentes de

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.

PubMed y Europe PMC (2008–2026).

Los investigadores de laboratorio deben interpretar estos hallazgos en el contexto de sistemas experimentales controlados y evitar la extrapolación al uso terapéutico en humanos. Todos los materiales de Rierink Compounds están destinados exclusivamente a la investigación de laboratorio.

Toda la información y los productos mencionados son exclusivamente para uso de laboratorio y de investigación. No destinados al 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.