Hallazgos favorables y desfavorables sobre Retatrutide

25 de octubre de 2026

Los ensayos clínicos de retatrutide (LY3437943), un agonista triple de los receptores de GIP/GLP-1/glucagón, comunican una pérdida de peso media sustancial (18-25% a las 80 semanas en los estudios de fase 3 TRIUMPH), mejoras glucémicas, beneficios cardiometabólicos y mejoras en el dolor de la artrosis de rodilla y en la apnea obstructiva del sueño. No obstante, se comunican de forma sistemática acontecimientos adversos gastrointestinales dependientes de la dosis, disestesia, aumento de la frecuencia cardíaca y tasas de interrupción más elevadas, junto con resultados cardiovasculares no concluyentes y lagunas de datos sobre la seguridad a largo plazo.

Retatrutide es suministrado por Rierink Compounds exclusivamente para investigación de laboratorio. Retatrutide es un péptido sintético unimolecular diseñado como agonista equilibrado de los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del glucagón. Los materiales de este sitio se destinan únicamente a la investigación de laboratorio y no son medicamentos. La comunicación de hallazgos de ensayos en humanos no constituye una orientación para administrar el material de investigación a personas ni a animales.

Hallazgos favorables comunicados

A 2023 phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, PMID 37366315) in adults with obesity without diabetes demonstrated dose-dependent weight reduction reaching a least-squares mean of -24.2% at the 12 mg dose at 48 weeks versus -2.1% with placebo. Categorical responses were high, with 83% of the 12 mg group achieving at least 15% weight loss. Improvements in cardiometabolic markers, including blood pressure, lipids, and insulin sensitivity, were also observed. A phase 2a substudy in participants with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Sanyal et al., *Nature Medicine*, 2024, PMID 38858523) reported relative liver fat reductions of up to -82.4% at 24 weeks with the 12 mg dose versus +0.3% with placebo, with 86% achieving normal liver fat levels (<5%).

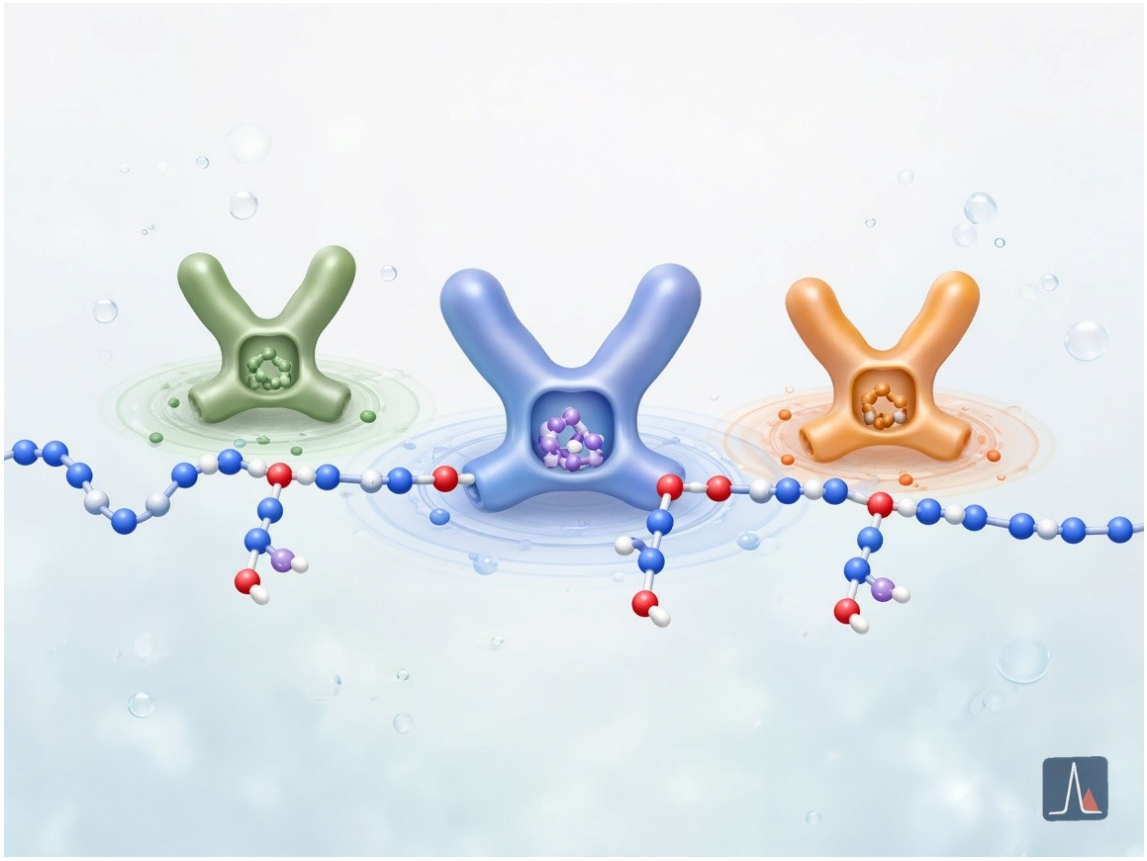
Phase 3 TRIUMPH programme results published in 2026 confirm and extend these findings. In TRIUMPH-1 (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, 2026, DOI 10.1056/NEJMoa2604169, PMID 42814954; n=2339 adults with obesity or overweight plus weight-related conditions, no diabetes), the 12 mg dose produced a mean weight change of -25.0% (treatment-regimen estimand) or -28.3% (efficacy estimand) at 80 weeks versus approximately -4% and -2% with placebo. Substantial proportions achieved □ 25%or □ 30% weight loss. Benefits extended to participants with knee osteoarthritis (significant WOMAC pain score reductions) and obstructive sleep apnea (clinically meaningful reductions in apnea-hypopnea index). TRIUMPH-2 (*The Lancet*, 2026) in adults with obesity and type 2 diabetes showed weight loss of approximately 18.8% at 12 mg alongside HbA1c reductions of up to 1.6 percentage points from a baseline of 7.7%. TRIUMPH-3 and TRIUMPH-4 readouts reinforced cardiometabolic improvements, including reductions in triglycerides (up to ~39%),

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.

non-HDL cholesterol, systolic blood pressure (~9-11 mmHg), waist circumference, and high-sensitivity C-reactive protein (~51%).

Preclinical and mechanistic studies support these outcomes. In vitro and structural studies (e.g., cryo-EM analyses, *Cell Discovery*, 2024, PMID 39019866) confirm potent, balanced activation of all three receptors. Animal models of diet-induced obesity have shown increased energy expenditure attributable to the glucagon component, alongside fat-specific loss and metabolic protection. A 2025 systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (Baylor University Medical Center Proceedings, DOI 10.1080/08998280.2025.2456441) pooled data confirming statistically significant reductions in body weight (-14.33%), BMI, waist circumference, fasting glucose, HbA1c (-0.91%), and blood pressure, with no statistically significant increase in overall adverse event rates versus placebo (RR 1.11, p=0.24).

Estos datos hacen teóricamente plausible que el agonismo triple pudiera ofrecer ventajas frente a los agonistas duales de incretinas mediante efectos combinados sobre la saciedad, la secreción de insulina y el gasto energético, aunque las comparaciones directas a largo plazo siguen siendo limitadas.



Representación abstracta de un péptido de investigación de triple receptor.

Hallazgos desfavorables comunicados

Los acontecimientos adversos gastrointestinales son los notificados con mayor frecuencia en el conjunto del programa clínico y dependen de la dosis. En TRIUMPH-1, las náuseas se produjeron en el 28,6-42,4 % de los participantes tratados con retatrutide (frente al 14,8 % con placebo), la diarrea en el 25,2-34,1 % (frente al 13,5 %), los vómitos en hasta el 25,3 % (frente al 4,8 %) y el

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.

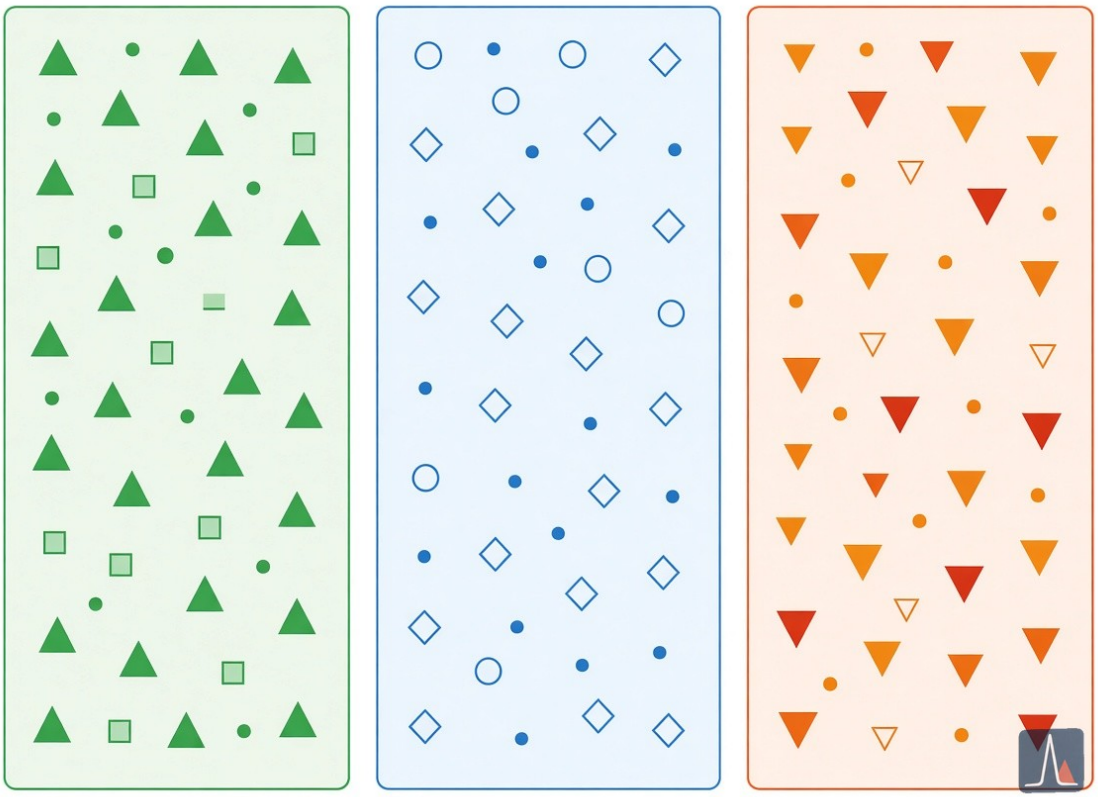
estreñimiento en ~26 % (frente al 10,9 %). Las tasas fueron similares o ligeramente inferiores en los participantes con diabetes de tipo 2 (TRIUMPH-2), pero se mantuvieron sustancialmente elevadas frente a placebo. Los acontecimientos fueron, en general, de intensidad leve a moderada, alcanzaron el máximo durante el escalado de la dosis y a menudo se atenuaron con el tiempo; no obstante, motivaron tasas más elevadas de interrupción del tratamiento por acontecimientos adversos (4,1-11,3 % con 4-12 mg frente al 4,9 % con placebo en TRIUMPH-1; hasta el 18,2 % con 12 mg en TRIUMPH-4).

Una señal distintiva es la disestesia (sensaciones cutáneas anómalas, como hormigueo, entumecimiento o quemazón), notificada en el 4,5-12,5 % (TRIUMPH-1/2) y en hasta el 20,9 % (TRIUMPH-4 12 mg) de los participantes, frente a <1 % con placebo. Parece relacionada con la dosis y se considera vinculada a la actividad del receptor de glucagon, si bien los acontecimientos fueron por lo general leves y condujeron con poca frecuencia a la interrupción.

Los datos de la fase 2 documentaron un aumento transitorio y dependiente de la dosis de la frecuencia cardíaca en reposo, que alcanzó el máximo alrededor de la semana 24 (~+9 lpm con 12 mg frente a +0,8 lpm con placebo) antes de una normalización parcial. La hipotensión también fue más frecuente en algunos ensayos TRIUMPH (hasta el 6 % frente a <1 %). Los riesgos de efecto de clase observados con otras terapias basadas en incretinas, incluidas la pancreatitis, la enfermedad de la vesícula biliar y la lesión renal aguda relacionada con la deshidratación, se han notificado con tasas bajas; en la fase 2 se registró un número reducido de casos de pancreatitis y colecistitis (ninguno en los brazos de placebo, aunque las cifras eran pequeñas). Los metanálisis publicados en 2025 señalaron un mayor riesgo de interrupción del tratamiento por acontecimientos adversos (RR ~2,5 en un análisis bayesiano), a pesar de que en algunos análisis agrupados no hubo un aumento global estadísticamente significativo de los acontecimientos adversos.

Los informes de la práctica real procedentes de fuentes no reguladas o de preparados magistrales (distintos del material de ensayo de calidad farmacéutica) han descrito patrones adicionales o divergentes, incluidos fatiga, aumento paradójico del apetito, insomnio y molestias relacionadas con la musculatura, junto con problemas de seguridad como la contaminación del producto o un etiquetado incorrecto. Estos no reflejan las condiciones de los ensayos controlados.

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.



Separación de los hallazgos notificados favorables, nulos y desfavorables.

Resultados nulos, no concluyentes o limitados por el contexto

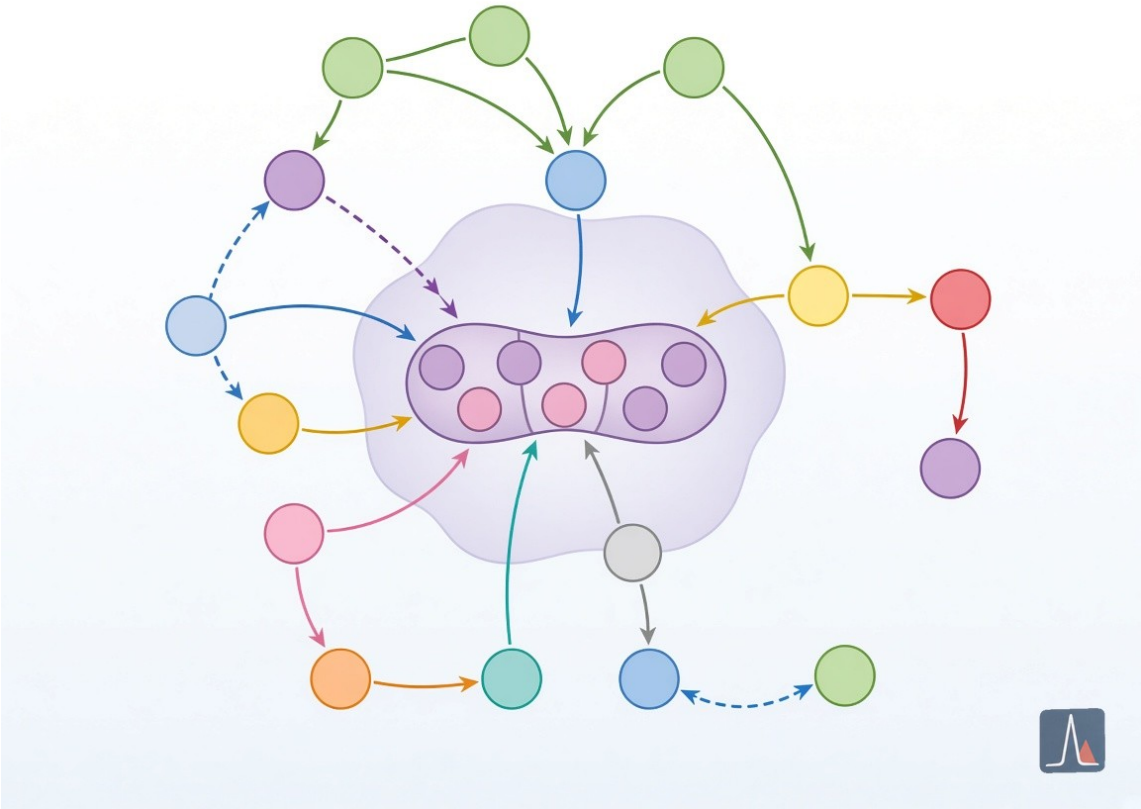
Los resultados cardiovasculares en TRIUMPH-3 no fueron concluyentes. La razón de riesgos instantáneos para los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores de tres puntos fue de 1,12 (IC del 95 % 0,64-1,96) y, para una variable compuesta más amplia de cinco puntos, de 0,82 (0,55-1,22); el número de acontecimientos fue bajo y el ensayo no tenía la potencia de un ensayo específico de resultados cardiovasculares. Los intervalos de confianza cruzaron 1,0, lo que impide conclusiones firmes de beneficio o de perjuicio.

Los datos de composición corporal procedentes de subestudios de DXA de fase 2 en participantes con diabetes de tipo 2 indicaron que la masa grasa constituía la mayor parte del peso perdido (~62-69 %), y que la pérdida de masa magra representaba ~31-38 %: una proporción en líneas generales similar a la de otros agentes incretínicos. Los datos de DXA o de fuerza funcional de fase 3 no se han detallado por completo en las publicaciones principales, lo que deja incierto el impacto funcional de los cambios de la masa magra durante una pérdida de peso del 25 % o superior, en particular en adultos de edad avanzada o en quienes no realizan ejercicio de resistencia ni tienen una ingesta de proteínas optimizada.

La magnitud de la pérdida de peso se atenuó en los participantes con diabetes de tipo 2 en comparación con quienes no tenían diabetes, un patrón observado en toda la clase de incretinas. Los datos a largo plazo más allá de 80-104 semanas, el mantenimiento del peso tras la interrupción, los efectos sobre la salud ósea, la incidencia de cáncer y la seguridad tiroidea siguen siendo limitados. A octubre de 2026 no se disponía de ningún ensayo de fase 3 completo

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.

publicado, de comparación directa, frente a tirzepatide o semaglutide. Los metanálisis han señalado heterogeneidad, dependencia de datos preliminares en revisiones anteriores y la necesidad de ensayos más amplios y prolongados para caracterizar los acontecimientos raros y la durabilidad.



Esquema conceptual de una vía asociado al compuesto de investigación.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La bibliografía publicada sobre retatrutide demuestra una eficacia clara y dependiente de la dosis sobre el peso, la glucemia y varias comorbilidades relacionadas con la obesidad, que supera lo notificado para muchos agentes anteriores en poblaciones similares. La adición del agonismo del receptor de glucagón parece contribuir a un mayor gasto energético y a una mayor utilización de grasa en sistemas preclínicos, lo que podría explicar aspectos de la magnitud de la pérdida de peso observada. Sin embargo, el perfil de tolerabilidad, caracterizado por acontecimientos gastrointestinales destacados y por la señal novedosa de disestesia, da lugar a tasas de interrupción más elevadas en las dosis máximas que las observadas con algunos agonistas duales autorizados. El uso en la práctica real de material no farmacéutico introduce riesgos adicionales no observados en ensayos controlados que emplean compuesto de calidad GMP.

Entre las limitaciones recurrentes del conjunto de datos figuran poblaciones de ensayo seleccionadas (a menudo con un IMC elevado y participantes motivados), un seguimiento relativamente breve para una afección crónica, una evaluación con potencia insuficiente de acontecimientos raros o de latencia prolongada y la ausencia de datos maduros de resultados

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.

cardiovasculares. Las revisiones sistemáticas subrayan que, si bien las señales de eficacia son sólidas, la certeza respecto de la seguridad y la efectividad a largo plazo en poblaciones más amplias aún se está desarrollando. Serán necesarios estudios futuros, incluidos ensayos de resultados cardiovasculares finalizados y evidencia del mundo real con el producto autorizado (si se autoriza), para precisar el perfil de beneficio-riesgo.

Los investigadores que utilicen retatrutide en entornos de laboratorio deben interpretar los datos humanos publicados estrictamente en el contexto de las condiciones de ensayos clínicos controlados que emplean material de calidad farmacéutica. Los hallazgos de modelos animales o in vitro no se traducen directamente al uso en seres humanos. Entre los materiales de investigación de laboratorio relacionados del catálogo de Rierink se incluyen tirzepatide, semaglutide, cagrilintide, mazdutide y survodutide.



Contexto de instrumentación de laboratorio para materiales de investigación.

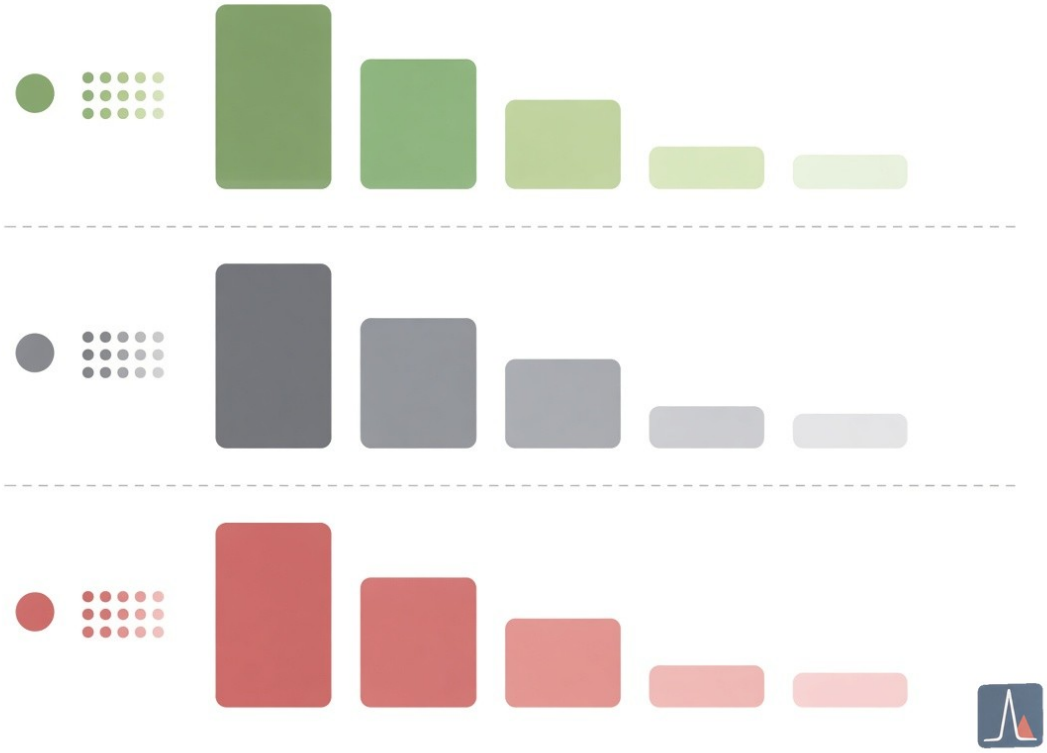
Fuentes

• Jastreboff AM et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *N Engl J Med*. 2023. PMID: 37366315. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972 (phase 2).
• Jastreboff AM et al. Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954 (TRIUMPH-1).
• Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2). *Lancet*. 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1.
• Sanyal AJ et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med*. 2024. PMID: 38858523.

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.

• 2025 systematic review and meta-analysis. *Baylor University Medical Center Proceedings*. DOI: 10.1080/08998280.2025.2456441.
• Structural insights paper. *Cell Discovery*. 2024. PMID: 39019866.

Se revisaron comunicados de prensa adicionales de Lilly, metaanálisis y resúmenes de seguridad de 2025–2026 para comprobar la coherencia. Todas las afirmaciones están vinculadas a publicaciones indexadas con DOI o PMID.



Equilibrio visual de las categorías de resultados favorables, nulos y desfavorables.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio y en 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.