Informes publicados sobre Cagrilintide como agonista del receptor de amilina

21 de octubre de 2026

Los artículos publicados identifican cagrilintide como un agonista de acción prolongada del receptor de amilina y no como otro péptido GLP-1 o incretínico dual, y dichos registros no establecen nada sobre el uso de viales de investigación. Cagrilintide es para investigación de laboratorio

Informes publicados sobre Cagrilintide como agonista del receptor de amilina

Los artículos publicados identifican cagrilintide como un análogo de amilina de acción prolongada y agonista del receptor (denominado en ocasiones agonista dual de los receptores de amilina y calcitonina o DACRA), y no como un agonista del receptor de GLP-1 ni como un péptido incretínico dual como semaglutide, tirzepatide o retatrutide. La amilina es una hormona de las células beta pancreáticas de 37 aminoácidos, cosecretada con la insulina, que actúa principalmente en el área postrema del rombencéfalo para favorecer la saciedad, ralentizar el vaciamiento gástrico y suprimir la secreción posprandial de glucagón. Cagrilintide se diseñó con una modificación lipídica N-terminal y cambios de secuencia para mejorar la solubilidad, reducir la propensión a la fibrilación y prolongar la semivida para una administración semanal, conservando una farmacología de tipo amilina.

Los registros indexados, incluidos artículos de química de desarrollo, estudios de biología estructural, experimentos preclínicos de knockout del receptor y ensayos clínicos aleatorizados, lo identifican de forma constante como un agonista del receptor de amilina. Se estudia con frecuencia en combinación a dosis fija con el agonista del receptor de GLP-1 semaglutide (como CagriSema), precisamente porque las dos vías son complementarias y no redundantes. Los informes clínicos describen diferencias entre brazos asignados en el cambio porcentual del peso corporal, la HbA1c y la incidencia de acontecimientos adversos frente a placebo o comparadores activos en adultos con sobrepeso, obesidad o diabetes de tipo 2. Cada resumen siguiente indica el tipo de estudio y señala una limitación registrada. Se trata de observaciones de estudios publicados de desarrollo farmacéutico. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo. Cagrilintide es únicamente para investigación de laboratorio.

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.

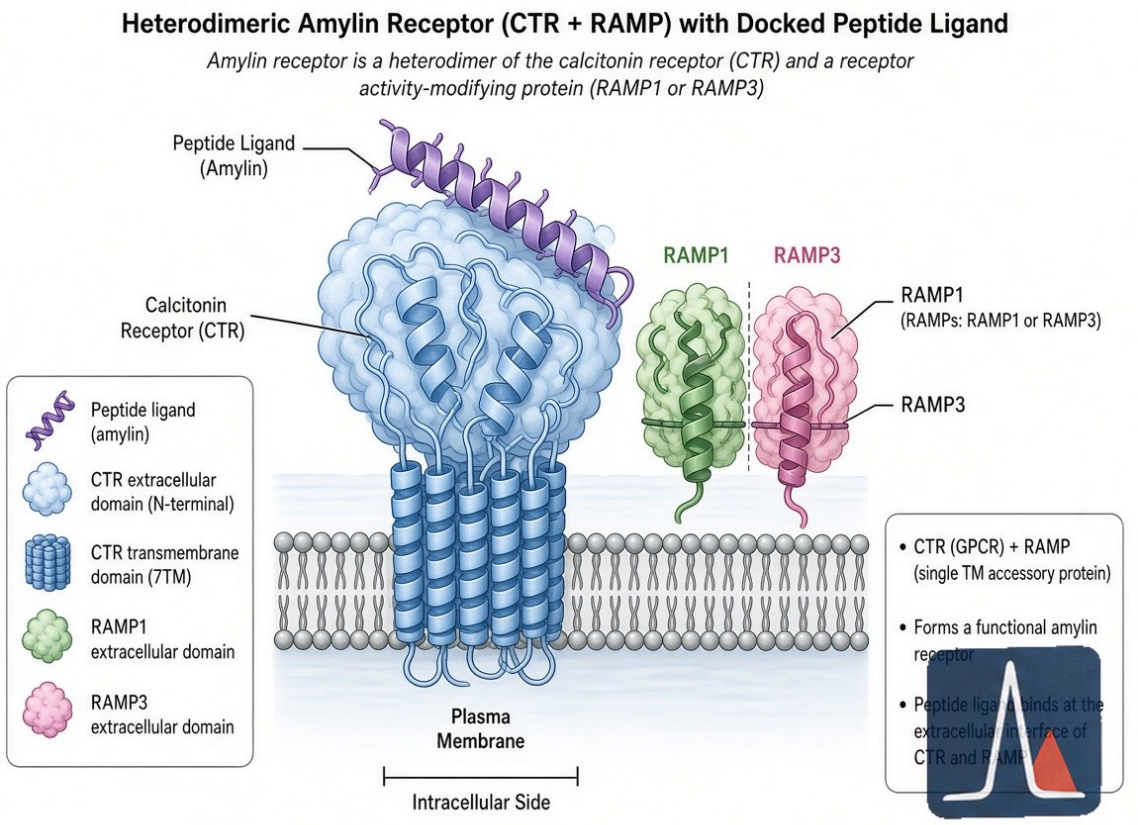


Figura 1. Representación del complejo del receptor de amilina (CTR + RAMP) que cagrilintide activa según estudios estructurales y funcionales publicados.

Farmacología del receptor y estudios estructurales (in_vitro y artículos metodológicos, 2025)

Varios artículos de 2025 emplearon criomicroscopía electrónica para resolver las estructuras de cagrilintide unido a los estados activos acoplados a Gs del receptor de calcitonina (CTR) y de los tres complejos del receptor de amilina (AMY1R = CTR+RAMP1, AMY2R = CTR+RAMP2, AMY3R = CTR+RAMP3). Las estructuras mostraron un modo de unión de tipo amilina denominado «bypass», en el que el extremo C-terminal del péptido interacciona con el dominio extracelular, mientras que la hélice N-terminal interacciona con el haz transmembrana. Entre las características moleculares clave figuraban un puente salino intramolecular (Glu14-Arg17) que estabiliza la conformación helicoidal, el anclaje de Phe23 en la interfaz transmembrana-micela y la interacción de Pro37 con el dominio extracelular del receptor. Los ensayos funcionales de cAMP confirmaron una potencia de señalización de Gs no selectiva en los receptores CTR y AMY, con actividad limitada en los receptores de CGRP o de adrenomedulina. Estos registros distinguen cagrilintide de los miméticos de incretina que actúan sobre los receptores de GLP-1 o GIP.

Un estudio paralelo de 2025 publicado en eBioMedicine, realizado en ratones con obesidad inducida por la dieta y en animales knockout de RAMP1/3, demostró que las reducciones inducidas por cagrilintide en la ingesta de alimentos, el peso corporal y la masa grasa relativa, junto con la activación neuronal en el área postrema, requerían la presencia de 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.

AMY1 y AMY3. En los ratones knockout, el efecto de pérdida de peso quedó abolido o notablemente atenuado, mientras que la calcitonina de salmón mostró un comportamiento distinto. Estos hallazgos son coherentes con la fisiología de la amilina, pero se limitan a modelos de roedores. Limitación: la biología estructural in vitro, los ensayos de señalización basados en células y los experimentos preclínicos de corta duración en roedores no predicen la ocupación de receptores en el ser humano, ni la eficacia o la seguridad a largo plazo en personas. Es plausible que la modulación selectiva de la señalización de amilina en el rombencéfalo pueda influir en el equilibrio energético humano; esto sigue siendo teórico.

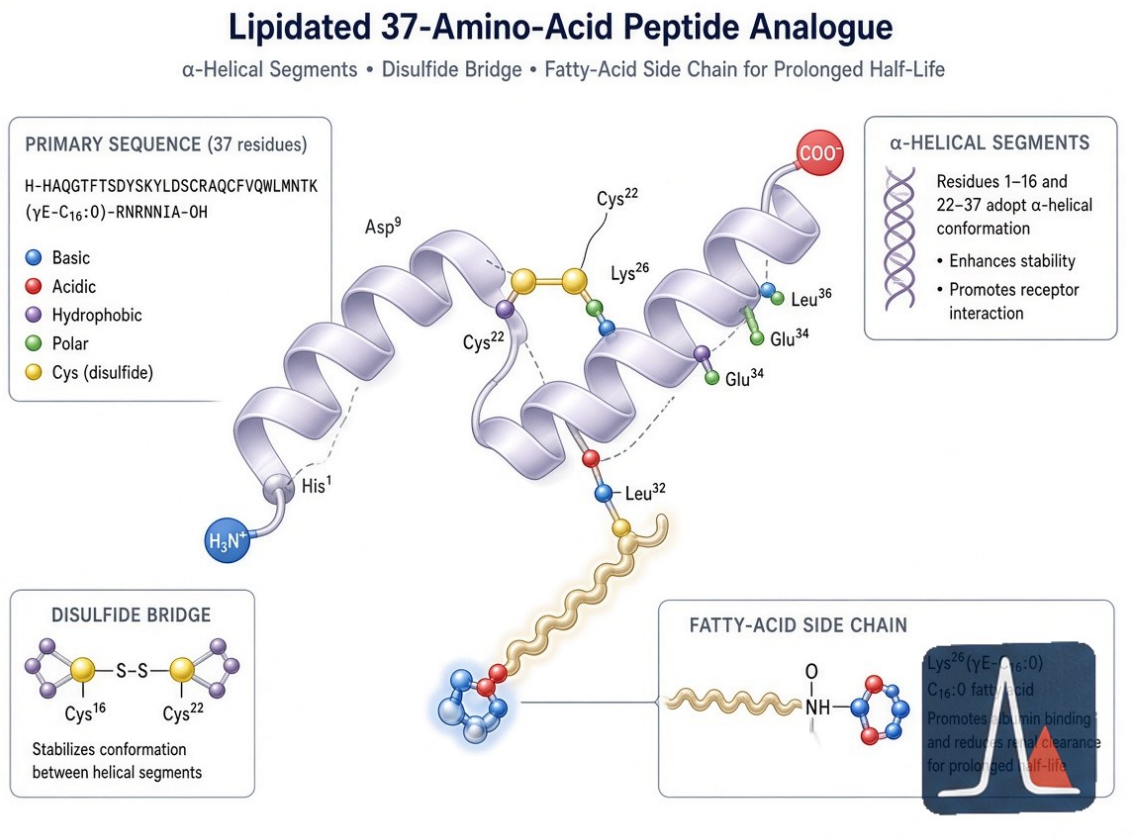


Figura 2. Representación estilizada de la estructura del análogo de amilina de acción prolongada, en la que se destacan las características que posibilitan la interacción con el receptor y la farmacocinética.

Ensayo de fase 2 de búsqueda de dosis en monoterapia en sobrepeso y obesidad (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con liraglutida, 2021)

Lau et al. (Lancet, PMID 34798060, DOI 10.1016/S0140-6736(21)01751-7) reported a multicentre phase 2 trial that randomised 706 adults with overweight or obesity (BMI 27kg/m² with comorbidities or 30kg/m², without diabetes) to once-weekly subcutaneous cagrilintide (0.3, 0.6, 1.2, 2.4 or 4.5 mg), liraglutide 3.0 mg daily or placebo for 26 weeks after dose escalation, together with lifestyle intervention. Using the trial-product estimand, mean percentage weight loss ranged from 6.0 % to 10.8 % across cagrilintide doses versus 3.0 % with placebo (estimated treatment differences 3.0–7.8 percentage points, all p<0.001). The 4.5 mg dose produced 10.8 %

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.

loss versus 9.0 % with liraglutide (estimated treatment difference 1.8 percentage points, p=0.03). Gastrointestinal disorders (nausea, constipation, diarrhoea) were the most frequent adverse events and occurred in a dose-related manner (41–63 % vs 32 % placebo); most were mild-to-moderate and transient. Permanent discontinuation due to adverse events occurred in approximately 10 % of participants across groups.

Los autores concluyeron que los hallazgos respaldan el desarrollo ulterior de moléculas con mecanismos novedosos para el control del peso. Limitación: se trató de un estudio de fase 2 de búsqueda de dosis, de 26 semanas de duración, en una población seleccionada sin diabetes; no tenía potencia estadística suficiente para acontecimientos raros, resultados cardiovasculares ni el mantenimiento del peso a largo plazo. El trabajo de registro posterior se ha centrado en gran medida en la combinación a dosis fija con semaglutida. El registro no aporta información alguna sobre la pureza de los viales de investigación, la estabilidad ni la administración en seres humanos.

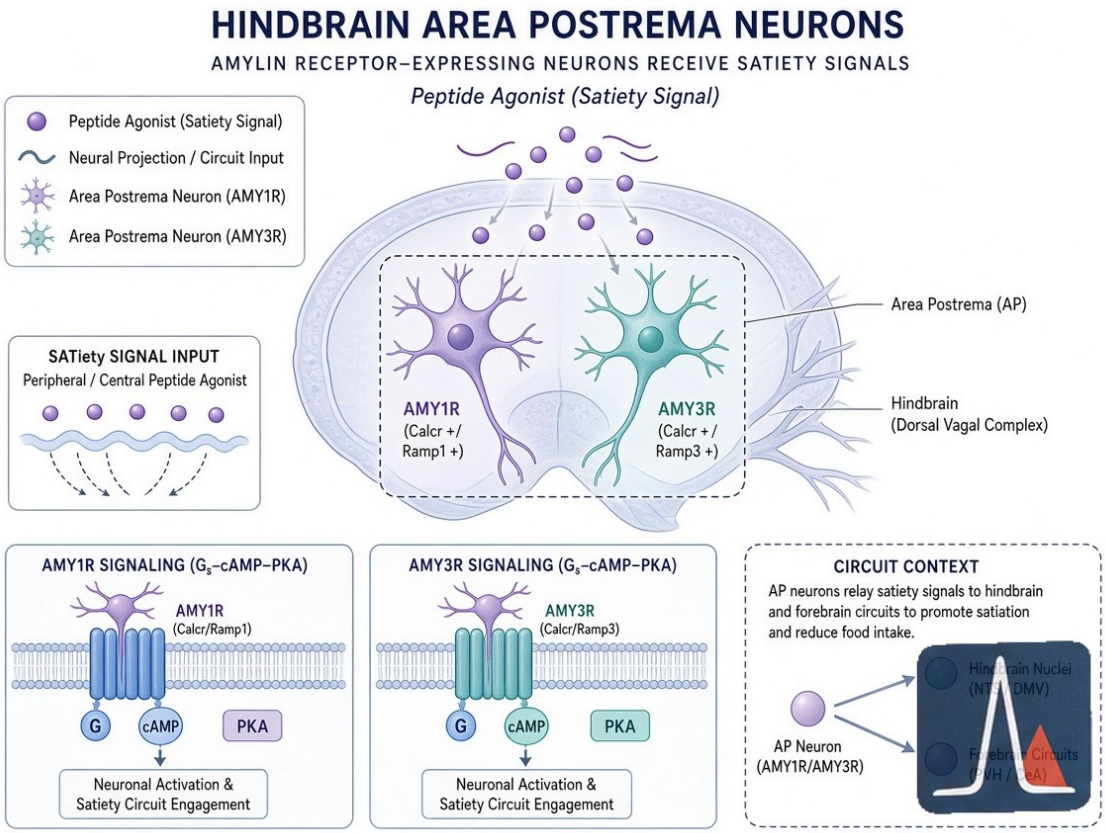


Figura 3. Esquema del área postrema y del complejo vagal dorsal, donde los estudios preclínicos publicados sitúan la acción saciante primaria de los agonistas del receptor de amilina.

Ensayos de combinación de fase 3 con Semaglutide (CagriSema) en diabetes de tipo 2 y obesidad (múltiples ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o con comparador activo, 2025–2026)

Varias publicaciones de 2025–2026 en New England Journal of Medicine, The Lancet y Lancet

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.

Diabetes & Endocrinology describieron los programas de fase 3 REDEFINE (centrado en la obesidad) y REIMAGINE (centrado en la diabetes de tipo 2). En REIMAGINE 1 (diabetes de tipo 2 temprana sin tratamiento previo, 40 semanas), CagriSema una vez a la semana (cagrilintide 2.4 mg + semaglutide 2.4 mg o 1.0 mg + 1.0 mg) produjo reducciones de HbA1c de −1.8 y −1.5 puntos porcentuales frente a −0.1 con placebo y reducciones del peso corporal de −13.8 % y −11.8 % frente a −1.4 % (todas las diferencias estimadas del tratamiento frente a placebo fueron estadísticamente significativas, p<0.0001). En REIMAGINE 2 (pacientes en tratamiento con metformin ± inhibidor de SGLT2, 68 semanas), CagriSema 2.4/2.4 mg fue superior a semaglutide 2.4 mg en monoterapia tanto en HbA1c (−1.91 frente a −1.75 puntos porcentuales) como en peso (−14.2 % frente a −10.2 %). En REIMAGINE 3 (añadido a insulina basal), se observó una superioridad similar frente a placebo sin aumento de la hipoglucemia. Los ensayos paralelos REDEFINE en adultos con obesidad (con o sin diabetes de tipo 2) comunicaron pérdidas medias de peso del 13.7–20.4 % con CagriSema frente a aproximadamente el 3 % con placebo a las 68 semanas, con proporciones elevadas que alcanzaron una pérdida ≥ 15% o ≥ 20%. Los acontecimientos adversos gastrointestinales se produjeron en el 70–80 % de los participantes del tratamiento activo (frente a ~35 % con placebo), fueron predominantemente náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, y en su mayoría fueron transitorios y de intensidad leve a moderada. Las tasas de interrupción debidas a acontecimientos adversos se mantuvieron bajas y comparables a las del placebo en muchos análisis.

Estos ensayos registraron de forma consistente cambios cardiometabólicos favorables (perímetro de cintura, presión arterial, lípidos) como criterios de valoración secundarios. Limitación: todos fueron ensayos de registro financiados por el promotor, realizados en poblaciones especificadas en el protocolo que recibían una intervención estructurada sobre el estilo de vida y tratamiento de base; el seguimiento finito (40–68 semanas), los criterios de inclusión seleccionados y el uso de una combinación farmacéutica de dosis fija limitan la generalizabilidad. Los datos dedicados de resultados cardiovasculares y la seguridad a muy largo plazo siguen investigándose en programas en curso. Los brazos de monoterapia o los subanálisis de estos ensayos mostraron efectos significativos, pero en general menores que los de la combinación, lo que refuerza la justificación del mecanismo complementario. Ninguno de estos registros aborda material de viales de investigación.

Es plausible que la activación concurrente de las vías de amylin y GLP-1 pueda producir señales de saciedad aditivas en humanos; se trata de una inferencia teórica a partir de los diseños de los ensayos y de los datos preclínicos de complementariedad, no de una propiedad demostrada de ningún vial.

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.

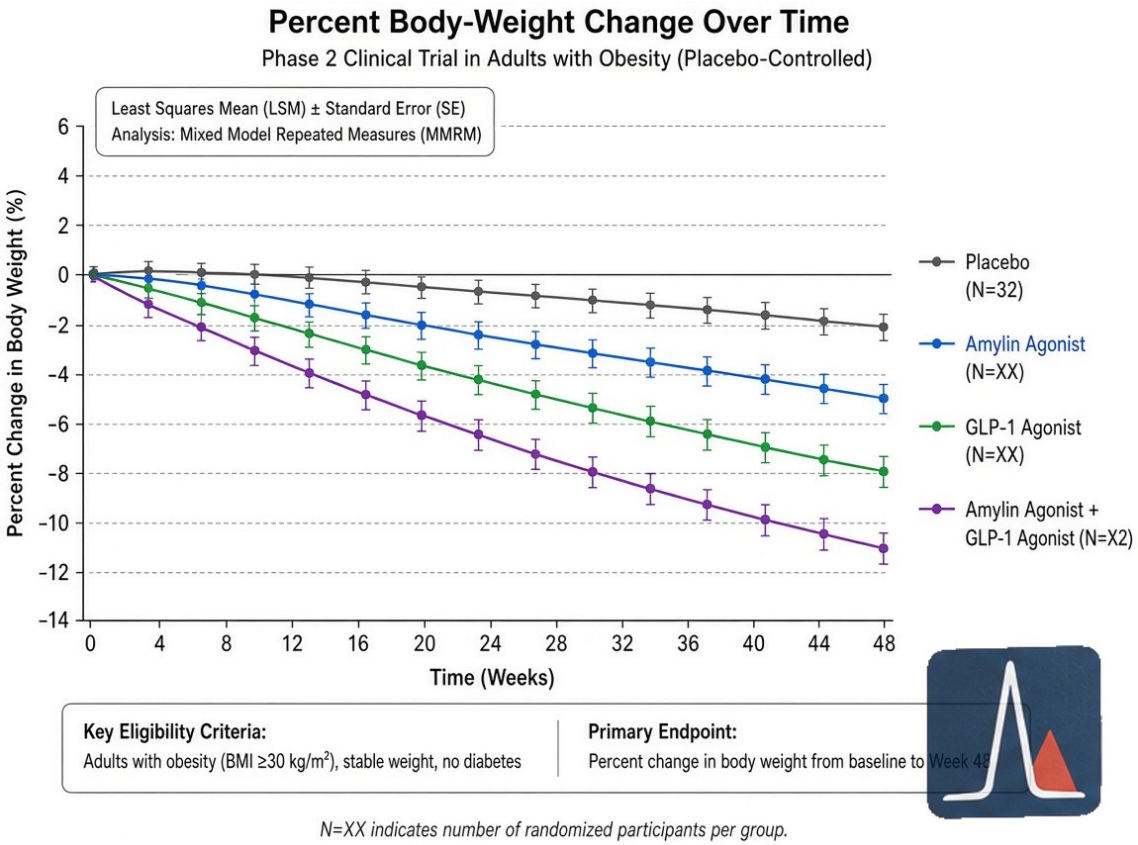


Figura 4. Representación conceptual de las trayectorias de peso corporal del brazo asignado comunicadas en ensayos de fase 2 y fase 3 de cagrilintide y CagriSema.

Resumen de la evidencia y del contexto de investigación

En el conjunto de la bibliografía citada, cagrilintide se presenta de manera uniforme como agonista del receptor de amylin. Ninguno de los artículos revisados aquí lo confunde con miméticos de incretina; por el contrario, el programa CagriSema se basa explícitamente en la premisa de circuitos no solapados del rombencéfalo y del hipotálamo. El trabajo preclínico y estructural aporta fundamentación mecanicista, mientras que los informes clínicos proporcionan estimaciones cuantitativas del tamaño del efecto en cohortes definidas, junto con datos de tolerabilidad dominados por efectos de clase gastrointestinales. Las observaciones desfavorables o nulas se comunican de forma habitual: aumentos dependientes de la dosis de las náuseas, tasas modestas de interrupción, ausencia de meseta de pérdida de peso en estudios más cortos y necesidad de datos de resultados a más largo plazo. Ningún estudio en humanos resumido aquí evaluó material de grado de investigación o material de formulación magistral, y ninguno afirmó una autorización regulatoria ni una seguridad amplia para un uso ajeno al ensayo.

El conjunto de la evidencia sigue siendo el de un agente farmacéutico en investigación en fase avanzada de desarrollo. Los investigadores que utilicen cagrilintide en entornos de laboratorio deben interpretar los hallazgos publicados estrictamente en el contexto de los modelos, las poblaciones y las formulaciones realmente ensayados. Futuros artículos podrán precisar la comprensión de la selectividad por subtipos de receptor, de los resultados cardiometabólicos a

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.

largo plazo o de las estrategias de combinación, pero los registros actuales no ofrecen fundamento alguno para extrapolar a viales de investigación.

Cagrilintide se destina exclusivamente a la investigación de laboratorio.

Fuentes

• Lau DCW, Erichsen L, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7. PMID: 34798060.
• Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026. doi:10.1016/S2213-8587(26)00126-9.
• Artículos correspondientes de REIMAGINE 2 y REIMAGINE 3 (Buse, Rosenstock et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* y *Lancet*, 2026).
• Garvey WT, et al. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502082.
• Cao J, et al. Structural and dynamic features of cagrilintide binding to calcitonin and amylin receptors. *Nat Commun*. 2025. PMC11982234.
• Carvas AO, et al. Cagrilintide lowers bodyweight through brain amylin receptors 1 and 3. *eBioMedicine*. 2025. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105836.
• Kruse T, et al. Development of cagrilintide (AM833). *J Med Chem*. 2021 (artículo de química del desarrollo).

Se consultaron artículos adicionales sobre el mecanismo y metaanálisis indexados en PubMed o Europe PMC (2025–2026) para comprobar la coherencia de la clasificación de receptores. Todas las citas son literatura primaria o informes directos de ensayos. No se utilizaron fuentes de tiendas, foros ni fuentes no revisadas por pares.

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.

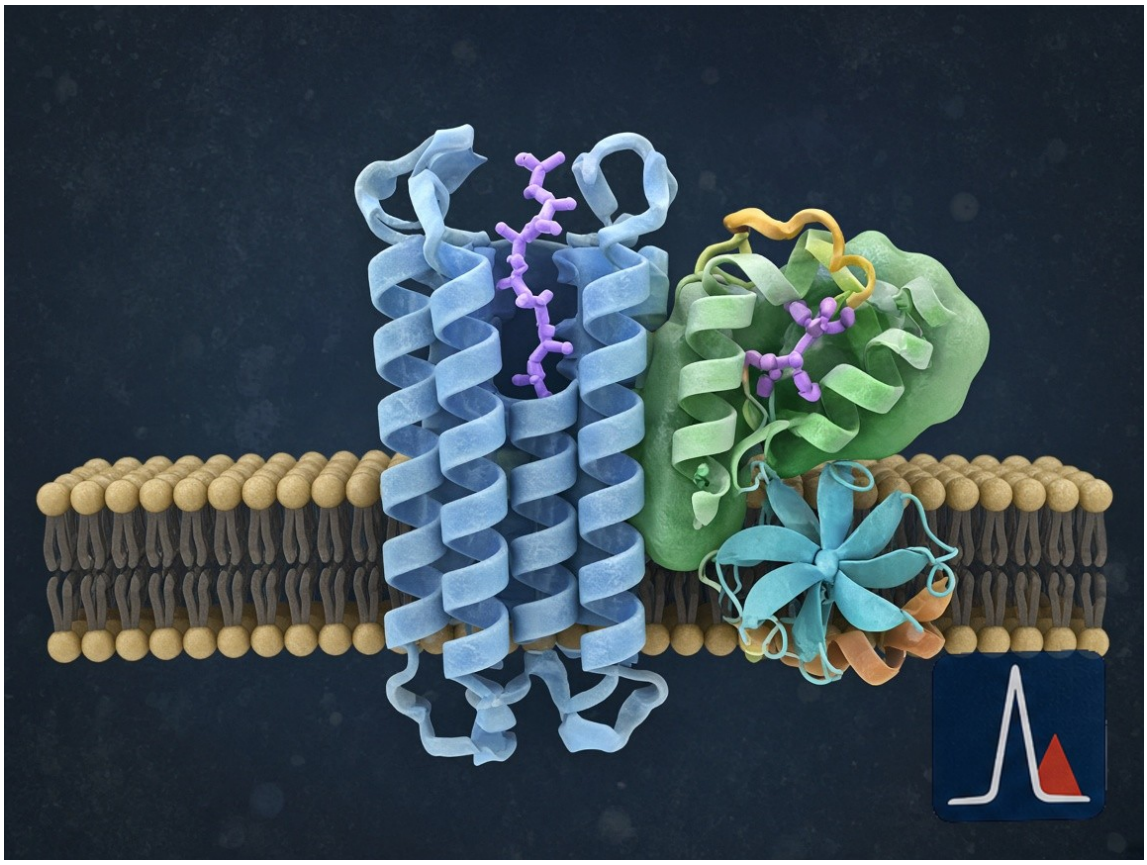


Figura 5. Representación estilizada de las características estructurales observadas en estudios publicados de crio-EM de cagrilintide unido a los receptores de amylin y calcitonin.

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