Informes publicados sobre Semaglutide

28 de octubre de 2026

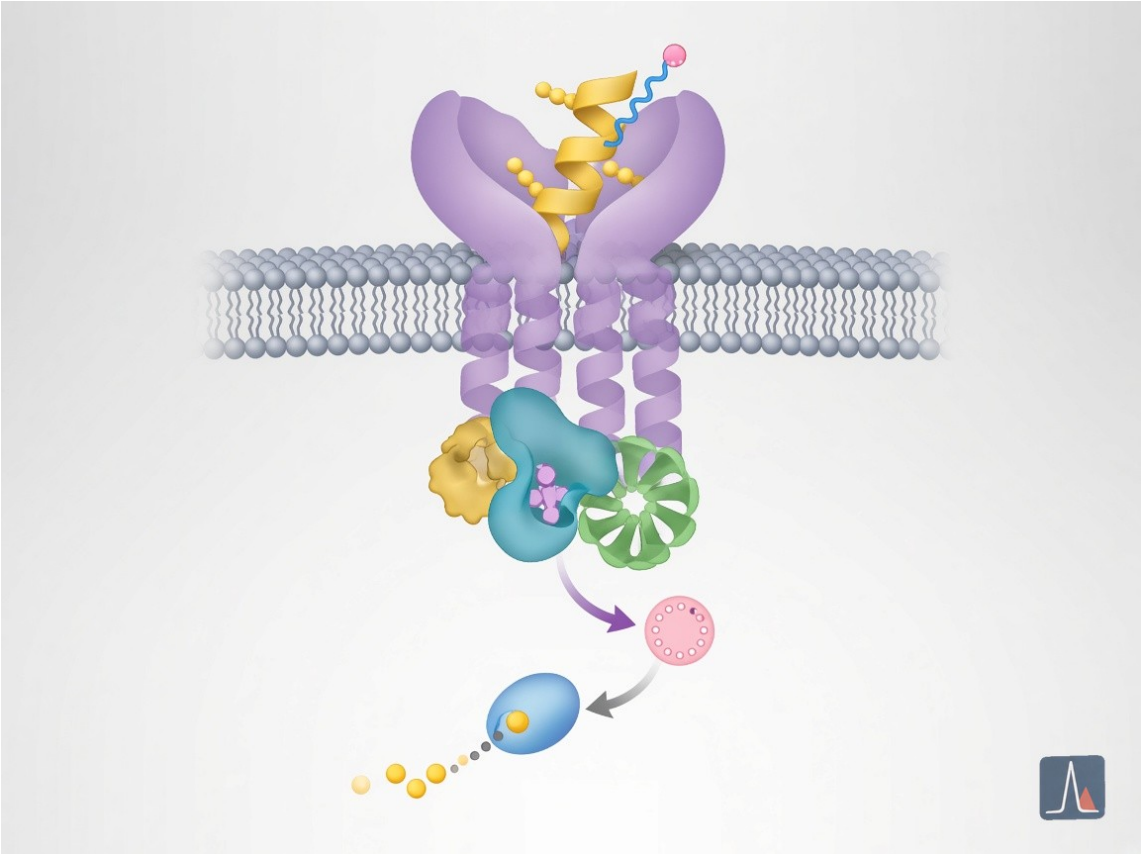
Los informes publicados caracterizan semaglutide como un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada, con amplios datos de ensayos aleatorizados que muestran una reducción del peso del 10–15%, mejora glucémica y beneficios cardiovasculares en adultos con obesidad o diabetes de tipo 2

Los informes publicados caracterizan semaglutide como un agonista acilado del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) de acción prolongada, diseñado con una sustitución de ácido aminoisobutírico (Aib) en la posición 8 para conferir resistencia a DPP-4, arginina en la posición 34 y acilación en Lys26 con un diácido C18 mediante un espaciador γ-glutamyl-2×(2-aminoethoxy)ethoxyacetyl para una unión de alta afinidad a la albúmina y una semivida de aproximadamente 1 semana. Una amplia bibliografía procedente de estudios mecanísticos fundacionales, modelos preclínicos y, en particular, programas de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala (SUSTAIN para la diabetes de tipo 2 [T2D], PIONEER para la formulación oral, STEP para la obesidad, SELECT para los resultados cardiovasculares en personas sin diabetes y FLOW para los resultados renales) documenta reducciones clínicamente relevantes de la HbA1c, del peso corporal (por lo general, 10–17% con 2.4 mg semanales por vía subcutánea en los ensayos de obesidad, y superiores con pautas de 7.2 mg), del perímetro de la cintura, de la presión arterial, de los lípidos y de los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE), junto con mejoras de los síntomas de insuficiencia cardíaca, de la función renal y de la histología de la esteatohepatitis asociada al metabolismo (MASH). Los acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento) constituyen la principal limitación de la tolerabilidad y el motivo principal de interrupción. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis hasta 2026 confirman evidencia de certeza alta respecto de la pérdida de peso durante el tratamiento y del beneficio cardiometabólico en las poblaciones indicadas, pero señalan el patrocinio industrial de los ensayos pivotales, efectos variables sobre la masa magra, una recuperación sustancial del peso tras la interrupción y la necesidad de datos más prolongados en condiciones reales. Estos registros se refieren exclusivamente a formulaciones farmacéuticas autorizadas (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) estudiadas bajo supervisión médica y no establecen ni respaldan el uso de material de grado de investigación del catálogo. La comunicación de datos de ensayos en seres humanos en este informe no constituye una orientación para administrar el material de investigación a personas o animales.

Identidad química y contexto del catálogo

Semaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, masa monoisotópica ≈ 4113.6 Da) es un análogo sintético de 31 aminoácidos del GLP-1(7–37) humano. En el catálogo Rierink se suministra estrictamente para investigación de laboratorio. Se distingue químicamente del GLP-1 nativo por la sustitución Aib^{8}, que bloquea la escisión por DPP-4, y por la cadena lateral lipídica, que prolonga la circulación mediante la unión reversible a la albúmina. Las entradas relacionadas del catálogo incluyen liraglutide, dulaglutide, tirzepatide y mezclas de cagrilintide + semaglutide. Toda la evidencia clínica indexada se refiere a formas farmacéuticas de fabricación GMP autorizadas por el organismo regulador; ningún estudio revisado por pares caracteriza viales de investigación de preparación extemporánea para su administración a seres humanos o animales.

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 in vitro de la interacción de semaglutide con el receptor de GLP-1 y de la señalización de AMPc posterior.

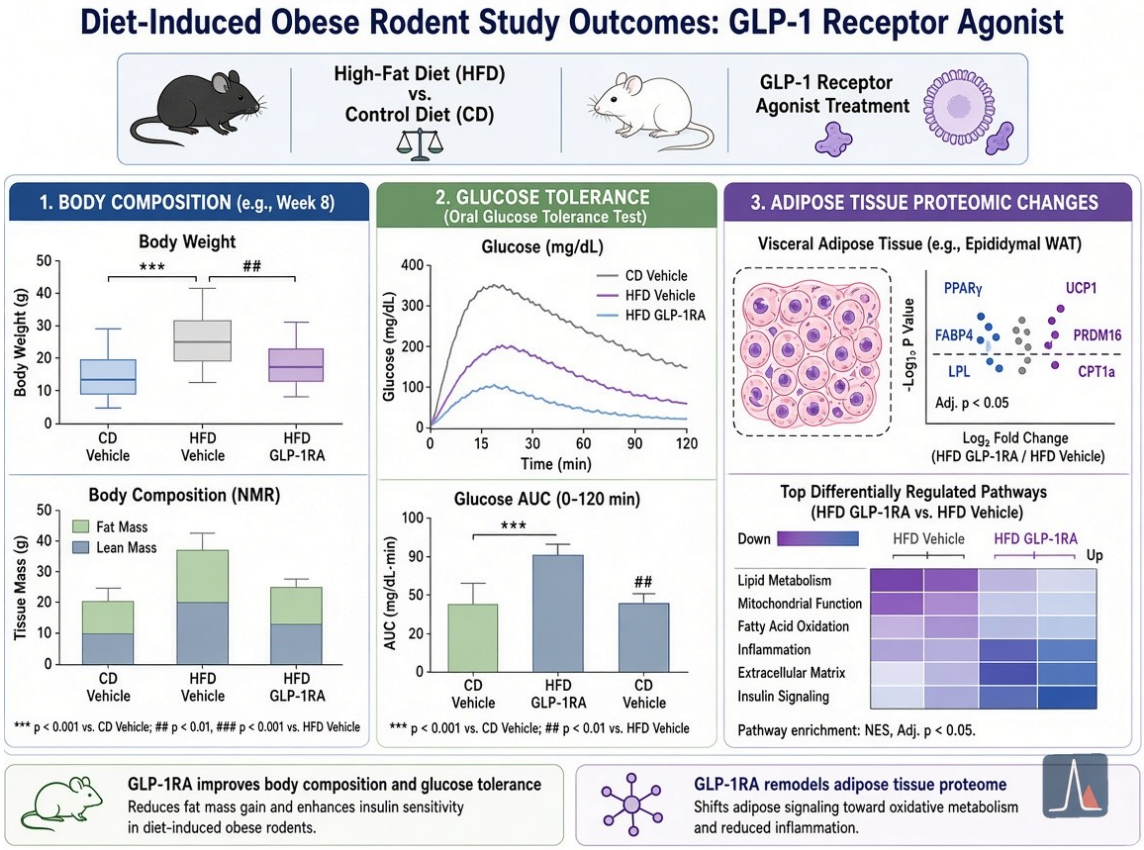
Descubrimiento fundacional, farmacología del receptor y estudios mecanísticos in vitro (in_vitro y artículos de métodos, 1980s–2020s)

El GLP-1 se identificó en la década de 1980 como una hormona incretina que estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa y suprime el glucagón. La labor de diseño racional que culminó en el artículo de 2015 de Journal of Medicinal Chemistry de Lau et al. cribó la longitud de la cadena de ácido graso, el sitio de unión y la química del enlazador para optimizar la afinidad por la albúmina, conservando al mismo tiempo la potencia sobre el GLP-1R. Semaglutide presenta afinidad subnanomolar por el GLP-1R humano, una acumulación robusta de cAMP acoplada a Gs y señalización posterior de PKA/CREB en sistemas celulares recombinantes e islotes aislados. Las estructuras de Cryo-EM y cristalinas (p. ej., PDB 4ZGM y complejos posteriores) ilustran cómo la hélice N-terminal se inserta en el bolsillo ortostérico transmembrana, mientras que la región C-terminal interacciona con el dominio extracelular; la cadena lipídica flexible incrementa la estabilidad sin alterar la activación del receptor. Los estudios in vitro demuestran además la inhibición de la liberación de glucagón desde las células alfa, el enlentecimiento de la motilidad gástrica en preparaciones de baño de órganos y efectos directos sobre cultivos neuronales del área postrema y del núcleo del tracto solitario. Artículos mecanísticos recientes de 2026 delimitan las vías Gs/cAMP y Gq/calcio en las neuronas GLP1R del rombencéfalo como críticas para la supresión del apetito.

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.

Modelos animales preclínicos de disfunción metabólica, regulación del apetito y protección de órganos (artículos en animales, década de 2010–2026)

Los ratones y las ratas con obesidad inducida por la dieta (DIO), los ratones diabéticos db/db y los modelos de primates no humanos muestran de forma sistemática reducciones dependientes de la dosis en la ingesta de alimento mediadas por neuronas que expresan GLP1R en el área postrema y el núcleo del tracto solitario, lo que conduce a una pérdida de peso corporal del 15–30% (principalmente masa grasa), a una disminución de la glucosa en ayunas, a una mejor tolerancia a la glucosa y a una reducción de la esteatosis hepática. Los análisis proteómicos del tejido adiposo blanco epididimario revelan una regulación a la baja de proteínas lipogénicas (CD36, FABP5, ACSL, PLIN2, LPL) y la modulación de las vías de captación, almacenamiento y lipólisis de lípidos. Se describe protección cardiorrenal en modelos de isquemia-reperfusión, nefrectomía unilateral y nefropatía diabética, con disminución de la inflamación, la fibrosis y la albuminuria. Un estudio de 2026 de Nature Metabolism, que empleó fotometría de fibra y knockouts condicionales, estableció que la señalización de cAMP en las neuronas AP^Glp1r es tanto necesaria como suficiente para la pérdida de peso inducida por Semaglutide; la interrupción de Gs o la inhibición de PDE4 moduló la magnitud del efecto. Los estudios en roedores también identificaron hiperplasia de células C tiroideas con exposiciones elevadas, lo que motivó la monitorización clínica, aunque la traslación al ser humano sigue siendo incierta. Estos modelos aportan plausibilidad mecanística para las señales de pérdida de peso y de protección de órganos en humanos, pero no predicen la dosificación ni la seguridad en humanos.



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 de los hallazgos de los modelos animales preclínicos sobre la pérdida de peso y los parámetros metabólicos.

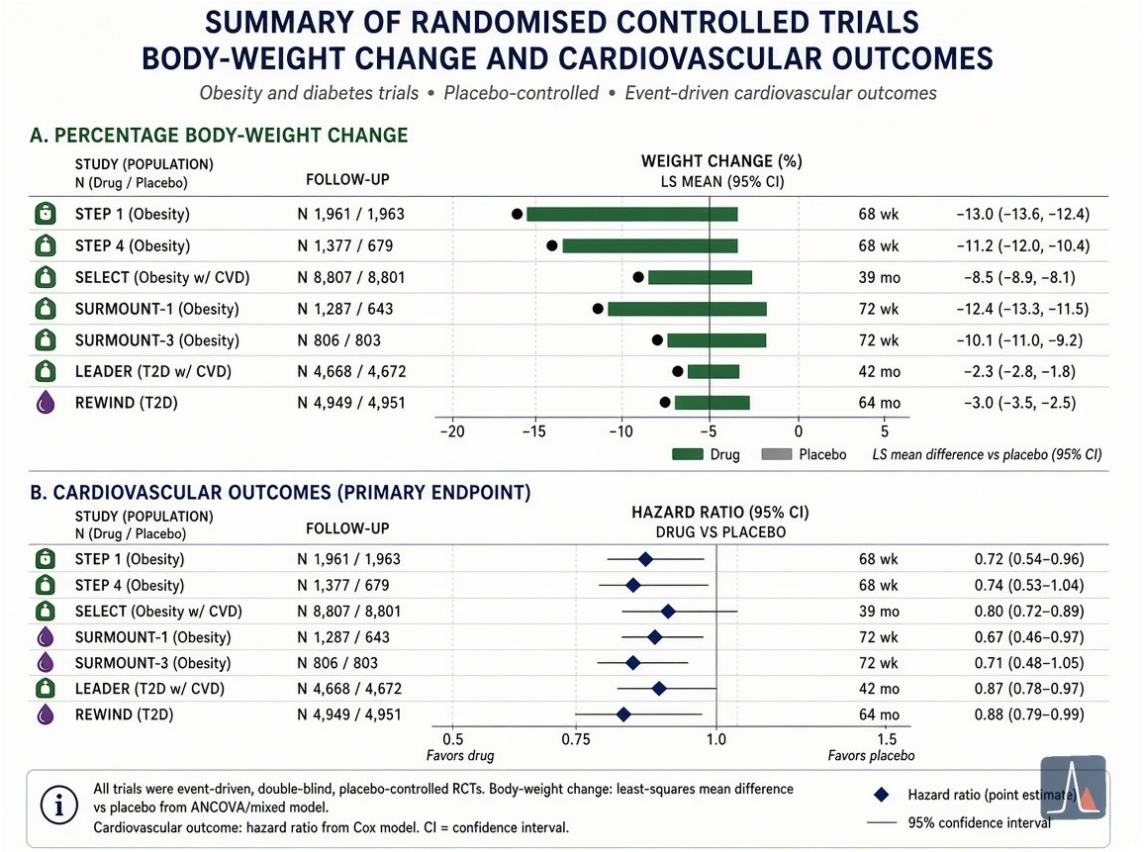
Ensayos aleatorizados pivotales en la diabetes de tipo 2 (programas SUSTAIN y PIONEER, artículos clínicos, 2016–2022)

La serie SUSTAIN (diez ensayos de fase 3, >9,000 participantes) y el programa paralelo PIONEER de Semaglutide oral demostraron una reducción superior de la HbA1c (diferencia de tratamiento estimada de –1.0 a –1.8 puntos porcentuales frente a placebo, sitagliptin, liraglutide, dulaglutide o insulina basal) y una pérdida de peso ajustada por placebo de 3–6 kg con dosis subcutáneas semanales de 0.5–1.0 mg o dosis orales de 7–14 mg. SUSTAIN 6 (n=3,297, diabetes de tipo 2 con alto riesgo cardiovascular) alcanzó su criterio de valoración principal de seguridad cardiovascular y mostró una reducción relativa del 26% en el MACE de 3 puntos (HR 0.74; 95% CI 0.58–0.95), impulsada principalmente por un menor número de ictus no mortales. Los acontecimientos gastrointestinales se produjeron en el 30–50% durante el escalado de la dosis, pero fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y transitorios. Estos ensayos establecieron Semaglutide como un agente eficaz para reducir la glucosa y el peso en la diabetes de tipo 2, al tiempo que confirmaron la seguridad cardiovascular. 1 2

Ensayos aleatorizados a gran escala sobre desenlaces de obesidad, cardiovasculares y renales (programas STEP, SELECT y FLOW, artículos clínicos, 2021–2026)

The STEP programme (STEP 1–5, 8, TEENS, UP) randomised adults with BMI ≥ 30 (or ≥ 27 with comorbidities) to 2.4 mg weekly subcutaneous semaglutide or placebo plus lifestyle intervention. STEP 1 reported –14.9% mean weight change at 68 weeks versus –2.4% with placebo; >50% of participants achieved ≥ 15% loss. Higher-dose (7.2 mg) data from STEP UP extensions reached approximately 18–20% loss. Cardiometabolic markers (waist circumference, blood pressure, lipids, CRP, liver enzymes) improved proportionally. STEP 4 demonstrated rapid weight regain after withdrawal, underscoring the requirement for continued therapy. The SELECT trial (n=17,604, overweight or obesity plus established cardiovascular disease, no diabetes) showed a 20% reduction in 3-point MACE (HR 0.80; 95% CI 0.72–0.90) over ~40 months with sustained ~9–10% weight loss at 208 weeks. FLOW (T2D plus chronic kidney disease) met its primary kidney composite endpoint (HR 0.76). STEP-HFpEF trials reported improved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores, 6-minute walk distance, and reduced NT-proBNP. Gastrointestinal adverse events were more frequent than with placebo (risk ratio ~1.5–2.0) but decreased after dose escalation; discontinuation rates ranged 5–16%. A 2026 meta-analysis of DXA data indicated that while lean-mass loss occurs (pooled MD –2.5 kg across trials), fat-mass reduction predominates, with very-low certainty for clinical significance of the lean component. 3 4 5

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.



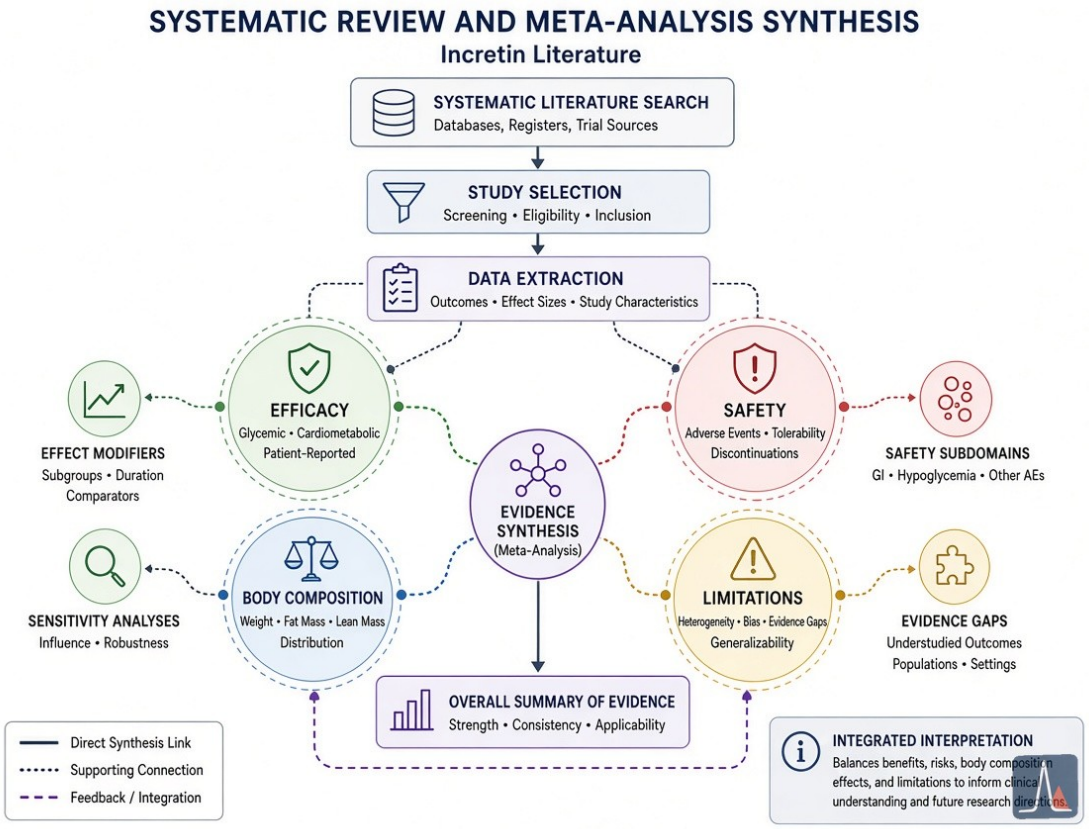
Resumen ilustrativo de los hallazgos de pérdida de peso y cardiovasculares de los programas de ensayos STEP y SELECT.

Perfil de seguridad, composición corporal, efectos tras la interrupción e informes clínicos más amplios (artículos de seguridad agrupada, observacionales y de ECA exploratorios, 2018–2026)

En todos los programas, los acontecimientos adversos predominantes son gastrointestinales y dependientes de la dosis durante el escalado. Los trastornos relacionados con la vesícula biliar y los aumentos leves de las enzimas pancreáticas se producen con mayor frecuencia que con placebo, pero los grandes metaanálisis hasta 2026 no han confirmado un aumento del riesgo de pancreatitis ni de cáncer de páncreas (OR 0.25 para cáncer de páncreas, 95% CI 0.03–2.24; OR 2.04 para cáncer de tiroides, 95% CI 0.33–12.61). Los hallazgos en células C tiroideas de roedores motivaron una advertencia en recuadro cuya relevancia en humanos se considera baja. Los registros de práctica clínica real y las cohortes observacionales corroboran la reducción del riesgo cardiovascular, pero informan de una menor adherencia y una mayor interrupción que en los ensayos. Los estudios posteriores a la interrupción muestran que aproximadamente el 50–67% del peso perdido se recupera en un plazo de 6–12 meses. Los informes exploratorios incluyen la resolución histológica de la MASH, la mejoría de los síntomas en la HFpEF y posibles señales en el aumento de peso inducido por antipsicóticos y en la reducción del craving; estos requieren ensayos confirmatorios. Un metaanálisis de 2026 en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos halló que semaglutide produjo la mayor reducción de peso entre los

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.

GLP-1RAs examinados. 6 7

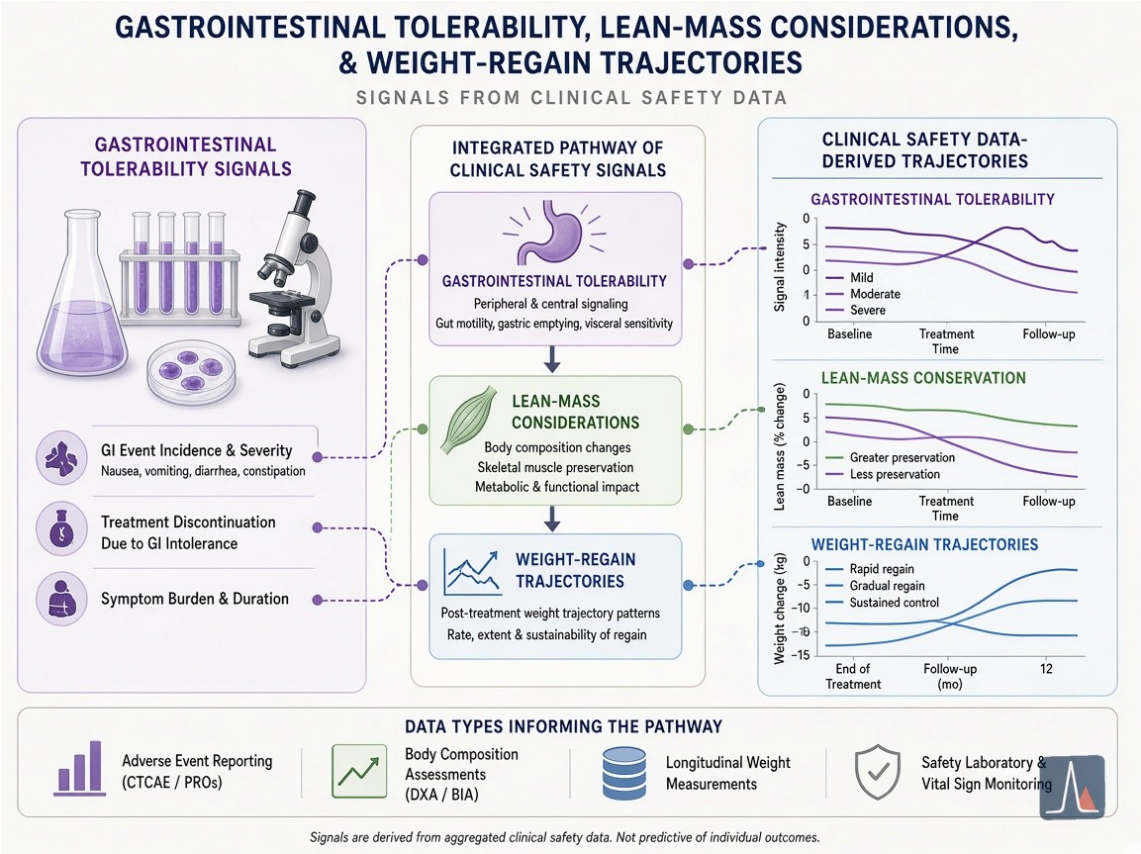


Visión conceptual de los hallazgos de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre semaglutide.

Revisiones sistemáticas, metaanálisis, síntesis de la evidencia y contexto regulatorio (artículos de revisión y metaanálisis, 2020–2026)

More than 50 systematic reviews and network meta-analyses published 2020–2026 synthesise data from >40,000 participants. Pooled estimates confirm 10–15% mean weight loss with 2.4 mg subcutaneous semaglutide (high-certainty evidence), 1.0–1.5% HbA1c reduction, 3–5 mmHg systolic blood-pressure lowering, and 14–26% relative MACE and kidney-risk reductions. Tirzepatide shows modestly superior weight loss in head-to-head network comparisons. Cochrane and umbrella reviews rate evidence for on-treatment weight loss and cardiometabolic benefit as high but downgrade long-term hard outcomes for industry funding, attrition, and heterogeneity. Regulatory approvals (FDA 2017 for T2D, 2021 for chronic weight management and CV risk reduction; EMA equivalents) incorporate these data with recommendations for gradual dose escalation to mitigate gastrointestinal intolerance, contraindication in personal/family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, and monitoring for pancreatitis and gallbladder disease. Real-world evidence syntheses through 2026 note lower persistence rates than in trials. 8 9

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 de los temas recurrentes de seguridad, tolerabilidad y limitaciones postratamiento.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La literatura publicada sobre semaglutide se encuentra entre las más sólidas de cualquier tratamiento basado en incretinas, fundamentada en ensayos controlados aleatorizados de gran tamaño, larga duración y basados en eventos, que desplazaron el campo desde criterios de valoración indirectos hacia resultados clínicos duros, incluidos MACE, compuestos renales y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los estudios preclínicos de cartografía neural y señalización aportan un respaldo mecanístico coherente de la supresión central del apetito y de los efectos metabólicos periféricos. No obstante, las limitaciones recurrentes incluyen el patrocinio predominante por parte del fabricante de las formulaciones autorizadas, la infrarrepresentación de determinados grupos étnicos y estratos socioeconómicos, tasas elevadas de interrupción por causas gastrointestinales (5–16% en los ensayos, superiores en la práctica), interrogantes sobre la significación funcional de las reducciones modestas de masa magra observadas mediante DXA (certeza muy baja en los metaanálisis de 2026), una recuperación ponderal rápida y sustancial tras la suspensión, barreras de coste y adherencia en entornos reales, y la ausencia de datos a largo plazo (>5 años) no procedentes de la industria en poblaciones amplias. Ningún informe publicado valida la identidad química, la estabilidad o la actividad biológica del semaglutide de grado de investigación suministrado para experimentación de laboratorio cuando se utiliza fuera de las condiciones de fabricación farmacéutica controlada y de ensayos clínicos. Los ensayos en curso de 2026–2027 siguen precisando su papel en indicaciones adicionales, como la enfermedad neurodegenerativa, la adicción y las pautas de combinación con agentes como cagrilintide o retatrutide. Todas las conclusiones de beneficio-riesgo clínico

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 la literatura se refieren exclusivamente a productos farmacéuticos autorizados utilizados bajo supervisión médica.

Fuentes

• Lau J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
• Wilding JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021. PMID: 33567185 (STEP 1).
• Lincoff AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 (SELECT).
• Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2024. doi:10.4103/jrms.jrms_693_23. PMID: 39629036. 5
• Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023. doi:10.1016/j.dsx.2023.102895. 6
• DXA-measured lean and fat mass differences with incretin-based therapy versus comparators: a meta-analysis of phase 3 trials. BMC Endocr Disord. 2026. doi:10.1186/s12902-026-02679-z. 4
• Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab. 2024. doi:10.1111/dom.15386. 3
• Semaglutide drives weight loss through cAMP-dependent mechanisms in GLP1R-expressing hindbrain neurons. Nat Metab. 2026. doi:10.1038/s42255-026-01534-8. 10
• Cochrane review on semaglutide for weight loss. 2025 (high-certainty evidence for ~11% weight loss). 8
• Metaanálisis adicionales de 2025–2026 sobre resultados CV del semaglutide oral, composición corporal y poblaciones con esquizofrenia (diversas revistas).

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