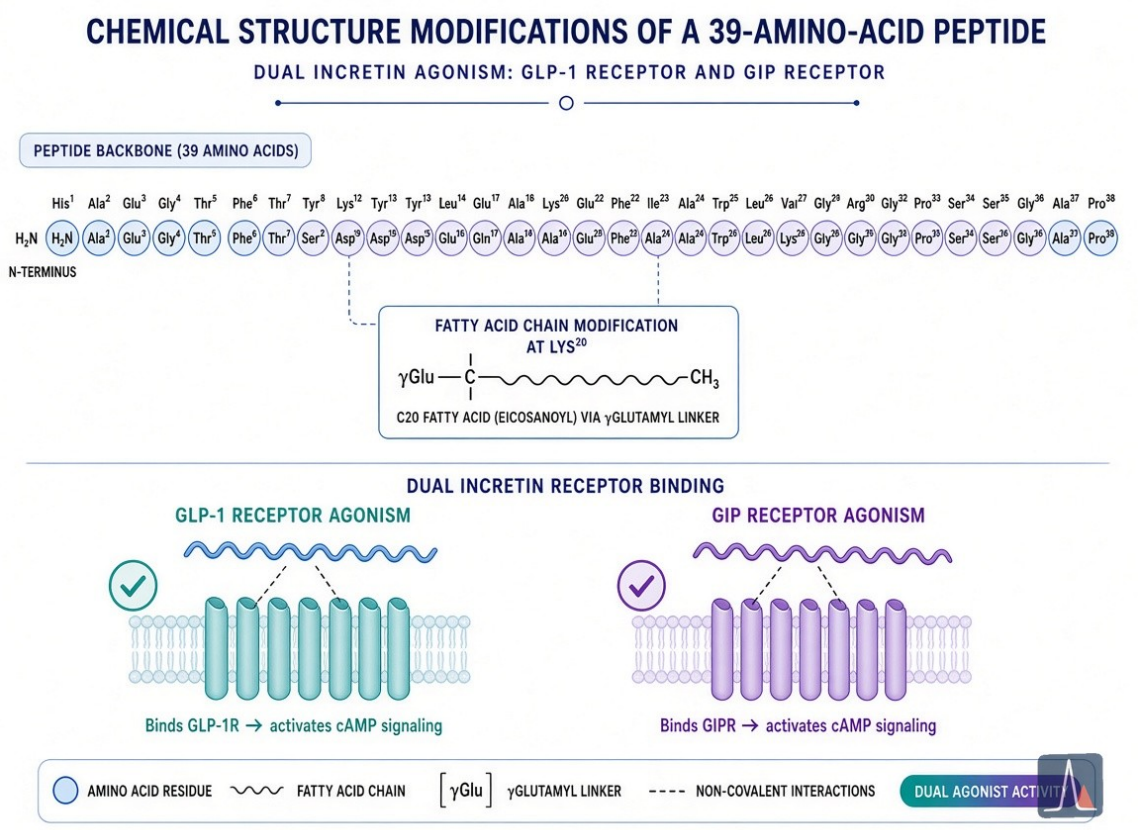
Informes publicados sobre Tirzepatide

26 de octubre de 2026

Los artículos preclínicos y clínicos indexados describen tirzepatide como un agonista dual de los receptores GIP/GLP-1 estudiado en relación con lecturas glucémicas y de peso. Los informes documentan reducciones sustanciales de la HbA1c (hasta 2.6%) y del peso corporal (15-21% en los principales

Los artículos preclínicos y clínicos indexados describen tirzepatide (LY3298176) como un agonista dual unimolecular de los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Se estudia principalmente en relación con el control glucémico, la pérdida de peso, la sensibilidad a la insulina y los resultados cardiometabólicos y de protección orgánica en modelos de diabetes tipo 2 y obesidad. Estos registros se distinguen de la bibliografía ya reseñada sobre incretina única (p. ej., semaglutide, liraglutide, dulaglutide), análogos de GHRH (tesamorelin) y péptidos mitocondriales (MOTS-c, SS-31).

Tirzepatide se destina exclusivamente a la investigación de laboratorio. La reseña de estos ensayos humanos publicados no constituye una orientación para administrar el material de investigación de ese modo.



Representación esquemática de las características moleculares de tirzepatide que permiten el agonismo dual de 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.

Identidad química y contexto de catálogo

Tirzepatide es un péptido lineal sintético de 39 aminoácidos basado en la secuencia de GIP. Las modificaciones principales incluyen sustituciones de ácido α-aminoisobutírico (Aib) en las posiciones 2 y 13 para conferir resistencia a la DPP-4, un resto diácido graso C20 unido mediante un ácido γ-glutámico y dos unidades enlazadoras de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (OEG) a la lisina 20 para favorecer la unión a la albúmina y una farmacocinética semanal (semivida ~5 días), y amidación C-terminal. El peso molecular es de aproximadamente 4813 Da.

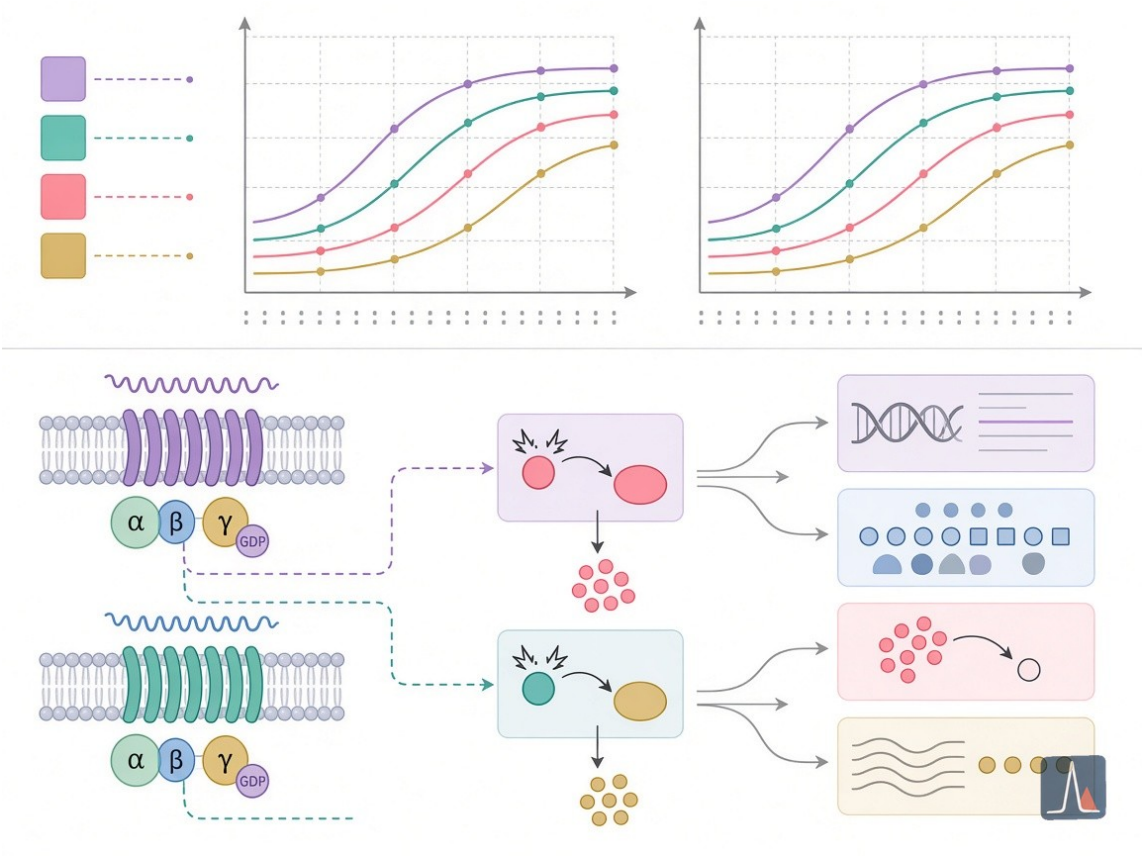
Los estudios in vitro y estructurales lo establecen como un agonista desequilibrado con potencia casi nativa en el GIPR, pero con una afinidad/potencia reducida ~5 veces en el GLP-1R, junto con una señalización sesgada en este último (generación preferente de cAMP frente al reclutamiento de β-arrestina y reducción de la internalización del receptor). En el contexto del catálogo de Rierink, Tirzepatide se ofrece como compuesto de investigación para la investigación de laboratorio de la farmacología de receptores de incretinas duales y de la señalización metabólica. Se distingue de los péptidos catalogados de incretina única, de agonista triple, análogos de GHRH o de origen mitocondrial.

Descubrimiento fundacional y estudios de farmacología in vitro de receptores duales (artículos in_vitro y de métodos, 2018–2022)

The foundational discovery paper (Coskun et al., 2018) described engineering of GLP-1 activity into the GIP sequence to create LY3298176. Subsequent detailed pharmacological characterization (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532) in HEK293 cells stably expressing human receptors demonstrated that tirzepatide has binding affinity and cAMP potency at the GIPR comparable to native GIP(1-42), but approximately five-fold weaker affinity and biased agonism at the GLP-1R. Bias favored Gs-cAMP signaling over β-arrestin-1 recruitment and produced less receptor internalization than native GLP-1. Occupancy modeling suggested clinical doses engage GIPR to a substantially greater degree than GLP-1R.

Los estudios de Cryo-EM y de dinámica molecular (Zhao et al., Nat Commun, 2022; related PNAS 2022 papers) elucidaron la base estructural: la modificación lipídica y elementos de secuencia específicos (incluida la tirosina N-terminal) permiten interacciones específicas del receptor y una flexibilidad conformacional que sustentan el perfil desequilibrado y sesgado. Los artículos metodológicos basados en islotes y en células confirmaron un aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa a través de ambos receptores y la modulación de las vías metabólicas posteriores. Estos hallazgos in vitro proporcionaron la justificación mecanística para estudiar la molécula en modelos de enfermedad metabólica. Las limitaciones de estos estudios incluyen la dependencia de sistemas de sobreexpresión recombinante que pueden no recapitular plenamente la densidad nativa de receptores, el tráfico o la heterodimerización en tejidos 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.



Esquema de los estudios fundacionales de farmacología in vitro de receptores duales.

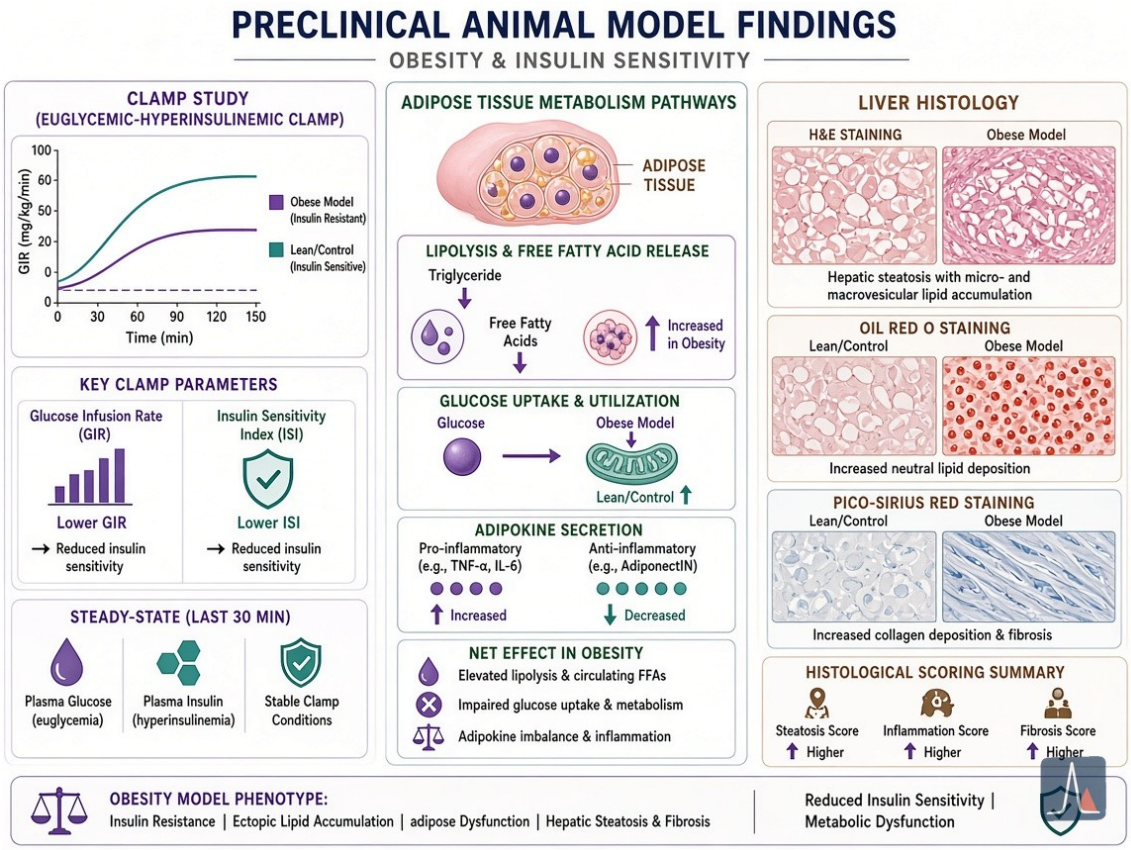
Modelos animales preclínicos de obesidad, sensibilidad a la insulina y protección de órganos (artículos con animales, 2018–2026)

In diet-induced obese (DIO) mice, tirzepatide produced greater reductions in body weight, food intake, and fat mass than selective GLP-1R agonists at matched weight loss. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstrated improved systemic insulin sensitivity, with a weight-independent component mediated by GIPR agonism. This involved enhanced glucose disposal in white adipose tissue and upregulation of genes involved in glucose, lipid, and branched-chain amino acid catabolism in brown adipose tissue. GIPR knockout or selective antagonist studies confirmed the contribution of GIPR signaling.

En ratones db/db deficientes en el receptor de leptina, tirzepatide mejoró la expresión génica de las células β, la densidad de gránulos de insulina y la secreción de insulina estimulada por glucosa, y redujo la esteatosis hepática y la inflamación en mayor medida que semaglutide en comparaciones directas (Iwamoto et al., 2024). Informes preclínicos adicionales documentaron efectos favorables sobre el gasto energético, la polarización de macrófagos del tejido adiposo, la reversión de la disfunción del tejido adiposo pardo en modelos obesos diabéticos con deficiencia de estrógenos, reducciones de la grasa hepática en modelos de tipo MASH y señales de cardioprotección y neuroprotección. Se observaron beneficios tanto en vías dependientes del peso como en vías mediadas directamente por el receptor.

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.

Aunque resultan sistemáticamente favorables para las lecturas metabólicas, estos estudios en animales presentan limitaciones, entre ellas la traslación de la fisiología de roedores a la humana (diferencias en la expresión del GIPR y en la biología de las incretinas), duraciones breves en relación con la enfermedad humana crónica y el uso predominante de animales jóvenes de sexo masculino. Los resultados nulos o limitados por el contexto en algunos modelos pusieron de relieve que la eficacia máxima requiere ambos receptores y se atenúa por la desensibilización del receptor o por el knockout genético.



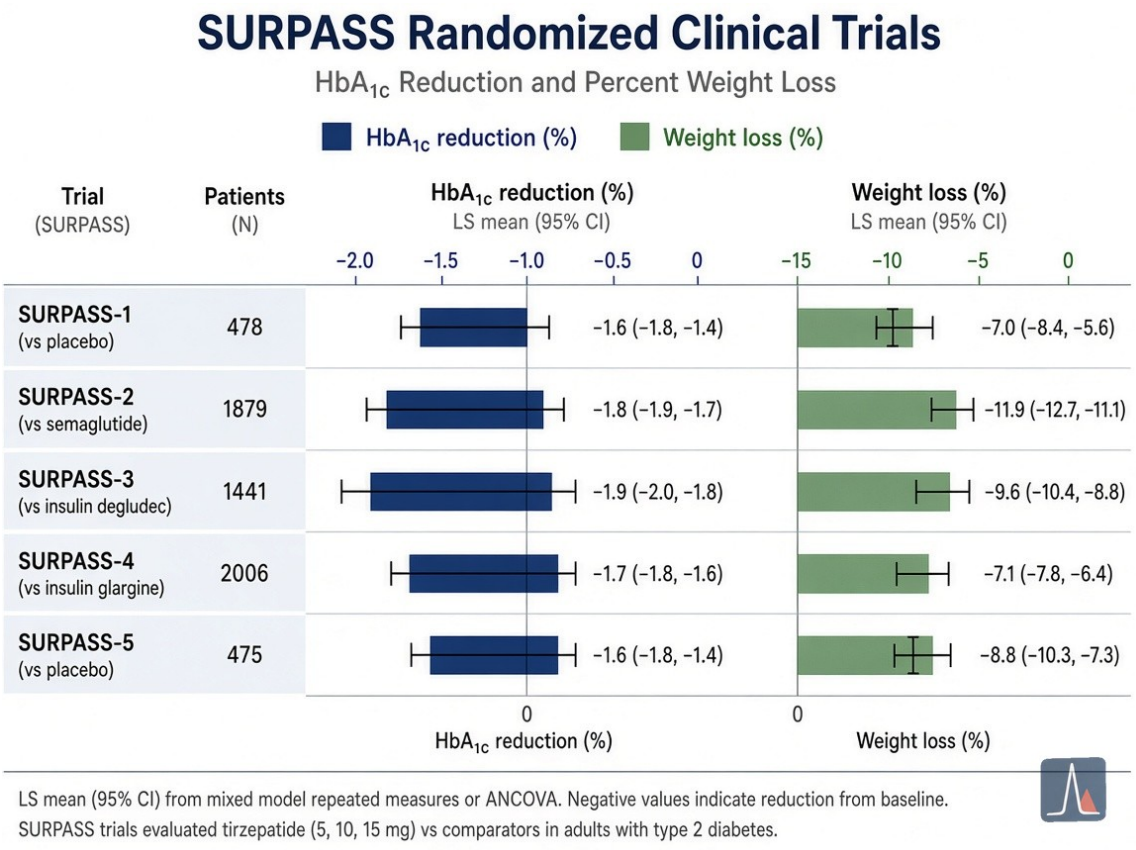
Esquema de los principales hallazgos preclínicos en modelos animales de obesidad.

Ensayos clínicos aleatorizados fundamentales en diabetes de tipo 2 (programa SURPASS, ensayos clínicos, 2021–2025)

El programa de fase 3 SURPASS evaluó tirzepatide (5, 10 y 15 mg una vez por semana) en todo el espectro de la diabetes de tipo 2. En SURPASS-1 (pacientes sin tratamiento farmacológico previo), 15 mg produjo reducciones medias de la HbA1c de ~2,1 % y una pérdida de peso de ~9,5 kg frente a cambios modestos con placebo a las 40 semanas. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) demostró superioridad frente a semaglutide 1 mg: reducciones de la HbA1c de hasta el 2,3 % frente al 1,86 % y una mayor pérdida de peso (~12,4 kg frente a ~6,2 kg). Los ensayos posteriores mostraron superioridad o no inferioridad frente a las insulinas basales (degludec, glargine) y un beneficio adicional al combinarse con insulina, con proporciones elevadas de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7 % (a menudo >80 %) o incluso <5,7 %. Se observaron mejoras en la glucosa en ayunas, el control posprandial, los lípidos, la presión arterial y el contenido de grasa hepática (subestudios de RM).

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.

SURPASS-CVOT (publicado en 2025, >13.000 pacientes con alto riesgo cardiovascular) alcanzó la no inferioridad frente a dulaglutide 1.5 mg respecto a los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores de 3 componentes (MACE; HR 0,92), pero no logró la superioridad estadística en la variable principal. Los análisis exploratorios sugirieron beneficios en criterios compuestos cardiorrenales más amplios, en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la mortalidad por cualquier causa. Los acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) fueron dependientes de la dosis, se produjeron principalmente durante el escalado y dieron lugar a tasas de interrupción más elevadas (habitualmente del 5–10 %) que los comparadores en varios ensayos. Los acontecimientos adversos graves fueron, en general, similares o inferiores; no se observó un exceso de pancreatitis ni de hipoglucemia grave más allá de lo esperado para la clase.



Visión esquemática de los resultados de los ensayos clínicos SURPASS.

Programa SURMOUNT, comparaciones directas y ensayos cardiometabólicos más amplios (ensayos clínicos y artículos de metanálisis, 2022–2026)

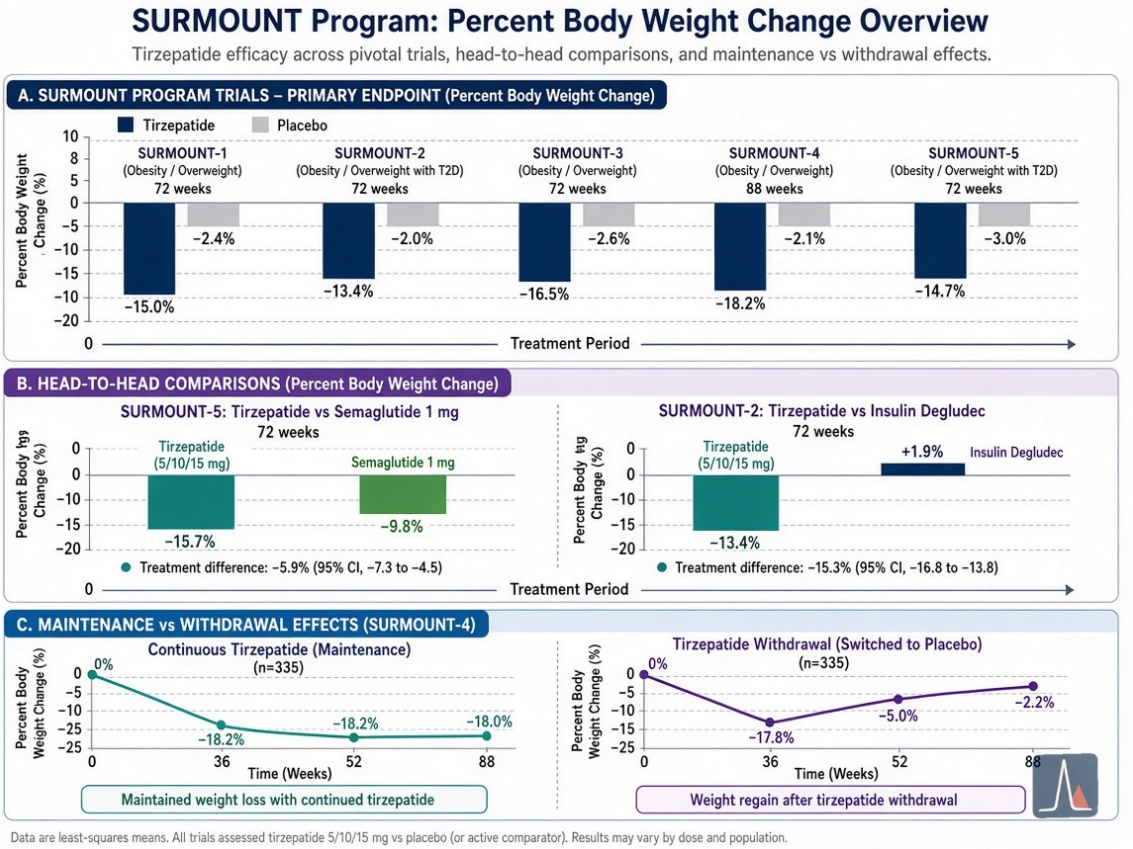
El programa SURMOUNT se centró en la obesidad con o sin diabetes de tipo 2. SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) notificó una pérdida de peso media del 15–20,9 % a las 72 semanas con 5–15 mg frente al 3,1 % con placebo en adultos no diabéticos con obesidad; más del 50 % de los participantes con 15 mg alcanzó una pérdida 20%. La extensión de 176 semanas (publicada en 2025) mostró una pérdida duradera (~19,7 % con 15 mg) y una reducción de ~93 % en la progresión a diabetes de tipo 2 en personas con prediabetes (HR 0,07). SURMOUNT-2 confirmó

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.

una eficacia sólida en participantes con obesidad y diabetes de tipo 2 (~14–15 % de pérdida de peso).

SURMOUNT-3 evaluó tirzepatide tras una intervención intensiva sobre el estilo de vida; SURMOUNT-4 y los ensayos de mantenimiento relacionados demostraron que la continuación del tratamiento previene una recuperación sustancial del peso, mientras que el cambio a placebo dio lugar a una recuperación ponderal de ~14 % en un año. SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), el primer ensayo directo de obesidad frente a semaglutide (dosis máximas toleradas), mostró una pérdida de peso del 20,2 % frente al 13,7 % a las 72 semanas. Ensayos adicionales notificaron mejoras clínicamente relevantes en la apnea obstructiva del sueño (SURMOUNT-OSA: reducción sustancial del AHI), la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (SUMMIT: reducción de eventos de IC, mejora de las puntuaciones del KCCQ y ~15 % de pérdida de peso) y el dolor de la artrosis de rodilla. Los análisis agrupados y los metaanálisis confirmaron beneficios cardiometabólicos constantes (lípidos, presión arterial, marcadores de inflamación, subrogados de la función renal como la reducción del UACR) solo parcialmente mediados por la pérdida de peso.

Los hallazgos desfavorables incluyeron tasas más elevadas de acontecimientos adversos gastrointestinales y de interrupción del tratamiento (con frecuencia del 6–15 % a dosis más altas). La pérdida de masa magra constituyó el 25–40 % de la pérdida de peso total en los subestudios de composición corporal, lo que motivó recomendaciones de ejercicio de resistencia y de aporte de proteínas. La recuperación de peso tras la interrupción subrayó el carácter crónico del tratamiento.



Esquema del programa SURMOUNT y de los hallazgos de los ensayos cardiometabólicos.

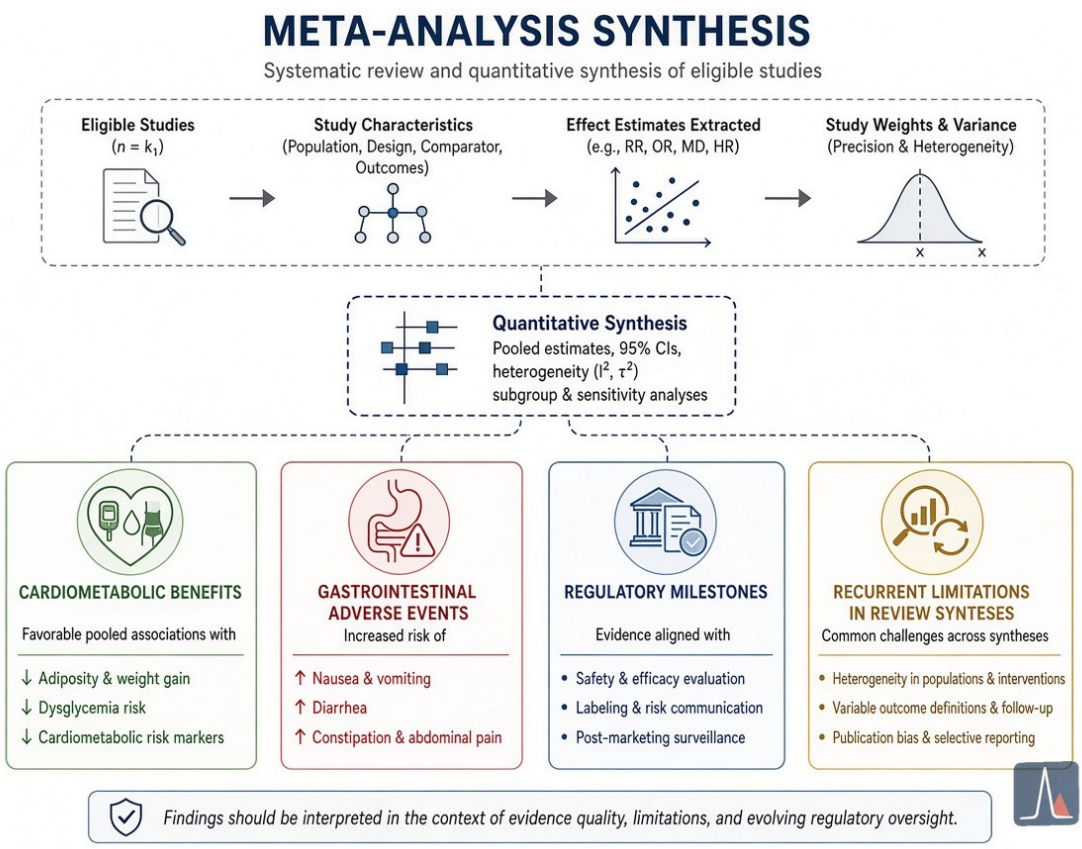
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Revisiones recientes, metaanálisis, contexto regulatorio y limitaciones recurrentes (artículos de revisión y metaanálisis, 2022–2026)

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en red publicados entre 2024 y 2026 sitúan de forma constante a tirzepatide en el primer lugar entre las terapias con incretinas disponibles en cuanto a pérdida de peso (~15–22 % restado del placebo con 15 mg) y control glucémico, con efectos favorables sobre la presión arterial, los lípidos, la grasa hepática y los resultados notificados por los pacientes. Algunos análisis describen tendencias hacia una menor incidencia de MACE, eventos de insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal, aunque no siempre se alcanzó la superioridad en el CVOT primario. Entre los hitos regulatorios figuran la aprobación por la FDA de Mounjaro para la diabetes de tipo 2 (2022), de Zepbound para el control crónico del peso (2023), la ampliación a la apnea obstructiva del sueño (2024) y el etiquetado de reducción del riesgo cardiovascular (2026). Se produjeron aprobaciones similares en Europa y en otras jurisdicciones.

Las limitaciones recurrentes señaladas en las revisiones incluyen la tolerabilidad gastrointestinal dependiente de la dosis (náuseas ~20–30 %, vómitos, diarrea), que conduce a una interrupción mayor que con placebo o con algunos comparadores activos; aumentos modestos de la frecuencia cardíaca en reposo; eventos relacionados con la vesícula biliar; riesgo teórico de pancreatitis o de carcinoma medular de tiroides (efecto de clase, observado en roedores); la proporción de pérdida de masa magra; y la necesidad de un tratamiento a largo plazo, potencialmente de por vida, para mantener los beneficios. Muchos ensayos pivotales estuvieron patrocinados por la industria, incluyeron poblaciones seleccionadas con una adherencia relativamente alta y tuvieron un seguimiento limitado más allá de 1–3 años para resultados duros en todos los subgrupos. Persisten lagunas de datos sobre la seguridad a muy largo plazo (>3–5 años), la persistencia en la práctica real, grupos étnicos y socioeconómicos diversos, comparaciones directas con agonistas triples emergentes (p. ej., retatrutide) y estrategias de mitigación de la sarcopenia. Los hallazgos nulos o no concluyentes aparecen en ciertos eventos infrecuentes debido a una potencia estadística insuficiente.

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 que resume revisiones recientes, metaanálisis y limitaciones.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La bibliografía publicada (cientos de artículos hasta 2026) respalda de forma sólida la eficacia superior a corto y medio plazo de tirzepatide sobre el peso corporal, la HbA1c y múltiples subrogados cardiometabólicos en comparación con los agonistas del receptor de GLP-1 de primera generación y las insulinas. El trabajo mecanístico preclínico destaca las contribuciones complementarias del agonismo de GIPR a la sensibilización a la insulina, el gasto energético y la protección de órganos, que parecen ser parcialmente independientes del peso. La traslación clínica demuestra relevancia en la práctica real para la diabetes de tipo 2, la obesidad, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, la apnea obstructiva del sueño y la prevención de la diabetes.

No obstante, los beneficios requieren un tratamiento continuado; la interrupción conduce a una recuperación sustancial del peso y a la reversión de las mejoras metabólicas. La tolerabilidad (principalmente gastrointestinal) sigue siendo el principal obstáculo para la persistencia en un subgrupo de pacientes. Los datos de resultados duros a largo plazo continúan madurando, y en el análisis principal del mayor CVOT se ha establecido la no inferioridad, más que una superioridad clara. Persisten interrogantes sobre la conservación óptima de la masa magra, las señales de seguridad a muy largo plazo, la coste-efectividad y el posicionamiento respecto a las moléculas de nueva generación. La evidencia es más sólida para las indicaciones autorizadas en programas farmacéuticos regulados; los registros no establecen el uso de viales de investigación en humanos. Futuros estudios independientes y un seguimiento más prolongado

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.

precisarán aún más el perfil de riesgo-beneficio.

Fuentes

• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020. doi:10.1172/jci.insight.140532
• Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/JCI146353
• Frias JP et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021.
• Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025.
• Múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis de 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open y otras) que sintetizan los programas SURPASS/SURMOUNT, SURPASS-CVOT, SUMMIT y SURMOUNT-OSA.
• Artículos estructurales y preclínicos adicionales (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024 e informes relacionados de 2025–2026).

Todas las obras citadas son literatura primaria de revistas indexadas en PubMed. Se incluyen los resultados desfavorables, nulos e inconcluyentes cuando se han notificado.

Fuentes

• Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist, 2020. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
• GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice, 2021. https://doi.org/10.1172/JCI146353
• Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519
• Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
• Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis, 2026. https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-372161

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