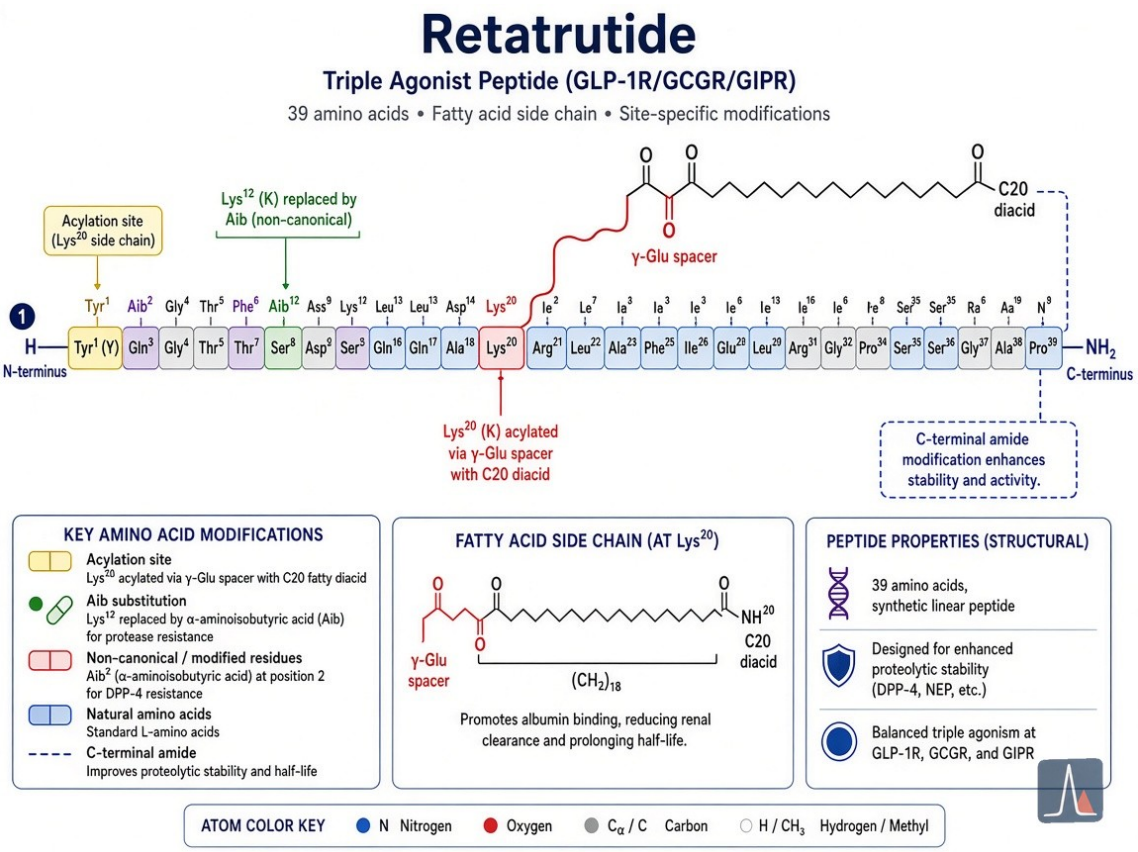
Retatrutide Triple Agonism: farmacología preclínica y resultados clínicos de TRIUMPH

25 de octubre de 2026

Los artículos preclínicos y clínicos indexados describen retatrutide (LY3437943) como un agonista triple unimolecular de los receptores de GIP, GLP-1 y glucagón, estudiado en relación con la pérdida de peso, el control glucémico, el gasto energético y los parámetros cardiometabólicos. Pha

Identidad química y contexto de catálogo

Retatrutide es un péptido lineal sintético de 39 aminoácidos conjugado con una cadena lateral de ácido graso diácido C20 para prolongar la semivida y permitir una dosificación semanal. Se ha diseñado con sustituciones específicas de aminoácidos para lograr un agonismo equilibrado en el receptor del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIPR), el receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1R) y el receptor de glucagón (GCGR), con una potencia relativa habitualmente mayor en GIPR. Este triple mecanismo pretende combinar la supresión del apetito y la sensibilización a la insulina (GIP/GLP-1) con un mayor gasto energético y la oxidación hepática de lípidos (glucagón). Retatrutide se cataloga exclusivamente para investigación de laboratorio y no es un medicamento. Esos registros no establecen el uso de viales de investigación.

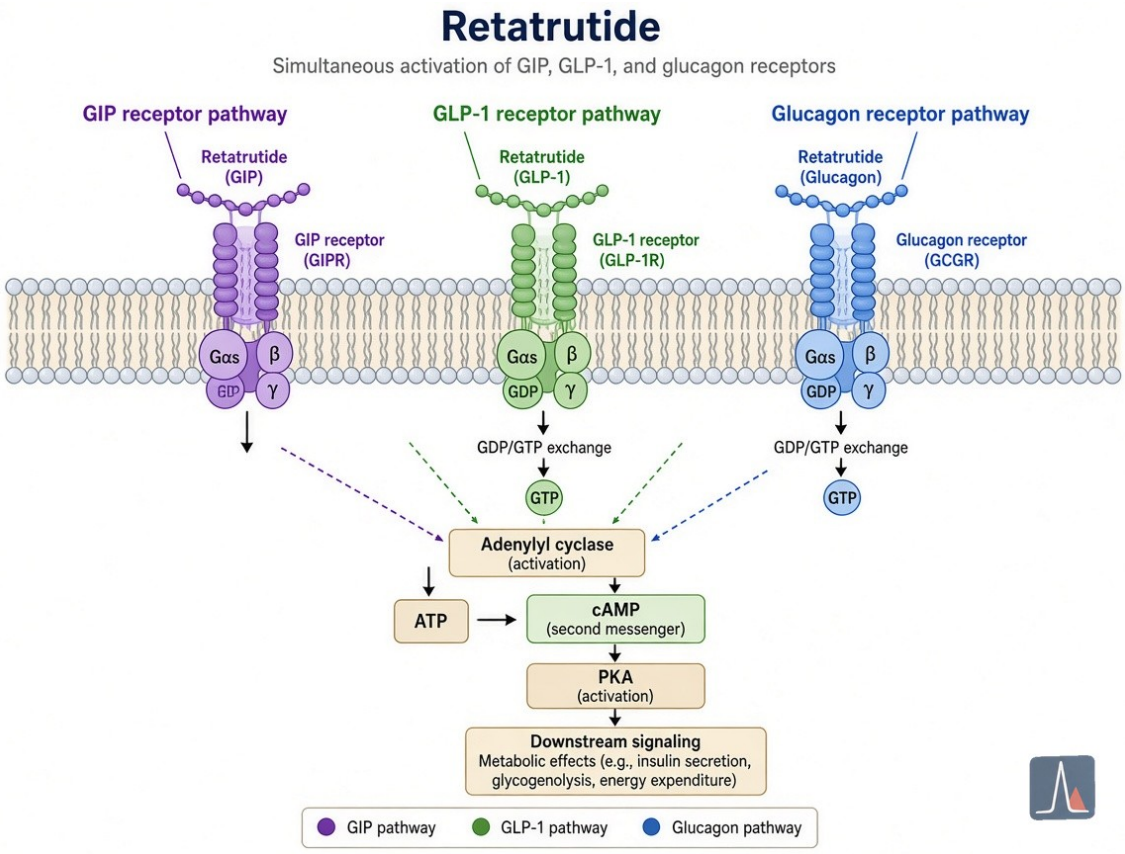


Estructura química de retatrutide (LY3437943).

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.

Descubrimiento fundacional y estudios de farmacología in vitro del triple receptor (artículos in_vitro y de método, 2022–2025)

El artículo fundacional de descubrimiento y caracterización detalló la ingeniería de LY3437943 y demostró, en ensayos de acumulación de cAMP en células, potencia y eficacia específicas en los tres receptores humanos, distinguiendo su perfil de los ligandos endógenos y de los agonistas duales. Trabajos posteriores de biología estructural aportaron estructuras cryo-EM de retatrutide unido a cada receptor en complejo con la proteína Gs, elucidando las interacciones moleculares que sustentan una señalización equilibrada. Estos estudios in vitro establecieron la base mecanística de los aumentos mediados por glucagón del gasto energético y del catabolismo lipídico observados en ensayos posteriores con hepatocitos y adipocitos. Los artículos de método validaron métodos analíticos de detección para estudios farmacocinéticos y de metabolitos.



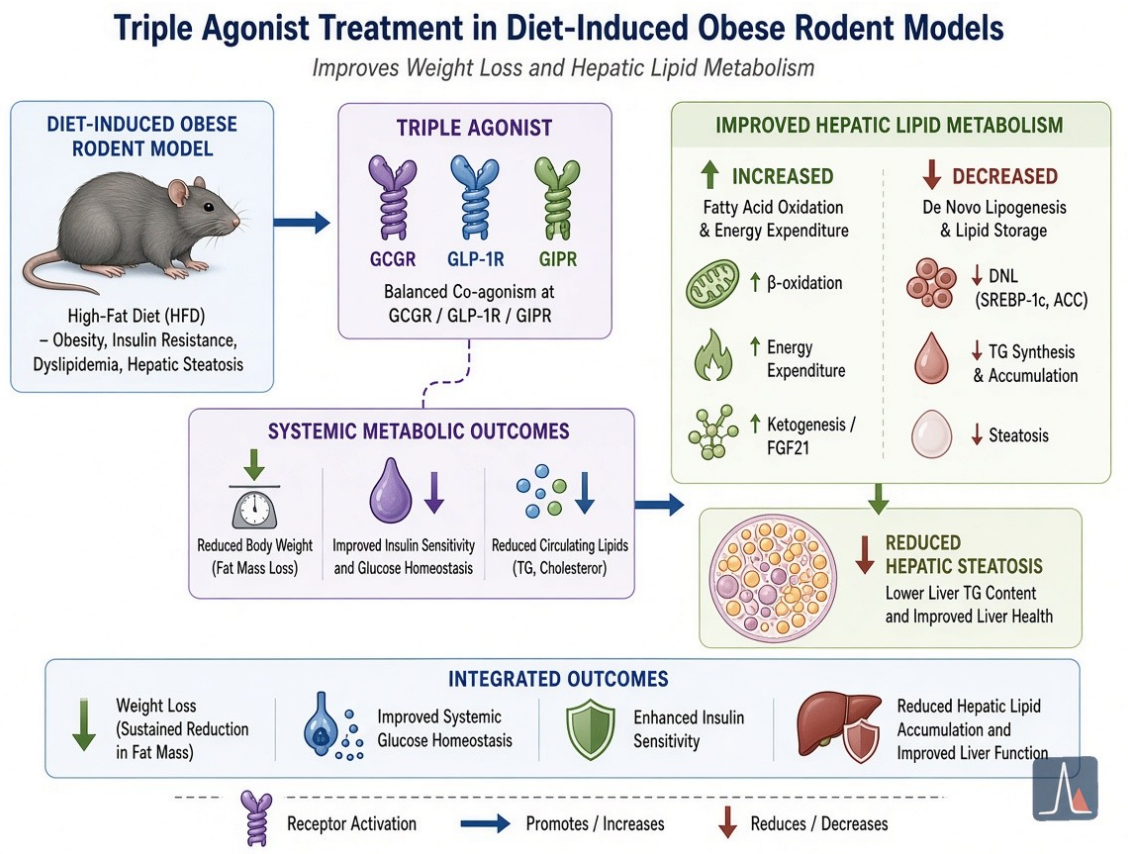
Mecanismo del agonismo de triple receptor por retatrutide.

Modelos animales preclínicos de obesidad inducida por la dieta, MASH, gasto energético y protección metabólica (artículos en animales, 2022–2026)

Los modelos de ratón, rata y hámster con obesidad inducida por la dieta (DIO) demostraron una pérdida de peso dependiente de la dosis (hasta ~31 % en informes seleccionados), una reducción preferente de la masa grasa, un aumento del gasto energético atribuido a la activación del receptor de glucagón y mejoras marcadas de la sensibilidad a la insulina

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.

(HOMA-IR reducido). Los modelos de MASH mostraron reducciones sustanciales de los triglicéridos hepáticos, las puntuaciones de esteatosis y los marcadores de inflamación y fibrosis; algunos estudios informaron de una normalización del contenido de grasa hepática. Modelos adicionales exploraron beneficios cognitivos en ratas diabéticas, tendencias hacia la protección renal en modelos agudos de STZ (aunque no siempre estadísticamente significativas tras la corrección por comparaciones múltiples) y efectos en la obesidad monogénica. Los resultados fueron en general favorables para los parámetros metabólicos, pero pusieron de relieve desenlaces dependientes del contexto y la necesidad de estudios a más largo plazo.



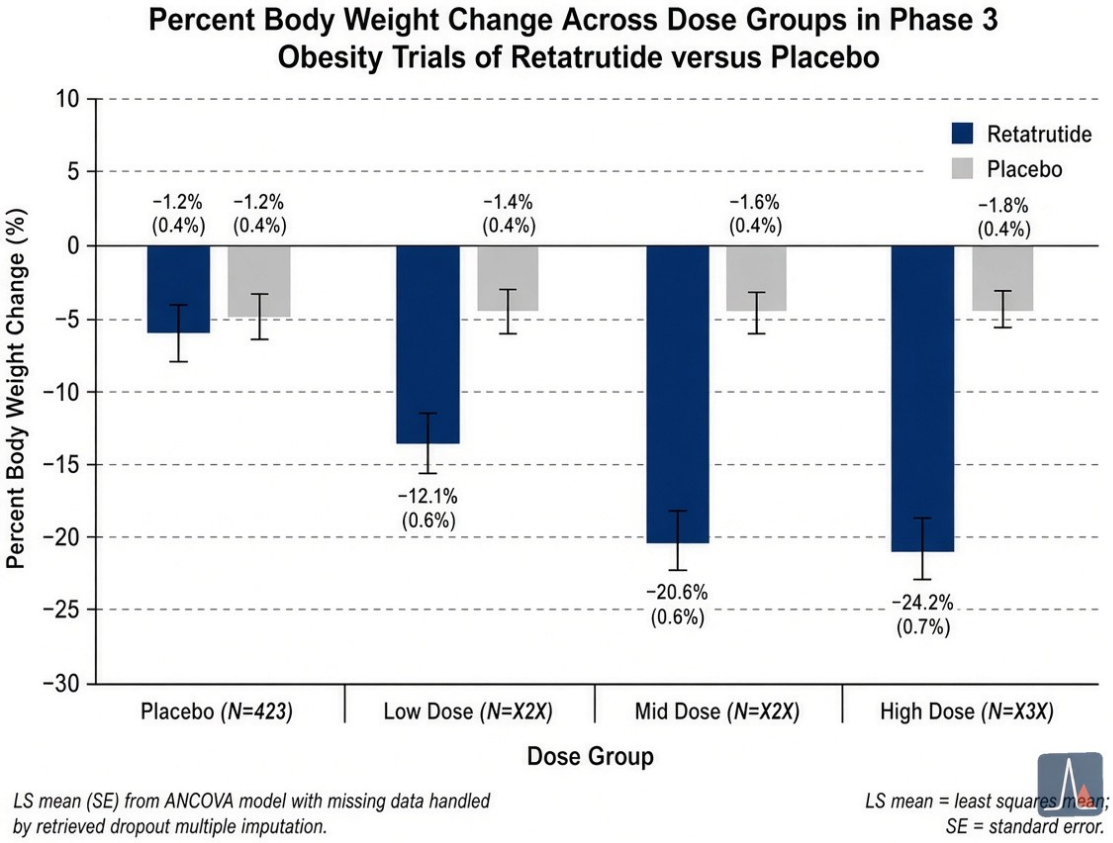
Resultados de modelos preclínicos de DIO y MASH.

Ensayos de fase 2 aleatorizados, controlados con placebo y de rango de dosis en obesidad y diabetes de tipo 2 (ensayos clínicos, 2023–2024)

Un ensayo clave de fase 2 en adultos con obesidad (NEJM, 2023; n=338; 48 semanas) notificó un cambio medio del peso por mínimos cuadrados de hasta −24,2 % con 12 mg frente a −2,1 % con placebo, con proporciones elevadas que alcanzaron pérdidas ≥ 15% y ≥ 20%. Un ensayo paralelo en diabetes de tipo 2 mostró reducciones de la HbA1c de hasta −2,02 puntos porcentuales y una pérdida de peso de hasta −16,9 %. Un subestudio de grasa hepática (Nature Medicine, 2024) demostró reducciones relativas del 82,4 % con 12 mg, y el 86 % de los participantes alcanzó niveles normales de grasa hepática. Los acontecimientos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, en su mayoría de intensidad leve a moderada y con atenuación al escalar la dosis. No se observaron hipoglucemias graves ni

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.

nuevas señales de seguridad más allá de la clase de las incretinas.

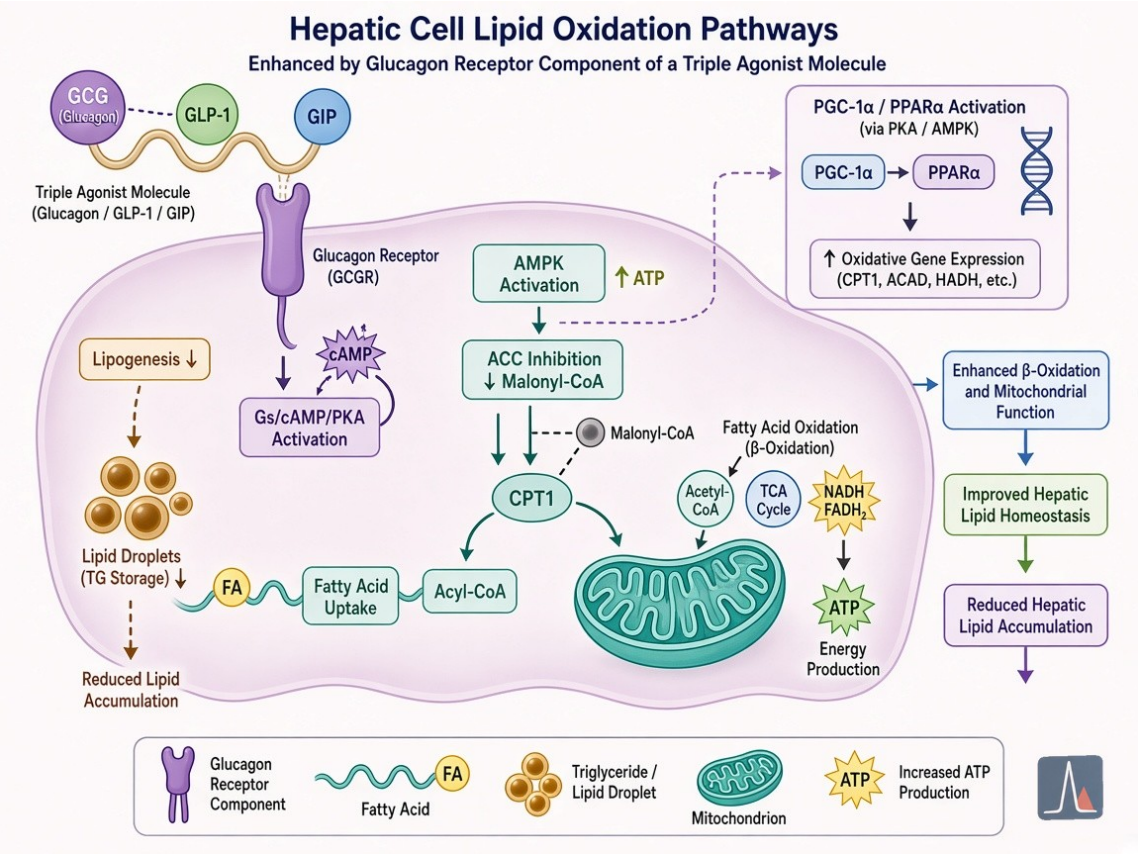


Resultados de reducción de peso de TRIUMPH-1 de fase 3 (esquema).

Ensayos pivotales de fase 3 del programa TRIUMPH en obesidad, diabetes tipo 2, artrosis y apnea del sueño (ensayos clínicos, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 adultos con obesidad sin diabetes; 80 semanas) comunicó un cambio medio de peso según el estimando de régimen de tratamiento de −17,6% (4 mg), −23,7% (9 mg) y −25,0% (12 mg) frente a −3,9% con placebo. Los valores del estimando de eficacia fueron superiores; proporciones sustanciales alcanzaron una pérdida 30%con la dosis más alta. Las cohortes anidadas demostraron reducciones significativas de las puntuaciones de dolor por artrosis de rodilla y del índice de apnea-hipopnea en participantes con AOS. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 con obesidad y diabetes tipo 2) mostró una pérdida de peso de −11,9% a −18,8% y reducciones de la HbA1c de aproximadamente 1,4–1,6 puntos porcentuales frente a placebo. Los resultados adicionales de TRIUMPH en poblaciones con ECV y otros subgrupos confirmaron mejoras cardiometabólicas constantes en los lípidos, la presión arterial y los marcadores inflamatorios. Los acontecimientos adversos gastrointestinales fueron dependientes de la dosis y constituyeron el motivo principal de interrupción (tasas generalmente del 2–12%).

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.



Efectos hepáticos mediados por glucagón en la investigación con retatrutide.

Revisiones recientes, metaanálisis, síntesis mecanicistas, contexto regulatorio y limitaciones recurrentes (artículos de revisión y metaanálisis, 2024–2026)

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de los ensayos aleatorizados disponibles confirmaron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del peso corporal (diferencias medias ponderadas superiores a 10–20 kg en los brazos de dosis más altas), del IMC, del perímetro de la cintura y de la HbA1c, con un aumento de las proporciones que alcanzaron los umbrales categóricos de pérdida de peso (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%). Las revisiones sintetizan el beneficio aditivo del agonismo del glucagón para el gasto energético y los resultados hepáticos respecto de agonistas duales como tirzepatide. El contexto regulatorio señala el estado de investigación, con una presentación de solicitud prevista en torno a 2027 tras la finalización de los componentes de resultados cardiovasculares del programa TRIUMPH. Las limitaciones recurrentes incluyen el patrocinio industrial de casi todos los ensayos de gran tamaño, una duración relativamente corta o intermedia respecto de una enfermedad de por vida (la mayoría de los criterios de valoración principales ≤ 80–104 semanas), una tolerabilidad gastrointestinal que exige una titulación cuidadosa, interrogantes sobre la proporción de pérdida de masa magra, la ausencia, a finales de 2026, de datos completados de resultados cardiovasculares duros a largo plazo y las comparaciones directas limitadas con otros agentes de nueva generación. Ciertos modelos animales agudos mostraron tendencias, en lugar de una protección histopatológica confirmada estadísticamente tras el ajuste por multiplicidad.

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.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La literatura indexada sobre retatrutide ha progresado rápidamente desde la caracterización a nivel de receptor en 2022 hasta resultados sólidos de fase 3 en 2026, posicionando la molécula como uno de los agentes en investigación más eficaces para la obesidad y las afecciones metabólicas relacionadas. Los datos preclínicos respaldan de forma sólida la contribución mecanística del agonismo del receptor de glucagón al gasto energético y al aclaramiento de la grasa hepática, más allá de los efectos de los incretinos duales. Los programas clínicos demuestran reducciones de peso dependientes de la dosis que, en algunos análisis, se aproximan o superan los umbrales históricamente asociados a la cirugía bariátrica, junto con amplias mejoras del control glucémico, la grasa hepática, el dolor por osteoartritis, la apnea del sueño y los biomarcadores cardiometabólicos. Sin embargo, los acontecimientos adversos gastrointestinales siguen siendo destacados; la durabilidad a largo plazo, los desenlaces cardiovasculares duros, las señales de malignidad, la salud ósea y la adherencia en condiciones reales requieren una observación adicional, y la certeza de la evidencia queda matizada por la duración de los ensayos, el patrocinio y los datos comparativos pendientes. Al igual que todos los materiales de investigación catalogados, estas publicaciones caracterizan herramientas de laboratorio y no constituyen una orientación para la aplicación humana o terapéutica.

Fuentes

• Coskun T, et al. (2022). LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metabolism*. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. PMID: 35985340.
• Jastreboff AM, et al. (2023). Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
• Sanyal AJ, et al. (2024). Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.
• Davies M, et al. (2026). Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954.
• Bellido V, et al. (2026). Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2): a double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1. PMID: 42810372.
• Múltiples metaanálisis de 2024–2026 en *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* y revistas relacionadas que confirman mejoras del peso y de los marcadores metabólicos, con un aumento de los acontecimientos GI no graves y de hipersensibilidad.

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