SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

Más allá del GLP-1: Eficacia multiórgano de los agonistas duales y triples de incretinas en el síndrome cardiometabólico

Elizabeth Valinotti Delmás[1], Luz Diana Vázquez Vera[1], Helen López Ovelar[1], Fabiola Romero Gómez[1], Andrés Giménez Benítez[1], Federico Fariña Mendieta[1], Nadia Liz García Fernández[1]

[1]Servicio de Endocrinología, Hospital Central, Instituto de Previsión Social, Asunción

Recibido: 8 abr 2026
Aceptado: 21 may 2026
Publicado: 23 may 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.26

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: Los agonistas duales del receptor de GIP/GLP-1 (tirzepatida) y los agonistas triples (retatrutida, survodutida) han redefinido los umbrales de eficacia esperados en la farmacoterapia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con evidencia emergente sobre beneficios multiórgano en poblaciones de alto riesgo cardiometabólico.

Métodos: Revisión integrativa (Whittemore y Knafl, 2005) con búsqueda en PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science (enero 2020 – marzo 2026). Se incluyeron 35 estudios con más de 320 000 participantes que evaluaron agonistas duales o triples de incretinas en adultos con obesidad, DM2 o comorbilidades cardiometabólicas.

Resultados: Tirzepatida demostró pérdidas de peso de hasta el 20,9 % (SURMOUNT-1) y reducciones de HbA1c de 2,30 pp frente a 1,86 pp con semaglutida en SURPASS-2 (diferencia: −0,45 pp; IC 95 %: −0,57 a −0,32). En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), tirzepatida redujo el compuesto de muerte cardiovascular o deterioro cardíaco en un 38 % (HR 0,62; SUMMIT). En la enfermedad renal crónica (ERC), redujo el compuesto renal en un 42 % (HR 0,58; SURPASS-4). En esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), logró resolución histológica en el 62 % frente al 10 % con placebo (SYNERGY-NASH), con mejoría de fibrosis en el 51–55 %. Retatrutida alcanzó pérdidas de peso de hasta el 24,2 % en fase 2. El perfil de seguridad es favorable con predominio de efectos adversos gastrointestinales leves a moderados.

Conclusión: Los agonistas duales y triples de incretinas representan el avance farmacológico más significativo de la medicina cardiometabólica en la última década. La evidencia disponible respalda su incorporación prioritaria en las guías clínicas, con la equidad de acceso como desafío ético central.

Palabras clave: tirzepatida, retatrutida, survodutida, agonistas de incretinas,

Correspondencia: Elizabeth Valinotti Delmás. Servicio de Endocrinología, Hospital Central, Instituto de Previsión Social, Asunción.
✉ lizvalinotti@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

síndrome cardiometabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, MASLD.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prevenible a nivel global. Su prevalencia ha alcanzado proporciones epidémicas: en 2022, más de 890 millones de adultos vivían con obesidad en todo el mundo [1]. La coexistencia de obesidad con DM2 —el denominado síndrome de «diabesidad»— representa una carga adicional para los sistemas de salud. La probabilidad de desarrollar DM2 aumenta entre 10 y 40 veces en personas con obesidad comparado con aquellas de peso normal [2]. A su vez, la obesidad es el principal factor de riesgo modificable para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), condiciones que frecuentemente coexisten en un continuo cardiometabólico fisiopatológicamente interconectado [3]. Las disparidades geográficas y socioeconómicas en el acceso a la farmacoterapia avanzada amplían aún más la brecha entre la evidencia disponible y la práctica clínica real en regiones de ingresos medios y bajos [4].

Los agonistas del receptor de GLP-1 inicialmente desarrollados para el tratamiento de la DM2, como liraglutida y semaglutida, han supuesto uno de los avances farmacológicos más significativos para el tratamiento simultáneo de la obesidad y dicha enfermedad. Los ensayos de resultados cardiovasculares de semaglutida —SUSTAIN-6, PIONEER 6 y SELECT— demostraron reducciones del 20 % en eventos cardiovasculares mayores adversos (MACE) en poblaciones de alto riesgo [5]. Sin embargo, las pérdidas de peso obtenidas con semaglutida 2,4 mg/semana —aproximadamente el 14,9 % en STEP-1— resultaron insuficientes para lograr la remisión de comorbilidades metabólicas en una proporción significativa de pacientes [6] Además, la evidencia sobre desenlaces histológicos en la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y sobre la función renal en ERC avanzada permanecía fragmentada y limitada a análisis secundarios [7]. El campo carecía de revisiones integrativas que sintetizaran la evidencia comparativa con análisis sistemáticos por comorbilidad específica, brecha que la presente revisión busca subsanar.

La identificación de que el receptor de GIP —históricamente considerado un agonista farmacológicamente inútil— potencia los efectos del GLP-1 mediante mecanismos complementarios de reducción de la adiposidad y del apetito desencadenó el desarrollo de los agonistas duales [8]. Tirzepatida (LY3298176), el primer agonista dual GIP/GLP-1 aprobado por la FDA (2022) y la EMA (2023), logró pérdidas de peso corporales de hasta el 20,9 % y reducciones de HbA1c de hasta 2,30 puntos porcentuales en los ensayos de la plataforma SURPASS y SURMOUNT [9,10]. En paralelo, los agonistas triples —retatrutida (LY3437943, GIP/GLP-1/glucagón), survodutida (BI456906, GLP-1/glucagón) y mazdutida— incorporan el agonismo del receptor de glucagón para amplificar el gasto energético hepático y la oxidación lipídica [11]. Retatrutida demostró pérdidas de peso de hasta el 24,2 % en un ensayo de fase 2 a 48 semanas [12].

La presente revisión integrativa tiene los siguientes objetivos específicos: 1) sintetizar la evidencia sobre la eficacia de los agonistas duales y triples de incretinas en términos de pérdida de peso, control glucémico y desenlaces cardiovasculares; 2) analizar los desenlaces en subgrupos con ICFEp, ERC y MASLD/MASH; 3) comparar el perfil de seguridad y tolerabilidad entre las distintas moléculas; 4) describir los mecanismos farmacológicos diferenciales que sustentan la superioridad clínica observada; y 5) identificar las brechas de investigación que deben orientar los ensayos de la próxima generación.

MÉTODOS

Diseño y protocolo del estudio

Se condujo una revisión integrativa conforme al marco metodológico de Whittemore y Knafl [13], que permite la síntesis de evidencia proveniente de estudios con diseños heterogéneos —ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y estudios mecanísticos— preservando el rigor metodológico y la amplitud temática. El protocolo se diseñó con carácter a priori, con definición explícita de los criterios de elegibilidad, las bases de datos a consultar y las estrategias de evaluación de calidad antes del inicio de la búsqueda. El reporte del estudio siguió los lineamientos de la declaración PRISMA 2020 [14]. La pregunta de investigación se formuló mediante el marco PICO: población (adultos con obesidad, DM2 y comorbilidades cardiometabólicas), intervención (agonistas duales y triples de incretinas), comparador

(agonistas simples de GLP-1 o placebo) y desenlaces (pérdida de peso, HbA1c, MACE, función renal, histología hepática).

Estrategia de búsqueda

Se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en cuatro bases de datos primarias: PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science. La búsqueda se ejecutó para el período comprendido entre enero de 2020 y marzo de 2026, a fin de capturar la totalidad de la literatura disponible en el momento de realización de la revisión. Las ecuaciones de búsqueda combinaron descriptores MeSH/DeCS con términos en lenguaje libre. No se aplicaron restricciones de idioma. La integridad de las referencias incluidas fue verificada mediante Scite.ai, una herramienta de validación bibliométrica para la detección de retracciones y clasificación contextual de citas, empleada como instrumento de validación posterior a la búsqueda.

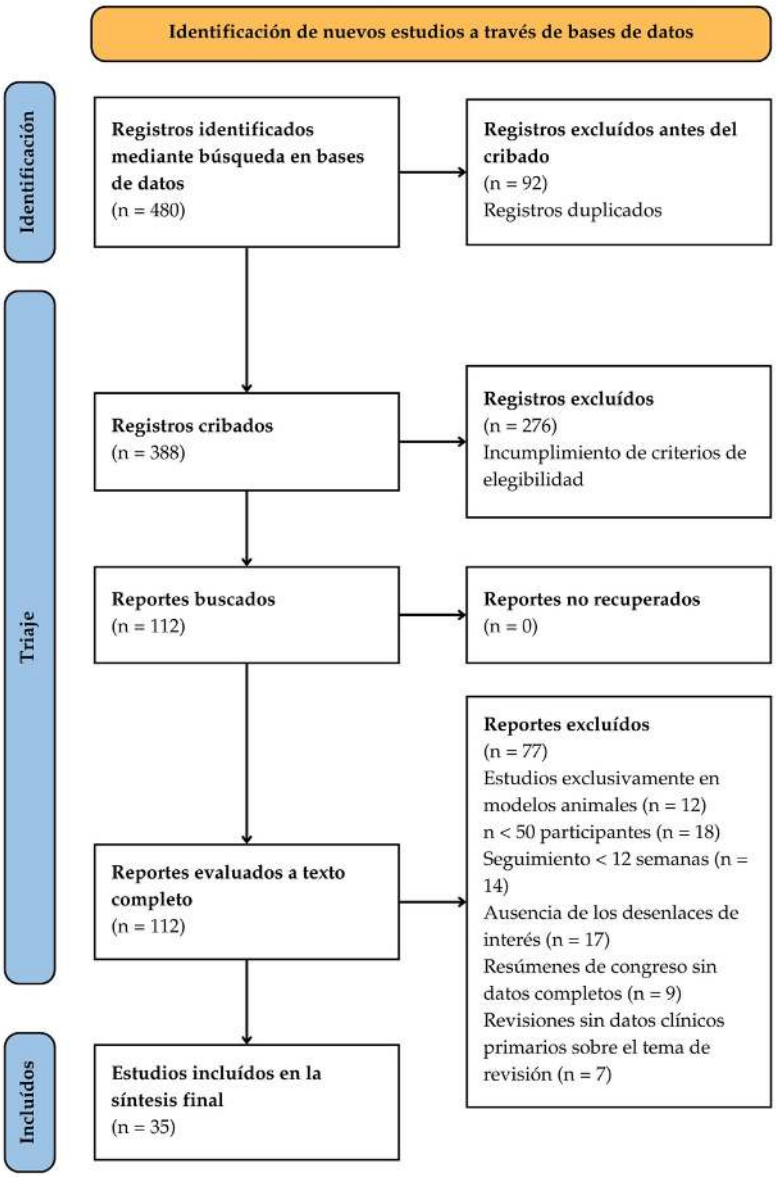


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA mostrando el proceso de selección de estudios incluidos en la revisión.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplían los siguientes criterios: 1) población de adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de obesidad (IMC ≥ 27 kg/m²), DM2 y/o comorbilidades cardiometabólicas; 2) intervención con agonistas duales (tirzepatida) o triples (retatrutida, survodutida, mazdutida) de receptores de incretinas; 3) comparador activo (semaglutida, dulaglutida, insulina) o placebo; 4) reporte de al menos uno de los desenlaces primarios preestablecidos: pérdida de peso corporal, HbA1c, MACE, función renal o histología hepática; 5) diseños: ECA, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2020 y

2026. Se excluyeron estudios exclusivamente en modelos animales o in vitro, resúmenes de congreso sin datos completos, estudios con n < 50 participantes en diseños de intervención, y aquellos con seguimiento inferior a 12 semanas.

Proceso de selección

La selección se realizó en tres fases secuenciales. En la primera fase, dos revisores independientes evaluaron los títulos y los resúmenes de los registros recuperados. En la segunda fase, se evaluaron los textos completos de los registros que superaron el cribado inicial. En la tercera fase, se realizó la extracción de datos de los estudios que cumplían todos los criterios de elegibilidad. Los desacuerdos entre revisores se resolvieron mediante discusión consensuada y, en caso de persistir la discrepancia, por decisión de un tercer revisor. El proceso de selección se documentó mediante un diagrama de flujo conforme a los lineamientos PRISMA 2020 [14].

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado diseñado *ad hoc* para la presente revisión. Las variables extraídas incluyeron: datos bibliográficos (autores, año, revista, DOI), características metodológicas (diseño, tamaño muestral, seguimiento, control de sesgos), características de la población (edad, sexo, IMC, HbA1c, comorbilidades), intervención (molécula, dosis, frecuencia, vía de administración), desenlaces primarios y secundarios (con magnitudes de efecto, intervalos de confianza al 95 % y valores P). La extracción fue realizada de forma independiente por dos revisores; las discrepancias se resolvieron por consenso.

Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios primarios se evaluó utilizando herramientas específicas según el diseño de cada estudio. Para los ensayos clínicos aleatorizados se aplicó la herramienta RoB 2 [15]. Para los estudios observacionales se empleó ROBINS-I [16]. Para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se utilizó AMSTAR-2 [17]. Los estudios se clasificaron como de riesgo bajo, moderado o alto según el perfil de los dominios evaluados.

Síntesis de evidencia

Dado el diseño integrativo y la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos —que comprendían ECA, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y estudios mecanísticos—, se optó por una síntesis narrativa estructurada en lugar de un metaanálisis cuantitativo. La síntesis se organizó por ejes temáticos: eficacia en el control del peso y la glucemia, desenlaces cardiovasculares, efectos en ERC, efectos en MASLD/MASH, mecanismos farmacológicos diferenciales, perfil de seguridad y tolerabilidad. Se reconoce como limitación estructural de esta revisión integrativa la posibilidad de sesgo de publicación derivado de la mayor probabilidad de publicación de estudios con resultados positivos [14].

RESULTADOS

Selección de los estudios

La búsqueda sistemática en las cuatro bases de datos primarias identificó 480 registros en total. Tras la eliminación de 92 duplicados, se obtuvieron 388 registros únicos que fueron sometidos a cribado de títulos y resúmenes. Se excluyeron 276 registros en esta fase por no cumplir los criterios de elegibilidad. Los 112 textos completos restantes fueron evaluados para su elegibilidad, y se excluyeron 77 por las siguientes razones: estudios exclusivamente en modelos animales (n = 12), n < 50 participantes (n = 18), seguimiento < 12 semanas (n = 14), ausencia de los desenlaces de interés (n = 17), resúmenes de congreso sin datos completos (n = 9), y revisiones sin datos clínicos primarios sobre el tema de revisión (n = 7). Se incluyeron 35 estudios en la síntesis cualitativa final, con más de 320 000 participantes (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

La Tabla 1 presenta las características agregadas de los 35 estudios incluidos, correspondientes a 16 ECA (45,7 %), 8 revisiones sistemáticas/metaanálisis (22,9 %), 7 estudios observacionales o de cohorte (20,0 %) y 4 revisiones narrativas o perspectivas de expertos (11,4 %). La distribución geográfica evidenció el carácter predominantemente multinacional de los ensayos incluidos (40,0 %). La edad media de los participantes en los ECA fue de 54,3 ± 9,8 años, con un IMC basal promedio de 34,7 ± 5,2 kg/m². El 68,8 % de los ECA incluyó participantes con DM2. La calidad metodológica fue alta: el 62,5 % de los ECA presentó riesgo bajo de sesgo (10 de 16), y el 31,3 % riesgo moderado. Los 7 estudios observacionales evaluados con ROBINS-I presentaron predominantemente riesgo moderado, atribuible principalmente al sesgo por confusión y a la selección de participantes inherentes al diseño de cohortes en condiciones de práctica clínica real. Las 8 revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados con AMSTAR-2 presentaron en su mayoría riesgo bajo de sesgo metodológico (5 de 8), con riesgo moderado en 3 estudios por heterogeneidad en la síntesis de datos o búsquedas parcialmente reproducibles.

Tabla 1. Características agregadas de los estudios incluidos.

Característica	n (%) o Media ± DE	Rango / Detalle
Características generales		
Número de estudios incluidos	35	—
Participantes totales estimados	> 320 000	—
Período de publicación	2020–2026	—
Distribución geográfica		
Multinacionales / multicéntricos	14 (40,0 %)	—
Europa	8 (22,9 %)	—
Norteamérica	7 (20,0 %)	—
Asia-Pacífico	4 (11,4 %)	—
América Latina	2 (5,7 %)	—
Diseño metodológico		
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	16 (45,7 %)	—
Revisiones sistemáticas / metaanálisis	8 (22,9 %)	—
Estudios observacionales / cohorte	7 (20,0 %)	—
Revisiones narrativas / perspectivas	4 (11,4 %)	—
Características demográficas (ECA)		
Edad promedio (años)	54,3 ± 9,8	32–72
Sexo femenino	52,6 %	—
IMC basal promedio (kg/m²)	34,7 ± 5,2	27,0–47,9
Presencia de DM2	11 ECA (68,8 %)	—
Intervenciones evaluadas (no mutuamente excluyentes)		
Tirzepatida (GIP/GLP-1)	20 estudios (57,1 %)	2,5–15 mg/semana s.c.
Semaglutida (GLP-1)	13 estudios (37,1 %)	0,5–2,4 mg/semana s.c.
Retatrutida (GIP/GLP-1/glucagón)	5 estudios (14,3 %)	Fase 2
Survodutida (GLP-1/glucagón)	4 estudios (11,4 %)	Fase 2
Combinaciones o comparativas activas	8 estudios (22,9 %)	—
Duración de seguimiento		
Rango (semanas)	—	12–208
Mediana aproximada (semanas)	52,0	—
Desenlaces primarios evaluados (no mutuamente excluyentes)		
Pérdida de peso corporal (%)	28 estudios (80,0 %)	—
Control glucémico (HbA1c)	22 estudios (62,9 %)	—
Eventos cardiovasculares (MACE / IC)	9 estudios (25,7 %)	—
Función renal (eGFR, albuminuria)	7 estudios (20,0 %)	—
MASLD / MASH (histología hepática)	5 estudios (14,3 %)	—
ICFEp (KCCQ, HHF)	5 estudios (14,3 %)	—
Evaluación de calidad metodológica		
Herramienta aplicada	RoB 2 / ROBINS-I / AMSTAR-2	—
Riesgo de sesgo bajo (ECA)	10/16 (62,5 %)	—
Riesgo de sesgo moderado	5/16 (31,3 %)	—
Riesgo de sesgo alto / no informado	1/16 (6,3 %)	—

Nota: La tabla presenta las características agregadas de los 35 estudios incluidos en la revisión integrativa. Los porcentajes de intervenciones y desenlaces pueden sumar más del 100 % dado que un mismo estudio puede evaluar más de una molécula o reportar más de un desenlace primario de forma simultánea. Las categorías de distribución geográfica y diseño metodológico son mutuamente excluyentes y suman 35 (100 %). Las características demográficas corresponden a la submuestra de ECA (n = 16). Abreviaturas: DM2 = diabetes mellitus tipo 2; ECA = ensayo clínico aleatorizado; ERC = enfermedad renal crónica; eGFR = tasa de filtrado glomerular estimado; IC = insuficiencia cardíaca; ICFEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IMC = índice de masa corporal; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE = eventos cardiovasculares mayores adversos; MASLD = metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH = metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; s.c. = subcutáneo.

Intervenciones identificadas

Tirzepatida fue la molécula con mayor representación en la literatura incluida (57,1 % de los estudios), evaluada a dosis de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 15 mg administradas por vía subcutánea una vez por semana. Los ensayos de la plataforma SURPASS evaluaron la eficacia de tirzepatida en pacientes con DM2, con seguimientos de 40 a 52 semanas [18]. Los ensayos de la plataforma SURMOUNT evaluaron la eficacia en pacientes con obesidad sin DM2, con seguimientos de 72 a 208 semanas [19]. Semaglutida se evaluó como comparador activo en el 37,1 % de los estudios, a dosis de 1 mg (aprobada para DM2) y 2,4 mg/semana (aprobada para obesidad). Retatrutida, el agonista triple GIP/GLP-1/glucagón más avanzado en desarrollo, se evaluó en 5 estudios (14,3 %) correspondientes a ensayos de fase 2 exclusivamente [12]. Survodutida fue evaluada principalmente en MASLD/MASH y obesidad, con 4 estudios incluidos (11,4 %) que corresponden a ensayos de fase 2 [20].

Instrumentos de medición utilizados

Los desenlaces de eficacia en control del peso se midieron mediante la variación porcentual del peso corporal total desde el inicio y la proporción de pacientes que alcanzó reducciones ≥ 5 %, ≥ 10 % y ≥ 15 %. El control glucémico se evaluó mediante la variación en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucemia en ayunas. Los desenlaces cardiovasculares se definieron mediante el compuesto de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca. La función renal se evaluó mediante la tasa de filtrado glomerular estimado (eGFR) y la relación albúmina/creatinina en orina (RACO). Los desenlaces hepáticos en MASLD/MASH se evaluaron mediante histología (puntuación NAFLD Activity Score, estadio de fibrosis) y biomarcadores (ALT, AST). La calidad de vida se evaluó en algunos ensayos mediante el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS) en estudios de ICFEp.

Efectos sobre el control del peso y la glucemia

Tirzepatida demostró la mayor eficacia en la reducción del peso corporal documentada hasta la fecha en farmacoterapia no quirúrgica. En el ensayo SURMOUNT-1 (n = 2 539 adultos con obesidad sin DM2, 72 semanas), la dosis de 15 mg/semana logró una pérdida de peso corporal del 20,9 % frente al 3,1 % con placebo (diferencia: −17,8 %; P < 0,001). Más de la mitad de los participantes del grupo de 15 mg perdieron ≥ 20 % del peso corporal [9]. En el ensayo SURMOUNT-2 (n = 938 adultos con DM2 y obesidad, 72 semanas), la pérdida de peso fue del 14,7 % con tirzepatida 15 mg frente al 3,3 % con placebo (P < 0,001). El 86,4 % de los participantes en el grupo de 15 mg logró una reducción ≥ 5 % del peso corporal [21]. En control glucémico, en el ensayo SURPASS-2 (n = 1 879 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina, 40 semanas), tirzepatida 15 mg redujo la HbA1c en 2,30 puntos porcentuales frente a 1,86 puntos con semaglutida 1 mg (diferencia: −0,45 pp; IC 95 %: −0,57 a −0,32; P < 0,001) [10]. Retatrutida, en fase 2 a 48 semanas (n = 338 adultos con obesidad), alcanzó pérdidas de peso de hasta el 24,2 % con la dosis de 12 mg, frente al 2,1 % con placebo [12].

Efectos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

La demostración de beneficios en la ICFEp constituye uno de los avances más clínicamente significativos de esta clase farmacológica. En el ensayo SUMMIT (n = 731 pacientes con ICFEp y obesidad), tirzepatida redujo en un 38 % el compuesto primario de muerte cardiovascular o deterioro de la insuficiencia cardíaca (HR 0,62; IC 95 % 0,41–0,95; P = 0,026), con una mejoría de 6,9 puntos en la puntuación KCCQ-CSS (IC 95 %: 3,3–10,6; P < 0,001) y un incremento de 18,3 metros en la distancia caminada en 6 minutos [22]. El estudio de emulación de cohortes nacionales de Krüger et al. [23] mostró que tirzepatida redujo el compuesto de hospitalización por IC o mortalidad total en un 58 % (HR 0,42; IC 95 % 0,31–0,57) frente a sitagliptina. El metaanálisis de He et al. [24], que incluyó 11 ECA con 13 378 participantes, evidenció una reducción significativa en el subgrupo de pacientes ≤ 58 años (RR 0,40; IC 95 % 0,17–0,96).

Desenlaces cardiovasculares mayores

Los eventos cardiovasculares mayores adversos (MACE) —compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal— son un desenlace primario preestablecido de esta revisión. La evidencia más robusta sobre MACE en agonistas de incretinas provino históricamente de los ensayos de semaglutida: SUSTAIN-6 y PIONEER 6 demostraron no inferioridad cardiovascular, y el ensayo SELECT documentó una reducción del 20 % en MACE con semaglutida 2,4 mg frente a placebo (HR 0,80; IC 95 %: 0,72–0,90) en una población sin DM2 [5]. Para tirzepatida, el ensayo pivotal SURPASS-CVOT (NCT04255433; n = 13 165 adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida) demostró no inferioridad de tirzepatida frente a dulaglutida en MACE-3 (HR 0,92; IC 95,3 %: 0,83–1,01; P = 0,003 para no inferioridad), con tasas de eventos del 12,2 % frente al 13,1 %, respectivamente, tras una mediana de seguimiento de 4 años [25]. El compuesto ampliado que incluía revascularización coronaria fue significativamente inferior con tirzepatida (HR 0,88; IC 95 %: 0,80–0,96). La mortalidad por todas las causas fue numéricamente menor con tirzepatida, impulsada principalmente por una reducción en la mortalidad no cardiovascular [25].

Efectos en la enfermedad renal crónica

Los efectos nefroprotectores de tirzepatida han sido documentados de forma consistente. En el análisis poshoc del ensayo SURPASS-4 —que incluyó 2 002 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, de los cuales el 58 % presentaba ERC—, tirzepatida redujo el compuesto de desenlaces renales graves en un 42 % frente a insulina glargina (HR 0,58; IC 95 % 0,43–0,80) [26]. Esta reducción fue más pronunciada en pacientes con eGFR < 60 ml/min/1,73 m², lo que sugiere un mayor beneficio relativo en estadios avanzados de ERC. El estudio de Kosaraju y Zhang [27] documentó reducciones significativas de la HbA1c (−1,15 %), el peso corporal (−9,8 %) y la presión arterial sistólica durante una mediana de seguimiento de 13,9 meses

en 102 pacientes con DM2 y ERC (estadios 1–5). El metaanálisis de Neuen et al. [28] confirmó que los agonistas del GLP-1 reducen el compuesto renal en un 21 % (RR 0,79; IC 95 % 0,66–0,95) independientemente del uso concomitante de iSGLT2.

Efectos en la MASLD y la MASH

La evidencia sobre los efectos histológicos de los agonistas duales y triples en MASLD/MASH ha crecido rápidamente y debe interpretarse en el contexto de los datos disponibles para los agonistas simples de GLP-1. En el ensayo de fase 2 de tirzepatida en MASH (SYNERGY-NASH; n = 190 adultos con MASH fibrótico F2–F3, 52 semanas), las tasas de resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis fueron del 44 %, el 56 % y el 62 % con las dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, frente al 10 % con placebo (P < 0,001 para todas las dosis) [29]. La mejoría de ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de MASH se logró en el 51–55 % de los participantes tratados con tirzepatida frente al 30 % con placebo —dato que constituye el principal diferenciador clínico frente al agonista simple—. Survodutida demostró resolución histológica de la esteatohepatitis en el 63 % de los participantes de la dosis máxima [20]. Es importante destacar que semaglutida 2,4 mg/semana alcanzó tasas de resolución de MASH comparables al 62,9 % en el ensayo ESSENCE de fase 3 [30]; sin embargo, la mejoría de ≥ 1 estadio de fibrosis con semaglutida fue del 37 % frente al 22 % con placebo en ese ensayo, inferior al 51–55 % documentado con tirzepatida, lo que posiciona la mejoría de la fibrosis —y no solo la resolución de MASH— como el diferenciador relevante entre estas clases terapéuticas. Las guías europeas de MASLD (EASL-EASD-EASO, 2025) reconocen explícitamente a semaglutida y tirzepatida como fármacos con beneficios documentados sobre la esteatohepatitis metabólica [31].

Efectos adversos y tolerabilidad

El perfil de seguridad de los agonistas duales y triples de incretinas es favorable, con una incidencia de eventos adversos graves comparable a la de los agonistas simples del receptor de GLP-1. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dispepsia, con una incidencia global de eventos gastrointestinales del 11,66 % en los ECA analizados en metaanálisis de red [32]. Tirzepatida 15 mg presentó las tasas más elevadas de náuseas (OR 5,60; IC 95 %: 3,12–10,06 frente a placebo) y vómitos (OR 5,50; IC 95 %: 2,40–12,59), con una tasa de discontinuación por efectos adversos mayor a las dosis de 15 mg que a las dosis menores [33]. En términos de seguridad cardiovascular, SURPASS-CVOT —el ensayo pivotal de resultados cardiovasculares de tirzepatida— confirmó que los eventos adversos graves fueron similares entre los grupos de tirzepatida y dulaglutida (aproximadamente 31,8 % frente a 31,9 %), con mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales en el grupo de tirzepatida y una tasa de discontinuación por efectos adversos del 13,3 % frente al 10,2 % con dulaglutida [25]. No se reportaron señales de seguridad relacionadas con pancreatitis, neoplasias tiroideas o hipoglucemia grave en las poblaciones sin insulina concomitante incluidas en esta revisión.

Factores asociados con mejores resultados

El análisis de los factores modificadores del efecto a través de los estudios incluidos reveló patrones consistentes. La magnitud de la pérdida de peso fue el predictor más robusto de los beneficios cardiometabólicos: reducciones del peso corporal ≥ 10 % se asociaron con mejoras significativas en la presión arterial, el perfil lipídico, la eGFR y los marcadores inflamatorios en múltiples ECA [34]. El IMC basal más elevado se asoció con una mayor respuesta absoluta a tirzepatida en los ensayos de la plataforma SURMOUNT, aunque la respuesta relativa fue comparable entre clases de obesidad [35]. En el análisis de subgrupos de las cohortes de ICFEp, el beneficio sintomático fue mayor en pacientes con KCCQ-CSS basal más deteriorado [23]. La adherencia al tratamiento, que en los grandes ECA superó el 80 %, fue consistentemente mayor en los regímenes de administración semanal frente a los diarios [6].

DISCUSIÓN

Los hallazgos de la presente revisión integrativa documentan una superioridad clínica sin precedentes de los agonistas duales y triples de incretinas frente a los agonistas simples del receptor de GLP-1 en los desenlaces de peso corporal y control glucémico. La pérdida de peso del 20,9 % con tirzepatida 15 mg en SURMOUNT-1 [9] supera de forma consistente el umbral del 20 % que históricamente se consideraba patrimonio exclusivo de la cirugía metabólica [36]. Esta convergencia fue confirmada por el metaanálisis en red de Barazzoni et al. [35], que demostró que tirzepatida es comparable en eficacia a las cirugías de banda gástrica ajustable y gastroplastia en la clase I de obesidad. En control glucémico, la superioridad de tirzepatida 15 mg frente a semaglutida 1 mg en SURPASS-2 (diferencia: −0,45 pp de HbA1c; P < 0,001) [10] es consistente con la hipótesis del efecto potenciador del receptor de GIP sobre la secreción insulínica dependiente de glucosa [8].

La comprensión de los mecanismos farmacológicos

diferencia a los agonistas duales de sus predecesores de una manera cualitativamente significativa. Tirzepatida actúa como un agonista «desequilibrado» del receptor de GIP —con mayor potencia en la señalización de adipocitos que en la de células β— y como agonista equimolecular del receptor de GLP-1 [37,38]. Esta dualidad farmacológica activa simultáneamente la reducción del apetito hipotalámico (GLP-1), la potenciación de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo (GIP) y la reducción de la lipotoxicidad hepática [39,40]. Los agonistas triples incorporan el agonismo del receptor de glucagón, que amplifica el gasto energético mediante la termogénesis adiposa y la oxidación lipídica mitocondrial en el hígado, contrarrestando el efecto hiperglucemiante del glucagón gracias al agonismo concomitante del GLP-1 [11,20]. En el riñón, la activación del receptor de GLP-1 en el túbulo proximal reduce la hiperfiltración glomerular, la albuminuria y la inflamación tubulointersticial [41].

Las implicaciones para la práctica clínica de estos hallazgos son de alcance transformador. Para los pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, la evidencia disponible respalda el posicionamiento de tirzepatida como agente de primera línea cuando se busca la reducción simultánea del peso, la HbA1c y el riesgo cardiovascular, en consonancia con los lineamientos emergentes de la ADA/ESC [5]. En la ICFEp —condición hasta hace poco carente de terapias modificadoras de la enfermedad—, la demostración de beneficios clínicamente significativos con tirzepatida en el ensayo SUMMIT [22] representa un cambio de paradigma [23]. En el ámbito de la MASLD/MASH, la evidencia señala que, si bien semaglutida y tirzepatida comparten tasas de resolución histológica comparables, tirzepatida ofrece ventajas en la mejoría de la fibrosis hepática que podrían ser clínicamente relevantes a largo plazo [7]. En ERC, la nefroprotección de tirzepatida complementa la de los iSGLT2 de forma independiente y aditiva [28]. No obstante, el acceso a estos medicamentos permanece profundamente inequitativo a nivel global: en América Latina, donde la cobertura de los sistemas de seguridad social para los nuevos fármacos antiobésicos es mínima, esta brecha de equidad adquiere una dimensión ética de primer orden [4].

La presente revisión integrativa presenta diversas limitaciones metodológicas que deben ser consideradas en la interpretación de sus hallazgos. En primer lugar, la heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos impidió la realización de un metaanálisis cuantitativo formal, limitando la síntesis a una narrativa estructurada. En segundo lugar, el probable sesgo de publicación puede inflar la estimación del efecto de los agonistas de incretinas. En tercer lugar, la evaluación de la calidad metodológica se realizó a partir de la información disponible en los artículos publicados, sin acceso a los datos primarios individuales. La mayoría de los ensayos incluidos fueron financiados por los fabricantes de los medicamentos evaluados, lo que constituye un riesgo de sesgo de información a nivel de cada estudio. Finalmente, la evidencia para los agonistas triples —retatrutida y survodutida— proviene exclusivamente de ensayos de fase 2, que carecen de datos de MACE, seguridad cardiovascular a largo plazo y seguimiento posintervención; esto impide comparaciones directas de madurez de evidencia con tirzepatida, cuyos datos de fase 3 son robustos y pivotales. Como fortalezas, la revisión cubre una ventana temporal de alta productividad científica (2020–2026) e integra sistemáticamente tres subgrupos de comorbilidades cardiometabólicas no abordados conjuntamente en revisiones previas.

En conclusión, los agonistas duales y triples de incretinas constituyen la innovación farmacológica más significativa de la medicina cardiometabólica en la última década, con beneficios multiórgano robustos en obesidad, DM2, ICFEp, ERC y MASLD/MASH. Las prioridades de investigación inmediatas incluyen el diseño de ensayos de resultados cardiovasculares a largo plazo para los agonistas triples, estudios de combinación con iSGLT2 en la ERC avanzada y análisis de costo-efectividad que informen políticas de cobertura en sistemas de salud de medianos ingresos. Los clínicos, investigadores y formuladores de políticas deben actuar con urgencia para garantizar que el acceso a estas terapias sea tan universal como la epidemia que buscan combatir. La equidad en salud no puede ser el desenlace que se quede sin publicar.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesity and overweight: Key facts. 2023.
2. Aroda VR. Comparing insulin degludec with insulin glargine in type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care. 2022;45(4):898–907. https://doi.org/10.2337/dc21-2458
3. Chew NWS, Mehta A, Goh RSJ, Zhang A, Chen Y, Chong B, et al. Cardiovascular-liver-metabolic health: Recommendations in screening, diagnosis, and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in cardiovascular disease via modified Delphi approach. Circulation. 2025 Jan 7;151(1):98–119. https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.070535

4. Liu X, Lu CA, Shih Y-CT, Jiang C. Coverage and prior authorization policies for semaglutide and tirzepatide in medicare part D plans. JAMA Netw Open. 2025 Aug 1;8(8):e2529842. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.29842
5. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Circulation. 2022 Dec 13;146(24):1882–94. https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059595
6. Gonzalez-Rellan MJ, Drucker DJ. New molecules and indications for GLP-1 medicines. JAMA. 2025 Oct 14;334(14):1231–4. https://doi.org/10.1001/jama.2025.14392
7. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Tilg H. Recent advances in incretin-based therapy for MASLD: from single to dual or triple incretin receptor agonists. Gut. 2025 Feb 6;74(3):487–97. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334023
8. Jiang Y, Zhu H, Gong F. Why does GLP-1 agonist combined with GIP and/or GCG agonist have greater weight loss effect than GLP-1 agonist alone in obese adults without type 2 diabetes? Diabetes Obes Metab. 2025 Mar;27(3):1079–95. https://doi.org/10.1111/dom.16106
9. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022 July 21;387(3):205–16. https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038
10. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503–15. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519
11. Jakubowska A, Roux CW le, Viljoen A. The road towards triple agonists: Glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon receptor - an update. Endocrinol Metab (Seoul). 2024 Feb;39(1):12–22. https://doi.org/10.3803/enm.2024.1942
12. Gutgesell RM, Nogueiras R, Tschöp MH, Müller TD. Dual and triple incretin-based co-agonists: Novel therapeutics for obesity and diabetes. Diabetes Ther. 2024 May;15(5):1069–84. https://doi.org/10.1007/s13300-024-01566-x
13. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
15. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898
16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919. https://doi.org/10.1136/bmj.i4919
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sept 21;358:j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008
18. Alfaris N, Waldrop S, Johnson V, Boaventura B, Kendrick K, Stanford FC. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. EClinicalMedicine. 2024 Sept;75(102782):102782. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102782
19. Lam CSP, Rodriguez A, Aminian A, Ferrannini E, Heerspink HJL, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. Obesity (Silver Spring). 2025 Sept;33(9):1645–56. https://doi.org/10.1002/oby.24332
20. Neff GW. Shared mechanistic pathways of glucagon signalling: Unlocking its potential for treating obesity, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, and other cardio-kidney-metabolic conditions. Diabetes Obes Metab. 2025 Dec;27(12):6869–83. https://doi.org/10.1111/dom.70148
21. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):613–26. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23
22. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):427–37. https://doi.org/10.1056/nejmoa2410027
23. Krüger N, Schneeweiss S, Fuse K, Matseyko S, Sreedhara SK, Hahn G, et al. Semaglutide and tirzepatide in patients with heart failure with preserved ejection fraction. JAMA. 2025 Oct 14;334(14):1255–66. https://doi.org/10.1001/jama.2025.14092
24. He Y-M, Zeng C, Zhang Y-F, Wu Q, Zhou X-Y, Yan P-J, et al. Effect of tirzepatide on heart failure in type 2 diabetes mellitus and obesity: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2025 Oct;41(7):e70097. https://doi.org/10.1002/dmrr.70097
25. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2025 Dec 18;393(24):2409–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505928
26. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Nov;10(11):774–85. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22
27. Kosaraju SA, Zhang RM. Tirzepatide prescribing practices and efficacy in patients with diabetes and chronic kidney disease at a large tertiary care center in the United States. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024 Oct 3;17:3621–8. https://doi.org/10.2147/dmso.s473319

28. Neuen BL, Fletcher RA, Heath L, Perkovic A, Vaduganathan M, Badve SV, et al. Cardiovascular, kidney, and safety outcomes with GLP-1 receptor agonists alone and in combination with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Circulation. 2024 Nov 26;150(22):1781–90. https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.071689
29. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024 July 25;391(4):299–310. https://doi.org/10.1056/nejmoa2401943
30. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med. 2025 June 5;392(21):2089–99. https://doi.org/10.1056/nejmoa2413258
31. Horn P, Tacke F. Key takeaways from the updated multidisciplinary European MASLD guidelines. eGastroenterology. 2025 June 8;3(2):e100196. https://doi.org/10.1136/egastro-2025-100196
32. Xie X, Yang S, Deng S, Liu Y, Xu Z, He B. Comparative gastrointestinal adverse effects of GLP-1 receptor agonists and multi-target analogs in type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis. Front Pharmacol. 2025 Sept 19;16(1613610):1613610. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1613610
33. Kaore S, B B, Khasbage S, Atal S. Evaluating the efficacy and safety of Tirzepatide on glycaemic and non-glycaemic outcomes in diabetes: A systematic review of meta-analyses. Cureus. 2024 Mar;16(3):e56939. https://doi.org/10.7759/cureus.56939
34. Sinha B, Ghosal S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists, dual agonists, and retatrutide for weight loss in adults with overweight or obesity: A Bayesian NMA. Obesity (Silver Spring). 2025 Nov;33(11):2046–54. https://doi.org/10.1002/oby.24360
35. Barazzoni R, Monami M, Buscemi S, Busetto L, De Luca M, Navarra G, et al. Efficacy and safety of European Medicines Agency (EMA)-approved pharmacological, endoscopic, and surgical treatments in different classes of obesity: A network meta-analysis of randomised controlled trials for the development of the SIO (Società Italiana Obesità) Italian guidelines for the diagnosis and treatment of overweight and obesity. Diabetes Obes Metab. 2026 Jan;28(1):358–78. https://doi.org/10.1111/dom.70204
36. Ryan DH. New drugs for the treatment of obesity: do we need approaches to preserve muscle mass? Rev Endocr Metab Disord. 2025 Oct;26(5):805–13. https://doi.org/10.1007/s11154-025-09967-4
37. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020 Sept 3;5(17):140532. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
38. Samms RJ, Christe ME, Collins KA, Pirro V, Droz BA, Holland AK, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021 June 15;131(12):146353. https://doi.org/10.1172/jci146353
39. De Fano M, Malara M, Vermigli C, Murdolo G. Adipose tissue: A novel target of the incretin axis? A paradigm shift in obesity-linked insulin resistance. Int J Mol Sci. 2024 Aug 8;25(16):8650. https://doi.org/10.3390/ijms25168650
40. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab. 2021 Sept;23 Suppl 3(S3):5–29. https://doi.org/10.1111/dom.14496
41. Michos ED, Bakris GL, Rodbard HW, Tuttle KR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: A review of their kidney and heart protection. Am J Prev Cardiol. 2023 June;14(100502):100502. https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100502