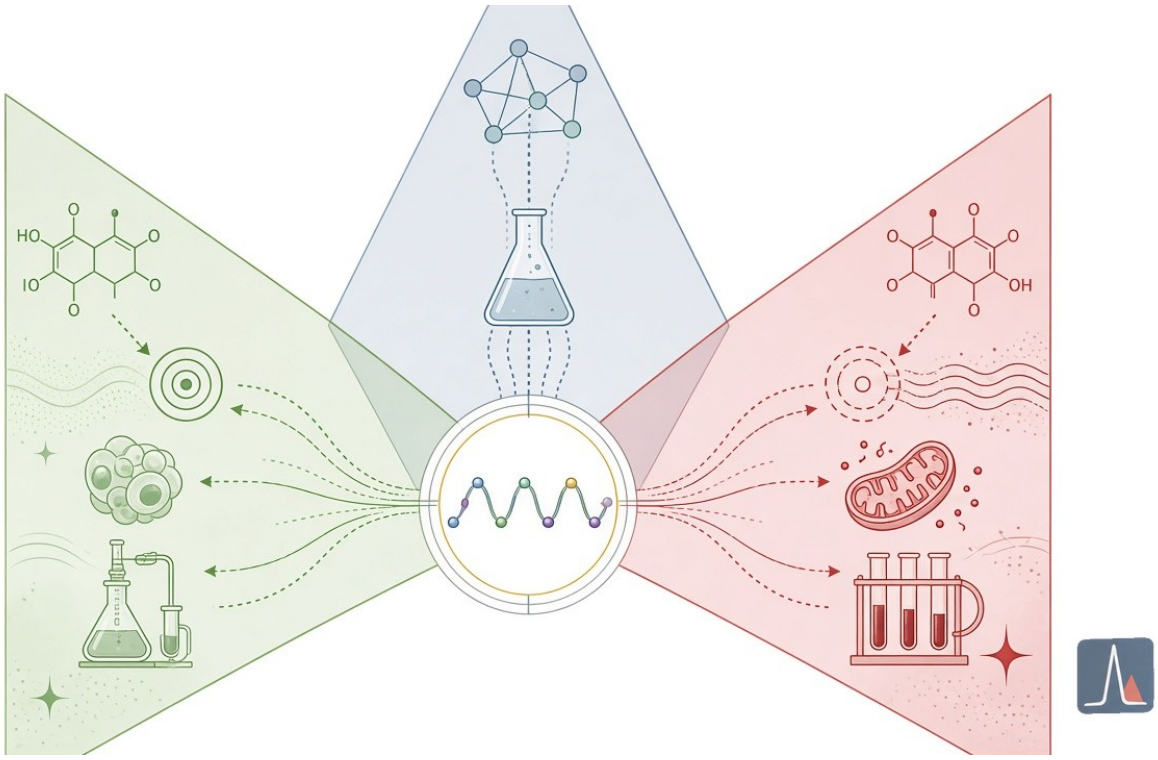
Hallazgos favorables y desfavorables sobre Semaglutide

2 de noviembre de 2026

Los ensayos aleatorizados y los metaanálisis informan de que semaglutide produce una pérdida de peso relevante, beneficios cardiovasculares y renales en adultos con obesidad o diabetes de tipo 2, pero también se asocia a tasas elevadas de acontecimientos adversos gastrointestinales eve



Hallazgos favorables y desfavorables sobre Semaglutide

Este informe sopesa los hallazgos clínicos favorables y desfavorables publicados sobre semaglutide sin recomendar su uso. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo.

Semaglutide se ha evaluado de forma exhaustiva en grandes programas clínicos aleatorizados respecto de los resultados metabólicos, cardiovasculares y renales. Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) y los metaanálisis posteriores hasta 2026 documentan reducciones clínicamente relevantes del peso corporal, la HbA1c, el perímetro de la cintura, la presión arterial y los marcadores inflamatorios, junto con reducciones de los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y de los resultados renales en poblaciones definidas. Al mismo tiempo, estos estudios muestran de forma sistemática tasas elevadas de acontecimientos adversos gastrointestinales que provocan una mayor interrupción del tratamiento, aumentos de los trastornos relacionados con la vesícula biliar y reducciones de la masa magra que constituyen el 25–40 % del peso total perdido. Los datos sobre resultados más infrecuentes, como la pancreatitis, la neoplasia tiroidea, los acontecimientos neuropsiquiátricos

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.

y la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), son dispares o no concluyentes; las reservas sobre las células C tiroideas derivadas de roedores se mantienen en el etiquetado, mientras que los datos de ECA en humanos son en gran medida tranquilizadores respecto del cáncer de páncreas y la suicidalidad. La certeza se califica a menudo de baja a moderada debido a la elevada heterogeneidad de las estimaciones de pérdida de peso, el patrocinio industrial de los ensayos pivotales, las poblaciones seleccionadas de los ensayos y los datos funcionales a largo plazo o posteriores a la interrupción, que son limitados. !Diagrama tripartito abstracto que separa los hallazgos clínicos favorables, nulos y desfavorables sobre semaglutide Diagrama abstracto que separa los hallazgos notificados favorables (protección metabólica, cardiovascular y renal), nulos/mixtos y desfavorables (GI, vesícula biliar, masa magra) sobre semaglutide.

Hallazgos clínicos favorables de ensayos aleatorizados y metaanálisis

Múltiples metaanálisis de 2024–2026 de ECA en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes (normalmente 7–10 ensayos, n ≈ 5,400–7,100) informan de un cambio porcentual medio del peso corporal de aproximadamente −12.3 % (WMD −12.29 %, IC del 95 % −13.38 a −11.20), una pérdida de peso absoluta de −12.7 kg, una reducción del IMC de −4.55 kg/m² y una reducción del perímetro de la cintura de −9.4 cm frente a placebo. Las proporciones que alcanzan una pérdida de peso ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% y ≥ 20% son sustancialmente mayores con semaglutide. Estos efectos se acompañan de cambios favorables en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial sistólica, los triglicéridos y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. La certeza del resultado principal de pérdida de peso se califica como baja en algunas síntesis debido a una heterogeneidad estadística sustancial (I^2 77–88 %). 1 2

En participantes con enfermedad cardiovascular establecida y sobrepeso u obesidad, pero sin diabetes, el ensayo SELECT (n = 17,604) demostró una reducción relativa del 20 % en el MACE de 3 puntos (HR 0.80, IC del 95 % 0.72–0.90) con semaglutide 2.4 mg frente a placebo durante un seguimiento mediano de aproximadamente 40 meses. Los beneficios fueron coherentes en todas las categorías de IMC y parecieron, al menos en parte, independientes de la magnitud de la pérdida de peso. Los metaanálisis que agrupan SELECT con otros datos de agonistas del receptor de GLP-1 informan de reducciones del riesgo relativo de aproximadamente el 22 % para el MACE, el 26 % para la mortalidad cardiovascular y tendencias hacia una menor mortalidad por cualquier causa. Las tasas de acontecimientos adversos graves fueron numéricamente inferiores con semaglutide en SELECT (33.4 % frente a 36.4 %). 3

El ensayo FLOW y los metaanálisis cardiorrenales relacionados en la diabetes de tipo 2 con enfermedad renal crónica indican reducciones relativas de aproximadamente el 20–24 % en los acontecimientos adversos renales mayores y un descenso más lento de la TFGe. También se han descrito beneficios histológicos en la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), con tasas más elevadas de resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis (RR ≈ 2,0 en datos agrupados de GLP-1). Las puntuaciones de calidad de vida y de función física mejoraron en varios ensayos sobre obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Estas señales cardiometabólicas y de protección de órganos representan los hallazgos favorables más consistentes en los ECA a gran escala. !Esquema que separa los resultados cardiometabólicos favorables de los hallazgos de tolerabilidad desfavorables Representación esquemática del equilibrio entre los hallazgos favorables cardiometabólicos y de

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.

protección de órganos y las señales desfavorables gastrointestinales y de composición corporal.

Hallazgos desfavorables de tolerabilidad, seguridad y composición corporal

Los trastornos gastrointestinales son los acontecimientos adversos predominantes. Los metaanálisis muestran de forma consistente una mayor incidencia de náuseas (RR 3), vómitos (RR 4), diarrea (RR 1,8–2,1) y estreñimiento frente a placebo. Las tasas agregadas de cualquier acontecimiento adverso alcanzan 90 % con semaglutide frente al 85 % con placebo; la interrupción debida a acontecimientos adversos se duplica aproximadamente (RR 1,86; IC del 95 % 1,41–2,45). La mayoría de los acontecimientos son de intensidad leve a moderada y se producen durante la escalada de la dosis; no obstante, siguen siendo el principal factor de interrupción del tratamiento tanto en los ECA (6–17 % en los estudios a largo plazo) como en los datos de la vida real. 1 4

Los acontecimientos vesiculares y biliares aumentan de forma reproducible (RR metaanalítico 1,37 en 76 ECA; colelitiasis RR 2 en ensayos de pérdida de peso), lo que se atribuye a la pérdida rápida de peso y a los efectos mediados por GLP-1 sobre la motilidad vesicular. Las bases de datos de farmacovigilancia también contienen señales de gastroparesia, íleo y obstrucción intestinal, lo que ha dado lugar a actualizaciones del etiquetado; los riesgos absolutos siguen siendo bajos, pero son superiores a los de algunos comparadores.

Los datos de composición corporal procedentes de subestudios de DXA y de metaanálisis de 2026 de ensayos de fase 3 indican que la pérdida de masa corporal magra representa el 25–40 % del peso total perdido (reducciones absolutas de LBM de 2,5–4,4 kg frente a placebo con las dosis empleadas en obesidad en algunos análisis). Aunque la proporción de pérdida de masa magra frente a grasa es comparable a la de otras intervenciones de déficit calórico, la reducción absoluta de masa magra, unida a la escasez de evaluaciones funcionales o de fuerza concomitantes en la mayoría de los ensayos, ha planteado interrogantes sobre el riesgo de sarcopenia, en particular en adultos de edad avanzada o con masa muscular basal baja. La certeza de estos resultados de composición corporal se califica como muy baja debido a la heterogeneidad, al reducido tamaño muestral de los subestudios y a las definiciones variables de masa magra. También se han observado reducciones de la densidad mineral ósea en cadera y columna y aumentos de los marcadores de resorción en algunas extensiones. !Diagrama abstracto de tres agrupaciones de las categorías de hallazgos notificados para semaglutide
Diagrama abstracto de tres agrupaciones que ilustra los hallazgos clínicos notificados favorables, nulos/mixtos y desfavorables.

La recuperación de peso tras la interrupción es sustancial. En las extensiones del ensayo STEP, los participantes recuperaron aproximadamente dos tercios del peso perdido en el plazo de un año sin tratamiento, con reversión de las mejoras cardiometabólicas. Este patrón subraya que los beneficios observados en los ECA dependen de la administración continuada.

Hallazgos notificados nulos, mixtos o no concluyentes

Los grandes programas de resultados cardiovasculares (SELECT, SUSTAIN 6) y los metaanálisis de 2026 no han demostrado aumentos consistentes de pancreatitis, cáncer de páncreas ni carcinoma medular de tiroides en humanos, a pesar de los datos de tumores de células C en

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.

roedores que motivaron una advertencia en recuadro. Las estimaciones relativas al cáncer de tiroides son imprecisas (algunos metaanálisis observacionales notifican OR 1,4–1,5; los metaanálisis de mayor tamaño derivados de ECA son compatibles con la ausencia de efecto). Las tasas de acontecimientos adversos graves suelen ser similares o numéricamente inferiores con semaglutide en poblaciones con riesgo cardiovascular.

Los resultados neuropsiquiátricos no muestran un aumento claro de la ideación suicida, la depresión ni las autolesiones en los ECA agrupados ni en SELECT (tasas de acontecimientos equilibradas o inferiores); las revisiones regulatorias de 2025–2026 no hallaron un vínculo causal a pesar de las señales de notificación espontánea. En la enfermedad de Alzheimer en fase inicial, los ensayos de fase 3 EVOKE y EVOKE+ (semaglutide oral, n 3,800, 104 semanas) no alcanzaron el criterio de valoración principal cognitivo/funcional (sin diferencia significativa en CDR-SB) a pesar de las mejoras de los biomarcadores de inflamación y de la patología tau. La reducción del ictus ha sido inconsistente o no significativa en algunos metanálisis cardiovasculares. Los efectos sobre determinadas fracciones lipídicas y la presión arterial diastólica son modestos o heterogéneos entre subpoblaciones. !Diagrama abstracto trizonal codificado por colores de los hallazgos clínicos de semaglutide Diagrama abstracto trizonal codificado por colores que separa los hallazgos notificados favorables, nulos y desfavorables.

El empeoramiento de la retinopatía se observó en un ensayo inicial de resultados cardiovasculares en diabetes de tipo 2 (SUSTAIN 6), probablemente relacionado con una mejora glucémica rápida; los datos posteriores han sido dispares. Han aparecido señales de NAION en cohortes observacionales (HR 2 en algunas poblaciones con diabetes), lo que ha motivado actualizaciones de la ficha técnica, pero el riesgo absoluto sigue siendo muy bajo (1/7,000–10,000 años-paciente) y no se dispone de confirmación en ECA.

Síntesis de la evidencia, limitaciones recurrentes y contexto del catálogo

Las revisiones sistemáticas y los metanálisis publicados en 2024–2026 confirman una pérdida de peso clínicamente relevante y mejoras cardiometabólicas, con una certeza de moderada a alta para los criterios de valoración de eficacia en poblaciones seleccionadas; no obstante, califican la evidencia sobre seguridad, composición corporal y durabilidad con una certeza inferior debido a la heterogeneidad (I^2 con frecuencia >70 %), la duración variable de los ensayos, la financiación industrial de los estudios pivotales, la exclusión de participantes con antecedentes psiquiátricos significativos en muchos protocolos y la escasez de datos de comparación directa o a largo plazo (>4–5 años) en la población general. La farmacovigilancia poscomercialización aporta señales de acontecimientos raros, pero está sujeta a sesgo de notificación y a confusión por la indicación.

Los incrementos del riesgo absoluto de acontecimientos gastrointestinales y de la vesícula biliar son clínicamente relevantes para la adherencia, mientras que los riesgos absolutos de pancreatitis, neoplasia tiroidea o NAION parecen pequeños en personas con un riesgo basal bajo. Los beneficios sobre los resultados duros cardiovasculares y renales son más pronunciados en participantes con enfermedad establecida o riesgo elevado; la generalizabilidad a contextos de investigación de laboratorio más jóvenes y de menor riesgo, o al uso en la práctica real sin adherencia, es incierta. La recuperación del peso y la reversión de las mejorías metabólicas tras la interrupción ponen de relieve el carácter crónico del tratamiento necesario para mantener los efectos.

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.

Para los investigadores de laboratorio, estos hallazgos subrayan la importancia de controles rigurosos, de modelos animales o in vitro adecuados y del conocimiento de las lagunas traslacionales entre las cohortes seleccionadas en los ECA y las poblaciones más amplias. Las síntesis en curso siguen precisando el perfil de riesgo-beneficio, en particular respecto de la calidad de la composición corporal, los resultados funcionales, la salud ósea y la seguridad comparativa con agonistas duales y triples. Todos los materiales suministrados por Rierink Compounds se destinan exclusivamente a la investigación de laboratorio y no son medicamentos.

Fuentes

• Metaanálisis de 2026 de semaglutide frente a placebo en sobrepeso u obesidad sin diabetes (Journal of Diabetes & Metabolic Disorders). https://link.springer.com/article/10.1007/s40200-026-02108-x
• Lincoff AM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). Nature Medicine / familia NEJM, actualizaciones 2023–2024. https://www.nature.com/articles/s41591-024-02996-7
• FLOW, STEP, SUSTAIN y metaanálisis agrupados sobre resultados cardiorrenales, de MASH y de seguridad (The Lancet, NEJM, Diabetologia, 2021–2026).
• Metaanálisis en red de DXA y composición corporal de 2026 (Metabolism, BMC Endocrine Disorders).
• Ensayos de fase 3 EVOKE/EVOKE+ sobre la enfermedad de Alzheimer (2025–2026).
• Revisiones regulatorias (FDA, EMA/PRAC) sobre señales neuropsiquiátricas, tiroideas y de NAION (2025–2026).

Literatura primaria adicional disponible a través de PubMed y Europe PMC (términos de búsqueda: semaglutide SELECT FLOW STEP meta-analysis 2024–2026). Todas las afirmaciones proceden de artículos con DOI o PMID identificables; se omitieron las afirmaciones no citables.

Toda la información y los productos tratados 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.