

Fármacos para el sobrepeso y la obesidad en adultos: la mayor pérdida de peso no implica mayores beneficios clínicos

Agustin Ciapponi

Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; Centro Cochrane Argentina, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Comentado de:

Nong K, Shi Q, Xie X, y col. *BMJ*. 2026;394:e372161. doi:10.1136/bmj-2026-372161. ¹

Resumen del artículo original

¿Por qué es importante este tema?

La obesidad afecta a más de 890 millones de adultos en el mundo y contribuye a aproximadamente 4 millones de muertes anuales. En los últimos años se incorporaron a nuestra práctica clínica fármacos con eficacia sustancialmente mayor que los previos en cuanto a descenso de peso, entre ellos los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los agonistas duales o triples más nuevos como la tirzepatida, con una adopción creciente y un fuerte incremento del gasto sanitario asociado a ellos. A esto se suman agentes (en evaluación regulatoria) como la combinación fija cagrilintida-semaglutida (CagriSema) y el agonista dual GLP-1/glucagón, mazdutida. En obesidad, reducir el resultado a la pérdida de peso puede simplificar en exceso los beneficios y los daños, además de reforzar el estigma. Interesan también la mortalidad, los eventos cardiovasculares y renales, la calidad de vida, la carga del tratamiento, el estado funcional, la masa magra y también la discontinuación del tratamiento. Como faltan ensayos de comparación directa entre la mayoría de estos fármacos, médicos, pacientes, financiadores y decisores de políticas cuentan todavía con poca evidencia clara para elegir los tratamientos y para definir políticas de cobertura.

¿Qué pregunta se plantearon los investigadores?

Los autores se propusieron evaluar los beneficios y daños comparativos de los fármacos disponibles para adultos con sobrepeso u obesidad, evaluando un conjunto amplio de 24 desenlaces.

¿Qué hicieron los autores?

Realizaron una revisión sistemática y un metanálisis en red en el marco de la iniciativa BMJ Rapid Recommendations (colaboración entre *The BMJ* y la fundación *MAGIC Evidence Ecosystem*), siguiendo las guías PRISMA y PRISMA-NMA y con un protocolo registrado en PROSPERO. Buscaron en Medline, Embase y Cochrane Library hasta noviembre de 2025. Incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas o más de duración que habían evaluado en adultos con sobrepeso u obesidad la eficacia del uso de uno o más fármacos candidatos, comparándolos con algún grupo control que hubiera incluido modificaciones del estilo de vida, placebo u otro fármaco. Excluyeron diseños cruzados o cuasi-aleatorizados, combinaciones de múltiples fármacos no formuladas como dosis fija, poblaciones seleccionadas principalmente por diagnóstico psiquiátrico o embarazo, ensayos que habían realizado la aleatorización luego de un período de reducción de

peso, y publicaciones en idiomas distintos del inglés. La selección de estudios y la extracción de datos fueron realizadas por pares de revisores independientes, con resolución de discrepancias por un revisor sénior. El riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta Cochrane RoB-2. Realizaron un metanálisis en red frecuentista de efectos aleatorios y, para los desenlaces con relación dosis-respuesta hipotetizada, un modelo bayesiano de dosis-respuesta. La certeza de la evidencia fue evaluada con el enfoque GRADE. Fueron preespecificados análisis de subgrupos (gravidad de la obesidad, diabetes tipo 2, método de evaluación de la composición corporal) y múltiples análisis de sensibilidad: duración del tratamiento, tamaño de la muestra y riesgo de sesgo.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Incluyeron 262 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 99.791 participantes (63% mujeres, medianas de 49 años edad y 35 kg/m² de índice de masa corporal) que habían evaluado 19 fármacos con seguimientos de 12 a 172 semanas. Comparados con las intervenciones aisladas para promover modificaciones del estilo de vida, fue documentado con alta certeza de evidencia que tirzepatida (diferencia de medias -14,9%) y CagriSema (-14,8%) produjeron la mayor pérdida de peso. Semaglutida oral (-10,9%), orforglipron (-9,9%), semaglutida subcutánea (-9,8%) y la fentermina-topiramato (-8,1%) también mostraron reducciones relevantes. Otros fármacos emergentes (retatrutida, mazdutida, ecoglutida) podrían lograr reducciones similares o mayores, pero con baja a muy baja certeza de evidencia. La discontinuación por eventos adversos fue mayor con orforglipron, naltrexona-bupropión, fentermina-topiramato, CagriSema y semaglutida oral (RR entre 1,9 y 4,2), mientras que los eventos gastrointestinales predominaron con naltrexona-bupropión, semaglutida oral, orforglipron y tirzepatida. La tirzepatida y la semaglutida subcutánea redujeron más la masa grasa, pero también la masa magra. La semaglutida subcutánea fue el único fármaco asociado con reducción de la mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo [RR] 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,72 a 0,93, alta certeza de evidencia) y del infarto de miocardio (RR 0,72; IC 95% 0,61 a 0,85), datos derivados principalmente de ensayos cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo. También redujo, junto con tirzepatida, el riesgo de insuficiencia cardíaca. Ningún fármaco redujo de forma convincente la incidencia falla renal ni mejoró la calidad de vida más allá de los umbrales de diferencia mínima importante preestablecidos. Salvo por una mayor pérdida de peso con semaglutida subcutánea en ensayos de mayor duración, los análisis de subgrupos por dosis y características de los pacientes no mostraron diferencias creíbles.

Los efectos de distintas intervenciones farmacológicas sobre el cambio de peso corporal, los eventos adversos gastrointestinales, las discontinuaciones por eventos adversos, la fatiga y la calidad de vida (frente al comparador correspondiente en cada caso), se resumen en la Figura 1.

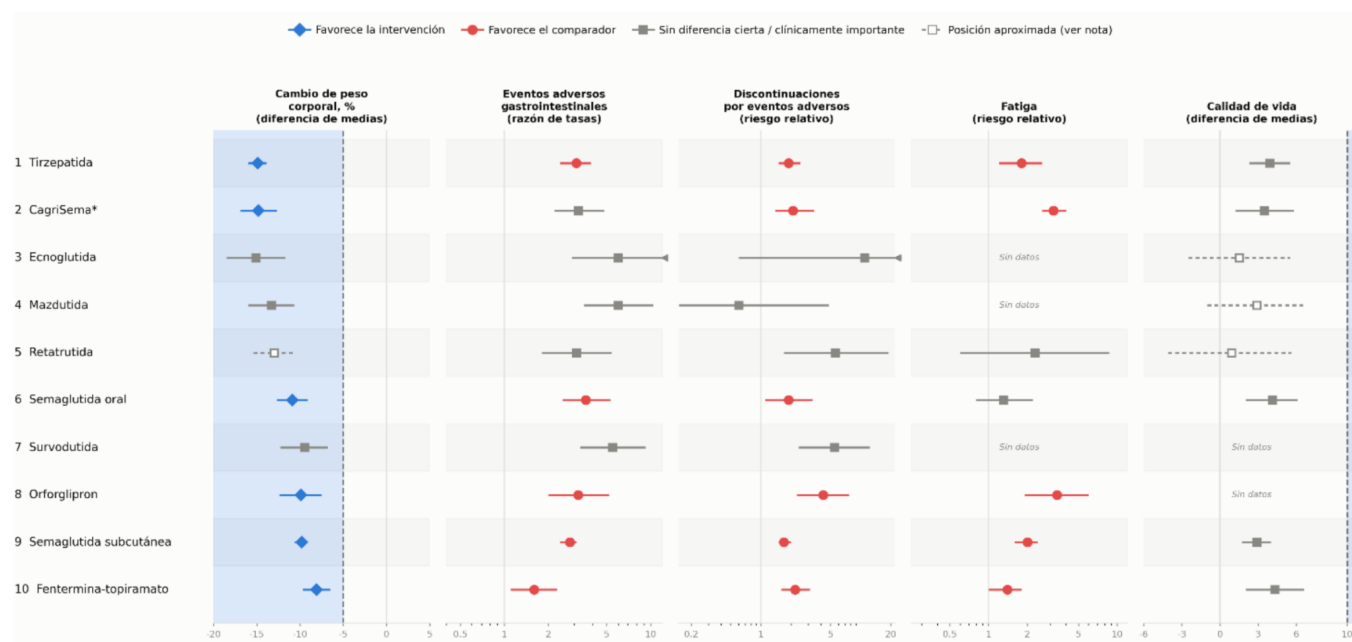


Figure 1. Efectos comparativos de fármacos para sobrepeso u obesidad, por desenlace Elaborada por el autor de este comentario con asistencia de inteligencia artificial (Claude, Anthropic), sobre la base de datos publicados en BMJ 2026;394:e372161; doi:10.1136/bmj-2026-372161, artículo de acceso abierto bajo licencia CC BY-NC 4.0, y de su Supplementary File 4 (secciones 6.1 y 6.4). **Comparador:** modificación del estilo de vida sola, placebo u otro fármaco, según la comparación disponible para cada intervención. *Cagrilintida y semaglutida. **DIM:** diferencia mínima importante. **Marcador sólido:** valor exacto reportado en el artículo o su material suplementario con su IC95%; **marcador hueco/línea punteada;** posición aproximada, digitalizada a partir de la figura original de BMJ (retatrutida en cambio de peso corporal; ecnoglutida, mazdutida y retatrutida en calidad de vida).

Comentario

¿Los resultados del estudio son válidos?

El estudio tiene fortalezas metodológicas importantes: una base de evidencia muy amplia (262 ECA y casi 100.000 participantes), un protocolo registrado prospectivamente, una evaluación sistemática tanto de beneficios como de daños con el marco GRADE, una evaluación del riesgo de sesgo con RoB-2, y numerosos análisis de sensibilidad que respaldan la solidez de sus estimaciones. Además, forma parte de un proceso de guía de práctica clínica (*BMJ Rapid Recommendations*) con participación de pacientes en la selección de desenlaces y umbrales de decisión, lo que refuerza su relevancia para la práctica.

Entre las limitaciones, reconocidas en parte por los propios autores, se destaca que la mayoría de los ensayos tuvo un seguimiento corto (mediana de 26 semanas), y pocos superaron los dos años, limitando las conclusiones sobre seguridad a largo plazo, calidad de vida y desenlaces cardiovasculares y renales, que en general provienen de un número más acotado de ensayos con poblaciones de alto riesgo. La falta de datos de pacientes individuales impidió explorar con mayor solidez el efecto del tratamiento según subgrupos clínicamente relevantes (edad, sexo, carga de comorbilidad). La evidencia sobre varios fármacos nuevos fue escasa y de baja certeza, lo que probablemente refleja una etapa temprana de desarrollo clínico más que ausencia real de efecto. Por otra parte, cabe destacar que las poblaciones de los ensayos y su seguimiento estructurado no representan completamente a los pacientes de la práctica real, donde la discontinuación es considerablemente más frecuente.

¿Cómo se comparan los hallazgos de este estudio con otros estudios

publicados?

Este metanálisis en red actualiza y amplía una revisión previa del mismo grupo de investigadores centrales² incorporando fármacos más nuevos como los agonistas duales y triples —Polipéptido Inhibidor Gástrico o Polipéptido Insulinotrópico Dependiente de la Glucosa (GIP)/GLP-1/glucagón—, y una batería más amplia de desenlaces duros (mortalidad, eventos cardiovasculares, progresión de enfermedad renal). Otro metanálisis independiente publicado casi en simultáneo³ evaluó también la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos para la obesidad, con conclusiones cualitativamente consistentes: la tirzepatida y los agonistas múltiples en desarrollo lograron las mayores reducciones de peso, a costa de más eventos adversos gastrointestinales y discontinuación.

Cabe destacar que en 2026 el Colegio Americano de Médicos (ACP, por sus iniciales en inglés) publicó su propia revisión sistemática viva y metanálisis en red sobre beneficios y daños de los tratamientos farmacológicos para el sobrepeso y la obesidad⁴, que dio lugar a una guía clínica viva del ACP de abril de 2026 y a una revisión sistemática de costo-efectividad asociada. La convergencia casi simultánea de dos iniciativas de guías (BMJ Rapid Recommendations y ACP) que optan por un enfoque de evidencia viva sugiere que la comunidad científica reconoce tanto la relevancia clínica como el carácter rápidamente cambiante de este campo.

Por otro lado, la revisión de Moiz et al.⁵, centrada específicamente en agonistas y coagonistas de GLP-1 en adultos sin diabetes, no realizó metanálisis cuantitativo por la heterogeneidad entre estudios, por lo que sus conclusiones sobre eficacia comparativa son más limitadas que las de Nong et al.¹ Sin embargo, coinciden en que los eventos gastrointestinales son el daño más frecuente y que las moléculas en desarrollo (agonistas orales no peptídicos, agonistas duales y triples) muestran reducciones de peso numéricamente mayores, con un perfil de seguridad a largo plazo todavía incompletamente caracterizado.

¿Cuáles son las consecuencias para la práctica?

La elección del fármaco debe individualizarse, sopesando la magnitud de pérdida de peso buscada frente a la carga de eventos adversos, la probabilidad de discontinuación, el costo, la disponibilidad local y las preferencias del paciente. En personas con alto riesgo cardiovascular o renal, la semaglutida subcutánea es, por ahora, el único fármaco con evidencia de alta certeza de reducción de la mortalidad por todas las causas y del riesgo de infarto de miocardio, lo que podría orientar su priorización en ese subgrupo. Para quienes buscan la máxima reducción de peso, la tirzepatida y CagriSema ofrecen los mejores resultados, con mayor frecuencia de eventos adversos gastrointestinales, fatiga y discontinuación del tratamiento.

Ningún fármaco mostró mejoras clínicamente relevantes en la calidad de vida al año, y los beneficios no se sostienen luego de discontinuar el tratamiento, con recuperación sustancial del peso perdido, lo que obliga a discutir con el paciente la probable necesidad de un tratamiento prolongado y sus implicancias en adherencia, costo y sostenibilidad para el sistema de salud. La pérdida de masa magra asociada a los fármacos más eficaces también es un aspecto a vigilar, en particular en adultos mayores o personas en riesgo de fragilidad, y refuerza la recomendación de combinar la farmacoterapia con ejercicio aeróbico y de fuerza. Dado el alto costo y la probable necesidad de uso prolongado, la selección cuidadosa de pacientes y la estratificación del riesgo resultan esenciales para maximizar el beneficio clínico y la costo-efectividad de estos tratamientos.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

El autor ejerce el cargo de Editor Emérito de [EVIDENCIA - actualización en la práctica ambulatoria](#) y recibe financiamiento en forma de tiempo protegido para la gestión de la revista como parte de sus honorarios como médico del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano

de Buenos Aires. El autor declaró no poseer conflictos de interés.

Declaración de uso de inteligencia artificial

En la preparación de este manuscrito fueron utilizados grandes modelos de lenguaje para la corrección ortográfica y sintáctica.

Historial del artículo

Recibido el 22/09/2026, aceptado el 25/09/2026 y publicado el 13/10/2026.

Declaración de revisión editorial

Artículo no evaluado por pares externos. Por sus características, este artículo fue evaluado por el Comité Editorial de Evidencia.

Licencia

[Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](#)

(CC BY-NC-SA 4.0)

Imagen de portada

Imagen de Memed Nurrohmad bajo licencia de contenidos de Pixabay.

Referencias

- 1.Nong K, Shi Q, Xie X, et al. Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2026;394:e372161. PMID: [42419792](#) DOI: [10.1136/bmj-2026-372161](#)
- 2.Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024;403(10434):e21-e31. PMID: [38582569](#) DOI:[10.1016/S0140-6736\(24\)00351-9](#)
- 3.McGowan B, Ciudin A, Baker JL, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nat Med*. 2025;31(10):3317-3329. PMID: [41039116](#) DOI: [10.1038/s41591-025-03978-z](#)
- 4.Damen JAA, Idema DL, Vernooij RWM, et al. Benefits and harms of pharmacologic treatments in adults with overweight or obesity: A living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2026;179(8):1140-1155. PMID: [42296503](#) DOI:[10.7326/ANNALS-24-03764](#)
- 5.Moiz A, Filion KB, Samuels AE, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists for weight loss among adults without diabetes: An updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2026;(ANNALS-25-05519). PMID: [42673585](#) DOI: [10.7326/ANNALS-25-05519](#)