

Boletín CAIPaDi

Efectos de los agonistas de receptores de GLP-1 (arGLP-1) en salud mental

Existe una relación bidireccional entre las enfermedades mentales y metabólicas. Se ha reportado que las personas con diabetes tienen el doble de riesgo de padecer depresión y pacientes con obesidad tienen un incremento del 55% de riesgo de desarrollar depresión. Por otro lado, personas con depresión presentan un incremento del 58% en el riesgo de desarrollar obesidad.

El impacto negativo de las comorbilidades psiquiátricas en diabetes y obesidad se asocia a peores desenlaces, peor control glicémico, incremento de complicaciones, alteraciones cognitivas y reducción de la calidad de vida.

Dentro del arsenal terapéutico de la diabetes y obesidad, han surgido los arGLP-1. Estos fármacos han mostrado un efecto benéfico en control de glucosa y peso, sin embargo, también se han reportado efectos en la salud mental.

En 2024 Chen y cols. publicaron un estudio que reunió datos de 2071 pacientes de cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados y una cohorte, y reportó la disminución de síntomas depresivos con arGLP-

1, frente a otros hipoglucemiantes orales.

Otro estudio relevante es una revisión sistemática con metanálisis publicado por Pierret y cols. en mayo el 2025, su objetivo fue evaluar los efectos de los análogos de GLP-1 en la salud mental de personas con sobrepeso, obesidad y/o diabetes, incluyendo el riesgo de efectos adversos psiquiátricos, los efectos en la calidad de vida relacionada con la salud mental y el funcionamiento cognitivo. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados que investigaran cualquier análogo de GLP-1 en el mercado, comparados con placebo, realizados en adultos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes y/o sobrepeso/obesidad y con tratamientos no limitados a una sola dosis. El metaanálisis incluyó 80 estudios, la mediana de edad fue de 60 años y el 40% fueron mujeres. El 62% de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes tipo 2 y un 29% sobrepeso/obesidad. La mediana de duración del tratamiento fue de 28 semanas (liraglutida y semaglutida).

En sus resultados no se encontró una asociación entre el uso de GLP-1 y efectos adversos psiquiátricos, tanto graves (trastorno depresivo mayor, suicidabilidad, psicosis) como no graves (ansiedad, insomnio).

No hubo evidencia de cambios en síntomas depresivos (ni mejoría ni empeoramiento), ansiedad o suicidabilidad, ni en el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, sí se observó una disminución significativa en el comer restringido y el comer emocional.

Se reportó una mejoría en la calidad de vida en todos los parámetros analizados: salud mental, salud física, relación con la diabetes, peso y de manera global.

No hubo diferencias en la mejoría de la calidad de vida entre los grupos de obesidad y diabetes.

La mejoría en la salud física se asoció con la edad, el sexo femenino y el cambio de peso.

La mejoría en la calidad de vida relacionada con el peso se vinculó a la pérdida de peso, y la relacionada con la diabetes a los cambios en la HbA1c.

Mecanismos neurobiológicos del GLP-1

Se han establecido diferentes teorías sobre los mecanismos de acción del GLP-1 en el cerebro. Se ha asociado el tratamiento con GLP-1 a una disminución de la apoptosis neuronal, debido a la elevación de proteínas antiapoptóticas (como bcl-2) y la disminución de proteínas proapoptóticas (como citocromo c, caspasa 3 y bax), tanto a nivel periférico como central.

En ensayos animales se ha identificado que el GLP-1 promueve la restauración del crecimiento neuronal y el incremento de la viabilidad neuronal, elevando vías como el AMPc, PKA y CREB, que son relevantes para la neuroplasticidad.

Se ha identificado que el GLP-1 promueve la neurogénesis estimulando factores neurotróficos como GDNF y BDNF, lo que ayuda a crear nuevas sinapsis y restaurar áreas deterioradas en la depresión, como el hipocampo.

Modula las interleucinas proinflamatorias (como TNF, IL-6 e IL-10), que están fuertemente asociadas con episodios depresivos, puede reducir la inflamación en el sistema nervioso central y activar la microglia, lo que se traduce en una mejoría de los síntomas depresivos.

Efectos del GLP-1 en el comer emocional y conductas adictivas

Las neuronas que expresan receptores para GLP-1 se encuentran en regiones cruciales para la neurotransmisión, como los núcleos del tracto solitario, el área tegmental ventral y el

núcleo accumbens, y modulan la dopamina.

Se ha encontrado que el GLP-1 incrementa la recaptura y el aclaramiento de dopamina, lo que puede disminuir el "craving" por alimentos o sustancias, y por lo tanto, tener implicaciones en adicciones más allá de la comida. Por lo que hay ensayos clínicos con resultados preliminares sobre el uso de GLP-1 para disminuir la abstinencia de alcohol, cocaína y otras sustancias. Hasta el momento, los mecanismos de acción poco claro con respecto a sus efectos en síntomas psiquiátricos. Sin embargo, los análogos de GLP-1 se vuelven un área de investigación de tratamiento prometedor para adicciones.

Existe evidencia científica mediante estudios clínicos con rigor metodológico sobre la seguridad psiquiátrica de los análogos de GLP1 en pacientes con diabetes, obesidad/sobrepeso, pero son necesarios los estudios de la vida real para mejorar el cuerpo de evidencia existente.

Dra. Alejandra Rodríguez Ramírez

Dra. María Teresa Alcántara Garcés

Psiquiatría de enlace CAIPaDi

Referencias

1. Pierret A, et al. «Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis». JAMA Psychiatry, vol. 82, n° 7, julio de 2025, p. 643. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.0679>.

2. Chen W, Cai P, Zou W, Fu Z. Psychiatric adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1330936. doi: 10.3389/fendo.2024.1330936.

3. Qiu C, et al. «Efficacy and Safety of Liraglutide for Obesity and People Who Are Overweight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». Expert Review of Clinical Pharmacology, vol. 15, n° 12, diciembre de 2022, pp. 1461-69. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2130760>.

4. Katsurada, Kenichi, y Toshihiko Yada. «Neural Effects of Gut- and Brain-derived Glucagon-like Peptide-1 and Its Receptor Agonist». Journal of Diabetes Investigation, vol. 7, n° S1, abril de 2016, pp. 64-69. <https://doi.org/10.1111/jdi.12464>.

5. Bushi, Ganesh, et al. «Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis». Diabetes/Metabolism Research and Reviews, vol. 41, n.º 2, febrero de 2025, p. e70037, <https://doi.org/10.1002/dmrr.70037>.

6. Kabahizi, Anita, et al. «Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Signalling in the Brain: From Neural Circuits and Metabolism to Therapeutics». British Journal of Pharmacology, vol. 179, n° 4, febrero de 2022, pp. 600-24. <https://doi.org/10.1111/bph.15682>.

7. Eren-Yazicioglu, Candan Yasemin, et al. «Can GLP-1 Be a Target for Reward System Related Disorders? A Qualitative Synthesis and Systematic Review Analysis of Studies on Palatable Food, Drugs of Abuse, and Alcohol». Frontiers in Behavioral Neuroscience, vol. 14, enero de 2021, p. 614884. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.614884>.