

---

## NUEVAS PERSPECTIVAS EN PSIQUIATRIA: UTILIDAD DE LOS AGONISTAS DE LOS GLP-1. APLICACIÓN EN PSIQUIATRÍA DE LOS ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

---

### Alfonso Sanz Cid

Instituto Indacep. Barcelona  
Profesor de la Universidad Internacional de Cataluña (UIC)  
Ex Jefe de Servicio. Instituto Benito Menni Sant Boi  
a.sanzcid@indacep.es

### Resumen

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se vienen utilizando ampliamente en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad<sup>1 y 2</sup>. La semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, aumenta la secreción de insulina, y mejora el metabolismo de la glucosa. Su desarrollo se basa en el trabajo de la bioquímica Svetlana Mojsov<sup>3</sup>. Se trata, por tanto, de una innovación reciente en el tratamiento médico de la diabetes. Desde su aprobación hace siete años, la semaglutida se ha convertido en el segundo fármaco más vendido del mundo, alcanzando una facturación de 36.100 millones de dólares en el año 2025 (41.400 millones de euros).

Aunque los agonistas del receptor GLP-1 se desarrollaron inicialmente para tratar enfermedades metabólicas, investigaciones recientes han explorado su potencial en psiquiatría, con resultados prometedores en distintas patologías mentales como depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, y particularmente en trastornos adictivos.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal diabética. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Semaglutida oral. Liraglutida. Circuito de recompensa. Adicciones. Alcoholismo. Esquizofrenia. Depresión. Trastorno obsesivo compulsivo. Trastorno Bipolar. Alzheimer.

## Abstract

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are widely used in the treatment of type 2 diabetes and obesity. Semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, enhances insulin secretion and improves glucose metabolism. Its development is based on the research by biochemist Svetlana Mojsov. Thus, it represents a recent innovation in the medical treatment of diabetes. Since its approval seven years ago, semaglutide has become the second best-selling drug worldwide, generating revenues of 21.1 billion dollars in 2024.

Although GLP-1 receptor agonists were initially developed for metabolic diseases, recent research has explored their potential in psychiatry, showing promising results in various mental disorders such as depression, schizophrenia, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, neurodegenerative diseases like Alzheimer's and Parkinson's, and particularly in addictive disorders.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, oral semaglutide, liraglutide, reward circuit, addictions, alcoholism, schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, Alzheimer's disease.

## Mecanismo de Acción

Los agonistas del receptor GLP-1, como la liraglutida y la semaglutida, actúan principalmente incrementando la secreción de insulina y disminuyendo los niveles de glucosa en sangre. Además de sus efectos metabólicos, estos fármacos ejercen diversas acciones en el sistema nervioso central, incluyendo la modulación de la inflamación, la promoción de la neurogénesis y el aumento de la plasticidad sináptica. Estos mecanismos podrían ser particularmente relevantes en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) constituyen una familia de fármacos antihiperglucémicos que han demostrado reducir significativamente la hemoglobina glucosilada (HbA1c), con bajo riesgo de hipoglucemia. Asimismo, favorecen la pérdida de peso y ofrecen beneficios comprobados a nivel cardiovascular y renal<sup>4</sup>.

Existen varios agonistas GLP-1 aprobados o actualmente en estudio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: exenatida (en presentación diaria y semanal), liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, albiglutida (retirada del mercado) y efpeglenatida (en desarrollo clínico). La mayoría se administra por vía subcutánea, aunque actualmente está disponible en España una formulación oral de semaglutida. Estos fármacos se clasifican en dos grupos: incretina-

miméticos derivados de exendina-4 (péptido obtenido de la saliva del monstruo de Gila, *Heloderma suspectum*), y análogos del GLP-1 humano, modificados en su secuencia aminoácida para resistir la degradación por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Estos últimos poseen mayor similitud estructural con el GLP-1 humano y presentan un menor riesgo inmunogénico que los incretina-miméticos. Además, los agonistas GLP-1 difieren en propiedades biológicas clínicamente relevantes, como la vida media, la frecuencia de dosificación, y el peso molecular. La llegada de tirzepatida permite tener los efectos benéficos combinados de estas dos moléculas (agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los péptidos insulino-trópicos dependientes de glucosa (GIP), activando sus receptores, lo que permite estimular la secreción de insulina, suprimir la secreción de glucagón y el retraso en el vaciamiento gástrico

El GLP-1 es un péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L en el íleon y el colon, en respuesta a la presencia de nutrientes como glucosa y lípidos. Por tanto, el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa se produce en las células K ubicadas en el duodeno y la primera porción del yeyuno. Al unirse a su receptor específico, el GLP-1 ejerce múltiples acciones fisiológicas: estimula la secreción de insulina en las células beta pancreáticas, inhibe la secreción de glucagón en las células  $\alpha$ , mejora la sensibilidad periférica a la insulina y reduce la ingesta calórica<sup>5</sup>.

## Aplicaciones en trastornos psiquiátricos

Las posibles aplicaciones de los agonistas del receptor GLP-1 en psiquiatría vienen derivadas de su efecto sobre el circuito cerebral de recompensa. Este circuito es un sistema complejo que motiva al individuo a repetir conductas que generan placer, contribuyendo así a la supervivencia y bienestar. Ante estímulos placenteros como comer, socializar o mantener relaciones sexuales, el circuito de recompensa se activa y libera neurotransmisores que producen sensaciones gratificantes. Estos mecanismos son clave para entender cómo los agonistas GLP-1 podrían influir positivamente en diversas patologías psiquiátricas, especialmente en trastornos relacionados con el control de impulsos y las adicciones.