

FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Papel de los agonistas de GLP-1 en la prevención y manejo del síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos



Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Hanan Elgaabouri

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

Índice:

1. Introduccion	3
2. Antipsicóticos atípicos	3
Historia y evolución de los antipsicóticos	3
2.1 Clasificación de los antipsicóticos	3
2.2 Diferencias entre fármacos	4
2.3 Mecanismos de acción farmacológicos	5
2.4 Uso clínico de los antipsicóticos atípicos	6
3. Perfil de seguridad de los antipsicóticos atípicos	8
3.1 Efectos adversos generales	8
3.2 Efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos	9
4. Síndrome metabólico	10
4.1 Definición y criterios diagnósticos	10
4.2 Fisiopatología	10
4.3 Importancia del síndrome metabólico como efecto adverso	11
4.4 Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos: prevalencia, mecanismos y factores de riesgo	12
5 Estrategias actuales de prevención y tratamiento	13
5.1 Intervenciones no farmacológicas	13
5.2 Intervenciones farmacológicas	14
6 Agonistas del receptor GLP-1	14
6.1 Fisiología del GLP-1	14
6.2 Mecanismo de acción	15
6.3 Principales agonistas GLP-1	16
7 Materiales y métodos	17
8 Resultados	18
9 Resultados y Discusión	22
9.1 Evidencia clínica disponible	22
9.1.1 Estudios en pacientes con esquizofrenia y obesidad inducida por antipsicóticos	23
9.1.2 Estudios preclínicos y mecánicos	24
9.2 Efectos de Exenatida y Semaglutida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos	25
9.2.1 Exenatida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos	25
9.2.2 Semaglutida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos	27

9.2.3	Comparación de la evidencia disponible sobre exenatida y semaglutida en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos	30
9.3	Comparación con otras estrategias	31
9.3.1	Cambios en estilo de vida y medidas no farmacológicas	32
9.3.2	Modificación de la medicación antipsicótica	32
9.4	Limitaciones y perspectivas futuras	33
9.4.1	Limitaciones de los estudios actuales	33
9.4.2	Consideraciones sobre seguridad y tolerabilidad	34
9.4.3	Perspectivas futuras	34
9.5	Manejo metabólico personalizado	35
9.6	Importancia del seguimiento multidisciplinar	36
10	Conclusión	36
11	Bibliografía	37



1. Introduccion

Los antipsicóticos han llegado a ser uno de los grupos de fármacos más relevantes dentro del tratamiento de los trastornos psiquiátricos, habiéndose extendido su uso a otras enfermedades distintas a los trastornos psicóticos, como por ejemplo en los trastornos por depresión resistente, en el trastorno bipolar y en una variedad extensa de trastornos de la conducta. En las últimas décadas, los antipsicóticos típicos han sido prácticamente desplazados por los antipsicóticos atípicos, también conocidos como antipsicóticos de segunda generación, debido a su mayor eficacia clínica, así como a su mejor perfil de seguridad neurológica. Paradójicamente, estas novedades farmacológicas en el tratamiento psicofarmacológico han ido acompañadas de un reto clínico, la aparición de trastornos metabólicos, los cuales se caracterizan por la resistencia a la insulina, aumento de peso, dislipidemia y el síndrome metabólico. En la actualidad, esta serie de efectos adversos es una de las restricciones más importantes con respecto al tratamiento con antipsicóticos atípicos, dado que impacta en la morbilidad cardiovascular.

2. Antipsicóticos atípicos

Historia y evolución de los antipsicóticos

Considerada como el primer antipsicótico del planeta, la clorpromazina fue un hito en el desarrollo de antipsicóticos ya durante la década de 1950, el descubrimiento de la clorpromazina fue un hito que cambió radicalmente la psiquiatría, haciendo posible el tratamiento de los trastornos psicóticos mediante el uso de fármacos. Posteriormente se fueron generando fármacos de primera generación, como el haloperidol, que también tuvieron su lugar, aunque su uso se asoció con un fuerte antagonismo dopaminérgico y a una alta prevalencia de efectos extrapiramidales. La aparición de la clozapina da inicio a la historia de los antipsicóticos atípicos, que tenían un perfil farmacológico más complejo y una mejor tolerancia neurológica. Desde esa época se han ido creando muchos más medicamentos de segunda generación que constituyen la base del tratamiento actual.

2.1 Clasificación de los antipsicóticos

Desde el descubrimiento del primer antipsicótico, la clorpromazina, en la década de los 1950, hasta la actualidad, los antipsicóticos se han clasificado en dos grupos fundamentales; los

antipsicóticos de primera generación o típicos y los antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Ambos grupos disponen de perfiles de efectos adversos y características farmacológicas diferentes, con las consabidas limitaciones que existen en la utilización de los de primera generación o típicos.

Los antipsicóticos de primera generación o típicos, como la clorpromazina, el haloperidol o la flufenazina, actúan fundamentalmente haciendo referencia al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 que resulta muy eficaz para la disminución de los síntomas positivos, es decir, alucinaciones y delirios. Pero su uso se ha visto limitado como consecuencia de la gran prevalencia de efectos colaterales en el sistema nervioso, particularmente extrapiramidales y discinesia tardía, que afectan muy negativamente al paciente y a su adherencia.

Por ello, actualmente su empleo clínico se reserva a situaciones específicas, generalmente como segunda línea o en pacientes con intolerancia a los fármacos de segunda generación.

En cambio, los antipsicóticos atípicos, fármacos tales como quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y clozapina presentan un perfil farmacológico más complejo ya que fusionan el antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos D2 con la acción sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Esta mezcla permite no solo la regulación de los síntomas positivos, sino también cierta eficacia frente a los síntomas negativos y cognitivos, lo que contribuye al funcionamiento del paciente. Además, presentan un menor riesgo de efectos extrapiramidales, lo que hará que sean más tolerados y favorezca la adherencia al tratamiento.

Sin embargo, este efecto positivo en términos clínicos está contrarrestado por un riesgo superior de sufrir **efectos metabólicos** tales como resistencia a la insulina, aumento de peso, dislipidemia y síndrome metabólico. Estas limitaciones suponen en la actualidad un importante reto terapéutico en la práctica clínica.

En conclusión, los antipsicóticos atípicos tienen un perfil neurológico superior y un amplio rango de tratamiento, pero incluyen el riesgo de complicaciones metabólicas, en tanto que los antipsicóticos típicos son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos a costa de una toxicidad neurológica elevada. Esto ha conducido a la búsqueda de alternativas para atenuar estos efectos indeseables y mejorar el pronóstico global del paciente; una de las propuestas se ha centrado en el uso de agonistas del receptor GLP-1.

2.2 Diferencias entre fármacos

Los antipsicóticos atípicos destacan de los antipsicóticos típicos, sobre todo por su perfil farmacológico, su eficacia clínica y su perfil de efectos indeseables. En términos generales, los

atípicos tienen una eficacia a largo plazo más elevada y una mayor tolerancia, particularmente en lo que concierne a los efectos extrapiramidales cuando son comparados con los antipsicóticos típicos de alta, media o baja potencia. Esta conclusión se ha hecho evidente en la investigación del Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) y otros ensayos comparativos. Esto se traduce en que la duración del tratamiento es mayor en el caso del tiempo transcurrido antes de la interrupción, la cual es una medida indirecta de la eficacia y la tolerancia. Los hallazgos son más robustos en el caso de la olanzapina y de la clozapina, mientras que para la risperidona son menos consistentes.

De los atípicos, hay diferencias notables: la clozapina no solo destaca por tener una efectividad más alta en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, sino que también tiene efectos antidepresivos equivalentes o mejores que otros atípicos, como la quetiapina, la olanzapina y la risperidona. Lo mismo ocurre con olanzapina y clozapina, que tienen una duración del tratamiento mayor que los típicos antipsicóticos, como la perfenazina. En contraposición, otros atípicos como la quetiapina tienen menos evidencia para alargar el tratamiento respecto a lo habitual.

Con respecto a la seguridad, los antipsicóticos atípicos son menos proclives a presentar discinesias tardías y otros efectos extrapiramidales en comparación con los típicos, aunque estos también tienen efectos secundarios como la sedación, el incremento ponderal y los efectos metabólicos, los cuales pueden ser diferentes para cada fármaco. De ahora en adelante una de las características específicas sería la clozapina, la cual requiere controles hematológicos estrictos por el grave y poco frecuente riesgo de agranulocitosis y neutropenia que presenta. O bien el caso de otros antipsicóticos atípicos que tienen un bajo riesgo hematológico pero pueden presentar alteraciones relevantes en el metabolismo, caso de la olanzapina.

Por otro lado, y para finalizar, decimos que los antipsicóticos atípicos presentan una mejor relación tolerabilidad-eficacia que los típicos; pero también que dentro de estos últimos hay diferencias clínicas relevantes que hay que tener en cuenta para la elección de un tratamiento, más aún en aquel grupo de pacientes que presentan lo que se conoce como esquizofrenia resistente, comorbilidades metabólicas o que requieren un perfil diferente de efectos adversos.

2.3 Mecanismos de acción farmacológicos

Los antipsicóticos de tipo atípico, es decir, de segunda generación, se caracterizan por tener un perfil farmacológico, que supuestamente es más complicado que el de los antipsicóticos típicos, y su mecanismo de acción consiste en antagonizar los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, y en bloquear en parte los receptores dopaminérgicos D₂, lo que permite el control de los

síntomas positivos, como delirios y alucinaciones, disminuyendo el riesgo de efectos extrapiramidales. Estudios recientes han mostrado que los factores genéticos influyen en la respuesta que los pacientes presentan a este tipo de medicamento. Entre los factores genéticos se encuentran las variantes de ABCB1 y los polimorfismos en CYP2D6, que regulan el metabolismo y el transporte de los antipsicóticos, lo que puede modificar la eficacia del medicamento y su perfil de seguridad.

Por otro lado, los ensayos clínicos relacionados con la posibilidad de emplear combinaciones de medicamentos, un ejemplo sería el uso de quetiapina y valproato de magnesio, indican que los mismos poseen la facultad de influir sobre la actividad glial y la neuroplasticidad gracias a la regulación de biomarcadores neurotróficos como GFAP y BDNF, lo que lleva a extender la acción terapéutica hacia una mejora cognitiva y funcional del paciente.

En general, dichos mecanismos son lo que permitiría el hecho de que los antipsicóticos atípicos proporcionan un efecto terapéutico más amplio, abarcando no solo el control de síntomas positivos, con mejoría de síntomas negativos, un efecto cognitivo y la estabilidad en el comportamiento con menor riesgo de experimentar los efectos extrapiramidales.

2.4 Uso clínico de los antipsicóticos atípicos

En la práctica clínica psiquiátrica, los antipsicóticos atípicos, a los que también se les denomina de segunda generación, son una herramienta decisiva ya que poseen una mejor tolerabilidad que los antipsicóticos típicos y su eficacia es mayor. Su utilización se centra principalmente en el manejo de los trastornos psicóticos, aunque posteriormente se ha extendido a otras entidades psiquiátricas en los que el control de síntomas cognitivos, conductuales o afectivos se hace necesario. El bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y la antagonización de los receptores dopaminérgicos D₂ son unos de los elementos que se asocian a la hora de formular el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos. Esta diversidad representa una posibilidad en la disminución de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, etc.), al mismo tiempo que existen también efectos extrapiramidales muy propios de los fármacos de primera generación. Al mismo tiempo, algunos antipsicóticos atípicos presentan una actividad agonista parcial sobre los receptores de dopamina, como es el caso de aripiprazol; dicha actividad también contribuye a su perfil de tolerancia y de seguridad.

Los antipsicóticos atípicos se utilizan en la práctica clínica para:

-  **Trastornos psicóticos primarios:** La evidenciación clínica que soporta el uso combinado y el ajuste de dosis de este antipsicótico para trastornos psíquicos se extiende a la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos de los pacientes con síntomas

refractarios que necesitan tratamientos como el ajuste de dosis o la combinación de tratamientos. Recientemente se ha investigado la asociación de clozapina con aripiprazol o haloperidol, revelando que aunque podíamos observar eficacia similar, por ejemplo, con el aripiprazol tenemos mejor tolerancia lo cual puede ser esencial para mantener el tratamiento a largo plazo.

📌 **Manejo de la agitación y los síntomas conductuales:** Los antipsicóticos atípicos se utilizan de igual manera para el tratamiento de episodios de agresividad o violencia en los servicios de psiquiatría y trastornos de conducta aguda. Los ensayos comparativos han demostrado que la combinación de quetiapina o haloperidol con otros agentes permite optimizar el comportamiento y reducir el riesgo de efectos adversos en oposición al tratamiento estándar basado solo en antipsicóticos típicos, lo que demuestra una eficacia clínica y una seguridad razonables.

📌 **La mejora en la habilidad cognitiva y la calidad de vida de las personas con síntomas psicóticos:** Recientes trabajos han puesto de relieve que la asociación de los antipsicóticos atípicos con otros fármacos, como la quetiapina o el valproato sódico de magnesio, no contribuye solamente a mejorar los síntomas psicóticos; también mejora la función cognitiva y la calidad de vida del paciente. Estos hallazgos tienen que ver con la regulación de los biomarcadores neurotróficos y la actividad glial, lo que pone aún más de manifiesto su potencial clínico por encima de la mera mejora de los síntomas positivos enfermedades.

📌 **Tratamiento de la resistencia y tratamiento combinado:** Los antipsicóticos atípicos suelen usarse en tratamientos combinados en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia de un único fármaco. El uso de tratamientos combinados, como la combinación de aripiprazol y clozapina, es factible incrementar la eficacia sin comprometer la seguridad, aunque todavía la evidencia de que sea más eficaz con respecto a las combinaciones de antipsicóticos típicos es una evidencia débil.

📌 **Tolerancia y Seguridad:** una de las principales ventajas clínicas de los antipsicóticos atípicos es que presentan una menor incidencia de síntomas de disquinesia tardía y de síntomas extrapiramidales, lo que permite un tratamiento más estable y más prolongado. En cambio, tienen riesgo metabólico, que es el aumento del peso, dislipidemia y aumento de glucosa en plasma y que exige un seguimiento y medidas preventivas como

cambios de estilo de vida y posibles intervenciones farmacológicas adicionales como utilizar agonistas del GLP-1.

En conclusión, los antipsicóticos atípicos constituyen el primer recurso terapéutico en el tratamiento de los síntomas conductuales y de los trastornos psicóticos gracias a su equilibrio entre tolerancia y efectividad. Se incluyen en el abordaje clínico el manejo de la resistencia, la combinación de estrategias, la mejora de la cognición y el control de la agitación, aunque en el abordaje clínico la monitorización activa de los efectos metabólicos hará que los resultados sean los deseables.

3. Perfil de seguridad de los antipsicóticos atípicos

3.1 Efectos adversos generales

En general, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación tienen un mejor perfil de seguridad que los antipsicóticos típicos, especialmente en lo que respecta a la aparición de efectos extrapiramidales. Sin embargo, su uso tampoco es inocuo y puede tener repercusiones clínicas en la evolución de los pacientes así como en la adherencia al tratamiento.

La hipotensión ortostática, la boca seca, el estreñimiento, la sedación y el aumento de peso son algunos de los efectos adversos más frecuentes, que se deben principalmente a la interacción de estos fármacos con receptores adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Algunos antipsicóticos atípicos pueden producir además modificaciones en el sistema endocrino, como la hiperprolactinemia, sobre todo los fármacos que presentan alta afinidad con los receptores dopaminérgicos D₂.

A pesar de que los síntomas extrapiramidales son menos frecuentes con los antipsicóticos atípicos que con los clásicos, pueden presentarse cuando se utilizan dosis más elevadas o en pacientes más frágiles. La discinesia tardía, el parkinsonismo farmacológico o la acatisia son algunos de los síntomas que sobresalen. En este sentido, los medicamentos amisulprida, aripiprazol y olanzapina exhiben perfiles de tolerabilidad bastante favorables en los ensayos clínicos comparativos, aunque pueden existir variaciones individuales en función de su mecanismo de acción y de su afinidad con algunos de los respectivos receptores neurotransmisores.

Los efectos secundarios también pueden ser modulados por las características individuales del paciente: la presencia de comorbilidades médicas, el uso concurrente de medicamentos, la edad, etc.

Por lo tanto, la selección del antipsicótico debe hacerse de manera personalizada, considerando tanto la efectividad terapéutica como el perfil de seguridad de cada medicamento.

3.2 Efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos pueden provocar desarrollos de alteraciones metabólicas significativas que influyen sobre la metabolización tanto de lípidos como de la glucosa. El tratamiento para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes crónicos puede llegar a tener entre sus consecuencias, los efectos adversos que genéricamente se asocian a estos. Estos efectos adversos son una de las variadas preocupaciones que se asocian al tratamiento. Esto sucede por el hecho que aumentan considerablemente el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, o síndrome metabólico y/o enfermedades cardiovasculares.

Durante diversos estudios se ha demostrado que la administración de antipsicóticos provoca el desarrollo de resistencia a la insulina, aumento del peso y dislipidemias. En un estudio con pacientes esquizofrénicos en su primer episodio de la enfermedad durante un tratamiento de ocho semanas con olanzapina, clozapina, sulpirida y risperidona se identificó una subida significativa de todos los grupos de tratamiento en insulina, péptido C e índice de resistencia a la insulina (IRI).

Estos cambios pueden ser interpretados como un cambio en el metabolismo de glúcidos, y señalan un modo de formación de resistencia insulínica, aun en ausencia de alteraciones importantes en las concentraciones de glucosa en plazos mínimos.

El estudio también encontró alteraciones en el metabolismo de los lípidos, de tal forma que los pacientes tratados con clozapina y olanzapina presentaron aumentos importantes en la concentración de triglicéridos y colesterol, lo que puede interpretarse como un efecto metabólico más pronunciado que una combinación de otros antipsicóticos. También se observó que el índice de masa corporal (IMC) aumentando a través de todos los grupos, aunque se dio un aumento mucho más importante en los pacientes tratados con clozapina y olanzapina.

En síntesis, lo que tales resultados expresan es que, aun cuando todos los antipsicóticos atípicos pueden alterar el metabolismo energético, tanto olanzapina como clozapina cuentan con un riesgo más elevado en la generación de alteraciones metabólicas, mientras que sulpirida y risperidona parecen contar con un efecto mejor perfilado en cuanto a sus efectos metabólicos.

Por este motivo queda claro que se hace necesario llevar a cabo un seguimiento clínico regular del peso corporal, de los niveles de glucosa y del perfil lipídico en los pacientes tratados con dichos fármacos, para así prevenir y evitar complicaciones metabólicas a largo plazo.

4. Síndrome metabólico

4.1 Definición y criterios diagnósticos

El síndrome metabólico (síndrome metabólico, MetS) es un conjunto de alteraciones del metabolismo que aumentan la probabilidad de presentar diabetes del tipo dos (DM2) y sobre todo afecciones cardiovasculares. La presencia simultánea de varios factores de riesgo cardiometabólico es el rasgo más característico del síndrome metabólico, y dentro de los factores de riesgo cardiometabólico podemos señalar la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad abdominal y los trastornos del metabolismo de la glucosa.

En el ámbito clínico, los criterios para establecer la definición o diagnóstico de síndromes metabólicos excluyen o permiten especificar la variabilidad del diagnóstico. Por ejemplo, los criterios proporcionados y definidos a partir del ensayo RICAMIS corresponden a la que publica la Chinese Diabetes Society. En este sentido, en RICAMIS se define una persona con MetS si presenta de forma simultánea varios de los siguientes componentes:

- ✚ Obesidad central o índice de masa corporal elevado.
- ✚ Hipertensión, ya sea por tensión arterial diastólica o tensión arterial sistólica elevada.
- ✚ Intolerancia, ya sea por glucosa o por glucosa postprandial.
- ✚ Dislipemia o por tener nivel de triglicéridos elevado o colesterol HDL bajo.

Por lo general, tener tres o más de estos factores es suficiente para el diagnóstico del síndrome metabólico. Esta definición permite detectar a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de tener situaciones metabólicas y/o cardiovasculares.

Figura 1: La hiperglucemia, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la obesidad fueron los factores más comunes que se encontraron, lo cual demuestra que el síndrome metabólico tiene un carácter multifactorial.

4.2 Fisiopatología

El síndrome metabólico es el resultado de mecanismos interconectados que afectan a:

- ✚ **La homeostasis metabólica:** El tejido adiposo de las regiones anteriores y la infiltración de la grasa visceral. Cuando la grasa abdominal es excesiva, aumentan las adipocinas proinflamatorias y tienen lugar estados de inflamación sistémica de grado bajo. Esta inflamación modifica la señal de la insulina y la resistencia a la hormona recibe su primer impulso.
- ✚ **Resistencia a la insulina:** Es un elemento esencial de la fisiopatología del síndrome metabólico. El hecho de que las células no puedan responder adecuadamente a la

insulina conduce a una hiperglucemia, una hiperinsulinemia compensatoria y, por último, una descompensación del funcionamiento del páncreas.

- ✚ **Alteraciones en los lípidos:** Se traduce en un aumento de los triglicéridos y en una disminución del colesterol HDL, lo que favorece la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.
- ✚ **Hipertensión de las arterias:** La resistencia a la insulina y la inflamación crónica producen cambios en la función del endotelio y en la modulación del sistema renina-angiotensina, de manera que promueven el incremento de la presión arterial.
- ✚ **Factores del tipo ambiental y genético:** La edad, la inactividad física, una dieta rica en calorías, y la predisposición genética son factores que favorecen el desarrollo del síndrome metabólico.

En la investigación RICAMIS se observó que los pacientes con síndrome metabólico tuvieron un riesgo superior de sufrir complicaciones tras el accidente cerebrovascular isquémico agudo y que su respuesta a tratamientos como el remote ischemic postconditioning (RIPostC) era diferente, lo que demuestra que el MetS no solo aumenta el riesgo, sino que también puede influir en la respuesta a las terapias.

4.3 Importancia del síndrome metabólico como efecto adverso

Dentro de las personas que están bajo tratamiento con medicamentos antipsicóticos, el desarrollo del síndrome metabólico es una consecuencia negativa bastante habitual y con repercusiones clínicas. El estudio analizado muestra que este síndrome está caracterizado por la presencia de hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperglucemia y dislipidemia, en este tipo de patologías, la prevalencia es alta y especial en personas que padecen la enfermedad conocida como esquizofrenia. La prevalencia alta se da por diversas razones y entre ellas se encuentra el trastorno psiquiátrico en sí y el uso de antipsicóticos, que también son muy obstaculizadoras en la población en la que están relacionados con un aumento del riesgo de padecer trastornos metabólicos.

El síndrome metabólico tiene una gran relevancia desde el punto de vista clínico debido a su estrecha asociación con un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares, así como con una morbilidad en el grupo de los pacientes con esquizofrenia notablemente incrementada. El propio artículo también pone de manifiesto que estos pacientes son portadores de alteraciones metabólicas dado que, incluso sin medicación,

se han observado alteraciones metabólicas, lo que nos muestra una vulnerabilidad innata que se ve aumentada por los efectos de los antipsicóticos.

Sumado a esto, es complejo atajar este efecto adverso dado que las estrategias tradicionales no siempre son adecuadas. A veces, son necesarios tratamientos fármacos asociados, los cuales también pueden tener limitaciones y/o efectos secundarios. Por lo tanto, el síndrome metabólico asociado al tratamiento antipsicótico supone un importante reto terapéutico así como muestra que habría que diseñar métodos eficaces para prevenirlo y controlarlo.

4.4 Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos: prevalencia, mecanismos y factores de riesgo

El uso de antipsicóticos atípicos, en ocasiones denominados atípicos de segunda generación, se ha relacionado con un aumento considerable del riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico (MetS). La prevalencia del MetS en aquellos pacientes que usan estos medicamentos es elevada, y varía en función de la edad y el grupo poblacional que se examine.

En el caso de los adultos con trastornos bipolares tratados con antipsicóticos atípicos, la aparición de sobrepeso u obesidad aumenta de forma progresiva con respecto al resto de la población. Para los niños y adolescentes bipolares, a pesar de que la prevalencia absoluta es parecida a la población general, el riesgo de trastornos metabólicos como consecuencia de antipsicóticos atípicos también se incrementa con el tiempo y se traduce en un acusado aumento de peso y en un aumento de la glucosa y lípidos. En estudios de investigación pediátrica, como en el estudio MOBILITY, la prevalencia de MetS en los niños o adolescentes con sobrepeso u obesidad que fueron tratados con antipsicóticos atípicos fue de cerca del 14%, frente al 6,7% de la población en general. Esto pone de manifiesto lo elevado que es el riesgo metabólico relacionado a estos medicamentos.

Los procesos fisiopatológicos que afectan a los síntomas del síndrome metabólico desencadenado por los fármacos antipsicóticos atípicos se deben a una gran complejidad y número de factores. El incremento de peso, la acumulación de tejido adiposo, un aumento del tejido adiposo central específicamente el del tejido adiposo visceral que actúa como un tejido endocrino activo mediante la secreción de adipocinas, tiene efectos que afectan a la sensibilidad a la insulina y al metabolismo glucémico, junto a lo anterior, tiene que ver también con la variación de las hormonas que regulan el apetito, como pueden ser la leptina o la grelina, sin que además sean menos importantes las alteraciones de distinta naturaleza en el hígado y el páncreas que favorecen la resistencia a la insulina y la dislipidemia.

Se han llevado a cabo estudios recientes en antipsicóticos en investigación, como ulotaront, que también han demostrado poder influir en los parámetros metabólicos de los pacientes esquizofrénicos, esto indica que las características farmacológicas particulares de cada medicamento pueden afectar el perfil metabólico y el riesgo de presentar un síndrome metabólico inducido por antipsicóticos.

Los factores clínicos, demográficos y genéticos se encuentran entre los factores de riesgo que se relacionan. La obesidad o el sobrepeso, en especial el centróide, resultan ser los principales factores predictores del síndrome metabólico inducido por antipsicóticos. La edad, la alimentación, el ambiente intrauterino, la aparición de la pubertad, la historia familiar de diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina constituyen otros factores que se consideran. Por otro lado, existen diferencias raciales y étnicas; de hecho, la MetS es más prevalente en los jóvenes hispanos que en los jóvenes caucásicos o afroamericanos. Estos pacientes presentaban una resistencia a la insulina y una hipertensión arterial mayor, aunque tenían menos frecuencia de presentar dislipidemia. Por último, la duración y el tipo de tratamiento a base de antipsicóticos atípicos así como la reactividad de la persona frente a las consecuencias metabólicas del fármaco, afectan a la evolución de dicho síndrome.

El síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos es, en términos generales, una enfermedad clínica recurrente y relevante, que aumenta la morbilidad y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Para comprender esta patología es fundamental la interacción entre ganancia de peso, aumento de grasa visceral, alteraciones hormonales y la contribución del patrimonio genético y del medio ambiente, puesto que aporta la información necesaria para establecer adecuadamente las estrategias preventivas y terapéuticas.

5 Estrategias actuales de prevención y tratamiento

5.1 Intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas son el primer tipo de prevención del síndrome metabólico inducido por antipsicóticos. En concreto, su principal objetivo será la reducción de los factores de riesgo mediante hábitos diarios de vida. Las más importantes serán las siguientes:

- Incorporación de una dieta equilibrada con menor contenido en azúcares y grasas saturadas.
- Ejercicio físico regular para el control del peso y diana incrementar la sensibilidad a la insulina.
- Educación en salud, orientada a la mejora en la adherencia del paciente y la descripción de los riesgos metabólicos.

Por otro lado, la eficacia de estas medidas en pacientes con trastornos psiquiátricos suele estar limitada por problemas motivacionales y de adherencia.

5.2 Intervenciones farmacológicas

Cuando no son suficientes las medidas no farmacológicas, se recurre a las medidas farmacológicas, algunas de las más utilizadas son:

- ❖ La metformina para optimizar la resistencia a la insulina y controlar el aumento de peso.
- ❖ Los cambios en el tratamiento antipsicótico, como por ejemplo en las dosis o sustituciones por fármacos que tengan menos impacto metabólico.

Sin embargo, estas estrategias tienen diversas limitaciones, como son:

- ❖ Eficacias parciales y variables.
- ❖ La aparición de otros efectos adversos.
- ❖ Problemas de adherencia al tratamiento.
- ❖ Una visión no global del síndrome metabólico.

6 Agonistas del receptor GLP-1

6.1 Fisiología del GLP-1

La hormona incretina GLP-1, un péptido que es análogo al glucagón tipo 1, se genera principalmente en las células L del intestino como respuesta a la ingesta de nutrientes. La función fisiológica primordial de su organismo va relacionada con la regulación de la glucemia y el equilibrio energético ejerciéndose tanto a nivel periférico como a nivel central.

Efectos periféricos	Efectos primordiales	Relevancia clínica
Aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduce la secreción de glucagón, disminuye la producción hepática de glucosa y ralentiza el vaciamiento gástrico, regulando así la glucemia postprandial	Favorece la saciedad y reduce el apetito mediante su acción sobre el sistema nervioso central, contribuyendo a la pérdida de peso y a la regulación de la homeostasis energética	Las agonistas del receptor GLP-1 aprovechan estos mecanismos para tratar alteraciones metabólicas asociadas a obesidad, hígado graso metabólico y trastornos relacionados con el control glucémico y ponderal.

Table 1: Principales efectos fisiológicos del GLP-1 y su relevancia clínica .⁵

6.2 Mecanismo de acción

Los agonistas del receptor GLP-1 son fármacos sintéticos que imitan la función del péptido GLP-1 nativo (7-36 amida). Este péptido es producido por las células L del intestino tras la ingesta de alimentos. A diferencia del GLP-1 nativo que es susceptible a la degradación por la enzima DPP-4, los agonistas del GLP-1 llevan a cabo sus acciones directamente a través del receptor GLP-1.

Efectos metabólicos principales:

- Mejoran el uso de la glucosa tras las comidas mediante una estimulación dependiente de la glucosa de la secreción de insulina.
- Inhiben la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas, disminuyendo así la producción de glucosa en el hígado.
- Retrasan el vaciamiento gástrico, colaboran en la regulación de los picos de glucosa tras las comidas.

Acciones cardiovasculares:

- Lavanzadores de GLP-1 están implicados en la estimulación del nodo sinuauricular y sistema simpático, provocando un leve aumento de la frecuencia cardíaca (en torno a 1-10l pm).
- A largo plazo, se ha documentado la disminución de la presión arterial evitando así efectos indeseables a nivel cardiovascular.
- Los receptores GLP-1 están presentes en el corazón y en los vasos sanguíneos que incluyen tanto los miocitos de las aurículas como los ventriculares, además del nodo sinuauricular, lo que permitiría su repercusión en el corazón.

Mecanismo en terapias duales (GLP-1/glucagón):

- La activación de los receptores del glucagón y del GLP-1 tiene lugar en el caso de algunos agonistas, como el pemvidutide.
- La activación del GLP-1 colabora en la disminución del apetito y en el adelgazamiento, y la activación del glucagón potencia la oxidación de ácidos grasos en el hígado y disminuye la lipogénesis, lo que aumenta la reducción de grasa hepática.
- El propósito de esta combinación es maximizar los efectos metabólicos (pérdida de peso, control de glucosa y disminución de la grasa hepática) al tiempo que se limita su efecto en la glucemia.

6.3 Principales agonistas GLP-1

Los medicamentos que poseen acción como agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA), son aquellos que reproducen el efecto del péptido nativo GLP-1, ya que provocan la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, disminuyen la secreción de glucagón, demoran el vaciamiento del estómago y también favorecen la pérdida de peso. Además, por su papel en los riñones y el corazón proporcionan ventajas a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que hace de estos fármacos una parte esencial en el tratamiento de pacientes con diabetes renal o factores de riesgo cardiovascular. Los principales agonistas que existen son:

Agonista GLP-1	Forma de administración	Ventajas principales
Exenatida	Inyectable. Disponible en versión de liberación prolongada semanal y versión de liberación rápida.	Mejora el control de la glucosa, favorece la pérdida de peso y puede tener un leve efecto protector cardiovascular
Liraglutida	Inyección diaria	Reduce el riesgo cv en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. También presenta posibles beneficios renales, como la reducción de la albuminuria
Dulaglutida	Inyección semanal	Mejora el control glucémico, reduce eventos cv importantes y es segura en pacientes con enfermedad renal crónica leve o moderada
Semaglutida	Inyección semanal o formulación oral diaria	Tiene un efecto importante en la pérdida de peso, mejora la glucemia y disminuye los eventos cardiovasculares. Los estudios más recientes muestran beneficios en la progresión de la nefropatía diabética.
lixisenatida	Inyección subcutánea diaria	Mejora el control de la glucosa postprandial, con menor riesgo de

		hipoglucemia y efectos discretos sobre el peso corporal.
Agonistas duales o de ultima generación	Según el fármaco	Además de sus efectos metabólicos habituales, pueden reducir la grasa hepática y mejorar el metabolismo, especialmente en pacientes con esteatosis hepática metabólica

Table 2: Principales agonistas del receptor GLP-1 y sus ventajas clínicas

7 Materiales y métodos

Realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos científica PubMed, con el fin de identificar estudios recientes relacionados con el uso de agonistas del péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) en el manejo de alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento con antipsicóticos atípicos.

La búsqueda se realizó utilizando términos MeSH y operadores booleanos para obtener resultados más precisos y relacionados con la pregunta de investigación. Para ello se utilizaron dos ecuaciones de búsqueda principales, una enfocada en semaglutida y otra en exenatida, ya que son los fármacos agonistas del GLP-1 con mayor presencia en la literatura revisada en relación con el tema del trabajo. Las ecuaciones utilizadas en la búsqueda fueron las siguientes :

- **Antipsychotics and metabolic and semaglutide Filters: in the last 10 years, Full text, Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial**
- **Antipsychotics and metabolic and exenatide Filters: in the last 10 years, Full text, Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial**

Filtros aplicados: últimos 10 años, full text , Clinical Trial, Observational Study y Randomized Controlled Trial.

Una vez aplicados estos filtros se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos, con el fin de valorar su relación con el objetivo del trabajo. A continuación se seleccionaron aquellos estudios que aportaran información relevante sobre los efectos metabólicos, clínicos o de seguridad de los agonistas GLP-1 en pacientes en tratamiento con antipsicóticos, especialmente población con esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico.

Finalmente, se incluyeron 9 artículos en la revisión y discusión del presente trabajo. Estos artículos incluyen ensayos clínicos, estudios derivados de ensayos clínicos, análisis

secundarios, estudios de seguimiento y protocolos de investigación que son relevantes para contextualizar la evidencia disponible.

Es importante mencionar que algunos de los artículos revisados no evalúan de manera directa el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos, pero se consideraron como evidencia indirecta debido a que aportan información sobre los efectos metabólicos, inflamatorios o neurobiológicos de los agonistas de GLP-1. Por ello, los resultados se interpretaron con precaución y como apoyo contextual, pero no como evidencia principal.

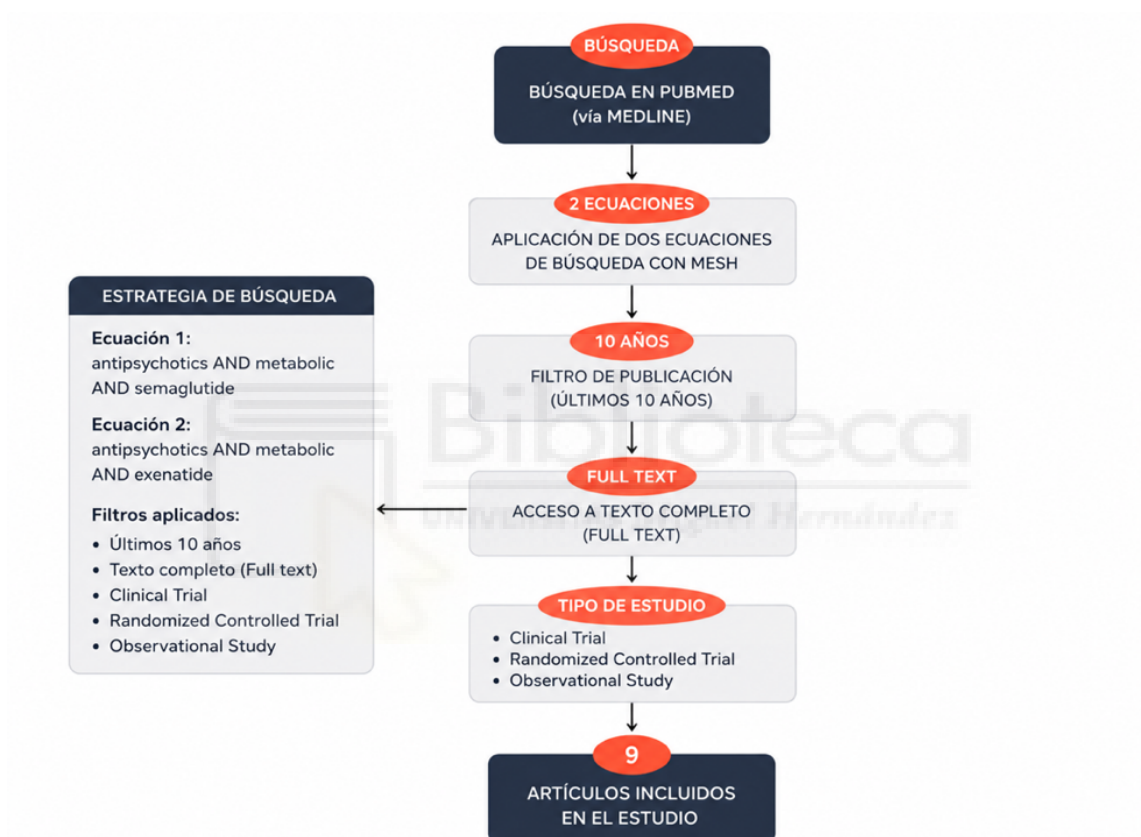


Figure 1: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión

8 Resultados

Para realizar este trabajo se han seleccionado 9 artículos que cumplen los criterios de inclusión establecidos. En la Tabla 3 se resumen las principales características de los estudios incluidos, incluyendo el autor, año de publicación, país, tipo de estudio, intervención realizada y resultados obtenidos:

Autor	Año	Tipo de estudio	País	intervención realizada	Resultados obtenidos
Mette et al	2022	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo.	Denmark	Exenatida 2 mg por vía subcutánea, una vez por semana, durante 26 semanas, además de terapia cognitivo-conductual estándar.	La exenatida no redujo de forma significativa el número de días de consumo intensivo de alcohol en comparación con placebo.
Malthe et al	2025	Análisis post hoc de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Denmark	Tratamiento con exenatida, agonista del receptor GLP-1, administrada una vez por semana durante 26 semanas.	Los individuos con AUD presentaron mayor inflamación basal (↑ IL-6, hsCRP y FGF-21; ↓ GIP), pero la exenatida no produjo cambios significativos frente a placebo en los 25 biomarcadores evaluados tras 26 semanas.
Siskind et al	2020	Estudio de seguimiento posterior a un ensayo clínico aleatorizado sobre el tratamiento con exenatida en obesidad y	Australia	Intervención farmacológica con exenatida subcutánea de liberación prolongada, administrada una vez por semana durante 24 semanas, comparada con tratamiento habitual.	El ensayo CODEX inicial evidenció una reducción de peso notable con exenatida a lo largo de 24 semanas; sin embargo, el seguimiento a los 12 meses reveló que estos beneficios no se

		diabetes asociadas a clozapina.			sostuvieron después de interrumpir el tratamiento, ya que en el grupo tratado anteriormente con exenatida se observó un aumento del IMC y HbA1c y una recuperación de peso.
Siskind et al	2018	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y piloto	Australia	Exenatida 2 mg subcutánea de liberación prolongada, una vez por semana durante 24 semanas, comparada con tratamiento habitual.	Exenatida produjo mayor pérdida de peso que el tratamiento habitual y mejoró algunos parámetros metabólicos, como IMC, glucosa en ayunas y HbA1c.
Ishoy et al	2017	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo	Denmark	Exenatida 2 mg por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses, comparada con placebo, en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos y con obesidad.	No hubo superioridad de exenatida frente a placebo en la pérdida de peso; ambos grupos perdieron peso de forma similar, aunque se observaron algunos beneficios cardiovasculares.

Ishoy et al	2017	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo / análisis de resultados cognitivos	Denmark	Exenatida 2 mg por vía subcutánea una vez por semana durante aproximadamente 3 meses, comparada con placebo, en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos y con obesidad.	No se observó mejora cognitiva significativa con exenatida frente a placebo.
Siskind et al	2025	Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Australia	Semaglutida comparada con placebo en personas con esquizofrenia tratadas con clozapina y con obesidad.	Semaglutida redujo significativamente el peso corporal en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina y obesidad, sin empeorar la estabilidad psiquiátrica ni alterar los niveles de clozapina.
Sass et al	2026	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Denmark	Semaglutida durante 26 semanas, comparada con placebo, en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia tratados con clozapina u olanzapina y con alteraciones metabólicas tempranas.	Semaglutida mejoró la HbA1c y redujo el peso, la cintura y la masa grasa en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina u olanzapina.

Uhrenholt et al	2026	Análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado	Denmark	Semaglutida comparada con placebo en pacientes con esquizofrenia, evaluando su impacto sobre la calidad de vida.	Semaglutida mejoró la calidad de vida física, sin cambios significativos en los síntomas psicóticos.
Ishoy et al	2014	Protocolo de ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Denmark	Exenatida 2 mg por vía subcutánea, una vez por semana, comparada con placebo, en pacientes con obesidad asociada al tratamiento antipsicótico.	Protocolo TAO: no aporta resultados definitivos; describe un ensayo con exenatida semanal vs placebo para evaluar obesidad y alteraciones metabólicas asociadas a antipsicóticos.

Table 3: Estudios incluidos en la revisión: características, intervención y resultados principales

9 Resultados y Discusión

Los efectos de los agonistas GLP-1 en la prevención de la condición metabólica inducida por los antipsicóticos atípicos:

Los antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina) tienen un alto riesgo de presentar alteraciones metabólicas como aumento de peso, resistencia a la insulina, aparición de síndrome metabólico y dislipidemia. Los agonistas de GLP-1 reportaron, entre otros, efectos favorables sobre el perfil lipídico, el curso de la glucemia y la disminución del peso entre sujetos sanos y pacientes obesos con diabetes. En consecuencia, esto sugiere que pudieran ser una estrategia útil para prevenir o reducir las consecuencias metabólicas de los antipsicóticos atípicos, colaborando en el pronóstico cardiovascular y metabólico en personas con psicosis.

9.1 Evidencia clínica disponible

Su condición de Síndrome metabólico asociado a antipsicóticos atípicos hace que se trate de una complicación frecuente con importancia clínica para aquellas personas que sufren de esquizofrenia o de otros trastornos psicóticos y que reciben tratamientos farmacológicos que incluyen la quetiapina, la clozapina y la olanzapina. El síndrome incluye resistencia a la

insulina, hipertensión, dislipidemia, obesidad abdominal y aumento de peso, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares a una edad más temprana. La evidencia clínica sobre las estrategias terapéuticas y preventivas ha sido escasa y han mostrado resultados dispares tanto para lo que respecta al cambio de estilo vital como para lo que respecta al ajuste en la medicación antipsicótica.

La habilidad de los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RAs) para actuar a nivel de las distintas facetas del síndrome metabólico los convierte en una estrategia esperanzadora. La evidencia clínica aún es escasa, aunque parece que estos fármacos podrían ser capaces de prevenir o al menos contrarrestar las alteraciones del metabolismo provocadas por los antipsicóticos atípicos.

9.1.1 Estudios en pacientes con esquizofrenia y obesidad inducida por antipsicóticos

El estudio TAO fue concebido en Dinamarca como un ensayo controlado, aleatorio, doble ciego y con placebo para medir la repercusión de la exenatida en personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, obesidad asociada al tratamiento antipsicótico y sin diabetes mellitus tipo 2. Los participantes debían tener un IMC igual o superior a 30 kg/m² y haber permanecido en un tratamiento antipsicótico estable por lo menos tres meses antes del inicio de la investigación. La intervención consistió en inyectar exenatida subcutáneamente (2 mg) una vez por semana durante aproximadamente 12 a 16 semanas.

Dado que fue uno de los primeros estudios clínicos sobre el uso de agonistas del receptor GLP-1 en individuos con obesidad inducida por antipsicóticos, este análisis tuvo gran importancia. El protocolo incluyó la evaluación de variables metabólicas, cardiovasculares, cognitivas y psicopatológicas, además del peso corporal. Esto evidencia el interés de realizar un estudio integral sobre el posible impacto que pueda tener este tratamiento en una población con gran susceptibilidad a problemas cardiometabólicos.

No obstante, como es un protocolo, este documento se enfoca principalmente en el diseño y las metas del estudio, pero no proporciona resultados definitivos sobre la eficacia clínica. En consecuencia, su importancia en esta revisión es sobre todo contextual, mientras que la valoración de la eficacia real de exenatida tiene que fundamentarse en los ensayos clínicos publicados posteriormente.

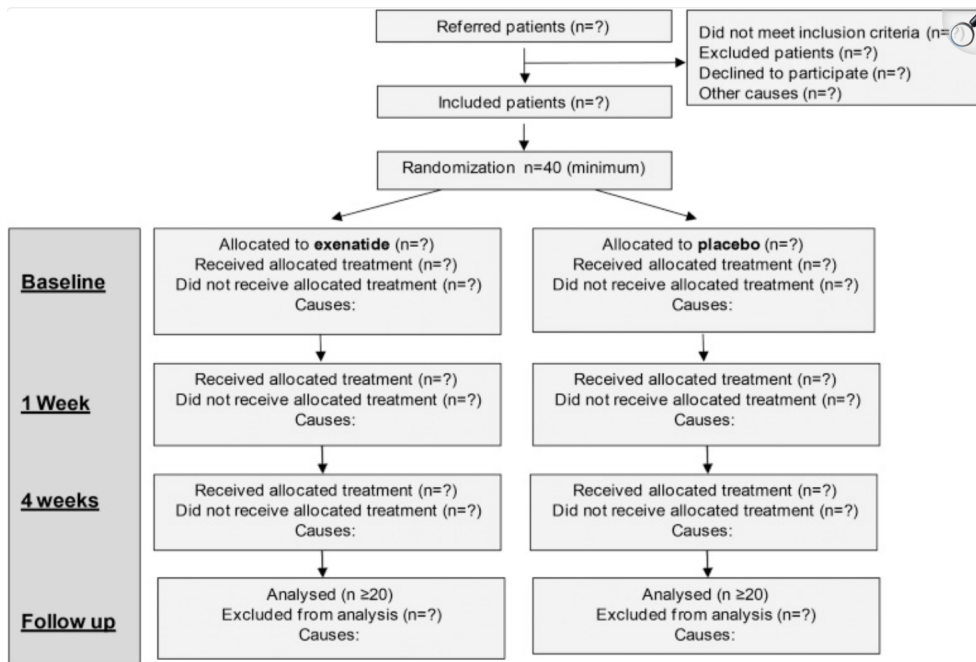


Figure 2: Diagrama de flujo del protocolo TAO sobre el tratamiento con exenatida en pacientes con obesidad inducida por antipsicóticos.¹⁰

9.1.2 Estudios preclínicos y mecánicos

Estos hallazgos clínicos se apoyan parcialmente en estudios preclínicos y mecanísticos. Trabajos con modelos animales, obesos a causa de los antipsicóticos, demostraron que los GLP-1RAs:

- ❖ Al estimular receptores en el hipotálamo y en áreas dopaminérgicas vinculadas con la recompensa de la comida, disminuyen la ganancia de peso y la ingesta calórica.
- ❖ Disminuyen la secreción de glucagón dependiente de la glucosa y aumentan la sensibilidad a la insulina, lo que protege frente a la hiperglucemia provocada por antipsicóticos.
- ❖ Se han reportado en investigaciones preclínicas efectos que podrían proteger a nivel neurológico y favorecer las capacidades cognitivas, particularmente en zonas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. No obstante, para los pacientes con esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos, la evidencia clínica sobre las ventajas cognitivas continúa siendo escasa.⁶

Estos mecanismos indican que la eficacia clínica detectada no se restringe al control del peso, sino que además abarca ventajas metabólicas y posibles impactos centrales positivos.

9.2 Efectos de Exenatida y Semaglutida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos

9.2.1 Exenatida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos

La exenatida ha sido considerada uno de los primeros agonistas del receptor GLP-1 que se han investigado como una estrategia complementaria para abordar las alteraciones metabólicas asociadas con la terapia antipsicótica. Su interés en términos clínicos se basa en sus efectos ya confirmados en otras poblaciones sobre la regulación de la glucosa, el control del peso y algunos parámetros cardiovasculares. No obstante, los resultados han variado al utilizar esta hipótesis con pacientes esquizofrénicos que recibían antipsicóticos. Algunos estudios no han demostrado una ventaja clara sobre el placebo, pero otros, como CODEX, sí indican beneficios en los enfermos tratados con clozapina.^{4,5}

Un estudio controlado aleatorizado y doble ciego, con placebo, en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y con obesidad, sin diabetes y con tratamiento antipsicótico estable, es el ensayo clínico más relevante para esta población. En esta investigación, a los participantes se les suministró exenatida 2 mg por inyección subcutánea cada semana, o un placebo durante tres meses. Dado que el aumento de peso es uno de los componentes más notables y clínicamente significativos del síndrome metabólico causado por antipsicóticos, la meta principal fue examinar la disminución de peso.⁵

Los hallazgos mostraron que la pérdida de peso fue casi la misma en los dos grupos: el de exenatida y el placebo. En concreto, el promedio de reducción fue de 2,24 kg en el grupo que recibió exenatida y de 2,23 kg en el grupo placebo, sin que se hallaran distinciones relevantes entre ambos tratamientos. Por ende, en el resultado principal de la investigación, la exenatida no demostró una superioridad con respecto al placebo. Dado que señala que no es posible extrapolar automáticamente los beneficios observados con agonistas GLP-1 en la diabetes o la obesidad a pacientes con esquizofrenia tratados crónicamente con antipsicóticos, este hallazgo tiene una importancia particular.⁵

El estudio CODEX, en contraste con estos hallazgos, analizó la exenatida en una población más concreta: pacientes adultos que padecían esquizofrenia y recibían tratamiento con clozapina, además de ser obesos o diabéticos. La exenatida demostró, en este ensayo piloto aleatorizado, tener un desempeño superior al que se vio en la investigación de Ishøy et al., pues una proporción más alta de los pacientes tratados con exenatida consiguió perder más del 5% de su peso corporal inicial, lo cual es clínicamente significativo. Según estos resultados, el impacto

de la exenatida podría estar condicionado por las características clínicas del paciente y por el tipo de antipsicótico usado, particularmente en el caso de la obesidad vinculada a la clozapina.

4

Igualmente, la ausencia de una ventaja clara no se limitó al peso corporal. Los análisis de composición corporal tampoco mostraron modificaciones importantes en la proporción de grasa corporal, el tejido adiposo visceral, la masa muscular o el vínculo entre grasa ginoide y androide. De forma parecida, los parámetros metabólicos bioquímicos no mostraron un avance notable que pudiera ser atribuido a la exenatida. Esto se debe a que en ambos grupos se reportaron aumentos paralelos de lípidos, glucosa en plasma y HbA1c, lo cual indica que las variables metabólicas de esta población pueden comportarse de manera diferente a las del resto de la población.⁵

No obstante, los resultados no fueron completamente adversos. En la investigación se detectaron efectos positivos en algunos parámetros cardiovasculares, específicamente una disminución de la rigidez arterial (medida por medio de la velocidad de onda del pulso) y de la presión arterial sistólica. Esto señala que, aunque la exenatida no logró producir una disminución de peso más significativa que el placebo, es posible que mantenga ciertos efectos periféricos beneficiosos en el sistema cardiovascular. Desde un punto de vista clínico, esta información es relevante porque el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos no solo supone una ganancia de peso, sino que además comporta un incremento del riesgo vascular total.

La interpretación de estos hallazgos probablemente se deba a varios factores. Los autores proponen que la farmacología específica de los antipsicóticos podría estar relacionada con el escaso éxito de la exenatida en inducir una disminución más significativa del peso. Aunque estos fármacos afectan a diversos sistemas de receptores, todos ellos muestran afinidad por el receptor dopaminérgico D2. Es posible que el bloqueo de dopamina producido por antipsicóticos interrumpa el efecto anorexigénico esperado de los agonistas GLP-1, ya que la regulación del hambre y la recompensa alimentaria se fundamenta en parte en circuitos dopaminérgicos. Otros mecanismos vinculados con los receptores colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, que también están implicados en la ganancia de peso asociada a estos tratamientos, podrían ser incorporados.

La aceptabilidad es un elemento crucial. En términos generales, la exenatida presentó una buena tolerabilidad, con una adherencia positiva debido a que se administró semanalmente bajo supervisión. En este estudio particular, los efectos adversos que se notaron fueron sobre todo

gastrointestinales, sobresaliendo la diarrea y la fatiga. En cambio, no hubo diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de náuseas y vómitos si se compara con el placebo. Esto apoya la idea de que, por lo menos en el corto plazo, la principal limitación de la exenatida en esta indicación no parece ser la seguridad, sino una eficacia clínica deficiente en términos del peso y otros elementos metabólicos. Sin embargo, es necesario examinar estos resultados con precaución. El estudio tuvo un tamaño de muestra pequeño, dado que solamente 40 pacientes terminaron el ensayo y que este se llevó a cabo durante un período relativamente corto de tres meses. En consecuencia, no se puede descartar que las respuestas sean diferentes en grupos de pacientes específicos, tratamientos más largos o diferentes dosis. Los mismos autores sugieren que no se puede eliminar la posibilidad de un efecto potencial que dure más o que ocurra en otras circunstancias clínicas; sin embargo, sus datos no respaldan el uso regular de exenatida semanal para tratar la obesidad asociada con antipsicóticos.^{4,5}

En términos generales, la evidencia en torno a la exenatida debe considerarse mixta. Los pacientes tratados con clozapina mostraron resultados más favorables en el estudio CODEX ⁴, por otro lado, la investigación de Ishøy et al. no encontró que las personas con obesidad inducida por antipsicóticos perdieran más peso que aquellas que recibieron un placebo ⁵. Sin embargo, el seguimiento posterior de CODEX indica que estos beneficios deben ser tomados con precaución a largo plazo ³. Por tanto, no se puede considerar todavía a la exenatida como una estrategia consolidada, aunque podría ser beneficiosa para determinados grupos de pacientes. ^{3,4,5}

9.2.2 Semaglutida en pacientes con síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos

Uno de los agonistas del receptor GLP-1 más notables en la actualidad para el tratamiento del síndrome metabólico causado por antipsicóticos atípicos es la Semaglutida. En contraste con la evidencia más limitada y menos consistente que se encontró con exenatida, los estudios recientes realizados con semaglutida muestran resultados más sólidos en cuanto a la reducción de peso y la mejora de indicadores de glucosa en pacientes esquizofrénicos o con trastornos del espectro esquizofrénico que están bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

En este escenario, la evidencia disponible sugiere que la semaglutida podría ser una estrategia complementaria especialmente ventajosa para pacientes con obesidad, prediabetes o trastornos metabólicos tempranos vinculados con el tratamiento antipsicótico.^{7,8}

El ensayo COaST, realizado en pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia que tienen sobrepeso u obesidad y que fueron tratados con clozapina, es uno de los estudios más significativos en este ámbito. La semaglutida redujo el peso corporal promedio en un 13,88% en este ensayo de 36 semanas, aleatorizado y controlado con placebo, mientras que el grupo placebo sólo experimentó una reducción del 0,42%, lo cual demuestra una diferencia estadísticamente relevante entre los grupos. Además, no se observaron cambios en las concentraciones de norclozapina o clozapina, ni tampoco un empeoramiento psicótico, esto apoya la idea de que la semaglutida no perjudica el tratamiento antipsicótico esencial ni la estabilidad psiquiátrica. Este descubrimiento es especialmente relevante porque la clozapina es uno de los antipsicóticos con más efecto metabólico y al mismo tiempo, uno de los más difíciles de sustituir por motivos clínicos. Así pues, es un beneficio terapéutico importante tener una intervención adyuvante eficaz sin que sea necesario modificar el antipsicótico. El artículo secundario producido por este programa de investigación apoya esta línea, al señalar que la semaglutida mejoró la calidad física de vida, pero no tuvo un impacto significativo en la severidad de los síntomas psicóticos.^{7,9}

Un estudio clínico más reciente refuerza esta visión, al investigar la semaglutida en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia que reciben tratamiento con clozapina u olanzapina y que presentan alteraciones tempranas en los niveles de glucosa. La HbA1c, la circunferencia de cintura, el peso corporal y la masa grasa se redujeron considerablemente después de 26 semanas de tratamiento con semaglutida en este estudio. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes tratados alcanzó niveles de HbA1c considerados de bajo riesgo, a diferencia de una proporción muy pequeña en el grupo placebo. Estos hallazgos son extremadamente significativos porque indican que la efectividad de semaglutida no solamente se limita a ocasionar pérdida de peso, sino que también puede tener un impacto en las fases iniciales de disfunción metabólica, contribuyendo potencialmente a frenar la progresión hacia la diabetes tipo 2 y otras complicaciones cardiometabólicas a largo plazo.⁸

Desde una perspectiva clínica, estos descubrimientos señalan que la semaglutida podría resultar útil para los pacientes con obesidad existente y también para aquellos que tienen prediabetes o un deterioro inicial de glucosa como resultado del uso de antipsicóticos atípicos. Esto es importante porque el síndrome metabólico relacionado con los antipsicóticos no surge repentinamente, sino que se va formando de manera paulatina por medio del aumento de peso, la resistencia a la insulina, la acumulación de grasa abdominal y las modificaciones en los

niveles de glucosa. En este sentido, la semaglutida parece tener un efecto simultáneo en varios de estos factores, lo que la diferencia favorablemente de otras estrategias más restrictivas.^{7,8}

Un punto importante es que, según las investigaciones actuales, no se observó que los beneficios metabólicos de la semaglutida estuvieran relacionados con una deterioración del estado psiquiátrico. No se encontraron variaciones notables en las mediciones de los síntomas psicóticos durante la investigación de pacientes que estaban recibiendo tratamiento con clozapina y durante el análisis de aquellos con anomalías glucémicas iniciales. La relevancia clínica de este factor es importante, ya que uno de los temores más grandes al añadir tratamientos adicionales en pacientes con esquizofrenia es que se vea afectada la estabilidad mental o alterada la farmacocinética del antipsicótico. La semaglutida tiene un perfil psiquiátrico neutral, según la información existente, lo que respalda su posible inclusión en tratamientos terapéuticos más generales.^{7,9}

La semaglutida demostró ser un tratamiento generalmente seguro y bien tolerado en lo que respecta a la tolerabilidad. Los efectos negativos en el sistema gastrointestinal fueron los más frecuentes, aunque en términos generales fueron de poca importancia y temporales, sin que se informaran incidentes graves relacionados con el tratamiento. Esto coincide con el perfil de seguridad previamente establecido de los agonistas del GLP-1 en diversos grupos. En el estudio COaST, se destacó además la baja incidencia de estreñimiento y la ausencia de efectos significativos en la clozapina, lo cual brinda seguridad en una población farmacológicamente compleja. No obstante, a pesar de que los resultados son sin duda favorables, también deben ser examinados con cautela. El estudio COaST tuvo una muestra restringida y se interrumpió antes de llegar al tamaño planeado originalmente debido a la falta del producto evaluado. Por ende, aunque el impacto sobre el peso fue significativo, es fundamental corroborarlo en grupos más grandes. De forma similar, a pesar de que el otro estudio muestra resultados muy favorables en cuanto a HbA1c y mediciones antropométricas, todavía es pronto para establecer si estos avances darán lugar a una reducción sostenida en los casos de diabetes o eventos cardiovasculares a largo plazo.^{7,8}

De igual modo, algunos parámetros cardiometabólicos no mostraron una mejora consistente. Por ejemplo, en la investigación de las primeras alteraciones glucémicas no se detectaron diferencias importantes en cuanto a la función hepática, los lípidos o la presión arterial. Esto sugiere que el principal beneficio de la semaglutida en este grupo es, al menos por el momento, controlar el peso, la grasa abdominal y gestionar la glucosa. Por lo tanto, aunque el

medicamento muestra un potencial claro, no debe ser visto como una solución total para todos los componentes del síndrome metabólico causado por antipsicóticos.⁸

En síntesis, la semaglutida es el agonista GLP-1 que presenta los resultados más consistentes en personas con síndromes o alteraciones metabólicas debido a antipsicóticos atípicos, según lo establecido por la evidencia disponible. La ausencia de un efecto negativo sobre los niveles de clozapina o síntomas psicóticos, junto con su magnífica tolerancia y sus beneficios en relación con la glucemia, la medida de la cintura, el peso corporal y la masa adiposa, hacen que sea una alternativa especialmente prometedora. No obstante, para establecer con más precisión su papel en el tratamiento normal de esta dificultad, se requieren estudios confirmatorios que incluyan a un mayor número de individuos, un seguimiento más prolongado y la valoración de resultados cardiometabólicos sólidos, ya que las pruebas todavía son recientes. Un análisis secundario adicional igualmente apoya que una mejora en la calidad de vida física puede ir de la mano con estos beneficios, lo cual le otorga un valor clínico al tratamiento que va más allá de los parámetros antropométricos y analíticos. .^{7,9}

9.2.3 Comparación de la evidencia disponible sobre exenatida y semaglutida en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos

La evidencia actual sobre semaglutida y exenatida en personas con síndrome metabólico por antipsicóticos atípicos muestra que, aunque ambos fármacos son agonistas del receptor GLP-1, su eficacia en estos pacientes no es la misma.^{4,5,7,8}

En cuanto a la exenatida, los descubrimientos han sido más limitados. El ensayo clínico principal en individuos con esquizofrenia, obesidad y bajo tratamiento antipsicótico no reveló una reducción de peso superior a la del placebo, puesto que se observó que ambos grupos experimentaron una disminución parecida en el peso corporal. A pesar de que se reportaron ciertos efectos positivos en variables cardiovasculares, como la rigidez arterial y la presión arterial sistólica, no se observaron mejoras significativas en la mayoría de los parámetros antropométricos y metabólicos. En suma, esto señala que la exenatida podría tener un efecto positivo parcial, sin embargo, su efectividad clínica en el tratamiento del síndrome metabólico vinculado con antipsicóticos es todavía incierta.^{4,5}

En comparación, la semaglutida ha mostrado resultados más sólidos y consistentes. La semaglutida en comparación con el placebo, ha mostrado una reducción notable del peso corporal, además de mejoras en la circunferencia de la cintura, la masa grasa y los niveles de HbA1c, en estudios recientes realizados con pacientes esquizofrénicos que reciben tratamiento

con olanzapina o clozapina. Estos hallazgos indican que su efecto no se limita solamente a la gestión del peso, sino que además podría contribuir a la mejora de las alteraciones glucémicas iniciales y a la reducción de cierta parte del riesgo cardiometabólico relacionado con el tratamiento de antipsicóticos atípicos. Además, un segundo análisis demostró que el tratamiento con semaglutida está vinculado a una mejora en la calidad de vida física.^{7,9}

La seguridad psiquiátrica es un aspecto importante a considerar en la comparación. Los estudios realizados no mostraron un empeoramiento de los síntomas psicóticos ni con exenatida ni con semaglutida. Sin embargo, para la semaglutida esta ausencia de efecto negativo está vinculada a beneficios metabólicos más marcados, lo que acentúa su importancia clínica. No se observaron cambios en los niveles de clozapina en plasma en los pacientes tratados con ella, lo que sugiere que la semaglutida podría utilizarse como terapia adyuvante sin perjudicar la estabilidad del tratamiento psiquiátrico.^{5,7,9}

Con relación a la tolerancia, los dos medicamentos presentan fundamentalmente efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo, que son característicos de este tipo de tratamiento. No obstante, en términos generales, estos efectos fueron leves o transitorios y no supusieron una limitación importante en los ensayos revisados. Sin embargo, los resultados parecen ser más favorables en términos de eficacia y tolerancia general con semaglutida, a pesar de que la principal restricción de la exenatida fue su falta de eficacia superior al placebo. Por tanto, de acuerdo con la evidencia estudiada, es posible sostener que la semaglutida presenta un perfil más positivo que la exenatida en el tratamiento del síndrome metabólico generado por antipsicóticos atípicos. La exenatida fue una opción inicial en este grupo de medicamentos, a pesar de que sus resultados clínicos fueron escasos. Por otra parte, la semaglutida ha probado ser más eficaz a la hora de reducir el peso y mejorar los índices glicémicos, sin afectar de manera adversa el progreso psiquiátrico. Sin embargo, para confirmar estos beneficios y determinar con mayor precisión su función en la práctica clínica, se necesitan estudios más amplios y con un seguimiento más prolongado.^{4,5,7,9}

9.3 Comparación con otras estrategias

Uno de los retos clínicos más importantes es el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos, que se relaciona con mayor riesgo cardiovascular, obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia. De hecho, la historia de la práctica clínica en relación con la prevención o tratamiento de estas complicaciones se encuentra fundamentada en el ejercicio del cambio de las pautas de vida, el cambio de fármacos o la introducción de fármacos adyuvantes con efectos terapéuticos en este sentido. Sin embargo, las consecuencias detrás de estas vías no han sido y

con frecuencia no han logrado ser satisfactorias para contrarrestar el impacto metabólico de la medicación antipsicótica. En este contexto, dado que los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RAs) tienen una serie de efectos beneficiosos para el peso, la glucosa y los lípidos, han sido propuestos como una alternativa a considerar con gran potencial.

9.3.1 Cambios en estilo de vida y medidas no farmacológicas

Modificar el estilo de vida, que incluye tanto la alimentación como la actividad física, se podría considerar una de las estrategias más efectivas y útiles para prevenir y tratar los trastornos metabólicos causados por los antipsicóticos; sin embargo, numerosas investigaciones han evidenciado que esta perspectiva tiene limitaciones importantes, principalmente en pacientes con esquizofrenia, donde la adherencia a los programas de ejercicio y a los regímenes alimentarios es muy escasa, debido a factores como son la presencia de síntomas negativos, obstáculos sociales, problemas cognitivos.³

De este modo, la disminución de peso es en general escasa e insuficiente para revertir las alteraciones metabólicas causadas por el tratamiento antipsicótico.

En este escenario, los agonistas del receptor GLP-1 podrían ser una estrategia más efectiva para optimizar el peso y ciertos indicadores metabólicos, a pesar de que la evidencia clínica directa sigue siendo escasa.

9.3.2 Modificación de la medicación antipsicótica

Sustitución de antipsicóticos atípicos con mayor peligro metabólico (ejemplo, clozapina, olanzapina), con un perfil más ventajoso (ziprasidona, aripiprazol, etc.): esta estrategia, si bien hay datos que describen que podría ser capaz de corregir niveles de glucosa y de conseguir limitar el aumento del peso, no siempre es factible clínicamente, a causa de variabilidad en la eficacia antipsicótica y el peligro de recaídas; a la vez que se trata de una estrategia no aplicable, ya que aquellos pacientes que no responden a los antipsicóticos no pueden ser cambiados.

Los GLP-1RAs tienen a su favor que se pueden utilizar como un tratamiento complementario, que permite continuar con la terapia antipsicótica que se necesita para controlar la sintomatología psicótica y luchar a la vez contra las consecuencias metabólicas de los antipsicóticos, aunque de forma limitada.

La combinación de un tratamiento basado en los GLP-1RAs, ajustes de estilo de vida y la ayuda de un profesional de la nutrición permitirá maximizar sus efectos. Así, el efecto de la medicación en la saciedad y en el gasto energético hace que la adherencia a una dieta hipocalórica se mantenga, mejorando el resultado metabólico que puede dar el ejercicio físico mediante una reducción en términos de triglicéridos o glucemia.

Es, por tanto, la siguiente consideración a tener en cuenta para tener claro que los GLP-1RAs no reemplazan necesariamente el resto de alternativas, sino que las refuerzan, dándonos una respuesta integradora para contrarrestar el síndrome metabólico que los antipsicóticos acarrearán.

9.4 Limitaciones y perspectivas futuras

Aunque la atención va en aumento y los resultados son prometedores con los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento del síndrome metabólico provocado por antipsicóticos, existen unas cuantas limitaciones que deben tenerse en cuenta cuando se analizan los resultados actuales o cuando se proponen nuevos estudios.

9.4.1 Limitaciones de los estudios actuales

a. Duración del estudio y tamaño de la muestra

La mayoría de los ensayos clínicos presentan muestras pequeñas, como es el caso del estudio TAO, lo que impide que se puedan generalizar los resultados e identificar efectos adversos raros^{5,7,8}. Por otro lado, contrariamente a la larga duración del tratamiento antipsicótico en los pacientes con esquizofrenia, hay que tener en cuenta que la duración de estos estudios es relativamente breve (de 12 a 16 semanas).

De ahí que los beneficios metabólicos que se han descrito aún son materia de investigación a largo plazo que permita confirmarlos.

b. Relevancia de la población estudiada

Los análisis que derivan de ensayos clínicos no permiten la extrapolación a la vida clínica cotidiana, máxime cuando seleccionan pacientes que sufren comorbilidades muy importantes, como una historia de enfermedades cardiovasculares, diabetes avanzada o consumo de sustancias. Variedades como el tipo de antipsicótico utilizado, la edad o el sexo alteran la respuesta a la intervención y limitan hacer homogéneos los protocolos clínicos.^{5,7,8}

c. Escasez de evidencia de comparaciones directas

La cantidad de evidencia que proviene de investigaciones comparativas directas sobre los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con esquizofrenia y obesidad provocada por antipsicóticos todavía es bastante limitada. Esta escasez de información dificulta determinar cuál es la intervención más eficaz a largo plazo en esta población específica.

d. Límites y tendencias metodológicos

La interpretación de los resultados también puede verse coartada si los métodos para la evaluación de factores como la inflamación, la función cerebral o la composición del cuerpo son indirectos, según algunos estudios experimentales y clínicos. De igual forma, los síntomas cognitivos y negativos típicos de la esquizofrenia podrían incluso condicionar una menor

adherencia al tratamiento y sesgar algo la valoración de su eficacia. En contraposición, algunos efectos potenciales, como los beneficios neuroprotectores, se han observado sobre todo en investigaciones preclínicas o a través de métodos de imagen. Por consiguiente, su verificación en seres humanos necesita más estudios.

9.4.2 Consideraciones sobre seguridad y tolerabilidad

A pesar de que los agonistas del receptor GLP-1 tienden a tener una buena tolerancia, existen descripciones de efectos adversos en el aparato gastrointestinal como la presencia de vómitos, enfermedades diarreicas, náuseas ⁵, etc., según la evidencia de los ensayos clínicos. En algunos pacientes, estos efectos adversos pueden condicionar la adherencia al tratamiento.

Hasta la actualidad, no ha habido evidencia de interacciones significativas con los tratamientos antipsicóticos; sin embargo, el acervo de información concreta en esta población sigue siendo escaso.

Por otra parte, en pacientes con diabetes o con obesidad, los GLP1-RAs han mostrado ser seguros para el corazón, pero en los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos la evidencia sigue siendo escasa, sobre todo la referente a los efectos a largo plazo.

9.4.3 Perspectivas futuras

a. Ensayos de larga duración

El estudio de los eventuales efectos metabólicos como la reducción de estas complicaciones y de la morbilidad cardiovascular requiere estudios multicéntricos con una duración de seguimiento superior a uno o dos años.

Esto también facilita el estudio de las interacciones con distintos antipsicóticos y del impacto de efectos adversos poco frecuentes.

b. Comparación directa con otras intervenciones.

Para poder decidir sobre los protocolos óptimos, los próximos estudios deberían incluir las comparativas entre GLP-1RAs y metformina, orlistat o la combinación de los tratamientos no farmacológicos.

La combinación de GLP-1RAs y cambios en el estilo de vida podría maximizar la reducción de peso e incluso mejorar glucemia y lípidos, lo cual se podría evaluar en los estudios.

c. Evaluación de biomarcadores y mecanismos

Para investigar mejor el impacto de los GLP-1RAs sobre la función del cerebro y el metabolismo en pacientes con esquizofrenia se debe investigar biomarcadores inflamatorios, adipocitarios y neuroprotectores.

Esto podrá ayudar a plantear estrategias personalizadas de elección de pacientes con respuesta más favorable al tratamiento.

d. Extensión hacia colectivos poblacionales vulnerables

Si la investigación se expande a pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes ya establecida o síndrome metabólico avanzado, podremos comprobar la seguridad y la eficacia de los GLP-1RAs en las situaciones más importantes desde el punto de vista clínico.

También será de utilidad, para la personalización de la terapia, analizar subgrupos por edad, sexo y clase de antipsicótico.



Figure 3: Comparación entre exenatida y semaglutida como agonistas del receptor GLP-1 en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos

9.5 Manejo metabólico personalizado

Es fundamental el manejo metabólico personalizado en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, ya que permite la detección precoz de alteraciones como aumento de peso, cambios en la glucosa, dislipidemia o incremento del riesgo cardiovascular. Por ello, se requiere un control periódico del peso, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la glucemia y el perfil lipídico.

Junto con las medidas no farmacológicas, tales como la educación nutricional, la actividad física y el apoyo conductual, pueden considerarse estrategias farmacológicas complementarias en pacientes obesos, prediabéticos o con alto riesgo cardiometabólico. En este sentido, los agonistas del péptido parecido al glucagón 1 podrían formar parte de un abordaje personalizado,

siempre que se evalúe el perfil clínico del paciente, el antipsicótico empleado, la tolerabilidad y el balance beneficio-riesgo.

9.6 Importancia del seguimiento multidisciplinar

La atención multidisciplinaria resulta fundamental en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, ya que las alteraciones metabólicas pueden afectar al peso y la glucosa, pero también a la calidad de vida y al pronóstico cardiovascular del paciente. La colaboración entre psiquiatría, atención primaria, endocrinología y profesionales de la nutrición o del ejercicio físico permite un seguimiento más completo y la detección precoz de las complicaciones.

En este sentido, el seguimiento coordinado resulta de especial relevancia cuando se plantea el uso de agonistas del péptido parecido al glucagón 1 (receptor GLP-1), ya que permite valorar la evolución del peso, la glucemia, el perfil lipídico, la tolerabilidad del tratamiento y la estabilidad psiquiátrica. De este modo, se consigue un abordaje más seguro, individualizado e integral del síndrome metabólico inducido por antipsicóticos.

10 Conclusión

Según el análisis de la evidencia científica actual, los agonistas del receptor GLP-1 se perfilan como una estrategia adicional con posibilidades para gestionar las alteraciones metabólicas que están ligadas al tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Los hallazgos analizados revelan que la evidencia no es consistente entre los diferentes agonistas GLP-1. Los resultados son variados en el caso de la exenatida, algunos estudios no mostraron una pérdida de peso mayor que la del placebo, pero el ensayo CODEX mostró ventajas en pacientes tratados con clozapina. Sin embargo, el seguimiento posterior reveló que estos efectos podrían no persistir después de que se interrumpiera el tratamiento.

Por otro lado, la semaglutida muestra resultados más estables, con disminuciones notables de la circunferencia de cintura, el peso corporal, la masa grasa y la HbA1c. Esto ocurre sin que se muestre un deterioro en los síntomas psicóticos ni cambios importantes en el tratamiento con clozapina.

Sin embargo, la evidencia que se tiene sigue siendo escasa. Numerosos estudios tienen muestras pequeñas, períodos de seguimiento breves y discrepancias en la metodología que obstaculizan la comparación directa entre intervenciones. Asimismo, los beneficios observados parecen enfocarse sobre todo en el control de algunos parámetros glucémicos y del peso, mientras que el impacto sobre otros elementos del síndrome metabólico, como la inflamación, el perfil lipídico o los resultados cardiovasculares a largo plazo, aún necesita más corroboración. Por lo

tanto, los agonistas GLP-1 particularmente la semaglutida, tienen el potencial de ser una alternativa complementaria eficaz para los pacientes con un riesgo metabólico elevado que requieren continuar con el tratamiento antipsicótico. No obstante, todavía no pueden ser consideradas como una estrategia definitiva y estándar. Es necesario realizar ensayos clínicos más amplios, de mayor duración y con diseños comparativos para validar su eficacia, seguridad y aplicabilidad en la práctica clínica.

11 Bibliografía

1-Klausen MK, Jensen ME, Møller M, Le Dous N, Jensen AØ, Zeeman VA, Johannsen CF, Lee A, Thomsen GK, Macoveanu J, Fisher PM, Gillum MP, Jørgensen NR, Bergmann ML, Enghusen Poulsen H, Becker U, Holst JJ, Benveniste H, Volkow ND, Vollstädt-Klein S, Miskowiak KW, Ekstrøm CT, Knudsen GM, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight*. 2022 Oct 10;7(19):e159863. doi: 10.1172/jci.insight.159863. ¹

2-Hviid MEB, Christoffersen LAN, Klausen MK, Brodersen T, Pedersen OB, Ostrowski SR, Larsen MH, Kongstad M, Jensen ME, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Effect of the GLP-1 receptor agonist exenatide on pro-inflammatory and metabolic biomarkers in individuals with alcohol use disorder: Post hoc results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2025 Aug;49(8):1659-1666. doi: 10.1111/acer.70110. Epub 2025 Jul 9. ²

3-Siskind D, Russell A, Gamble C, Baker A, Cosgrove P, Burton L, Kisely S. Metabolic measures 12 months after a randomised controlled trial of treatment of clozapine associated obesity and diabetes with exenatide (CODEX). *J Psychiatr Res*. 2020 May;124:9-12. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.015. Epub 2020 Feb 18. ³

4-Siskind DJ, Russell AW, Gamble C, Winckel K, Mayfield K, Hollingworth S, Hickman I, Siskind V, Kisely S. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide in adults with schizophrenia: A randomized controlled trial (CODEX). *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):1050-1055. doi: 10.1111/dom.13167. Epub 2017 Dec 19. ⁴

5-Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, Holst JJ, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):162-171. doi: 10.1111/dom.12795. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1327-1328. doi: 10.1111/dom.13204. ⁵

6-Ishøy PL, Fagerlund B, Broberg BV, Bak N, Knop FK, Glenthøj BY, Ebdrup BH. No cognitive-enhancing effect of GLP-1 receptor agonism in antipsychotic-treated, obese patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jul;136(1):52-62. doi: 10.1111/acps.12711. Epub 2017 Mar 5.⁶

7-Siskind D, Baker A, Arnautovska U, Warren N, Russell A, DeMonte V, Halstead S, Iyer R, Korman N, McKeon G, Medland S, Parker S, Stedman T, Trott M. Efficacy and safety of semaglutide versus placebo for people with schizophrenia on clozapine with obesity (COaST): a phase 2, multi-centre, participant and investigator- blinded, randomised controlled trial in Australia. *Lancet Psychiatry*. 2025 Jul;12(7):493-503. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00129-4.⁷

8-Sass MR, Klausen MK, Schwarz CR, Rasmussen L, Giver MEB, Hviid M, Schilling C, Zamorski A, Jensen A, Gefke M, Storgaard H, Oturai PS, Kjaer A, Hartmann B, Holst JJ, Ekstrøm CT, Vinberg M, Correll CU, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Semaglutide and Early-Stage Metabolic Abnormalities in Individuals With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2026 Feb 1;83(2):128-138. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.3639.⁸

9-Uhrenholt N, Ganeshalingam A, Arnfred S, Gæde P, Pedersen AK, Larsen PV, Frystyk J, Bilenberg N. Improved quality of life with semaglutide in schizophrenia: Secondary analyses from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2026 May;291:20-26. doi: 10.1016/j.schres.2026.02.009. Epub 2026 Feb 16.⁹

10-Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Baandrup L, Fagerlund B, Jørgensen NR, Andersen UB, Rostrup E, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Treatment of antipsychotic-associated obesity with a GLP-1 receptor agonist--protocol for an investigator-initiated prospective, randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention study: the TAO study protocol. *BMJ Open*. 2014 Jan 8;4(1):e004158. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004158.¹⁰

Tablas:

Table 1: Principales efectos fisiológicos del GLP-1 y su relevancia clínica . ⁵	14
Table 2: Principales agonistas del receptor GLP-1 y sus ventajas clínicas.....	17
Table 3: Estudios incluidos en la revisión: características, intervención y resultados principales	22

Figuras:

Figure 1: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión	18
Figure 2: Diagrama de flujo del protocolo TAO sobre el tratamiento con exenatida en pacientes con obesidad inducida por antipsicóticos. ¹⁰	24
Figure 3: Comparación entre exenatida y semaglutida como agonistas del receptor GLP-1 en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos	35

