

REVISIÓN

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS OBESIDADES INFANTILES

UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHILDHOOD OBESITIES

Gabriel Á. Martos-Moreno^{1,2,3}; Jesús Argente^{1,2,3,4}

1. Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid.

2. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.

3. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.

4. IMDEA Research Institute on Food and Health Sciences. UAM + CSIC.

Palabras clave:Obesidad infantil;
Diagnóstico;
Obesidad genética;
Obesidad sindrómica;
Tratamiento
farmacológico.**Keywords:**Childhood obesity;
Diagnosis;
Genetic obesity;
Syndromic obesity;
Pharmacological
treatment.**Resumen**

La elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil determinan que esta última constituya uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro país en los Servicios de Pediatría, tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria, así como de derivación para valoración especializada en las consultas de Endocrinología Pediátrica.

Adicionalmente, el desarrollo cada vez más frecuente, de formas muy graves (incluso extremas) de obesidad antes de alcanzar la edad adulta, en muchos casos de inicio precoz (incluso desde los primeros meses de vida), ha provocado el incremento de los esfuerzos investigadores dirigidos, no solo al diagnóstico de entidades etiológicas específicas subyacentes a la acumulación excesiva de tejido adiposo, sino también al desarrollo de tratamientos farmacológicos aplicables a las distintas etiologías de la enfermedad durante la edad pediátrica. Dichos tratamientos farmacológicos, necesariamente, precisan ir acompañados de la corrección del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyacente en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectados de obesidad (constituyendo, por tanto, aún el elemento fundamental de su terapia en el momento actual).

En este artículo se actualizarán las estrategias diagnósticas disponibles para establecer el diagnóstico diferencial etiológico de las diferentes obesidades infanto-juveniles, ya sean ocasionadas por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Asimismo, se revisará el estado actual de las opciones terapéuticas disponibles en la edad pediátrica para el tratamiento de la obesidad con particular hincapié en los tratamientos farmacológicos disponibles, ya de forma específica ante la presencia de entidades diagnósticas bien definidas, ya de forma no específica, en ausencia de un diagnóstico etiológico confirmatorio.

Abstract

The high prevalence of overweight and obesity in the infant and adolescent population has resulted in the latter being one of the most frequent reasons for consultation in our country in Pediatric Offices, both in primary care and in hospital care, as well as for referral for specialized evaluation in pediatric endocrinology consultations.

In addition, the increasingly frequent development of very severe (even extreme) forms of obesity before reaching adulthood, in many cases with early onset including even from the first months of life, has led to increased research efforts aimed not only to the diagnosis of specific etiological entities underlying the excessive accumulation of adipose tissue, but also to the development of pharmacological treatments applicable to the different etiologies of the disease during the pediatric age. These pharmacological treatments necessarily need to be accompanied by correction of the imbalance between energy intake and expenditure present in almost all children and adolescents suffering from obesity by modifications in diet and exercise.

This article will update the diagnostic strategies available to establish the etiological differential etiological diagnosis of the different childhood and adolescent obesities, whether they are caused by genetic (syndromic or not), endocrinological, or secondary to other underlying conditions. We will also review the current status of the therapeutic options available in the pediatric age group for the treatment of obesity with particular emphasis on the pharmacological treatments available, either specifically in the presence of well-defined diagnostic entities or non-specifically, in the absence of a confirmatory etiological diagnosis.

Autor para la correspondencia

Prof. Dr. Jesús Argente Oliver

Servicios de Pediatría y Endocrinología del H. Infantil Universitario Niño Jesús

Avda. Menéndez Pelayo 65, E-28009 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: jesus.argente@fundacionendo.org

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se puede definir como la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño ya durante el periodo infanto-juvenil y que determina un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas en etapas posteriores de la vida y mortalidad precoz(1).

Esta definición se basa en un rasgo fenotípico (el exceso del tejido adiposo) y en las consecuencias que reporta al paciente dicha excesiva acumulación de grasa corporal; sin embargo, el diagnóstico de obesidad y de la gravedad de la misma se fundamenta (aún a día de hoy) en la estimación indirecta del contenido graso corporal por medio del índice de masa corporal (IMC) y, con menor frecuencia en la práctica clínica, en la medición directa de la cantidad corporal de grasa(2).

Como cualquier parámetro antropométrico en el periodo infanto-juvenil, es preciso el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales, estableciéndose una intensa controversia a este respecto, pese a los intentos de unificación de distintas instituciones internacionales, sin haberse alcanzado un consenso mundial. En nuestro medio, la Guía de práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud para la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantil vigente en el momento de redacción de este artículo sugiere el empleo de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC (referencias poblacionales de Hernández y colaboradores del año 1988) para la definición de sobrepeso y obesidad, respectivamente(3).

Del mismo modo, a diferencia de la edad adulta, tampoco existe consenso actualmente acerca de la definición del concepto de obesidad mórbida en este periodo vital, proponiéndose los límites de +3 SDS de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como potenciales definiciones de la misma o, más recientemente, el empleo del porcentaje respecto al percentil 95 de IMC para edad y sexo con el fin de estratificar la gravedad de la obesidad infanto-juvenil (Clase II: IMC > 120% y Clase III: > 140% del p95)(4). Sin embargo, no siempre un mayor exceso de tejido adiposo (o un mayor IMC) determina una mayor gravedad de la obesidad o afectación del niño por la misma. Por este motivo, se ha postulado basar la estimación de la gravedad de la obesidad en la cantidad e intensidad de repercusiones negativas que la misma determina en el niño y no en la cuantificación del exceso de tejido adiposo. Esta propuesta, adaptada del modelo de Edmonton para valoración de la obesidad en pacientes adultos(5), analiza cuatro apartados (repercusión metabólica, mecánica, mental y sobre las relaciones con el medio) estableciendo cuatro fases de menor (fase 0) a mayor (fase 3) repercusión de la obesidad sobre la salud global del paciente(6).

Es precisamente la existencia de formas graves de obesidad, ya por exceso extremo de tejido adiposo (que necesariamente determina limitaciones al paciente en determinados aspectos funcionales de su vida cotidiana), ya por la presencia de comorbilidades graves, lo que ha determinado un esfuerzo investigador y económico muy importante en los pasados años destinado al desarrollo de medicaciones aplicables en el periodo infanto-juvenil cuyo uso coadyuvante permita mejorar los resultados terapéuticos obtenidos exclusivamente mediante recomendaciones de control de la ingesta y optimización de la actividad física.

De forma paralela y bidireccionalmente complementaria a la investigación de estos agentes farmacológicos, el estudio de entidades nosológicas específicas subyacentes a las formas graves o extremas de obesidad ha dado como resultado el reconocimiento de un conjunto de patologías de etiología heterogéneas que comparten dicho rasgo fenotípico. Por consiguiente, en el momento actual, no podemos considerar la obesidad como un diagnóstico *per se*, sino que ante un niño o adolescente que la presenta es menester establecer un desarrollando diagnóstico diferencial entre las potenciales causas subyacentes, tal y como se hace ante cualquier otra enfermedad, planteando una secuencia diagnóstica estructurada e individualizada ante la evidencia de la existencia de distintos tipos de “obesidades”.

La actualización acerca de la secuencia diagnóstica más adecuada ante cada caso de obesidad infanto-juvenil y sobre los recursos terapéuticos disponibles en el momento actual constituirá el cuerpo de este artículo de revisión.

CUERPO DE LA REVISIÓN

2.1) Diagnóstico etiológico de las obesidades pediátricas:

En el diagnóstico diferencial etiológico de las obesidades infanto-juveniles deben considerarse potenciales entidades genéticas (asociadas o no a estigmas malformativos o sindrómicos) o endocrinológicas subyacentes que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, vamos identificando y diagnosticando con más frecuencia en la misma medida en que progresan nuestros conocimientos fisiopatológicos de estas enfermedades(1,2,7,8). Es menester considerar las intervenciones terapéuticas, ya sean locales en el área hipotálamo-hipofisaria, donde radica el control de la homeostasis energética, ya sean sistémicas mediante el empleo de fármacos que influyan sobre ésta (en ambos casos con instauración rápida de la obesidad y el antecedente de la acción terapéutica), así como enfermedades crónicas determinantes de una incapacidad o limitación relevante de la actividad física y del gasto energético (con instauración progresiva de la obesidad)(4,7,8).

No obstante, aún no es posible establecer un diagnóstico etiológico unívoco en la mayor parte de los pacientes, habiéndose empleado tradicionalmente términos como "común" o "exógena" para definir a esta entidad, cuando realmente debería constituir un diagnóstico de exclusión, tras haber descartado el resto de posibles etiologías de la obesidad. Así las cosas, este grupo mayoritario de pacientes están afectados, por tanto, de una forma idiopática de obesidad en la que, no por no poder identificar su causa subyacente implica que ésta no exista(2). Con frecuencia, en estos casos, que son los más prevalentes, se atribuye el desarrollo de obesidad exclusivamente al desequilibrio entre ingesta y consumo de energía; sin embargo, este desequilibrio habitualmente está presente en la mayoría de pacientes (también en los que tienen una causa subyacente diagnosticable), así como en pacientes con normopeso, mostrando una gran variabilidad interindividual en su influencia sobre la acumulación de tejido adiposo de cada persona. Esta variabilidad interindividual acontece, en gran medida, en las diferencias interindividuales asimismo existentes en la expresión de cientos de genes relacionados

con el control de la homeostasis energética y el peso corporal (9). En consecuencia, la obesidad en este subgrupo de pacientes se puede definir como idiopática o **poligénica**.

En esta estrategia de diagnóstico diferencial etiológico de la obesidad infanto-juvenil, hay algunos elementos de la instauración y evolución de la enfermedad que necesariamente deben ser incluidos en la historia clínica del paciente, así como datos de su exploración clínica que resultan indispensables para la correcta orientación diagnóstica de los mismos.

En revisiones anteriores(1,2) hemos insistido en la enorme importancia que cobra la realización de una historia clínica y exploración físicas exhaustivas y orientadas al motivo de consulta, en este caso la obesidad, detallando los aspectos más relevantes a incluir en las mismas tanto para intentar establecer el diagnóstico etiológico como para plantear la intervención terapéutica más adecuada a cada paciente. En relación con el primer objetivo (diagnóstico etiológico) son muy relevantes las

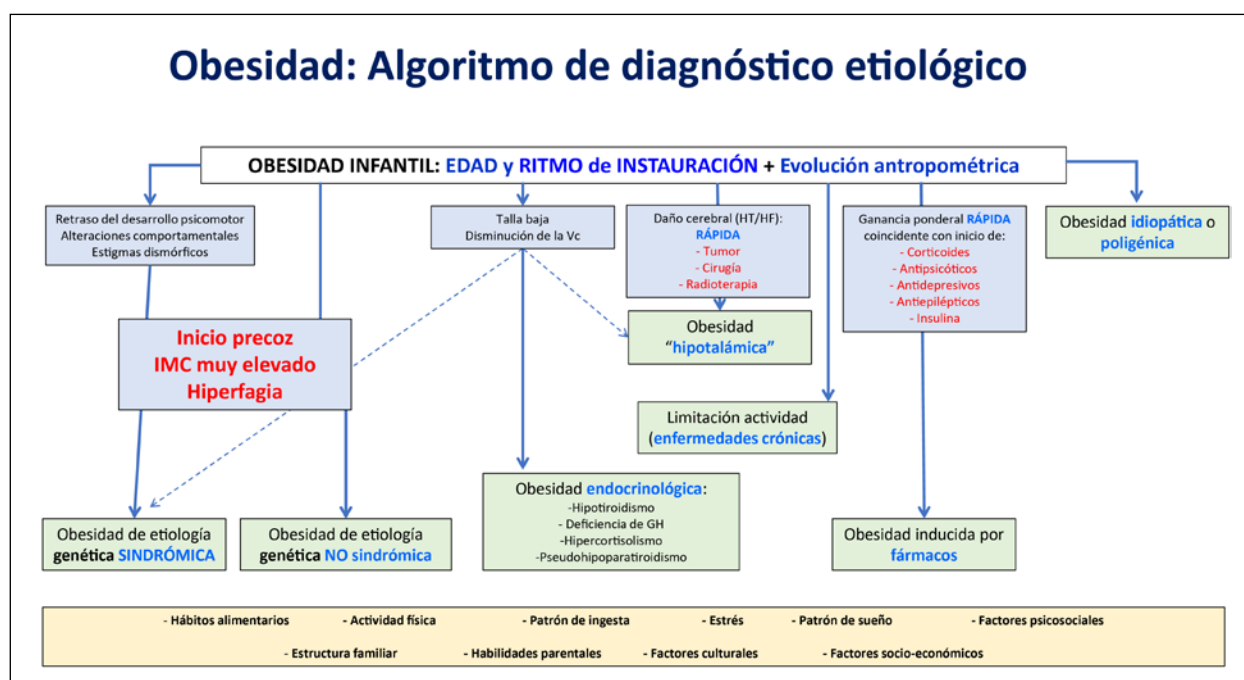


Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico etiológico de la obesidad infantil basado en las características del paciente, en la edad y ritmo de ganancia ponderal y en la evolución del crecimiento longitudinal (adaptado de August GP, et al. [8]). Ante la presencia de obesidad, si coexisten retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones comportamentales o estigmas dismórficos, se debe sospechar una obesidad genética en el contexto de un síndrome polimalformativo. En estos casos, la obesidad suele ser de inicio precoz, con IMC muy elevado y acompañada de hiperfagia. Estas tres últimas características, en ausencia de alteraciones neuropsicológicas ni estigmas malformativos, son frecuentes en la obesidad de etiología genética no sindrómica. La disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja son frecuentes en las causas endocrinológicas de obesidad, (también frecuentes en las entidades sindrómicas y en la patología hipotalámica [líneas discontinuas]). En otras causas de obesidad con un desencadenante habitualmente constatable, patología hipotalámica o iatrogenia sobre esta región anatómica o empleo de agentes farmacológicos, el ritmo de ganancia ponderal suele ser rápido, mientras que en aquellos casos en los que la obesidad es secundaria a una enfermedad crónica con limitación de la actividad física, la instauración de la misma suele ser progresiva. La etiología idiopática o poligénica de la obesidad quedaría como un diagnóstico de exclusión en el que no resulta posible el establecimiento de un diagnóstico etiológico específico. En todos los casos, los factores reflejados en el rectángulo inferior de la figura influyen en el desarrollo de la obesidad, si bien su relevancia es variable, particularmente ante la ausencia de etiologías específicas con marcado componente obesogénico. Abreviaturas: GH: Hormona de crecimiento; HT-HF: Hipotálamo-hipofisaria; Vc: Velocidad de crecimiento.

tres preguntas hipocráticas: *¿cuál es el problema?* (obesidad), *¿desde cuándo le pasa?* (edad de inicio) y *¿a qué lo atribuye?* (posibles desencadenantes).

Particularmente, la precocidad en el inicio de la obesidad (sin que exista consenso en establecer el límite etario superior para considerar una obesidad de inicio precoz [3-5 años]) y la evolución del IMC del niño a partir de los 2 años de vida, si la obesidad se estableció con anterioridad, pueden orientar hacia la existencia de una eventual causa genética, epigenética o genómica subyacente, como también el ritmo rápido y la magnitud de la ganancia ponderal y/o la presencia de hiperfagia constatable.

Si, además de estas características, coexisten un retraso en la adquisición de hitos del desarrollo psicomotor, alteraciones comportamentales o estigmas dismórficos, serán sugerentes de la presencia de un síndrome polimalformativo que incluya la obesidad entre sus características propias o que favorezca su desarrollo por la alteración en el desarrollo intelectual y/o en el control del impulso orexigénico.

Del mismo modo, la evolución del crecimiento longitudinal del paciente va a constituir una información clínica esencial en la orientación diagnóstica del paciente. En efecto, frente a la imagen clínica habitualmente observada ante la obesidad en edad infanto-juvenil caracterizada por un grado variable de hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada asociado a una aceleración en la maduración esquelética (10), las alteraciones endocrinológicas asociadas a obesidad en la infancia suelen asociarse a una afectación del crecimiento longitudinal, con disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja, también frecuentes en las entidades sindrómicas y en las patologías hipotalámicas.

Esta secuencia de diagnóstico diferencial queda representada en forma de algoritmo en la Figura 1(8), desarrollando brevemente a continuación las principales causas genéticas de obesidad infanto-juvenil consideradas en el mismo, si bien para una descripción más extensa de las mismas se remite al lector a revisiones previas(1,2,7,8,11,12).

a) Obesidad genética sindrómica

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos. Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de Down y Turner y, en menor medida, Prader-Willi, Bardet-Biedl o Alström, en los que la obesidad está presente. Asimismo, algunos autores postulan la necesidad de incluir en este grupo algunos diagnósticos como las alteraciones de la vía de señalización del AMP-cíclico (pseudohipoparatiroidismo y entidades relacionadas) en las que, existiendo una causa hormonal subyacente, coexisten múltiples alteraciones físicas y del desarrollo intelectual (fenotipo Albright) y cuya alteración genética causal está bien establecida.

En los pacientes afectados de estos síndromes, sus limitaciones intelectuales y físicas, los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben, su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria subyacen de forma común al desarrollo de la obesidad.

Sin embargo, algunos pacientes, como los afectados de los síndromes de Prader-Willi, Almström o síndrome de Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica hipotalámica(13). Esto es particularmente relevante en el caso del síndrome de Bardet-Biedl pues, como detallaremos posteriormente, ha permitido el estudio, desarrollo y actual indicación de un tratamiento farmacológico específico para la obesidad en estos pacientes.

Asimismo, los casos de obesidad en el contexto de variantes en genes relevantes en el proceso de desarrollo del hipotálamo (que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central) tales como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* o *SH2B1* suelen acompañarse de alteraciones del desarrollo intelectual y estigmas malformativos, como ocurre en algunas mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome de Prader-Willi (fenotipo "Prader-Willi-like"), si bien en otros pacientes estos rasgos no están presentes(14), del mismo modo que en pacientes con síndromes genéticos molecularmente confirmados pueden no existir rasgos físicos ni comportamentales distintivos(15).

b) Obesidad genética no sindrómica

La obesidad genética de etiología no sindrómica es infrecuente y secundaria fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, a la presencia de mutaciones en los genes implicados en la vía de saciedad leptina-melanocortina, mediante la que las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo reciben la información referente a la energía almacenada en el tejido adiposo por medio de la leptina procedente de los adipocitos y, tras ser fraccionada por proconvertasa 1 (PCSK1) actúa sobre otros núcleos hipotalámicos, principalmente el núcleo paraventricular, por medio de los receptores de melanocortina (MCR, principalmente MC4R, por medio de la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) (1,2,4,7,16).

En el ser humano se han descrito casos de obesidad (generalmente grave, de inicio precoz y acompañadas de hiperfagia) en pacientes con variantes bialélicas con pérdida de función en los genes principales de esta vía leptina-melanocortina (leptina [*LEP*], receptor de leptina [*LEPR*], *POMC*, *PCSK1* y *MC4R*), mientras que la significación de las variantes monoalélicas continúa en estudio (17), si bien en el caso de *MC4R* o *PCSK1* existe evidencia de que también determinan el desarrollo de obesidad, aunque con menor gravedad que en las formas bialélicas(18,19,20).

Además, el listado de genes implicados en esta vía de saciedad cuya alteración se asocia al desarrollo de obesidad en el ser humano está en constante

crecimiento(21), como es el caso del coactivador del receptor de esteroides número 1 (*SRC1*), que modula la actividad de POMC inducida por leptina(22); el gen *SH2B1* (previamente referido por su papel en el desarrollo hipotalámico)(23); *GNAS* (que se ha demostrado, comparte localización en el hipotálamo con los receptores MC4R y parece modular su señalización)(24); múltiples factores de transcripción como *TBX3*(25); o genes implicados en el desarrollo y migración de las proyecciones neuronales como las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*)(26) y el sistema ciliar primario (constituyendo el vínculo entre múltiples “ciliopatías” como los síndromes de Bardet-Biedl, Alström, Meckel o Joubert y la disrupción funcional de la vía leptina-melanocortina)(13). Todo ello en un contexto en el que a las modificaciones epigenéticas sobre la dotación genética heredada por el individuo se les confiere progresivamente mayor relevancia en la influencia sobre el fenotipo de la obesidad(27,28).

Del mismo modo en que se ha mencionado anteriormente en relación con el síndrome de Bardet-Biedl, el progreso en el conocimiento de la señalización de la vía de saciedad leptina-melanocortina y la investigación subsiguiente han permitido el desarrollo de tratamientos específicos aplicables a pacientes con deficiencia de leptina y, posteriormente, POMC, PCSK1 y receptor de leptina.

La orientación del diagnóstico molecular en pacientes con sospecha de obesidad de etiología genética (ya sea sindrómica o no) está condicionada por los diferentes mecanismos patogénicos que determinan la existencia de dichas entidades nosológicas y que incluyen, pero no se limitan a,

la presencia de variantes de pérdida de función en la secuencia de codificación de un gen individual (obesidad de etiología monogénica).

Las variaciones en el número de copias (*CNVs* [copy number variants], duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas demostradas en pacientes con obesidad grave infanto-juvenil, como las deleciones de la región SNRP en la mayor parte (aunque no en todos) los pacientes afectados de síndrome de Prader-Willi o las deleciones en la región 16p11.2 que incluyen al gen *SH2B1* (23), constituyen un buen ejemplo de estas causas genómicas de obesidad.

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos* (mayoritariamente alteraciones del patrón de metilación ocasionadas por defectos de impronta o isodisomía uniparental) subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad (habitualmente grave) como uno de sus rasgos fenotípicos más relevantes, como los síndromes de Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann o el pseudohipoparatiroidismo(29).

Excede las pretensiones de este artículo el análisis exhaustivo de los mecanismos genéticos subyacentes al desarrollo de obesidad, que puede ser consultado en artículos de revisión previos (1,2,12,16,17,29); sin embargo, considerando los mismos, en la Figura 2 se ofrece un algoritmo orientativo de las posibles técnicas de diagnóstico molecular más idóneas ante cada caso(30,11). En relación con el mismo dos aspectos son relevantes. El primero, fundamentalmente técnico, debido al hecho de que la indicación de la secuenciación individual de genes completos (Sanger) progresivamente se va viendo relegada ante

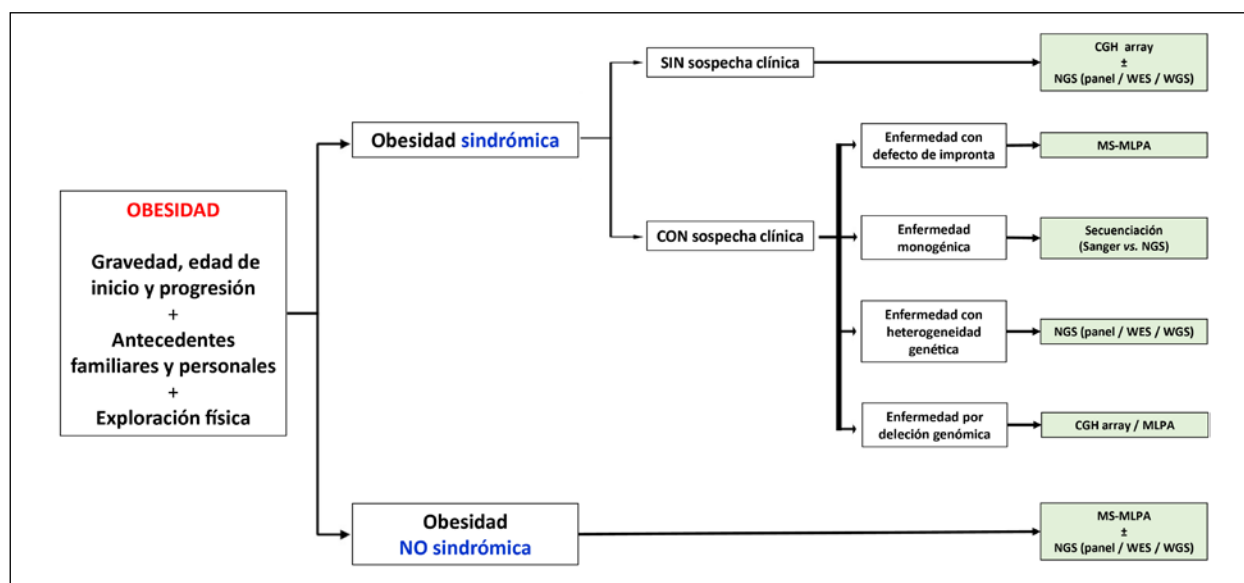


Figura 2: Algoritmo para la orientación de los estudios moleculares ante la sospecha de obesidad de etiología genética (adaptado de Martos-Moreno GÁ, et al. [30]). Abreviaturas: CGH array: Comparative genomic hybridation array (ensayo de hibridación genómica comparativa); MLPA: Multiplex Ligation dependent Probe Amplification [MS-MLPA: Methylation specific-] (amplificación de sondas tras ligación múltiple [específica de metilación]); NGS: Next-generation sequencing (secuenciación de nueva generación o secuenciación “masiva”); WES: Whole exome sequencing (secuenciación del exoma completo); WGS: Whole genome sequencing (secuenciación del genoma completo).

el menor coste económico y en tiempo de estudio ofrecido por las técnicas de secuenciación masiva. El segundo, es inherente al planteamiento de la indicación de realización de estudios moleculares en la obesidad como en cualquier otra enfermedad infantil de posible base genética.

La indicación del estudio molecular debe sustentarse, en la mayor medida posible, en datos sugerentes derivados de la historia clínica y la exploración física del paciente, así como de la edad de instauración de la obesidad, su ritmo de progresión y las características acompañantes que presente. Por lo tanto, no solo no está indicada, sino que no existe base científica alguna para avalar la indicación de estudios moleculares en todos los pacientes afectados de obesidad ya que su rendimiento, en la mayor parte de los casos, será pobre y, antes bien, puede ofrecer hallazgos de difícil interpretación para el profesional y que pueden desorientar a los familiares y al paciente. Por el contrario, en pacientes con alta sospecha de alteración molecular subyacente puede ser necesaria la indicación de pruebas más complejas, que incluyen la realización de estudios de secuenciación del exoma o del genoma en trío (interpretados con los de ambos progenitores) con el fin de identificar la etiología subyacente de la obesidad del paciente.

2.2) Tratamiento de las obesidades pediátricas:

El tratamiento de la obesidad en el niño y adolescente continúa actualmente sustentado en la planificación de un programa de reorganización de los hábitos alimentarios y de actividad física, basados en el abordaje comportamental o conductual, como elemento prioritario para la obtención y preservación de una reducción ponderal significativa(3,4), aun cuando las agencias reguladoras de medicamentos tanto europea (EMA, *European Medicines Agency*) como norteamericana (FDA, *Food & Drug Administration*) han aprobado el empleo de agentes farmacológicos ya en edad pediátrica, si bien los principios activos aprobados por ambas agencias en edad pediátrica no son exactamente superponibles.

Así, la creciente prevalencia de fenotipos extremos de obesidad en edades tempranas de la vida, la limitada adherencia al seguimiento de los pacientes y el exiguo éxito terapéutico del tratamiento conservador(31), han conducido a postular la necesidad de extender la indicación del tratamiento farmacológico e incluso la indicación del tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia tardía), a rangos etarios inferiores(4,32). No obstante lo anterior, se insiste sobre la necesidad de que el empleo de estos tratamientos se vea necesariamente acompañado de una reorganización estructurada de la alimentación y la actividad física del paciente y no se empleen nunca como medida terapéutica única, pues es previsible la ausencia de resultado beneficioso en el corto y medio plazo(4).

Entre los agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento de la obesidad, en general,

podríamos diferenciar dos tipos: tratamientos específicos (basados en diagnósticos confirmados y, por lo tanto, cuya aplicación está restringida a un número limitado de pacientes afectados de obesidad en el contexto de dichas enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la alteración de la señalización de la vía leptina-melanocortina) y tratamientos no específicos (aplicables a pacientes afectados de obesidad sin un diagnóstico etiológico específico).

Entre los tratamientos específicos se contaría la leptina recombinante humana en el caso de la deficiencia de leptina(33) (**metreleptina**, si bien son los síndromes afectados de síndromes lipodistróficos y no la deficiencia de leptina la indicación aceptada por las agencias reguladoras para su empleo) y la **setmelanotida** en el caso de la deficiencia de receptor de leptina, POMC o PCSK1 causadas por mutaciones bialélicas en sus genes codificantes que ocasionen pérdida de función (en estos casos, además de específicos, estos tratamientos se podrían considerar etiológicos, pues restablecen un defecto subyacente), así como en pacientes afectados del síndrome de Bardet-Biedl.

Entre los tratamientos no específicos, se encuentran los fármacos análogos al GLP-1 (glucagon like peptide [péptido similar a glucagón]), fundamentalmente **liraglutida** y **semaglutida**, designados por la revista Science como avance científico más importante del año 2023 y cuya seguridad y eficacia en la reducción del peso en este rango etario ha sido objeto de recientes metaanálisis en los que se postula su potencial efecto beneficioso en reducción de IMC, así como los efectos secundarios principalmente digestivos (ambos con gran variabilidad entre individuos)(34).

En mayo de 2024, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba exclusivamente el empleo de tres fármacos para el tratamiento de la obesidad en pacientes menores de 18 años en nuestro medio; a saber:

1. **Setmelanotida** (fármaco agonista del receptor MC4R): Con indicación aceptada en pacientes mayores de 6 años con mutaciones bialélicas con pérdida de función en los genes *LEPR*, *POMC* y *PCSK1*(35) y en el síndrome de Bardet-Biedl(36) en administración única diaria por vía subcutánea.
2. **Liraglutida** (fármaco análogo al péptido similar al glucagón número 1, GLP1): En pacientes mayores de 12 años en administración única diaria por vía subcutánea(37).
3. **Semaglutida** (fármaco análogo a GLP1), en pacientes mayores de 12 años de edad en administración semanal por vía subcutánea(38).

En cambio, la EMA no confiere hasta la fecha indicación en pacientes menores de 18 años de edad a la combinación de fentermina/topiramato en pacientes pediátricos (aprobada por la FDA en EEUU desde julio 2022 en pacientes mayores de 12 años)(39), ni al empleo de orlistat, también

aprobado para su uso por la FDA con anterioridad tras comprobarse su potencial utilidad en adolescentes(40). Ninguna de las dos agencias (FDA ni EMA) avala el empleo para la reducción ponderal en pacientes menores de 18 años de otros fármacos como la lisdexanfetamina o la metformina (esta última ampliamente empleada fuera de indicación aceptada en nuestro medio)(41).

En conjunto, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane publicada en el presente año 2024 que engloba las intervenciones farmacológicas no específicas mencionadas, así como con otros agentes como sibutramina, exenatida o lorcaserina (ninguna de ellas con indicación aprobada por la EMA en edad pediátrica) refrenda que el empleo de medicaciones de forma adyuvante al tratamiento comportamental de la obesidad determina una mejoría del IMC, si bien el ajuste de dosis y la posibilidad de efectos secundarios varía ampliamente entre individuos(42).

Actualmente, el esfuerzo investigador dirigido a fármacos potencialmente aplicables en el período infanto-juvenil ante la presencia de obesidad continúa en la búsqueda de nuevos agentes que permitan la disminución de la absorción de nutrientes, el incremento del gasto energético tanto periférico como central y generación de estímulos anorexigénicos e inhibición del estímulo orexigénico. Entre estos últimos destaca la generación de fármacos “dobles agonistas” (incluso triples agonistas), de entre los que el más próximo para su empleo en adolescentes es la tirzepatida (agonista dual de GLP-1 y GIP [péptido insulinotroppo dependiente de glucosa] (ya aprobada su indicación en pacientes adultos tras los resultados de los ensayos clínicos(43)), encontrándose en curso en niños y adolescentes en la actualidad.

CONCLUSIONES

El estudio de las obesidades infanto-juveniles ha requerido y, aún requiere, de amplia investigación, para efectuar un diagnóstico de precisión y, de este modo, permitir conocer mejor las bases fisiopatológicas de las obesidades monogénicas, debidas preferentemente, aunque no exclusivamente, a la afectación de la vía hipotalámica MC4R. Además, es preceptivo continuar investigando las bases moleculares de las obesidades poligénicas, consideradas idiopáticas en la actualidad.

El progreso en los tratamientos farmacológicos, ya basados en diagnósticos confirmados, ya aplicados a pacientes sin un diagnóstico etiológico específico, en los últimos años ha sido extraordinario. Si bien queda mucho camino por recorrer en el que con toda seguridad surgirán nuevos medicamentos, no es menos cierto que se ha abierto una amplia línea de investigación que potenciará cambios reseñables en el tratamiento de las obesidades infanto-juveniles tanto monogénicas, sindrómicas o no, como poligénicas.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, Proyectos: PI 09/91060; PI 10/00747; PI 13/01295, PI 16/00485 y PI 22/01820.

REFERENCIAS

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades infantiles y medicina de precisión. An RANM 2021; 138: 221- 230. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev03.
2. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. An Pediatr (Barc) 2011; 75: e1-63. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.03.018.
3. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. (Reevaluación 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ 2014; 186: 1211-9). DOI: 10.1503/cmaj.140547.
4. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics 2023 Feb 1;151(2):e2022060640. DOI: 10.1542/peds.2022-060640.
5. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. Appl Physiol Nutr Metab 2011; 36: 570-6. DOI: 10.1139/h11-058. DOI: 10.1139/h11-058
6. Hadjiyannakis S, Buchholz A, Chanoine JP, et al. The Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics: A proposed clinical staging system for paediatric obesity. Paediatrics & Child Health 2016; 21: 21–26. DOI: 10.1093/pch/21.1.21.
7. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades en la infancia. Pediatr Integral 2020; XXIV: 220 – 230.
8. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. J Clin Endocrinol Metab 2018; 93: 4576–4599, DOI: 10.1210/jc.2007-2458.

9. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Timpson KJ, Kaplan LM, Kathiresan S, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; 177: 587-596. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
10. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, Puberty, and Ethnicity Have a Strong Influence on Growth and Metabolic Comorbidities in Children and Adolescents With Obesity: Report on 1300 Patients (The Madrid Cohort). *Pediatr Obes* 2019; 14: e12565. DOI: 10.1111/ijpo.12565.
11. Rodríguez-López R, Gimeno-Ferrer F, Albuquerque do Santos D, et al. Reviewed and updated Algorithm for Genetic Characterization of Syndromic Obesity Phenotypes. *Curr Genomics* 2022; 23: 147-162. DOI: 10.2174/1389202923666220426093436.
12. Mainieri F, La Bella S, Rinaldi M, et al. Rare genetic forms of obesity in childhood and adolescence, a comprehensive review of their molecular mechanisms and diagnostic approach. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 4781-4793. DOI: 10.1007/s00431-023-05159-x.
13. Brewer KM, Brewer KK, Richardson NC, Berbari NE. Neuronal cilia in energy homeostasis. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1082141. DOI: 10.3389/fcell.2022.1082141.
14. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghous-saini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest* 201; 123: 3037-41. DOI: 10.1172/JCI68035.
15. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 965-967. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307097.
16. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129: 251-262. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.001.
17. Le Collen L, Delemer B, Poitou C, Vaxillaire M, Toussaint B, Dechaume A, et al. Heterozygous pathogenic variants in POMC are not responsible for monogenic obesity: Implication for MC4R agonist use. *Genet Med*. 2023; 25: 100857. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100857.
18. Folon L, Baron M, Toussaint B, Vaillant E, Boissel M, ScherrerV, et al. Contribution of heterozygous PCSK1 variants to obesity and implications for precision medicine: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 182-90. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00392-8.
19. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 2021; 27: 1088-1096. DOI: 10.1038/s41591-021-01349.
20. Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2021; 181: 301-310. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1.
21. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41:139-140. DOI: 10.1038/ng0209-139.
22. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun* 2019; 10: 1718. DOI: 10.1038/s41467-019-08737-6.
23. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70. DOI: 10.1038/nature08727.
24. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med* 2021; 385: 1581-1592. DOI: 10.1056/NEJMoa2103329.
25. Croizier S, Bouret SG. Molecular control of the development of hypothalamic neurons involved in metabolic regulation. *J Chem Neuroanat* 2022; 123: 102117. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2022.102117.
26. van der Klaauw AA, Croizier S, Mendes de Oliveira E, Stadler LKJ, Park S, Kong Y, et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell* 2019; 176: 729-742.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.009.
27. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord* 2023; 24: 775-793. DOI: 10.1007/s11154-023-09804-6.
28. Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008.
29. Machado Lara Carvalho L, de Lima Jorge AA, Romeo Bertola D, Victorino Krepischi AC, Rosenberg C. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep* 2024. DOI: 10.1007/s13679-023-00543-y.
30. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, et al. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8 Suppl (1): 21-32. DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017. Apr.391
31. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, et al. Conservative Treatment for Childhood and Adolescent Obesity: Real World Follow-Up Profiling and Clinical Evolution in 1300 Patients *Nutrients* 2021, 13, 3847; [https://DOI.org/10.3390/nu13113847](https://doi.org/10.3390/nu13113847).
32. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, et al. Outcomes of Bariatric Surgery in Older Versus Younger Adolescents. *Pediatrics* 2021; 147: e2020024182. DOI: 10.1542/peds.2020-024182.
33. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84. DOI: 10.1056/NEJM199909163411204.
34. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Avelar Rodriguez D, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 2021; 236: 137-147. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009.
35. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 960-970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

36. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 :859-868. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7.
37. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
38. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 2245-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.
39. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/Topiramate for the Treatment of Adolescent Obesity. *NEJM Evidence* 2022; 1. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200014>.
40. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83. doi: 10.1001/jama.293.23.2873.
41. Wang DD, Mao YZ, He SM, Chen X. Analysis of Time Course and Dose Effect From Metformin on Body Mass Index in Children and Adolescents. *Front Pharmacol* 2021; 12: 611480. DOI: 10.3389/fphar.2021.611480.
42. Torbahn G, Jones A, Griffiths A, Matu J, Metzendorf MI, Ells LJ, et al. Pharmacological interventions for the management of children and adolescents living with obesity-An update of a Cochrane systematic review with meta-analyses. *Pediatr Obes* 2024; 19: e13113. DOI: 10.1111/ijpo.13113.
43. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

Si desea citar nuestro artículo:

Martos-Moreno GA, Argente J. **Obesidades infantiles: diagnóstico y tratamiento.** *An RANM.* 2024;141(02): 155–163. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev07
