

REVISIÓN

MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS OBESIDADES INFANTILES

PRECISION MEDICINE IN 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;
Genética;
Sindrómica;
Comorbilidades;
Tratamiento de la
obesidad;
Precisión.

Keywords:

Childhood obesity;
Genetic;
Syndromic;
Comorbidities;
Obesity management;
Precision.

Resumen

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica en nuestro medio debido a su elevada prevalencia. Si bien el desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyace a la acumulación excesiva de tejido adiposo en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectos de obesidad, la susceptibilidad de cada paciente al desarrollo de la misma varía notablemente entre sujetos en función de su dotación genética individual. Los avances en el conocimiento de esta última derivan del progresivo esclarecimiento de las bases fisiopatológicas del control del apetito, la saciedad y del gasto energético. A este progreso ha contribuido notablemente el estudio del creciente número de casos de obesidad ocasionados por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Por lo tanto, en la actualidad, es necesario hablar de «obesidades infantiles», ya que la base fisiopatológica subyacente a la acumulación excesiva de tejido adiposo, como manifestación fenotípica común, presenta una gran variabilidad interindividual y los avances en el descubrimiento de pacientes con obesidades monogénicas amplían considerablemente las bases fisiopatológicas modernas de la obesidad. Consecuentemente, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica que conduce inexorablemente a un cambio en el abordaje terapéutico, tanto de la obesidad como de sus comorbilidades asociadas en cada paciente. Los resultados obtenidos con el empleo de un análogo de melanocortina, setmelanotide, en pacientes con deficiencia de *POMC* (proopiomelanocortina), *LEPR* (receptor de leptina) y *PCSK1* (convertasa de pro-proteínas tipo subtilisina-kexina 1) y, más recientemente, los descubrimientos en la estructura y arquitectura del *MC4R* (receptor número 4 de melanocortina), permitirá un análisis preciso de los efectos de las mutaciones de pérdida de función en el gen *MC4R* asociadas a obesidad y una predicción estructural de su respuesta a setmelanotide, dirigiéndonos a una terapia personalizada basada en una medicina de precisión.

Abstract

Obesity is currently one of the most common consultations in pediatrics due to its high prevalence rate in our environment. Even though an impaired balance between caloric intake and energy expenditure underlies the excessive accumulation of adipose tissue in most cases of childhood and adolescent obesity, there is a high interindividual variability in the susceptibility to develop obesity, which is based largely on each person's singular genetic background. Advances in our understanding of the latter arise from the progressive unravelling of the pathophysiological bases of the mechanisms involved in the control of appetite, satiety, and energy expenditure. An important body of evidence in this field has derived from the study of an increasing number of cases of obesity with proven genetic (either syndromic or not), endocrinological or secondary etiology. Consequently, we now need to speak in term of «childhood obesities» when referring to the common phenotypic trait of excessive adipose tissue accumulation as the underlying pathophysiological bases are widely different between subjects; thus, individualized diagnostic and management approaches both, for obesity itself as for its associated comorbidities are required. Furthermore, the advances made in identifying patients with monogenic diseases cosegregating with the phenotype of obesity have considerably increased the modern pathophysiological bases of obesity. Therefore, it is imperative to individualize the diagnostic strategy, thus leading to a relevant change in the therapeutic approach. In fact, the results obtained by using the analog of melanocortin, setmelanotide, in patients with *POMC* (proopiomelanocortin), *LEPR* (leptin receptor) and *PCSK1* (proprotein concertase subtilisin-kexin type 1) deficiency, and more recently studies of the structure and architecture of the *MC4R* (melanocortin receptor number 4), may allow a more precise analysis of the effects of the loss-of-function mutations in *MC4R* associated to obesity, as well as structural prediction of their responsiveness to setmelanotide, leading to a personalized therapy based on precision medicine.

Autor para la correspondencia

Jesús Argente Oliver

Servicio de Endocrinología. Hospital 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 radica en la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño, conduciendo a un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas y mortalidad precoz (1).

La cuantificación del contenido graso corporal puede efectuarse de forma directa y precisa mediante bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X [DEXA] o hidrodensitometría. Sin embargo, dada su limitada disponibilidad y coste económico se ha universalizado la estimación indirecta del contenido graso corporal mediante el índice de masa corporal (IMC) ($IMC = \text{peso [kg]} / (\text{talla [m]})^2$), pese a sus limitaciones (1).

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 pese a los intentos de unificación de distintas instituciones como la OMS o la IOTF (*International Obesity Task Force* (2)), no existiendo un consenso internacional. En nuestro medio, definimos el sobrepeso y la obesidad con 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) (3).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y, teniendo en consideración que el establecimiento de comorbilidades graves asociadas a la obesidad suele ocurrir, con mayor frecuencia, en etapas posteriores de la vida, no es de extrañar que tampoco exista consenso actualmente sobre la definición del concepto de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia, proponiendo algunos autores los límites de +3 SDS (superior al triple de la desviaciones estándar de la media) de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como posibles «puntos de corte» para definirla.

Asimismo, tampoco existe consenso sobre la definición de obesidad de inicio precoz, sugiriéndose edades orientativas (inicio por debajo de los 5 años o de los 2-3 años para los más conservadores) para establecer dicho límite (1).

El término «obesidad» puede ser el resultado de un conjunto de patologías etiológicamente heterogéneas que comparten dicho rasgo fenotípico. Por consiguiente, es menester establecer estrategias diagnóstico-terapéuticas para las potenciales etiologías.

Desde 1995 hemos profundizado en el conocimiento de los mecanismos reguladores del balance energético y, muy especialmente, de las bases genéticas sobre las que se produce la acumulación patológica de tejido adiposo, así como del análisis de la función endocrinológica de éste (4).

Epidemiología de las obesidades en la infancia en nuestro medio

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar debido a la escasez de registros epidemiológicos nacionales seriados, a las diferencias metodológicas entre los estudios disponibles y al elevado número de factores que pueden sesgar los datos obtenidos en distintas muestras poblacionales. El estudio PAIDOS'84 reflejó una prevalencia de obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos y posteriormente el estudio enKid, desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3534 individuos informó de una prevalencia de obesidad infantil del 13,9% (12% en niñas y 15,6% en niños), así como del 12,4% en sobrepeso (5).

El estudio ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad), desarrollado en el periodo 2010-2011 sobre una muestra de 7659 niños y niñas de 6 a 9,9 años estimaba la existencia de un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad (6). Asimismo, son reseñables los datos que muestran la influencia del nivel socioeconómico en la prevalencia de esta enfermedad con un incremento en familias con nivel educativo más bajo (7).

El Instituto Nacional de Estadística en julio 2018 (8), comunicó una prevalencia de obesidad (9,13 y 9,33%), y de sobrepeso (16,30 y 16,42%) en niñas y niños de 2 a 17 años, respectivamente, similar a la existente en los años 2006 y 2012, reflejándose la tendencia a su estabilización en la última década (2).

Clasificación de las obesidades pediátricas orientada a su etiología:

Deben incluirse alteraciones genéticas, genómicas, epigenéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, crece de forma continuada al tiempo que lo hacen nuestros conocimientos fisiopatológicos de la esta enfermedad (1,2). No obstante, aún no es posible establecer un diagnóstico etiológico en la mayor parte de los pacientes, habiéndose acuñado tradicionalmente términos como «común» o «exógena» para definir a esta entidad.

a) Obesidad «exógena», «común», «poligénica», o «idiopática»

Este grupo englobaría a todos aquellos pacientes en los que no podemos establecer una etiología de su exceso de peso. cualquier paciente afecto de obesidad, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de niveles reducidos de actividad física determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional y a limitaciones similares de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en grado semejante. Esto es debido a que estos factores «exógenos» actúan sobre

una base «endógena», que explicaría la gran heredabilidad familiar de la obesidad, que se estima en un 50-75% de los casos, con un creciente número de genes y variantes postulados entre los que destacan algunos polimorfismos en genes como *FTO* (*fat mass and obesity associated*) (1).

Por este motivo, sería más acertado denominar a este tipo más común de obesidad «*obesidad poligénica*», pues es esta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales. Esta evidencia, ya objetivada en estudios comparativos entre gemelos idénticos y no idénticos (9), se ha intentado sistematizar mediante el desarrollo de sistemas de puntuación orientativos de este grado de susceptibilidad al desarrollo de obesidad basados en las diferentes variantes en genes determinados (10). Sobre esta base de predisposición genética individual, las modificaciones epigenéticas, parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad (11).

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños tiene una etiología multifactorial, sobre una base poligénica, que unida a factores ambientales favorecedores de obesidad, determinarán finalmente su desarrollo. Por tanto, podemos afirmar que la etiología de la obesidad en estos pacientes es «*idiopática*».

b) *Obesidad de etiología genómica / epigenética / monogénica:*

Se ha constatado la existencia de variaciones en el número de copias (CNVs, duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz, algunas de ellas con fenotipos superponibles a los de entidades sindrómicas conocidas, y con problemas cognitivos asociados, que pueden plantear el diagnóstico diferencial con las mismas. En estas duplicaciones o deleciones, uno o varios genes pueden verse implicados, constituyendo un buen ejemplo de estas causas *genómicas* de obesidad las deleciones en la región 16p11.2 que incluyen al gen *SH2B1* (*SH2B adaptor protein 1*) (12).

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos* subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos, como los síndromes de Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann o el pseudohipoparatiroidismo (13).

La obesidad de etiología *monogénica* es consecuencia de la presencia de variantes de secuencia patogénicas en un único gen. Excede las pretensiones de este artículo su análisis exhaustivo, que puede ser consultado en artículos de revisión (1,2,14,15). Las formas monogénicas de obesidad se podrían sistematizar en tres grupos:

b1). Mutaciones en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

Las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localiza en el *núcleo arcuato* del

hipotálamo, integrando la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida en aquél y señalizan mediante los productos derivados de la POMC tras su fraccionamiento por acción de la convertasa de pro-hormonas 1 (PCSK1), principalmente mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). La α -MSH actúa sobre otros núcleos hipotalámicos por medio de los receptores de melanocortina (MCR), cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexigénicos (1,2,16). En el ser humano se han descubierto mutaciones patogénicas que cosegregan con el fenotipo de obesidad en los siguientes genes:

Leptina (LEP): El peso se incrementa durante los 3 primeros meses de vida, mostrando retraso o ausencia de desarrollo puberal, como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo que frecuentemente presentan.

Receptor de leptina (LEPR): Los pacientes muestran obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal al nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los seis meses de edad con intensa resistencia a la acción de la insulina. Pueden presentar hipogonadismo hipogonadotropo, así como otras deficiencias hormonales adenohipofisarias.

Proopiomelanocortina (POMC): Su deficiencia ocasiona insuficiencia suprarrenal en el período neonatal, requiriendo tratamiento con corticosteroides.

Las mutaciones en *POMC* se describieron inicialmente asociadas a hipopigmentación del cabello, pero este rasgo no está presente en todos los pacientes. Suelen mostrar un peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida.

Recientemente, se han descrito los primeros casos de pacientes con obesidad grave portadores de variantes en el gen del coactivador del receptor de esteroides número 1 (*SRC1*), que modula la actividad de *POMC* inducida por leptina (17).

Convertasa de proproteínas tipo subtilisina kexina 1 (PCSK1): Su inactivación determina obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, que pueden acompañarse de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo y concentraciones plasmáticas elevadas de *POMC* y proinsulina, así como hipoinsulinemia.

Receptor 4 de melanocortina (MC4R): Las mutaciones en este gen cursan con gran obesidad e hiperfagia. Constituyen la causa más común de obesidad humana de etiología monogénica.

La mayoría de las mutaciones de *MC4R* con pérdida de función son heterocigotas heredadas de forma dominante, si bien se han descrito casos aislados de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo.

b2). Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo:

En los últimos años se han descrito, en relación con el desarrollo de obesidad en el ser humano, anomalías en varios 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: *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* y *SH2B1*. Sin embargo, desconocemos los mecanismos exactos en su asociación a obesidad. Además de *SH2B1* (afectado en las deleciones en 16p11.2), destacan las mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi. Sin embargo,

en otras familias la presencia de mutaciones en *SIM1* no se asocia a estigmas malformativos y alteraciones del desarrollo (18).

b3). Obesidad en Síndromes Polimalformativos:

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos (TABLA 1). Sus características físicas más comunes han sido detalladas en revisiones previas (1,15). Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström y Carpenter, en los que la obesidad está presente.

Tabla 1.- Síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos.

Alström	OMIM: 203800
Bardet-Biedl	23 subtipos OMIM
Beckwith-Wiedemann	OMIM: 130650
Börjesson-Forssman-Lehmann	OMIM: 301900
Biemond II	OMIM: 210350
Carpenter	OMIM: 201000
Clark-Baraitser	OMIM 300602
Cohen	OMIM: 216550
Down	OMIM: 190685
Laurence-Moon	OMIM: 245800
M.E.H.M.O. (Mental disorder, Epilepsy, Hypogonadism, Microcephaly and Obesity)	OMIM: 300148
M.O.M.O. (Mental disorder, Ophthalmopathy, Macrocephaly and Obesity)	OMIM:157980
Nguyen	OMIM: 609643
Prader-Willi	OMIM: 176270
Schaaf-Yang	OMIM: 615547
Schinzler-Bernasconi	OMIM: 269870
Smith-Magenis	OMIM: 182290
Summitt	OMIM: 272350
Urban	OMIM: 264010
Wilson-Turner	OMIM: 309585
WAGRO	OMIM: 612469

Abreviaturas: OMIM: On-line Mendelian Inheritance in Man Database (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).

Debido a las limitaciones intelectuales y físicas de estos pacientes, así como a los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben, el desarrollo de obesidad en estos pacientes está influido por su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria. Sin embargo, algunos pacientes, como los afectos del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Almström o síndrome de Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica hipotalámica.

c) Obesidad secundaria:

La obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las patologías endocrinológicas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de GH o pseudohipo-

paratiroidismo), los procesos patológicos o procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria y los tratamientos farmacológicos con principios psicoactivos o con acción hormonal (1,15).

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo es posible objetivar una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias. Entre ellas, las comorbilidades metabólicas merecen especial atención, debido a su función en el riesgo cardiovascular en la vida adulta. En la **TABLA 2** se enumeran algunas de las comorbilidades más frecuentemente observadas, remitiéndose al lector a nuestras revisiones previas (1,2,15).

Tabla 2.- Comorbilidades más frecuentemente asociadas a la obesidad y síntomas más característicos.

Comorbilidades hormonales	<ul style="list-style-type: none"> • Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal: Incremento en la producción de cortisol, de su aclaramiento urinario y secundariamente de ACTH con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada). • Eje somatotropo: Crecimiento incrementado para su EC (adecuado para la EO). • Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: Disminución de SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en algunos niños). SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a insulina).
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución del gasto cardíaco, arritmias, HTA, arteriosclerosis, patología coronaria.
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma. SAOS.
Comorbilidades gastro-intestinales	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliares. Deficiencia de oligoelementos (hierro),
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, <i>genu valgum</i>). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (<i>tibia vara</i>).
Comorbilidades emocionales	Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva (<i>binge eating</i>).
Otras comorbilidades	<i>Pseudotumor cerebri</i> , colecistitis, pancreatitis, intérrigo (infecciones locales), estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia).

Abreviaturas: ACTH: Hormona corticotropa; DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: Edad cronológica; EO: Edad ósea; HC: Hidratos de carbono; HDL: Lipoproteína de alta densidad; HTA: Hipertensión arterial; IHC: Intolerancia a los hidratos de carbono; LDL: Lipoproteína de baja densidad; RI: Resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; SHBG: Proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: Síndrome de ovario poliquístico; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

La complicación metabólica más precoz y prevalente en la obesidad infantil es la resistencia insulínica (RI), junto con la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de HDL colesterol, siendo extraordinariamente infrecuente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (19). Entre las condiciones consideradas como «estados prediabéticos» por la Asociación Americana de Diabetes (20), la presencia aislada de una alteración de glucemia en ayunas (AGA, 100-110 mg/dl) o de una HbA1c entre 5,7 y 6,4% no suelen mostrar asociación significativa con otras comorbilidades metabólicas, mientras que sí lo hace la existencia de intolerancia a hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dl a los 120' en el test de tolerancia oral a la glucosa) (19).

Para establecer el diagnóstico de Síndrome Metabólico la IDF propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura) junto con las alteraciones glucémicas (AGA o DM2) y lipídicas (triglicéridos y HDL-colesterol) e hipertensión arterial, exclusivamente a partir de los 10 años de edad (21). No obstante, estos criterios deberían ser revisados para su adaptación a la edad pediátrica (19). De forma especular, la definición del estado de obesidad «metabólicamente sana» en el periodo infante-juvenil es controvertida y constituye un concepto dinámico relacionado con la evolución ponderal (22).

Las características metabólicas y de composición corporal divergen entre distintos grupos étnicos (por ejemplo, etnia hispana vs. caucásica) (23).

Evaluación y diagnóstico

Además de la estimación indirecta (IMC) o cuantificación (métodos directos) del contenido graso corporal, es importante evaluar su distribución. Para ello, la medición de los perímetros de cintura y cadera es el método más accesible en la práctica clínica, mientras que la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética son más precisos para los casos que así lo requieran.

Debemos identificar los antecedentes clínicos o rasgos físicos sugerentes de una causa subyacente a la obesidad; si bien, la mayoría de los pacientes con causas genéticas de obesidad no muestran un fenotipo específico.

La anamnesis incidirá en la orientación etiológica de la obesidad, haciendo especial hincapié en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar, con especial atención a la presencia de hiperfagia y la sensación de saciedad en el niño (1,15,20).

La exploración pediátrica general es esencial, específicamente dirigida a la detección de cualquier signo que oriente hacia la causa de la obesidad o a la existencia de comorbilidades asociadas (1,20,24). En ella hay que considerar especialmente:

- Aspecto y actitud general: distribución y zonas de deposición del tejido adiposo [obesidad abdominal y giba de búfalo en hipercortisolismo/acumulación en muslos y caderas en

varones con hipoandrogenismo], tono muscular estático y coordinación dinámica, signos de retraso psicomotor o intelectual.

- Estigmas malformativos displásicos: en las obesidades asociadas a displasias esqueléticas (acortamiento de cuarto y quinto metacarpianos [pseudohipoparatiroidismo]; *cubitus valgus* e hipocrecimiento disarmónico con acortamiento de miembros [Síndrome de Turner]).
- Piel y mucosas: ictericia, piel seca (hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante melanocítica [MSH] en la enfermedad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de proopiomelanocortina [POMC]), acantosis nigricans (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles, asociada a resistencia a RI). Presencia de estrías y coloración de las mismas (rojo-vinosas en hipercortisolismo). Acné y/o hirsutismo (síndrome de ovario poliquístico).
- Rasgos dismórficos en cráneo y cara: Craneosinostosis. Morfología ocular y/o anomalías en la visión (retinopatía, aniridia o miopía magna asociadas a síndromes polimalformativos) o en el campo visual (procesos expansivos hipofisarios). Líneas de implantación de cabello, y de los pabellones auriculares (y morfología de éstos); características e implantación de dientes, paladar ojival o hendido [síndromes polimalformativos]. Hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara «de muñeca» (deficiencia de GH). Plétora facial o cara de «luna llena» (hipercortisolismo).
- Cuello: Inspección y palpación de la glándula tiroidea (bocio posible en hipotiroidismo).
- Tórax: Defectos morfológicos (*pectus excavatum* o *carinatum*); auscultación cardíaca y pulmonar (cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).
- Abdomen: Defectos de la pared abdominal (hernias); presencia de hepatomegalia (esteatohepatitis no alcohólica).
- Genitales externos y valoración del estadio puberal: (adelanto o retraso puberal). Presencia y caracterización de ginecomastia en varones. Presencia de adipomastia sin telarquía en niñas. Existencia de adrenarquía prematura. Alteraciones morfológicas en genitales externos (hipogonadismo, escroto hendido, criptorquidia).
- Sistema músculo-esquelético: Alteraciones ortopédicas compensatorias (*genu valgum*, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor a la movilización de la cadera (epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), tibia vara, aplanamiento del arco plantar.

Exámenes complementarios:

Es mandatorio registrar la tensión arterial (TA) en el niño obeso. Las determinaciones de TA deben ser percentiladas en referencia al sexo, edad y talla y realizarse con la metodología y condiciones adecuadas debido a la posibilidad de su sobreestimación (20,24).

La Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana del Corazón, recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas (AST y ALT), glucemia basal y perfil lipídico (20,24). Se ha podido comprobar cómo la aparición de RI, asociada a alteraciones más intensas del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, es un proceso progresivo, pudiendo existir una hiperinsulinemia franca y otras comorbilidades metabólicas, en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas (19). En consecuencia, es aconsejable la determinación de insulinemia basal en los niños y adolescentes obesos, permitiendo el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [μ U/ml] / 22,5), si bien, no todas las guías diagnóstico-terapéuticas avalan esta recomendación (24).

El resto de exploraciones complementarias a realizar estarán determinadas por los datos de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física. Así, se debe considerar la necesidad de realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) cuando el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia o insulinemia basales, dislipidemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI tales como acantosis nigricans o síntomas del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Debe analizarse la «edad ósea» (EO) para evaluar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla, edad cronológica (EC), especialmente en el periodo prepuberal. En la obesidad infantil es habitual una EO acelerada respecto a la EC (19). En contraposición, la presencia de talla alta junto con la referida aceleración de la maduración esquelética, pueden ayudar a evaluar correctamente el patrón de crecimiento de los niños y adolescentes afectos de obesidad, en los que la aceleración de crecimiento durante la pubertad («estirón puberal») se correlaciona negativamente con la gravedad de su obesidad y con el grado de aceleración de su maduración esquelética (22,25).

Debe descartarse la existencia de hipotiroidismo o de hipercortisolismo, ante la presencia de síntomas y signos sugerentes. Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a GH, se debe incluir la determinación de los niveles de IGF-I e IGFBP-3. La determinación de los niveles séricos de adipocinas no tiene una utilidad diagnóstica específica en el momento actual, excepción hecha de los escasos casos de deficiencia de leptina.

La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de esteatohepatitis no alcohólica o síndrome de ovario poliquístico.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinarán la necesidad de realizar una evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada o los exámenes complementarios.

Los estudios genéticos deberán efectuarse especialmente en los casos de obesidad grave de inicio (hasta en un 13% en nuestro medio) (26). Si hay sospecha de alguna entidad específica, la elección de la prueba genética debería ir dirigida a la etiología de la misma: MLPA de metilación, secuenciación génica en los casos de sospecha de etiología monogénica bien por método de Sanger, bien mediante NGS (*next generation sequencing*; panel de genes o secuenciación del exoma completo) en una patología con alta heterogeneidad genética. Ante entidades polimalformativas / sindrómicas o cuando no existe una sospecha clínica clara puede solicitarse un exoma.

En el caso de la obesidad no sindrómica, cuando se presenta de forma precoz y es muy grave, también el empleo de la NGS (secuenciación del exoma completo +/- MS-MLPA) puede ser la alternativa diagnóstica más coste-eficaz (27).

Tratamiento

Debe efectuarse en el momento del diagnóstico.

En junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el empleo de liraglutida 3 mg en pacientes menores de 18 pero mayores de 12 años, así como posteriormente en el mismo año el empleo de setmelanotide en pacientes con obesidad debida a deficiencia de *POMC*, *PCSK1* o *R-LEP* mayores de 6 años (28, 29).

Por otra parte, ante la creciente prevalencia de fenotipos extremos de obesidad en edades tempranas de la vida, se ha postulado la necesidad de extender la indicación de tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia), a rangos etarios inferiores (30).

No obstante, el tratamiento actual de las obesidades infantiles en nuestro medio de ajusta al denominado «tratamiento conservador» y se basa en tres elementos: reorganización de los hábitos alimentarios, actividad física y tratamiento conductual (3).

Existen múltiples guías de práctica clínica disponibles, incluyendo la del Ministerio de Sanidad español (3, 24). En todas ellas, se recomienda la acción combinada sobre los tres elementos mencionados al unísono, como modo de conseguir una intervención eficaz.

El tratamiento conductual persigue ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados. En este abordaje cabe distinguir tres componentes: técnicas de modificación de conducta, terapia dirigida al estrés (identificación y modificación de los pensamientos negativos automáticos) y análisis de la recompensa y el refuerzo (1).

Se propone el empleo de una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada, junto con un incremento del gasto energético derivado de la limitación del sedentarismo y la inactividad, favoreciendo el dinamismo en la actividad cotidiana y un ejercicio físico adaptado a las capacidades del niño, con un incremento progresivo de su intensidad (3,24).

Este tratamiento, si bien se ha demostrado efectivo en un número sustancial de pacientes, se ve limitado por múltiples factores, entre los que destaca el alto índice de abandono de la terapia, así como los condicionantes étnicos, socioeconómicos y culturales (22). Todos estos factores deben ser considerados en el momento de diseñar una estrategia terapéutica individualizada ante cada paciente, en el intento de alcanzar la medicina de precisión en esta patología y rango etario.

CONCLUSIONES

La obesidad infantil constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en Pediatría. La aproximación clínica es compleja debido a la existencia de obesidades, sindrómicas o no, de etiología filiada o idiopática. La estrategia diagnóstica debe ser amplia y rigurosa. Hasta junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no admitía ningún medicamento para el tratamiento de la obesidad infantil.

El descubrimiento de los dos neuropéptidos que regulan el apetito y la saciedad (leptina y ghrelina) entre 1995 y 1999, supuso una revolución en nuestros conocimientos, desarrollándose las bases fisiopatológicas modernas sobre las obesidades, al tiempo que generó el inicio del análisis de los genes involucrados preferentemente en la vía melanocortínica, demostrándose mutaciones de pérdida de función en los genes involucrados en la vía MC4R que cosegregan con el fenotipo de obesidad.

El genotipado amplio de diferentes poblaciones con obesidad (tanto de inicio precoz, como ulterior) ha descubierto diferentes alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en estrecha relación con la obesidad como la deficiencia congénita de leptina, la resistencia a la leptina, la leptina biológicamente inactiva, las deficiencias de POMC, LEPR y PCSK1 y, más recientemente, de MC4R, SH2B1, SCR1, además de otros genes en determinadas obesidades sindrómicas (Bardet Biedl, Prader-Willi, Alsmtröm y Beckwith-Wiedemann, entre otras) que presentan obesidad, hiperfagia y alteraciones del neurodesarrollo.

Los recientes descubrimientos sobre la estructura de las zonas activas del receptor 4 de melanocortina, tanto para agonistas – setmelanotide – como antagonistas – SHU9119-(31), así como el mecanismo de señalización del MC4R (32), han proporcionado una mejor comprensión de las bases moleculares de la activación e inhibición del MC4R.

El desarrollo de ensayos clínicos internacionales destinados a conocer la eficacia y seguridad en el tratamiento de las obesidades monogénicas mediante el empleo del agonista de melanocortina, setmelanotide, ha generado resultados preliminares en la deficiencia de POMC, LEPR y PCSK1(29).

La mayor dificultad para generar medicamentos contra la obesidad radica en que las vías cerebrales que regulan el peso se solapan con aquellas que modulan la ansiedad y la conducta. Los circuitos neuronales hipotalámicos reciben estímulos que proyectan a múltiples áreas del cerebro, permitiendo responder a señales biológicas y ambientales para modular la sensación de hambre. Ha sido y aún es, altamente complejo diseñar medicamentos que actúen como dianas selectivas de la regulación del apetito sin afectar a otros sistemas fisiológicos, motivo por el cual se han desestimado diferentes medicamentos antiobesitarios debido a la preocupación sobre su seguridad y empleo a largo plazo. Los recientes progresos indican que existe un considerable interés en saber si las personas con mutaciones patogénicas en MC4R responderán a setmelanotide (32). Dada la prevalencia de deficiencia en MC4R, como se ha descrito recientemente en una cohorte británica (33), es posible que el número de personas con obesidad extrema sea considerable. Debemos esperar a que los ensayos clínicos nos den una respuesta rigurosa.

El concepto de medicina de precisión, enfocado a las características moleculares y clínicas de cada individuo, se está incrementando sustancialmente en la práctica clínica. Su futuro está unido al empleo universal de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, como los avances en las obesidades monogénicas están demostrando (34), así como al amplio desarrollo de las diferentes «ciencias-ómicas». La Pediatría y la Endocrinología infantil deberán investigar sólidamente cualquier paciente con obesidad extrema y, muy especialmente, si dicha obesidad comienza precozmente.

De todo lo anterior podemos presumir que el futuro en la estrategia diagnóstico-terapéutica de las obesidades infantiles es muy esperanzador, pudiendo asistir, presumiblemente, a un mejor diagnóstico y a una terapia personalizada basada en la medicina de precisión en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesity: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: e1-63. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.03.018.
2. Klish WJ, Skelton JA. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Up to date (revisión bibliográfica hasta febrero 2021). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents>.
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. (Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ* 2014; 186: 1211-9). DOI: 10.1503/cmaj.140547.
4. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitam Horm*. 2013; 91:107-42. DOI: 10.1016/B978-0-12-407766-9.00006-7.
 5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32. DOI: 10.1016/s0025-7753(03)74077-9.
 6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil «Aladino». [Consultado 07 diciembre 2019]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estudio_ALADINO_2011.pdf
 7. Miqueleiz E, Lostao L, Ortega P, Santos JM, Astasio P, Regidor E. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(2):209-14. DOI: 10.1038/ejcn.2013.255.
 8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017 [Consultado 06 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf.
 9. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1994; 322: b1477-82. DOI: 10.1056/NEJM199005243222101.
 10. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; 177: 587-596.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
 11. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 53-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
 12. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70. DOI: 10.1038/nature08727.
 13. 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.
 14. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41:139-140. DOI: 10.1038/ng0209-139.
 15. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades em la infância. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 220 - 230.
 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. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, 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.
 18. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, 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.
 19. 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.
 20. Klish, WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2021). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link.
 21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
 22. 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>.
 23. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, et al. Ethnicity Strongly Influences Body Fat Distribution Determining Serum Adipokine Profile and Metabolic Derangement in Childhood Obesity. *Front Pediatr* 2020; 8: 551103. DOI: 10.3389/fped.2020.551103. eCollection 2020.
 24. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1-49. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
 25. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, et al. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatr Res* 2021; 90: 184-190. DOI: 10.1038/s41390-020-01234-3.
 26. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: Results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. *PLoS One* 2020; 15: e0232990. DOI: 10.1371/journal.pone.0232990. eCollection 2020.
 27. 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
 28. 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.

29. Clément K, van den Akker E, Argente J, 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.
30. 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.
31. Heyder NA, Kleinau G, Speck D, et al. Structures of active melanocortin-4 receptor-Gs – protein complexes with NDP-a-MSH and setmelanotide. *Cell Res* 2021. DOI: 10.1038/s41422-021-00569-8.
32. Israeli H, Degtjarik O, Fierro F, et al. Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. *Science* 2021; 372:808-814.
33. 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(6):1088-1096. DOI: 10.1038/s41591-021-01349.
34. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, et al. Milestones of Precision Medicine: An Innovative, Multidisciplinary Overview. *Mol Diag Ther* 2021; 25(5):563-576. DOI:10.1007/s40291-021-00544-4.

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.

Si desea citar nuestro artículo:

Martos-Moreno GA, Argente J. Medicina de precisión en las obesidades infantiles. *An RANM*. 2021;138(03): 221–230. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev03
