Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.982

Tratamiento farmacológico en obesidad de etiología genética en niños y adolescentes

Pharmacological treatment in pediatric genetic obesity

Gabriel Ángel Martos Moreno[1], Jesús Argente[1,2]

[1] *Servicios de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y Universidad Autónoma de Madrid; CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid*
[2] *Instituto IMDEA. Madrid*

Obesidad genética

La existencia de formas graves de obesidad en la etapa infantojuvenil, ya como consecuencia del exceso extremo de tejido adiposo (que necesariamente determina limitaciones al paciente en determinados aspectos funcionales de su vida cotidiana), ya por la presencia de enfermedades relacionadas, ya por la presencia de hiperfagia limitante en múltiples aspectos de la vida del paciente, ha determinado un esfuerzo investigador relevante en este área en los últimos años. Esto ha dado como resultado el reconocimiento de un conjunto de patologías de etiología heterogénea 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 diagnóstico diferencial entre las causas potenciales subyacentes, siguiendo una secuencia diagnóstica estructurada e individualizada ante la evidencia de la existencia de distintos tipos de 'obesidades'.

Entre ellas destacan entidades con base genética identificable (asociadas o no a estigmas sindrómicos), que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, diagnosticamos con más frecuencia conforme progresan nuestros conocimientos[(1)].

Son muchos los síndromes que cursan con obesidad grave, y presentan una mayor prevalencia los de Down y Turner, y, en menor medida, los de Prader-Willi, Bardet-Biedl y Alström o las alteraciones de la vía de señalización del monofosfato de adenosina cíclico (pseudohipoparatiroidismo y entidades relacionadas). Adicionalmente, los casos de obesidad en el contexto de variantes en genes que intervienen en el proceso de desarrollo del hipotálamo (que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central), como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* o *SH2B1*, suelen acompañarse de alteraciones del desarrollo intelectivo y estigmas malformativos, como ocurre en algunas mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi (fenotipo *Prader-Willi like*).

En los pacientes afectos de estos síndromes, 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 o exacerbación de su obesidad. Algunos de ellos, como los afectos de los síndromes de Prader-Willi, Alström, Schaaf-Yang y, particularmente, Bardet-Biedl, acompañan además alteraciones de la señalización de la vía leptina-melanocortina hipotalámica (principal eje de señalización de saciedad, en cuya disrupción radican la mayor parte de las causas conocidas de obesidad genética no sindrómica)[(2)]. Esto ha permitido el estudio, el desarrollo y la actual indicación de un tratamiento farmacológico específico para la obesidad en estos últimos.

La obesidad genética de etiología no sindrómica es infrecuente y secundaria, fundamentalmente, a 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 la proconvertasa 1 (PCSK1), actúa sobre otros núcleos hipotalámicos (principalmente el núcleo paraventricular) por medio de los receptores de melanocortina (MCR, principalmente MC4R, mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α-MSH)[1,3].

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[4], como es el caso del coactivador del receptor de esteroides número 1 (SRC1, gen *NCOA1*), que modula la actividad de la POMC inducida por leptina[5]; *SH2B1* (implicado en el desarrollo hipotalámico)[6]; *GNAS* (que se ha demostrado que comparte localización en el hipotálamo con los receptores MC4R y parece modular su señalización)[7]; múltiples factores de transcripción, como TBX3[8]; o genes implicados en el desarrollo y la migración de las proyecciones neuronales, como las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*)[9], 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)[2].

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 la leptina.

Tratamientos farmacológicos en obesidad genética

Entre los agentes farmacológicos disponibles pueden diferenciarse dos tipos: específicos (basados en diagnósticos confirmados y, por lo tanto, cuya aplicación está restringida a un número limitado de pacientes afectos de obesidad en el contexto de dichas enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la alteración de la señalización de la vía leptina-melanocortina y alguna entidad sindrómica); y no específicos (aplicables a cualquier paciente con obesidad sin necesidad de un diagnóstico etiológico).

Tratamiento farmacológico específico en obesidad genética

Entre estos tratamientos específicos se cuentan:

- Leptina recombinante humana (metreleptina), empleada en casos de deficiencia congénita de leptina[10], si bien son los síndromes afectos de síndromes lipodistróficos y no la deficiencia de leptina la indicación aceptada por las agencias reguladoras para su empleo, incluyendo la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).

- Setmelanotida (fármaco agonista del receptor MC4R), indicada en la deficiencia de receptor de leptina, POMC o PCSK1 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 afectos del síndrome de Bardet-Biedl[11].

Los estudios en deficiencia de receptor de leptina, POMC y PCSK1, demostraron que la administración diaria de setmelanotida por vía subcutánea determinaba una reducción ponderal significativa (superior en los casos de deficiencia de POMC) y una disminución de la sensación de hambre (más evidente en los pacientes con deficiencia de receptor de leptina[12]. Ambos hallazgos se reprodujeron en los ensayos de tratamiento de pacientes afectos de síndrome de Bardet-Biedl, si bien la respuesta terapéutica en este grupo mostró mayor heterogeneidad[11].

La indicación inicial aceptada por la EMA contemplaba su empleo en pacientes con una edad superior a 6 años, si bien la demostración de su eficacia y seguridad en pacientes entre 2 y 5 años[13] ha determinado la extensión de su indicación, y se puede prescribir a partir de los 2 años de edad. Asimismo, sobre la base del conocimiento de los mecanismos hipotalámicos del control del peso corporal y su relación con el desarrollo de obesidad[14], se ha propuesto la potencial eficacia de este fármaco en pacientes con obesidad hipotalámica adquirida y se han desarrollado ensayos clínicos empleándola en pacientes afectos de obesidad e hiperfagia secundarias a patología o intervenciones en el área hipotalámica con resultados alentadores[15,16], si bien en el momento de redacción de este manuscrito (enero de 2025) esta no constituye una indicación terapéutica de la setmelanotida aceptada por la EMA.

Igualmente, se están desarrollado ensayos clínicos terapéuticos con setmelanotida en niños y adolescentes afectos de obesidad y portadores de variantes de secuencia en otros genes implicados en la vía leptina-melanocortina, como *NCOA1*, *SH2B1*, *TBX3* o las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*). Los resultados de dichos ensayos no se han publicado hasta la fecha, aunque su comunicación parcial en reuniones científicas sugiere la potencial eficacia de este fármaco en algunos de estos pacientes.

Otros tratamientos farmacológicos en obesidad genética

El empleo de los fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón número 1 (GLP1), únicos aprobados por la EMA para el tratamiento de la obe-

sidad en pacientes mayores de 12 años (liraglutida y semaglutida), también se han evaluado en pacientes afectos de obesidad de etiología genética tanto sindrómica (particularmente en el síndrome de Prader-Willi, debido a la intensa hiperfagia que habitualmente conlleva) como no sindrómica (principalmente en pacientes con mutaciones en la vía leptina-melanocortina).

Los resultados del tratamiento con liraglutida en adolescentes con síndrome de Prader-Willi sugieren un efecto potencialmente beneficioso en reducción ponderal y control glucémico, si bien se destaca la falta de ensayos clínicos adecuadamente diseñados para su evaluación[17,18]. La información disponible referente al tratamiento con semaglutida o con topiramato (solo o en combinación con fentermina) en el síndrome de Prader-Willi es aún más escasa, limitada a series de pocos pacientes y fundamentalmente en edad adulta, y muestra resultados terapéuticos heterogéneos[19,20]. De forma similar, el empleo de fármacos análogos de GLP1 en pacientes con variantes genéticas en la vía leptina-melanocortina (particularmente en *MC4R*, no tributarios de tratamiento con setmelanotida) ha mostrado resultados limitados, con aparente beneficio inicial, pero heterogeneidad en la respuesta a largo plazo[21,22], análogamente a lo observado en otras intervenciones terapéuticas, como la cirugía bariátrica, en este subgrupo de pacientes[23,24].

Actualmente se encuentran en fase de ensayo y desarrollo múltiples tratamientos en pacientes afectos de obesidad con etiología genética identificada, mayoritariamente basados en las señales aferentes de saciedad del aparato digestivo debido a la hiperfagia que frecuentemente presentan (como las moléculas orales análogas de tastanos en el síndrome de Prader-Willi), así como optimización de las vías de administración y posología de los principios disponibles.

En resumen, el progreso en los tratamientos farmacológicos en los pacientes afectos de obesidad genética, sindrómica o no, aunque aún limitado, permite la disponibilidad actual de agentes terapéuticos aplicables y sugiere la perspectiva del desarrollo de nuevos medicamentos que, previsiblemente, transformarán en un período breve de tiempo la asistencia y el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las obesidades infantiles. An RANM 2024; 141: 155-63.

2. Brewer KM, Brewer KK, Richardson NC, Berbari NF. Neuronal cilia in energy homeostasis. Front Cell Dev Biol 2022; 10: 1082141.

3. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. Cell 2007; 129: 251-62.

4. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. Nat Genet 2009; 41: 139-40.

5. 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.

6. 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.

7. 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: 1581-92.

8. Croizier S, Bouret SG. Molecular control of the development of hypothalamic neurons involved in metabolic regulation. J Chem Neuroanat 2022; 123: 102117.

9. 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: 729-42.e18.

10. 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.

11. 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: 859-68.

12. 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: 960-70.

13. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 202; 13: 29-37.

14. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, et al. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol 2025 ; 13: 57-68

15. Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, et al. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12: 380-9.

16. Roth CL. Setmelanotide for the treatment of severe early-childhood genetic obesity. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 3-4.

17. Ng NBH, Low YW, Rajgor DD, Low JM, Lim YY, Loke KY, et al. The effects of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists on weight and glycaemic control in Prader-Willi syndrome: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2022; 96: 144-54.

18. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2022; 108: 4-12.

19. Giménez-Palop O, Romero A, Casamitjana L, Pareja R, Rigla M, Caixàs A. Effect of semaglutide on weight loss and glycaemic control in patients with Prader-Willi syndrome and type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2024; 71: 83-7.

20. Nolan BJ, Proietto J, Sumithran P. Intensive management of obesity in people with Prader-Willi syndrome. Endocrine 2022; 77: 57-62.

21. Fodra Fojas EG, Radha SK, Ali T, Nadler EP, Lessan N. Weight and glycemic control outcomes of bariatric surgery and pharmacotherapy in patients with melanocortin-4 receptor deficiency. Front Endocrinol (Lausanne) 2022: 12: 792354.

22. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Cell Metab 2018; 28: 23-32. e3.

23. Cooiman MI, Alsters SIM, Duquesnoy M, Hazebroek EJ, Meijers-Heijboer HJ, Chahal H, et al. Long-term weight outcome after bariatric surgery in patients with melanocortin-4 receptor gene variants: a case-control study of 105 patients. Obes Surg 2022; 32: 837-44.

24. Campos A, Cifuentes L, Hashem A, Busebee B, Hurtado-Andrade MD, Ricardo-Silgado ML, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-control study. Obes Surg 2022; 32: 2632-40.