

Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión

Monogenic obesities in infancy: Towards a precision medicine

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.*

Resumen

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica en endocrinología pediátrica en nuestro medio.

La susceptibilidad de cada paciente al desarrollo de la obesidad, entendida la acumulación excesiva de tejido adiposo como una manifestación fenotípica común a distintas condiciones, muestra gran variabilidad entre sujetos en función de su dotación genética.

Al esclarecimiento de las bases fisiopatológicas del control del apetito, la saciedad y gasto energético ha contribuido sustancialmente el estudio del creciente número de casos de obesidad ocasionados por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Entre estas etiologías, los avances en el descubrimiento de pacientes con obesidades de etiología monogénica amplían considerablemente las bases fisiopatológicas modernas de la obesidad.

Las causas de obesidades monogénicas afectan, preferentemente, a los genes involucrados en la regulación del apetito-saciedad de la vía leptina-melanocortina: leptina (*LEP*), receptor de la leptina (*LEPR*), proopiomelanocortina (*POMC*), convertasa de proproteínas de tipo subtilisina-kexina 1 (*PCSK1*), receptor 4 de la melanocortina (*MC4R*), *Src-homology-2B adaptor protein 1* (*SH2B1*), coactivador 1 del receptor de los esteroides (*SRC1*), carboxipeptidasa E (*CPE*) y polipéptido 1 estimulador de la actividad alfa de la proteína G (*GNAS*), entre los más relevantes. Junto

con ellos, es de interés mencionar algunas entidades sindrómicas, como los síndromes de Bardet-Biedl y de Alström.

Consecuentemente, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica y el abordaje terapéutico tanto de la obesidad como de sus comorbilidades asociadas en cada paciente. Las medidas higiénico-dietéticas, unidas a los recientes avances farmacológicos, incluyendo la leptina recombinante, el análogo de la melanocortina setmelanotida y los análogos del péptido similar al glucagón número 1, están contribuyendo de forma decisiva al planteamiento de una medicina de precisión personalizada en la terapia de tipos específicos de obesidades.

Palabras clave: comorbilidades; genética; obesidad infantil; precisión; sindrómica; tratamiento de la obesidad.

Abstract

Obesity is currently one of the most frequent reasons for consultation in paediatric endocrinology in our setting. Individual susceptibility to develop obesity, understood as the excessive accumulation of adipose tissue resulting from different conditions, varies widely between patients. Consequently, we must now speak in terms of "childhood obesities" when referring to the common phenotypic trait of excessive adipose tissue accumulation, as the underlying pathophysiological bases vary widely from one subject to another. Hence, individualised diagnostic and management approaches both for obesity itself and for its associated comorbidities are required.

Advances in the last 20 years have begun to unravel the pathophysiological bases of the mechanisms involved in the control of appetite, satiety and energy expenditure. Important advances in this field have derived from the study of an increasing number of cases of obesity with proven genetic (syndromic or not) endocrinological or secondary aetiology. Furthermore, the progress made in identifying patients with monogenic diseases co-segregating with the phenotype of obesity has considerably increased the modern pathophysiological bases of obesity.

The causes of monogenic obesities preferentially affect genes involved in appetite-satiety regulation with leptin (*LEP*), leptin receptor (*LEPR*), proopiomelanocortin (*POMC*), proprotein convertase subtilisin-kexin type 1 (*PCSK1*), melanocortin receptor number 4 (*MC4R*), Src-homology-2B adaptor protein 1 (*SH2B1*), steroid receptor coactivator 1 (*SRC1*), carboxypeptidase E (*CPE*) and guanine nucleotide binding protein – G protein – alpha stimulating activity (*GNAS*) being among the most relevant. It is also of interest to mention certain syndromes such as Bardet-Biedl and Alström. Hygienic-dietary measures together with recent pharmacological advances, including recombinant leptin, the melanocortin analogue Setmelanotide and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues are contributing in a decisive way to approaching personalised precision medicine in the therapy of specific monogenic obesity.

Key words: Childhood obesity; genetics; syndromic; comorbidities; obesity management, precision.

Introducción

La obesidad infantil consiste en la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño, y 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 distintas técnicas o estimarse, indirectamente, mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC) (IMC = peso [kg]/[talla [m]²], con ciertas limitaciones ⁽¹⁾.

Es preciso estandarizar el IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales, sin que exista un consenso internacional pese a los intentos de unificación de instituciones como la Organización Mundial de la Salud o la International Obesity Task Force ⁽²⁾. En nuestro país, definimos el sobrepeso y la obesidad con los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC (curvas de Hernández et al de 1988) ⁽³⁾.

Tampoco existe consenso actualmente sobre la definición de obesidad mórbida en la infancia y la ado-

lescencia (se proponen los límites de +3 desviaciones estándar del IMC o el 200% del peso corporal ideal para la talla) ni respecto a la definición de obesidad de inicio precoz (se sugieren edades por debajo de los 5 años, o de los 2-3 años para los más conservadores para establecer dicho límite) ⁽¹⁾.

La 'obesidad' puede ser el resultado de un conjunto de patologías heterogéneas que comparte dicho rasgo fenotípico. Esto requiere establecer estrategias diagnóstico-terapéuticas para dichas etiologías, considerando las bases genéticas sobre las que se produce la acumulación patológica de tejido adiposo, así como el análisis de la función endocrinológica de éste ⁽⁴⁾.

Epidemiología de las obesidades en la infancia en nuestro medio

La prevalencia actual exacta de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar. El estudio PAIDOS'84 (1984) reflejó una prevalencia de la obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos. El estudio enKid (1998-2000) comunicó una prevalencia de obesidad del 13,9% (el 12% en las niñas y el 15,6% en los niños) y de sobrepeso del 12,4% ⁽⁵⁾.

El estudio ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad (ALADINO), 2010-2011, estimaba un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad en niños de 6 a 10 años ⁽⁶⁾, y son relevantes los datos que muestran la influencia del nivel socioeconómico en la prevalencia de esta enfermedad, con un incremento en las 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 entre 2006 y 2012, lo que refleja la tendencia a su estabilización en la última década ⁽²⁾, si bien el período prolongado de confinamiento domiciliario debido a la epidemia por el SARS-COV-2 en 2020 parece haber influido en un incremento en la prevalencia y la gravedad de la obesidad en los niños y adolescentes.

Clasificación de las obesidades pediátricas orientada a su etiología

a) Obesidad 'exógena', 'común', 'poligénica' o 'idiopática'

Este grupo englobaría a todos los pacientes en los que no podemos establecer una etiología de su exceso de peso. En éstos, como en la mayoría de los pacientes, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de niveles reducidos de actividad física determina la acumulación de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional y a limitacio-

nes similares de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en grado semejante. Esto se debe 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 *fat mass and obesity associated (FTO)* ⁽¹⁾.

Por este motivo, sería más acertado denominar a este tipo más común de obesidad 'poligénica'. 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, en la que factores ambientales favorecedores de la obesidad actúan sobre una base poligénica o no conocida. 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 (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 ellas. En estas duplicaciones o deleciones, pueden verse implicados uno o varios genes, y constituyen un buen ejemplo de estas causas *genómicas* de obesidad las deleciones en la región 16p11.2, que incluyen el gen *SH2B adaptor protein 1 (SH2B1)* ⁽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 y de 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 de las pretensiones de este artículo su análisis exhaustivo, que puede consultarse en artículos de revisión ^(1,2,14,15). Las formas monogénicas de obesidad se podrían sistematizar en tres grupos.

b.1) Mutaciones en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

Las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localizan en el núcleo arqueado 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 proconvertasa 1 (PCSK1), principalmente mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de los melanocitos. Ésta actúa sobre otros núcleos hipotalámicos por medio de los receptores de melanocortina, cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexígenos ^(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 tres primeros meses de vida, y los pacientes muestran retraso o ausencia de desarrollo puberal como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotrópico que frecuentemente presentan.
- *Receptor de leptina (LEPR)*: los pacientes muestran obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal en el nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los 6 meses de edad con intensa resistencia a la acción de la insulina. Pueden presentar hipogonadismo hipogonadotrópico, así como otras deficiencias hormonales adenohipofisarias.
- *Proopiomelanocortina (POMC)*: su deficiencia ocasiona insuficiencia suprarrenal en el período neonatal y requiere 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 en el nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros 6 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 la POMC inducida por la leptina ⁽¹⁷⁾.
- *Convertasa de proproteínas de 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 la melanocortina (MC4R)*: las mutaciones en este gen cursan con grave 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.

b.2) 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, como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* y *SH2B1*. Además de *SH2B1* (afectado en las delecciones en 16p11.2), destacan las mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome de Prader-Willi. Sin embargo, en otras familias, la presencia de mutaciones en *SIM1* no se asocia a estigmas malformativos y alteraciones del desarrollo ⁽¹⁸⁾.

b.3) Obesidad en los 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 más comunes se han detallado en revisiones previas ^(1,15). Dentro de su infrecuencia, presen-

tan una mayor prevalencia los síndromes de Prader-Willi, de Bardet-Biedl, de Alström y de Carpenter, en los que la obesidad está presente.

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. Entre ellos, algunos pacientes, como los afectos de los síndromes de Prader-Willi, de Bardet-Biedl, de Alström o 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 hormona de crecimiento o pseudohipoparatiroidismo), los procesos patológicos o los procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotalámico-hipofisaria, y los tratamientos farmacológicos con principios psicoactivos o con acción hormonal ^(1,15).

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

En la tabla 2 se enumeran algunas de las comorbilidades más frecuentemente observadas, y se remite al lector a nuestras revisiones previas ^(1,2,15).

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

Alström	OMIM: 203800
Bardet-Biedl	23 subtipos de la OMIM
Beckwith-Wiedemann	OMIM: 130650
Biamond II	OMIM: 210350
Börjesson-Forssman-Lehmann	OMIM: 301900
Carpenter	OMIM: 201000
Clark-Baraitser	OMIM 300602
Cohen	OMIM: 216550
Down	OMIM: 190685
Laurence-Moon	OMIM: 245800
MEHMO (<i>Mental disorder, Epilepsy, Hypogonadism, Microcephaly and Obesity</i>)	OMIM: 300148
MOMO (<i>Mental disorder, Ophthalmopathy, Macrocephaly and Obesity</i>)	OMIM:157980
Nguyen	OMIM: 609643
Prader-Willi	OMIM: 176270
Schaaf-Yang	OMIM: 615547
Schinzel-Bernasconi	OMIM: 269870
Smith-Magenis	OMIM: 182290
Summitt	OMIM: 272350
Urban	OMIM: 264010
WAGRO	OMIM: 612469
Wilson-Turner	OMIM: 309585

OMIM: On-line Mendelian Inheritance in Man Database.

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

Comorbilidades hormonales	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal</i>: 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) • <i>Eje somatotropo</i>: crecimiento incrementado para su EC (adecuado para la EO) • <i>Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal</i>: disminución de la 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 la insulina)
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución del gasto cardíaco, arritmias, HTA, arterioesclerosis, patología coronaria
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma. SAOS
Comorbilidades gastrointestinales	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliares. Deficiencia de oligoelementos (hierro)
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, genu valgum). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (tibia vara)
Comorbilidades emocionales	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva (<i>binge eating</i>)
Otras comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudotumor cerebri</i>, colecistitis, pancreatitis, intertrigo (infecciones locales), estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia)

ACTH: hormona corticótropa; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: síndrome del ovario poliquístico.

La complicación metabólica más precoz y prevalente en la obesidad infantil es la resistencia insulínica, junto con la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad-colesterol, y la diabetes mellitus de tipo 2 es extraordinariamente infrecuente⁽¹⁹⁾. Entre las condiciones consideradas como 'estados prediabéticos' por la American Diabetes Association⁽²⁰⁾, la presencia aislada de una alteración de la glucemia en ayunas (100-110 mg/dL) o de una hemoglobina glucosilada entre el 5,7 y el 6,4% no suele mostrar asociación significativa con otras comorbilidades metabólicas, mientras que sí lo hace la existencia de intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dL a los 120 segundos en el test de tolerancia oral a la glucosa)⁽¹⁹⁾.

Para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, la International Diabetes Federation propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura), junto con las alteraciones glucémicas (alteración de la glucemia en ayunas o diabetes mellitus de tipo 2) y lipídicas (triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad-colesterol), e hipertensión arterial, exclusi-

vamente a partir de los 10 años de edad⁽²¹⁾. No obstante, estos criterios deberían revisarse para su adaptación a la edad pediátrica⁽¹⁹⁾. De forma especular, la definición del estado de obesidad 'metabólicamente sana' en el período infantojuvenil 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 frente a caucásica)⁽²³⁾.

Evaluación y diagnóstico

Además de la estimación indirecta (IMC) o cuantificación (métodos directos) del contenido graso corporal, es importante evaluar su distribución mediante la medición de los perímetros de cintura y cadera (o resonancia magnética, más precisa).

Debemos identificar los antecedentes clínicos o los rasgos físicos sugerentes de una causa subyacente a la obesidad, si bien la mayoría de los pacientes con

causas genéticas de obesidad no muestra un fenotipo específico.

La anamnesis incidirá en la orientación etiológica de la obesidad, y hace 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 a 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 el hipercortisolismo/acumulación en los muslos y las caderas en varones con hipoandrogenismo), tono muscular estático y coordinación dinámica y signos de retraso psicomotor o intelectual.
- *Estigmas malformativos displásicos:* en las obesidades asociadas a displasias esqueléticas (acortamiento del cuarto y el quinto metacarpianos [pseudohipoparatiroidismo], cubitus valgus e hipocrecimiento disarmónico con acortamiento de los miembros [síndrome de Turner]).
- *Piel y mucosas:* ictericia, piel seca (hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante de los melanocitos en la enfermedad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de POMC), acantosis nigricans (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en el cuello, las axilas y/o las ingles, asociada a resistencia insulínica), presencia de estrías y coloración de éstas (rojo vinosas en el hipercortisolismo), y acné y/o hirsutismo (síndrome del ovario poliquístico).
- *Rasgos dismórficos en el cráneo y la 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 del cabello y de los pabellones auriculares (y morfología de éstos), características e implantación de los dientes, paladar ojival o hendido (síndromes polimalformativos), hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara 'de muñeca' (deficiencia de hormona de crecimiento) y plétora facial o cara de "luna llena" (hipercortisolismo).
- *Cuello:* inspección y palpación de la glándula tiroidea (bocio posible en el hipotiroidismo).
- *Tórax:* Defectos morfológicos (*pectus excavatum* o *carinatum*), y auscultación cardíaca y pulmonar

(cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).

- *Abdomen:* defectos de la pared abdominal (hernias) y 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 telarquia en las niñas, existencia de adrenaquia prematura y alteraciones morfológicas en los genitales externos (hipogonadismo, escroto hendido, criptorquidia).
- *Sistema musculoesquelético:* alteraciones ortopédicas compensatorias (*genu valgum*, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor en la movilización de la cadera (epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), tibia vara y aplanamiento del arco plantar.

Exámenes complementarios

Es obligatorio registrar la tensión arterial en el niño obeso. Sus determinaciones deben percentilarse en referencia al sexo, la edad y la talla, y realizarse con la metodología y las condiciones adecuadas debido a la posibilidad de su sobreestimación^(20,24).

La American Academy of Pediatrics y la American Heart Association recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de las transaminasas (aspartato transaminasa y alanina transaminasa), la glucemia basal y el perfil lipídico^(20,24). Se ha podido comprobar cómo la aparición de resistencia insulínica, asociada a alteraciones más intensas del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, es un proceso progresivo, y puede existir una hiperinsulinemia franca y otras comorbilidades metabólicas en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas¹⁹. En consecuencia, es aconsejable la determinación de la insulinemia basal en los niños y adolescentes obesos con el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/L] × insulina [μU/mL]/22,5), si bien no todas las guías diagnóstico-terapéuticas avalan esta recomendación⁽²⁴⁾.

El resto de las exploraciones complementarias que se deben realizar estará determinado 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 cuando el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia o la insulinemia basales, dislipidemia, hipertensión arterial, antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo 2 o condiciones asociadas a la resistencia insulínica, como acantosis *nigricans* o síntomas del síndrome del ovario poliquístico.

Debe analizarse la edad ósea para evaluar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla y su edad cronológica, especialmente en el período prepuberal. En la obesidad infantil es habitual una edad ósea acelerada respecto a la edad cronológica ⁽¹⁹⁾. En contraposición, la presencia de talla alta y la referida aceleración de la maduración esquelética pueden ayudar a evaluar correctamente el patrón de crecimiento de los niños y adolescentes afectados de obesidad, en los que la aceleración del 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 la hormona de crecimiento, se debe incluir la determinación de los niveles de factor de crecimiento pseudoinsulínico-I y proteína transportadora 3 del factor de crecimiento pseudoinsulínico. 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 del ovario poliquístico.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinará 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 su etiología: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples específica de metilación y secuenciación génica en los casos de sospecha de etiología monogénica, bien por el método de Sanger, bien mediante 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 secuenciación del exoma completo +/- la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples específica de metilación 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 aprobó el empleo de la liraglutida 3 mg en pacientes menores de 18 años, pero mayores de 12, y, en julio de 2021, el empleo de la setmelanotida 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 obesidad extrema en edades tempranas, se ha postulado la necesidad de extender la indicación de tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia) a edades inferiores ⁽³⁰⁾.

No obstante, el tratamiento actual de las obesidades infantiles en nuestro medio se 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.

En el tratamiento conductual son: 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 considerarse 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 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 grelina) entre 1995 y 1999 supuso una revolución en nuestros conocimientos y desarrolló las bases fisiopatológicas modernas sobre las obesidades, al tiempo que generó el inicio del análisis de los genes involucrados preferentemente en la vía melanocortínica, lo que llevó a demostrar mutaciones de pérdida de función en los genes involucrados en la vía MC4R que cosegregan con el fenotipo de la 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, Alström 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 la melanocortina, tanto para los agonistas (setmelanotida) como para los antagonistas (SHU9119)⁽³¹⁾, así como el mecanismo de señalización del MC4R⁽³²⁾, han proporcionado una mejor comprensión de las bases moleculares de la activación y la inhibición del MC4R.

El desarrollo de ensayos clínicos internacionales destinados a conocer la eficacia y la seguridad en el tratamiento de las obesidades monogénicas mediante el empleo del agonista de melanocortina, setmelanotida, 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 las que modulan la ansiedad y la conducta. Los circuitos neuronales hipotalámicos reciben estímulos que proyectan a múltiples áreas del cerebro, lo que permite 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 patológicas en MC4R responderán a la setmelanotida⁽³²⁾. Dada la prevalencia de la 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 están demostrando los avances en las obesidades monogénicas⁽³⁴⁾, así como al amplio desarrollo de las diferentes ciencias '-ómicas'. La pediatría y la endocrinología infantil deberán investigar sólidamente a 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, y podremos asistir, presumiblemente, a un mejor diagnóstico y a una terapia personalizada basada en la medicina de precisión en los próximos años.

Agradecimientos

Al CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS. PI09/91060; FIS 10/00747; FIS 13/01295 y FIS 16/00485).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: e1-63.
2. Klish WJ, Skelton JA. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Up to date (revisión bibliográfica hasta febrero 2021). URL: <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. 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). 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.
4. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitam Horm* 2013; 91: 107-42.

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.
6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil 'Aladino'. URL: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AE-COSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estudio_ALADINO_2011.pdf. Fecha última consulta: 07.12.2019.
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; 68:209-14.
8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017. URL: https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ ENSE17_pres_web.pdf. Fecha última consulta: 06.11.2021.
9. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1994; 322: 1477-82.
10. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019; 177: 587-596.e9.
11. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VVW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 53-64.
12. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70.
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: 965-7.
14. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41: 139-40.
15. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades em la infância. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 220-30.
16. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129: 251-62.
17. 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.
18. 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.
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.
20. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2021). URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link.
21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
22. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, Graell M, Barbas C, Argente J. Conservative treatment for childhood and adolescent obesity: real world follow-up profiling and clinical evolution in 1300 patients. *Nutrients* 2021; 13: 3847.
23. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Barrios V, Sirvent S, Hawkins F, Chowen JA, Argente J. Ethnicity strongly influences body fat distribution determining serum adipokine profile and metabolic derangement in childhood obesity. *Front Pediatr* 2020; 8: 551103.
24. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS; Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1-49.
25. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, Martínez-Villanueva J, Argente J, Albertsson-Wikland K. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatr Res* 2021; 90: 184-90.
26. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, Jongejan MHTM, Brandsma AE, Visser JA, 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.

27. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Supl 1): S21-32.

28. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al; NN8022-4180 trial investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-28.

29. 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.

30. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, Inge TH, Kelsey M, Bruzoni M, et al. Outcomes of bariatric surgery in older versus younger adolescents. *Pediatrics* 2021; 147: e2020024182.

31. Heyder NA, Kleinau G, Speck D, Schmidt A, Paisdzior S, Szczepek M, et al. Structures of active melanocortin-4 receptor-Gs- protein complexes with NDP-a-MSH and setmelanotide. *Cell Res* 2021; 31: 1176-89.

32. Israeli H, Degtjarik O, Fierro F, Chunilal V, Gill AK, Roth NJ, et al. Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. *Science* 2021; 372: 808-14.

33. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, Pan W, Corbin LJ, Hughes DA, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 2021; 27: 1088-96.

34. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, Cardona V, Casanova B, Fernández-Montes A, et al. Milestones of precision medicine: an innovative, multidisciplinary overview. *Mol Diag Ther* 2021; 25: 563-76.