

Actualización del tratamiento médico del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil

Update on the medical treatment of overweight and obesity in children and adolescents

María José Rivero-Martín¹, María Cristina Azcona-Sanjulián², María Pilar Bahílllo Curieses³, Judit Bassols⁴, María Rosaura Leis Trabazo⁵, Ana Pilar Nso-Roca⁶, María Ruiz del Campo⁷, Consuelo Sánchez-Garre⁸, Marta Ramon-Krauel⁹, en Representación del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)*

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, Madrid (España)

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA). Pamplona, Navarra (España)

³Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, Valladolid (España)

⁴Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

⁵Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

⁶Endocrinología Infantil Pediatría. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante, Alicante (España)

⁷Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro de Logroño. Logroño, La Rioja (España)

⁸Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona (España)

⁹Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona, Barcelona (España)

Resumen

La obesidad se ha convertido en una de las pandemias del siglo XXI, que afecta muy especialmente a la infancia y a la adolescencia, y se expresa cada vez en edades más tempranas. Su abordaje supone un reto, y a menudo la respuesta obtenida es escasa o poco duradera. En esta revisión se repasa el pilar fundamental del tratamiento basado en la adquisición, la recuperación y el mantenimiento de hábitos de vida saludables (alimentación, actividad física, sueño, regulación del estrés), junto con las herramientas para conseguirlo, así como el tratamiento farmacológico disponible, sus indicaciones y evidencia científica.

Correspondencia:

Marta Ramon-Krauel, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona. España, 08950, Barcelona, Barcelona, España, Tel: 672414262
E-mail: marta.ramon@sjd.es

Palabras clave: *agentes antiobesidad, estilo de vida saludable, obesidad pediátrica, terapéutica*

Abstract

Obesity has become one of the pandemics of the 21st century with an increasing prevalence in childhood and adolescence. Obesity treatment is a challenge and achieving effective and long-lasting results is difficult. In this manuscript, we review the bases of the gold standard treatment, which is the acquisition, recovery, and maintenance of healthy lifestyle habits (diet, physical activity, sleep and stress regulation) along with the best evidence tools to achieve it. We also review the current available pharmacological options in pediatrics its indications and the scientific evidence available.

Key Words: *anti-obesity agents, healthy life-style, pediatric obesity, therapeutics*

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que, debido al aumento progresivo de su prevalencia, se ha convertido en una de las pandemias del siglo XXI y uno de los principales retos para la salud pública a nivel mundial ⁽¹⁾. La prevalencia descrita en España en el estudio enKID (1998-2000) ⁽²⁾ fue del 13,9% de obesidad y del 12,4% de sobrepeso. Un estudio más reciente, ALADINO 2019, notifica un incremento de estas cifras en niños de 6-9 años (sobrepeso, 23,3%; obesidad, 17,3%), situando a España en el segundo lugar en sobrepeso y el sexto en obesidad, comparada con otros países de la estrategia Childhood Obesity Surveillance Initiative de la Organización Mundial de la Salud ^(3,4). Este incremento se describe también en otros países, así como diferencias en función de la etnia y características socioeconómicas ^(1,4).

Los factores de riesgo de obesidad infantil incluyen tanto factores genéticos como cambios en la alimentación, la disminución de la actividad física, el aumento del sedentarismo, el uso de pantallas, el acortamiento de la duración del sueño y el incremento del grado de estrés, entre otros factores ambientales, así como una desregulación con el ritmo circadiano (Figura 1) ⁽¹⁾. La obesidad infantil conlleva graves consecuencias para la salud y aumenta el riesgo de múltiples comorbilidades que en el pasado se pensó que eran trastornos específicos del adulto

El abordaje de esta enfermedad de base tan compleja y multifactorial debería centrarse en la prevención, promoviendo patrones de vida saludable, especialmente en relación con la alimentación, la actividad física y el sedentarismo. Una vez instaurada la obesidad, conseguir los resultados deseados con la modificación de hábitos es muy difícil ^(5,6). El objetivo del tratamiento se basa en el cambio conductual a largo plazo que consiga modificar hábitos



Figura 1. Factores de riesgo para la obesidad

de alimentación y estilo de vida, promueva la pérdida de masa grasa manteniendo o aumentando la masa magra, prevenga o revierta las complicaciones, y, a su vez, garantice un adecuado crecimiento y desarrollo ^(5,6). Habrá que desarrollar y seguir un plan estructurado e individualizado, centrado en el paciente y su familia, para conseguir el cambio en el estilo de vida ⁽⁷⁾. La participación de la familia, la escuela y la comunidad es importante para obtener resultados tanto a corto como a largo plazo, al igual que la participación de los órganos gubernamentales implicados en el desarrollo de políticas que ayuden a crear un entorno adecuado y oportunidades para la realización de actividad física y una dieta saludable ^(7,8).

El tratamiento farmacológico en la obesidad infantil tiene un papel limitado, y es escaso el arsenal terapéutico disponible en pediatría. En los últimos años, han aparecido nuevas y prometedoras opciones terapéuticas ^(5,6,9,10). La cirugía bariátrica está reservada para adolescentes mayores con obesidad mórbida y puede tener un papel en ciertos casos graves, pero sus datos de seguridad a largo plazo son limitados en este grupo de edad ⁽¹¹⁾.

Pilar fundamental del tratamiento: hábitos saludables y modificación conductual

El pilar fundamental para el manejo de la obesidad es el cambio conductual y del estilo de vida a largo plazo. Incluye modificar la alimentación y reducir el sedentarismo, seguir horarios regulares y garantizar las horas de descanso nocturno. Para ello se utiliza la terapia conductual adaptada a la edad del paciente, individualizada y centrada en la familia ⁽¹²⁾.

La intervención nutricional se basa en medidas de alimentación saludable y equilibrada, rutinas de horarios de comidas y reducción del tamaño de las porciones. Hay que considerar que la infancia es una etapa con requerimientos específicos de micronutrientes para el correcto crecimiento y desarrollo, por lo que habrá que mantener un adecuado equilibrio nutricional, particularmente en las intervenciones que impliquen restricción calórica. La prioridad al elegir el tipo de intervención alimentaria para cada paciente es conseguir una calidad nutricional óptima, evitando deficiencias de nutrientes.

Los hábitos alimentarios se adquieren durante la infancia y se consolidan en la edad adulta. La Organización Mundial de la Salud recomienda establecer hábitos alimentarios saludables a una edad temprana para prevenir enfermedades crónicas ⁽¹³⁾. Sin embargo, se está observando un aumento en el consumo de snacks, comida rápida, bebidas azucaradas y alimentos ultraprocesados ⁽¹⁴⁾.

Existen distintos modelos de alimentación saludable que suelen centrarse en la restricción calórica y la identificación de alimentos ricos en nutrientes, y la dieta semáforo es la más utilizada. Sin embargo, el modelo óptimo de intervención nutricional, su duración e intensidad no están claros ⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado superioridad frente al resto debido a la variable respuesta individual. Los nuevos modelos de intervención nutricional, como la dieta muy hipocalórica, las dietas bajas en hidratos de carbono y el ayuno intermitente, tampoco han demostrado ser suficientemente seguros y efectivos para ser incluidos en las recomendaciones de las guías específicas pediátricas ^(15,16). En los últimos años, las recomendaciones nutricionales destacan la importancia de la calidad de la dieta, moderando, a la vez, las cantidades ingeridas. En la [Tabla 1](#) se incluyen recomendaciones específicas y concretas de las guías nacionales e internacionales ^(14,16-18).

El éxito de la intervención nutricional depende de la actuación multidisciplinar adaptada a las características clínicas y preferencias de cada paciente, involucrando a la familia. Las medidas tomadas deben extenderse al resto de ámbitos, como el comedor escolar. Múltiples estudios han demostrado que la intervención nutricional conduce a la pérdida de peso y la mejoría del índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, es frecuente la recuperación posterior del peso, duplicándose la ganancia en pacientes sedentarios ⁽¹⁹⁾. Para evitar esto, la actividad física ha demostrado ser eficaz.

La **intervención sobre la actividad física** incluye medidas que incrementen la actividad cotidiana y la reducción de las horas de sedentarismo, favoreciendo un ocio que aumente el gasto calórico. La mejora psicológica que aporta el ejercicio contribuye, además, a reducir la ingesta de causa emocional, y es muy útil en pacientes con hiperfagia por estrés ⁽¹⁸⁾. Las medidas recomendadas para aumentar la actividad física espontánea a más de una hora al día incluyen: ir caminando al colegio, fomentar el uso de las escaleras y realizar actividad física fuera del horario escolar. Por otro lado, es importante también reducir las horas de inactividad, por lo que se recomienda limitar el tiempo de uso de pantallas a un máximo 1,5 horas al día ⁽¹⁹⁾.

La prescripción de ejercicio físico debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad, las preferencias, la salud y las limitaciones físicas del paciente. En pacientes con obesidad grave, habrá que limitar los ejercicios de impacto para prevenir deformidades articulares. Se recomienda su realización de forma progresiva ⁽¹²⁾. Las guías recomiendan 60 minutos al día, cinco o más días a la semana, de intensidad moderada-intensa, que es la que aumenta la frecuencia cardíaca y respiratoria ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Combinar ejercicio aeróbico y anaeróbico obtiene mejores resultados ⁽²²⁾, sin olvidar la importancia de mantener un nivel de hidratación adecuado. Las recomendaciones sobre actividad física se detallan en la [Tabla 2](#).

Tabla 1. Recomendaciones específicas sobre alimentación de las distintas guías nacionales e internacionales

- Promover la dieta mediterránea, rica en frutas, verduras, cereales integrales y frutos secos, y limitar el aporte de hidratos de carbono con alto índice glucémico
- Recomendar el consumo de fruta entera en vez de zumos de frutas
- Aconsejar una dieta rica en fibra
- Realizar, al menos, cuatro comidas al día. Promover un horario regular de comidas y sin ingesta entre ellas
- Ajustar las raciones según la edad y el tamaño corporal del niño
- Restringir la ingesta de bebidas azucaradas y fomentar el consumo de agua
- Evitar el consumo regular de comida rápida
- Evitar fórmulas con alta carga proteica en el primer año de vida
- Reducir la ingesta de colesterol y de grasas trans, disminuyendo el consumo de alimentos ultraprocesados

Tabla 2. Recomendaciones sobre actividad física

- Al menos, 60 minutos al día de actividad física moderada-intensa en forma de actividades principalmente aeróbicas (juego, deporte o ejercicio estructurado)
- Actividad física intensa o de fortalecimiento muscular, al menos, tres días a la semana
- Varias horas de actividad física ligera y variada (estructurada o no)
- Menos de 1,5 horas al día dedicadas a pantallas
- Evitar estar sentado durante períodos prolongados
- Sustituir actividades en el interior por actividades al aire libre
- Sustituir desplazamientos a motor por desplazamientos caminando o en bicicleta

Parece que los resultados son mejores combinando la intervención nutricional y la actividad física. Una revisión reciente de Cochrane identificó 153 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con intervenciones saludables en la dieta y/o actividad física en niños de 0 a 18 años (23). En niños de 0 a 5 años, las intervenciones conjuntas (16 ECA; $n = 6.261$) redujeron el IMC ($-0,07 \text{ kg/m}^2$) en comparación con el control, así como la Z score de IMC (zIMC). Sin embargo, ni la dieta ni la actividad física por sí solas tuvieron efectos significativos. Las realizadas en el ámbito domiciliario y las que incluyeron a los padres/familias fueron las que obtuvieron cambios más significativos (24). En niños de 6 a 12 años, la dieta combinada con actividad física (20 ECA; $n = 24043$) también resultó efectiva en la reducción del IMC ($-0,1 \text{ kg/m}^2$), sin cambios significativos en el zIMC. En niños de 13 a 18 años, las intervenciones de actividad física redujeron el IMC (4 ECA; $n = 720$) ($-1,53 \text{ kg/m}^2$) y el zIMC (1 ECA; $n = 100$) en comparación con el control. La dieta combinada con actividad física no produjo efectos sobre el IMC (8 ECA; $n = 16.583$) ($-0,02 \text{ kg/m}^2$) o la zIMC (6 ECA; $n = 16.543$). Tampoco se observaron efectos de las intervenciones dietéticas sobre el IMC (2 ECA; $n = 294$).

Las herramientas tecnológicas y de telemedicina se utilizan cada vez más, su efectividad queda demostrada en múltiples estudios y se incluyen en guías internacionales (25-27).

La **intervención sobre la cronobiología** es también importante. Los patrones de comportamiento que muestran los individuos diariamente deben alinearse con los ritmos circadianos subyacentes (regulación de glucosa, microbioma intestinal, apetito, sueño, etc.). Estudios experimentales en adultos han demostrado que el desacompañamiento circadiano se asocia con obesidad y alteraciones metabólicas (28). Los estudios de cronoterapia son muy escasos en población pediátrica. Aunque parece haber una asociación entre los horarios de las comidas y la presencia de obesidad (horarios más tardíos implicarían mayor riesgo) (29), aún no existe evidencia en cuanto a la respuesta terapéutica, que tendría su modificación.

Existen resultados contradictorios en cuanto a la ausencia del desayuno como factor predisponente a la obesidad infantil. Si bien la ingesta calórica diaria total es similar, parece que los niños que no desayunan desplazan la ingesta hacia horas más avanzadas del día, lo que favorecería la obesidad por el desalineamiento de los ritmos circadianos (28).

La intervención sobre el estilo de vida debe incidir también en garantizar las horas de sueño. Se ha descrito una asociación entre la menor duración del sueño y los patrones irregulares con el desarrollo de obesidad (30). La Academia Americana del Sueño

y la Academia Americana de Pediatría recomiendan unas horas de sueño para cada edad (Tabla 3) (31). Entre las estrategias para conseguirlo estarían mantener una rutina de horarios, con pocas variaciones entre los días de colegio y los fines de semana, evitar actividades estimulantes y el uso de aparatos electrónicos la hora previa a irse a la cama, evitar comidas pesadas dos horas antes de acostarse, evitar los productos con cafeína, realizar ejercicio físico regular, así como un ambiente relajado en el dormitorio con una temperatura adecuada (32).

Tabla 3. Horas de sueño recomendadas por la Academia Americana del Sueño y la Academia Americana de Pediatría

Edad	Tiempo de sueño recomendado (incluyendo siestas)
4-12 meses	12-16 horas
1-2 años	11-14 horas
3-5 años	10-13 horas
6-12 años	9-12 horas
13-18 años	8-10 horas

La **regulación del estrés** es otro objetivo. Un número creciente de publicaciones lo identifican tanto como causa como perpetuador de la obesidad infantil. Además del componente emocional y cognitivo, hay un componente fisiológico, que conduce a una secreción excesiva de cortisol y catecolaminas (33). El tratamiento propuesto se basa en mejorar las habilidades de autorregulación y en 'terapia de aceptación y compromiso', promoviendo la flexibilidad psicológica. Aunque hay algún ensayo clínico en marcha (34,35), no hay datos publicados sobre su eficacia.

Cada vez existe más evidencia de que el **tratamiento conductual integral** (combinando dieta, ejercicio, estrategias de cambio de comportamiento y participación familiar) es el enfoque más efectivo, sobre todo si incluye técnicas de control de estímulo y autocontrol (36). La **entrevista motivacional** fomenta la exploración de los valores, intereses y preocupaciones de los pacientes e incluye el establecimiento de objetivos colaborativos que respaldan la autonomía y la preparación para el cambio (37). Se deben fijar objetivos concretos, asequibles y acordados con la familia y el niño, en vez de focalizarnos en la pérdida de peso.

La **terapia cognitivo-conductual** (TCC) centrada en la familia se considera el método de referencia (38). El colegio y la familia son los entornos en los que se desarrollan gran parte de los hábitos y estilos de vida. Establecer rutinas en el seno familiar puede ayudar a disminuir el IMC en los niños (39). Durante el curso escolar, cuando los horarios son más regulares

y adaptados al ritmo circadiano, hay una estabilización o descenso del peso corporal⁽²⁸⁾.

La TCC incluye múltiples estrategias, control de estímulos, refuerzo positivo, establecimiento de metas, resolución de problemas, planificación anticipada, modelado, autocontrol y prevención de recaídas. Los controles se realizan en forma de sesiones individuales, familiares y grupales semanales o mensuales⁽⁴⁰⁾. La TCC ha demostrado mejoría en cuanto a peso y biomarcadores sanguíneos (adiponectina, fibrinógeno e IL 6) a los 3, 12 y 24 meses respecto a la terapia tradicional^(41,42). Los resultados son mejores cuando se instaura en atención primaria respecto a atención especializada⁽⁴³⁾. La respuesta suele ser mejor en niños con sobrepeso/obesidad que en niños con obesidad grave, quizás por encontrarse en entornos domésticos obesógenos más duraderos⁽³⁸⁾. Este tipo de intervenciones ha mostrado poca o nula eficacia en población mayor de 12 años en la mayoría de los ensayos publicados⁽³⁸⁾.

Tratamiento farmacológico

A pesar de que el pilar principal del tratamiento se basa en la modificación del estilo de vida, las intervenciones han mostrado un éxito relativamente escaso^(19,44,45). Por ello, existe un interés considerable en combinarlo con estrategias más intensivas, incluida la farmacoterapia^(44,46-49). Sin embargo, comparada con otras enfermedades crónicas, las opciones farmacológicas son muy escasas⁽⁵⁰⁾, especialmente limitadas en la edad pediátrica y restringidas a la adolescencia⁽⁴⁴⁾. Además, es necesario revalorar su efectividad. Se propone suspender el tratamiento si tras 12 semanas no se consigue una reducción del zIMC superior al 4%^(19,50,51).

Actualmente, los únicos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la obesidad en la edad pediátrica son la **liraglutida** (FDA, EMA para edad igual o superior a 12 años), el **orlistat** (FDA para mayores de 12 años) y la **fentermina** (FDA para edad igual o superior a 16 años), y la combinación de **fentermina-topiramato** (FDA para edad igual o superior a 12 años)^(52,53). La **metformina** está aprobada por ambas agencias para tratamiento de la diabetes de tipo 2 en edad igual o superior a 10 años; sin embargo, su uso está muy extendido en diferentes patologías fuera de ficha técnica, entre ellas la obesidad^(53,54).

La [Tabla 4](#) muestra la indicación, la dosificación, la forma de administración y los principales efectos secundarios de las distintas opciones farmacológicas usadas en el tratamiento de la obesidad infantil.

Liraglutida

La liraglutida es una incretina, segregada por las células intestinales en respuesta a la ingesta. Es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA). Los receptores de GLP-1 se encuentran presentes en el páncreas, el intestino y el hipotálamo, y sus efectos biológicos son variados: potencian la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células beta pancreáticas, disminuyen la secreción de glucagón dependiente de glucosa, inducen saciedad por enlentecer el vaciado gástrico y reducen el apetito e ingesta por activación e inhibición de vías neuronales en el hipotálamo^(6,45,53,55), siendo este último mecanismo el más importante en la pérdida de peso.

Su eficacia y seguridad en adolescentes se demostró en un ECA con placebo frente a liraglutida en 251 adolescentes, de 12 a 18 años, con obesidad y escasa respuesta a terapia de cambios en estilo de vida⁽¹⁰⁾. En la semana 56, el 43,3% de los participantes en el grupo de liraglutida frente al 18,7% del grupo placebo consiguieron una reducción $\geq 5\%$ del IMC inicial, y el 26,1 % frente al 8,1%, respectivamente, $\geq 10\%$. Tras 26 semanas de seguimiento post-tratamiento, el incremento en el zIMC fue mayor en el grupo tratado: 0,22 frente a 0,07. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos (el 88,8% para la liraglutida frente al 84,9% para el placebo), en su mayoría leves. Los efectos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de la liraglutida. Los efectos graves fueron infrecuentes. Hubo más efectos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento en el grupo de la liraglutida. La eficacia, la seguridad y la tolerancia de la liraglutida en este estudio fueron similares a las de otros estudios en adultos y adolescentes⁽⁵⁶⁾.

Posteriormente se ha desarrollado un nuevo GLP-1 RA, **semaglutida**, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de adultos con diabetes de tipo 2, y, en 2021, por la FDA para el tratamiento de adultos con obesidad, pero no tiene aún aprobación en pediatría. Su administración es semanal frente a la diaria de la liraglutida^(6,50). Recientemente se han publicado los resultados de un ECA con placebo frente a semaglutida en 201 adolescentes, de 12 a 18 años, con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad. El cambio del IMC del inicio a la semana 68 fue de $-16,1\%$ en el grupo de la semaglutida y del $0,6\%$ en el grupo control. A la semana 68, el 73% de los participantes en el grupo de la semaglutida frente al 18% del grupo placebo consiguieron una reducción $\geq 5\%$ del IMC inicial. Esta mayor reducción de peso en el grupo de la semaglutida se acompañó de una mayor reducción de algunos factores de riesgo cardiovascular. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue mayor en el grupo de la semaglutida respecto al placebo (62 frente a 42%)⁽⁵⁷⁾.

Tabla 4. Dosis, indicaciones, forma de administración y efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos farmacológicos disponibles para la obesidad infantil

Principio activo	Dosis inicial	Dosis máxima	Indicaciones	Forma de administración	Efectos secundarios
Liraglutida	0,6 mg/día	3 mg/día	FDA y EMA IMC > p95 + ≥ 12 años + peso > 60 kg	Subcutánea (incrementos semanales de 0,6 mg hasta dosis máxima o dosis máxima tolerada)	Gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea) Hipoglucemia
Orlistat	60 mg x 3 veces/día (comidas principales)	120 mg x 3 veces/día (comidas principales)	FDA: obesidad + > 12 años	Oral (antes, durante o hasta una hora después de la ingesta)	Gastrointestinales (dolor abdominal, esteatorrea, diarrea, flatulencia) Cefalea Hipoglucemia
Fentermina	15 mg/día	37,5 mg/día	FDA: ≥ 16 años + IMC > 30 o IMC > 27 + comorbilidades	Oral (periodo corto de uso, máximo 12 semanas)	Boca seca, taquicardia, palpitaciones, hipertensión, sobrestimulación, temblor, insomnio, mareo, disforia, diarrea, estreñimiento. Efectos adversos graves y poco frecuentes a nivel cardiovascular
Fentermina + topiramato	Fentermina/ topiramato 3,75/23 mg/ día	Fentermina/ topiramato 15/92 mg /día	FDA: ≥ 12 años + IMC > p95	Oral (iniciar con la dosis mínima e incrementar cada 2 semanas por la mañana)	Depresión, mareo, artralgias, fiebre, síntomas gripales, insomnio
Metformina	850 mg/día	2.000 mg/día	El uso en obesidad es fuera de ficha técnica para todas las edades	Oral (durante o después de las comidas)	Gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos)
Metreleptina	Peso ≤ 40 kg: 0,06 mg/ kg/día Peso > 40 kg: 2,5 mg/ día en varones y 5 mg/kg/día en mujeres	Peso ≤ 40 kg: 0,13 mg/kg/día Peso > 40 kg: 10 mg/día	Complicaciones metabólicas derivadas del déficit de leptina en la lipodistrofia generalizada adquirida (síndro- me de Lawrence) o lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip) en > 2 años Lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons) > 12 años en los que con el tratamiento convencional no consiguen un control metabólico adecuado Obesidad por déficit de leptina uso compasivo	Subcutánea	Hipoglucemia Dolor abdominal Reacciones de hipersensibili- dad (<i>rash</i> , urticaria) Contraindicado si hay anticuer- pos antimetreleptina
Setmelanotida	1 mg/día	2-3 mg/día	≥ 6 años + obesidad + mutación bialélica patogénica, probablemente patogé- nica o de significado incierto en uno de estos genes (<i>LEPR</i> , <i>POMC</i> , <i>PCSK1</i>) o <i>BBS*</i>	Subcutánea por la mañana	Hiperpigmentación Reacción local en el lugar de inyección, náuseas, vómitos Depresión Erecciones espontáneas

BBS: síndrome de Bardet Biedl; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration; IMC: índice de masa muscular.

Orlistat

El orlistat inhibe la lipasa pancreática y gastrointestinal, bloqueando la hidrólisis de los triglicéridos y la absorción intestinal de los ácidos grasos, reduciendo un 30% la absorción de la grasa de la dieta sin modificar el apetito. Inhibe también la absorción de vitaminas liposolubles, y pueden ser necesarios suplementos ^(51,53). El uso clínico de orlistat es limitado, por su moderada eficacia y frecuentes efectos adversos. En una revisión sistemática y un metaanálisis se identificaron dos ECA utilizando orlistat ($n = 573$) ⁽⁵⁸⁾ en niños y adolescentes menores de 20 años con obesidad primaria. Los resultados mostraron, junto con apoyo conductual, cambios moderados en el IMC ($-0,83 \text{ kg/m}^2$) en comparación con placebo, pero mostraron una alta prevalencia de efectos adversos gastrointestinales. En los últimos años no se han publicado estudios sobre orlistat en niños.

Metformina

La metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucemia. Los mecanismos responsables de su efecto en la pérdida de peso son complejos y no totalmente conocidos ⁽⁵⁹⁾. Es un fármaco seguro y bien tolerado, con bajas tasas de abandono. Sin embargo, la mejoría de peso evidenciada en diferentes estudios es insuficiente para ser aprobada como un fármaco para tratar la obesidad ^(60,61). A pesar de no tener indicación en la obesidad, su uso en la práctica clínica es frecuente y, por tanto, se incluye en esta revisión.

En revisiones y metaanálisis sobre el tratamiento con metformina se identificaron 15 ECA en niños y adolescentes con obesidad e hiperinsulinemia ^(62,63). Más del 50% de los estudios mostraron una reducción significativa del IMC en comparación con placebo ($-1,3 \text{ kg/m}^2$) y alrededor del 25% de los estudios mostraron una reducción significativa en HOMA-IR (reducción promedio de $-0,6$). En todos los ensayos se informó de efectos adversos gastrointestinales. Dos ECA en niños prepúberes y púberes tempranos con obesidad ^(61,64) mostraron que la metformina mejora la composición corporal y los marcadores de inflamación, y en dosis más bajas (850 mg/día en lugar de $1.000\text{-}2.000 \text{ mg/día}$) presenta mejor tolerancia.

En adolescentes con obesidad, las dosis más bajas pueden ser insuficientes, ya que su aclaramiento renal es mayor que en adolescentes no obesos y similar al de los adultos. En caso de respuesta insuficiente se podrían utilizar dosis de adultos ⁽⁶⁰⁾.

Fentermina

La fentermina es una amina simpaticomimética que produce una supresión del apetito mediante la liberación de catecolaminas en el hipotálamo y potenciación de la actividad de proopiomelanocortina (POMC). En monoterapia está aprobada por la FDA en mayores de 16 años y por un tiempo máximo de 12 semanas. En los estudios en población adolescente, la fentermina, junto con modificaciones de hábitos, disminuyó el IMC $1,6 \text{ kg/m}^2$ más que sólo la modificación de hábitos ⁽⁵³⁾.

Fentermina-topiramato

Esta combinación ha sido aprobada por la FDA recientemente (julio de 2022) en mayores de 12 años. El topiramato disminuye la ingesta aumentando la actividad gabérgica, aunque los mecanismos de la disminución de peso no están del todo claros. En el ensayo clínico frente a placebo, se obtiene una mayor disminución del IMC (el 8% más en dosis medias y el 10% en dosis altas) en el grupo de tratamiento. Entre los efectos secundarios se ha objetivado una disminución de la velocidad de crecimiento de entre $1,3$ y $1,4 \text{ cm/año}$, por lo que debe ser vigilado especialmente. Debido a los efectos teratogénicos, es importante advertir sobre el uso de medidas anticonceptivas ^(52,53).

Los nuevos datos disponibles de ECA en niños y adolescentes de fármacos para el tratamiento de la obesidad y la aprobación de su uso en algunos de ellos son avances importantes y vislumbran por primera vez un futuro quizás más prometedor para el tratamiento de la obesidad infantil ⁽⁵³⁾. Sin embargo, es probable que un único fármaco no sea suficiente para contrarrestar los mecanismos multifactoriales implicados en la obesidad y en la pérdida y posterior mantenimiento de peso. Sería importante disponer de diferentes fármacos con indicaciones según la eficacia, el perfil de seguridad, la edad, el tipo de obesidad y las comorbilidades ⁽⁶⁾. También pueden ser necesarias combinaciones de fármacos con mecanismos de acción complementarios. Otra limitación en el uso del único fármaco aprobado en nuestro país para el tratamiento de adolescentes con obesidad es la falta de financiación por parte del sistema público de salud. Esto reduce significativamente el acceso a las personas con un nivel socioeconómico más desfavorecido y donde la prevalencia de obesidad es más elevada.

Aunque faltan datos sobre eficacia y seguridad, y los efectos a largo plazo de los fármacos estudiados son desconocidos, las consecuencias de la obesidad en esta población pueden sobrepasar los riesgos. Por ello, son necesarios estudios para investigar fármacos que puedan ayudar a las personas con obesidad a mejorar su situación, incluyendo niños y

adolescentes. También urge la revisión y la posible aprobación de estos fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos, lo que permitiría hacer un uso más controlado de ellos ^(5,54,65).

Tratamiento farmacológico de las obesidades monogénicas

La obesidad es una enfermedad multifactorial con alta heredabilidad (50-75%), aunque en su mayor parte es de herencia poligénica. Sin embargo, un 5% de las obesidades no sindrómicas de inicio en la infancia son monogénicas. Este tipo de obesidad es grave, comienza a edad muy temprana y la respuesta al tratamiento convencional es escasa. Se debe a mutaciones en genes implicados en la vía de señalización de la leptina y la melanocortina, que regula el apetito, la saciedad y el equilibrio energético. Incluye mutaciones en los genes de la leptina (*LEP*), el receptor de la leptina (*LEPR*), la proopiomelanocortina (*POMC*), la proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1 (*PCSK1*), el receptor 4 de la melanocortina (*MC4R*), el receptor 3 de la melanocortina (*MC3R*), la proteína 2 accesoria del receptor de 4 de melanocortina (*MRAP2*), *Scr-homology-2B adaptor protein 1* (*SH2B1*), el coactivador 1 del receptor de esteroides (*SRC1*), la carboxipeptidasa E (*CPE*), el polipéptido 1 estimulador de la actividad G (*GNAS*) y el gen de la semaforina 3A-G, entre otros ^(9,66). Se han descrito alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en formas sindrómicas de obesidad, como los síndromes de Bardet-Biedl, Prader-Willi y Beckwith-Wiedemann. Actualmente, existen dos fármacos aprobados en edad pediátrica para alguna de estas obesidades monogénicas: metreleptina y setmelanotida.

Metreleptina: la leptina (del griego 'leptos': delgado) es un péptido hormonal de 160 kDa producido principalmente por tejido adiposo cuyo receptor (*LEPR*) está localizado principalmente en el hipotálamo y el plexo coroideo. La leptina presente en la circulación es proporcional a la masa grasa corporal. La leptina, al activar su receptor, regula la homeostasis energética y de la saciedad ⁽⁶⁷⁾, disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético. Su descubrimiento en 1994 en el modelo de ratón ⁽⁶⁸⁾ fue alentador, pero posteriormente se observó que sólo era eficaz en pacientes con deficiencia congénita de leptina o con alteraciones genéticas que modifican la sensibilidad de su receptor y no en la obesidad común, en la que hay una resistencia a la leptina. Los primeros pacientes afectados por deficiencia congénita de leptina mostraron disminución de la ingesta energética y de la masa corporal, principalmente a expensas de la masa grasa ⁽⁶⁹⁾. La metreleptina o metionil-leptina es un análogo de la leptina recombinante humana. Las indicaciones de uso, pauta de administración y los principales efectos secundarios se describen en la [Tabla 4](#) ⁽⁵³⁾.

Setmelanotida: es un péptido que se une a MC4R, utilizado para controlar la sensación de hambre y apetito en la obesidad grave de origen genético por mutaciones en ambos alelos de los genes de la *POMC*, del receptor de la leptina (*LEPR*) o del gen proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1 (*PCSK1*) responsables de producir *POMC* o *LEPR*. Los déficits de *POMC* y del *LEPR* son poco frecuentes, y por ello se designó «medicamento huérfano» por la EMA. Las indicaciones de uso, pauta de administración y principales efectos secundarios se describen en la [Tabla 4](#) ⁽⁵³⁾.

Conceptos clave

- La obesidad es uno de los principales retos del siglo XXI para la salud pública. La prevalencia en la edad pediátrica es también muy elevada, y se inicia cada vez en edades más tempranas.
- El pilar fundamental para el manejo de la obesidad continúa siendo el cambio conductual para adoptar un estilo de vida saludable. Esto incluye modificaciones en la alimentación, aumento de la actividad física y disminución del sedentarismo, seguir horarios regulares y garantizar las horas de descanso nocturno. Para ello se utiliza la terapia conductual adaptada a la edad del paciente, individualizada y centrada en el paciente y la familia.
- Sin embargo, estas estrategias son costosas y a menudo no se obtiene el efecto deseado.
- Los nuevos datos disponibles de ECA en niños y adolescentes de fármacos para el tratamiento de la obesidad y la aprobación de su uso en algunos de ellos son avances importantes y deslumbran, por primera vez, un futuro quizás más prometedor para el tratamiento de la obesidad infantil. Sin embargo, el arsenal terapéutico disponible en pediatría es claramente insuficiente. Además, es probable que se precisen combinaciones de fármacos con mecanismo de acción complementarios para conseguir mejores resultados. La falta de financiación de estos fármacos en nuestro país supone una clara limitación de su uso. El uso de fármacos debe ir siempre como tratamiento coadyuvante a los hábitos de vida saludables.
- Es importante hacer un buen diagnóstico etiológico de la obesidad. Debemos conocer que existen obesidades monogénicas con afectación en la vía leptina-melanocortina de regulación del apetito, ya que existen tratamientos farmacológicos como la metreleptina y la setmelanotida que actúan sobre dianas específicas para alguna de ellas.

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud
IMC: índice de masa corporal
ECA: ensayos clínicos aleatorizados
zIMC: Z score del IMC
FDA: Food and Drug Administration
EMA: Agencia Europea del Medicamento
GLP-1: péptido 1 similar al glucagón
GLP-1 RA: agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón
HOMA: modelo homeostático de evaluación
HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
LEP: leptina
LEPR: receptor de la leptina
POMC: proopiomelanocortina
PCSK1: proproteína convertasa subtilisina/kexina type 1
MC4R: receptor 4 de la melanocortina
MC3R: receptor 3 de la melanocortina
MRAP2: proteína 2 accesoria del receptor 4 de la melanocortina
SH2B1: Scr-homology-2B adaptor protein 1
SRC1: coactivador 1 del receptor de esteroides
CPE: carboxipeptidasa E
GNAS: polipéptido 1 estimulador de la actividad G
BBS: síndrome de Bardet Biedl

Anexo 1. Herramientas para el tratamiento conductual integral.

Existen varias herramientas psicométricas estandarizadas disponibles para evaluar los estilos de alimentación de los niños y sus familias:

- Cuestionario holandés de comportamiento alimentario (*Dutch Eating Behaviour Questionnaire*)⁽⁷⁰⁾
- Inventario de comportamiento alimentario infantil (*Children's Eating Behavior Inventory*)⁽⁷¹⁾
- Cuestionario de comportamiento alimentario infantil (*Child Eating Behaviour Questionnaire*)⁽⁷²⁾
- Versión pediátrica del test de actitud ante la comida (*Children's version of the eating-attitude-test*)⁽⁷³⁾
- Cuestionario sobre hábitos familiares alimentarios y de actividad⁽⁷⁴⁾
- Herramienta de entrevista motivacional, Change-Talk (simulación con casos clínicos mediante un programa interactivo desarrollado en colaboración con la Academia Americana de Pediatría)⁽⁷⁵⁾.

Conflictos de interés

Los autores declaran Conflictos de Interés Potenciales.

- **Honorarios por ponencias:** M.R.K. declara que ha recibido honorarios por ponencias por parte de Novonordisk.
- **Honorarios como consultor:** M.R.K. declara que ha realizado consultorías para Novonordisk.
- **Bolsas de viaje o financiación para viajar:** M.J.R. y M.R.K. declaran que han recibido financiación para viajes relacionados con congresos u otras actividades científicas.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing childhood obesity: opportunities for prevention. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1241-61.
2. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.
3. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the fourth round of data collection, 2015-2017. 2021. URL: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. López-Sobaler AM, Aparicio A, Salas-González D, Kohen VL, María L, López B. Childhood obesity in Spain and associated factors Correspondencia. *Nutr Hosp* 2021; 38: 27-30.
5. Cominato L, Franco R, Damiani D. Adolescent obesity treatments: news, views, and evidence. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65: 527-36.
6. Jensterle M, Janež A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Horm Res Paediatr* 2021; [Epub ahead of print].
7. Thomas-Eapen N. Childhood obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2021; 48: 505-15.
8. Deal BJ, Huffman MD, Binns H, Stone NJ. Perspective: childhood obesity requires new strategies for prevention. *Advances in Nutrition* 2020; 11: 1071-8.

9. Poitou C, Mosbah H, Clément K. Mechanisms in endocrinology: update on treatments for patients with genetic obesity. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: R149-66.
10. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-28.
11. Dabas A, Seth A. Prevention and management of childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 546-53.
12. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. 2009. (Guías de Práctica Clínica en el SNS: AA-TRM No 2007/25.).
13. Waxman A. Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2003; 24: 281-4.
14. Andueza N, Navas-Carretero S, Cuervo M. Effectiveness of nutritional strategies on improving the quality of diet of children from 6 to 12 years old: a systematic review. *Nutrients* 2022; 14: 372.
15. Hoare JK, Jebeile H, Garnett SP, Lister NB. Novel dietary interventions for adolescents with obesity: a narrative review. *Pediatr Obes* 2021; 16: e12798.
16. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68: 130-6.
17. Martos-Moreno GÁ, Argente J, Buñuel JC, Tort S, Alonso-Coello P. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Parte II: tratamiento. *Rev Esp Pediatr* 2010; 66: 337-43.
18. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 15-22.
19. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.
20. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, Connor Gorber S, Dinh T, Duggan M, et al. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016; 41(6 (Suppl. 3)): S311-27.
21. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020; 17: 141.
22. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, Prud'homme D, Hadjiyannakis S, Gougeon R, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1006.
23. Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 7: CD001871.
24. Flynn AC, Suleiman F, Windsor-Aubrey H, Wolfe I, O'Keeffe M, Poston L, et al. Preventing and treating childhood overweight and obesity in children up to 5 years old: A systematic review by intervention setting. *Matern Child Nutr* 2022; 18: e13354.
25. Huang JW, Lin YY, Wu NY. The effectiveness of telemedicine on body mass index: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2019; 25: 389-401.
26. Kelly JT, Reidlinger DP, Hoffmann TC, Campbell KL. Telehealth methods to deliver dietary interventions in adults with chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1693-702.
27. Kirk S, Ogata B, Wichert E, Handu D, Rozga M. Treatment of pediatric overweight and obesity: position of the academy of nutrition and dietetics based on an umbrella review of systematic reviews. *J Acad Nutr Diet* 2022; 122: 848-61.
28. Hart CN, Jelalian E, Raynor HA. Behavioral and social routines and biological rhythms in prevention and treatment of pediatric obesity. *American Psychologist* 2020; 75: 152-62.
29. Martínez-Lozano N, Tvarijonaviciute A, Ríos R, Barón I, Scheer FAJL, Garaulet M. Late eating is associated with obesity, inflammatory markers and circadian-related disturbances in school-aged children. *Nutrients* 2020; 12: 2881.

30. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018; 41: doi: 10.1093/sleep/zsy018 .
31. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 785-6.
32. Galland BC, Mitchell EA. Helping children sleep. *Arch Dis Child* 2010; 95: 850-3.
33. Aparicio E, Canals J, Arija V, de Henauw S, Michels N. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr Res Rev* 2016; 29: 17-29.
34. Debeuf T, Verbeken S, Boelens E, Volkaert B, van Malderen E, Michels N, et al. Emotion regulation training in the treatment of obesity in young adolescents: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 153.
35. Guerrini Usubini A, Cattivelli R, Radaelli A, Bottacchi M, Landi G, Tossani E, et al. Preliminary results from the ACTyourCHANGE in teens protocol: a randomized controlled trial evaluating acceptance and commitment therapy for adolescents with obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 5635.
36. De Santis-Moniaci D, Altshuler L. Comprehensive behavioral treatment of overweight and the pediatric practice. *Pediatr Ann* 2007; 36: 102-8.
37. Erickson SJ, Gerstle M, Feldstein SW. Brief interventions and motivational interviewing with children, adolescents, and their parents in pediatric health care settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 1173.
38. Hayes JF, Fowler LA, Balantekin KN, Saelens BE, Stein RI, Perri MG, et al. Children with severe obesity in family-based obesity treatment compared with other participants: conclusions depend on metrics. *Obesity* 2021; 29: 393-401.
39. Haines J, McDonald J, O'Brien A, Sherry B, Bottino CJ, Schmidt ME, et al. Healthy habits, happy homes. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1072.
40. Boutelle KN, Kang Sim DE, Rhee KE, Manzano M, Strong DR. Family-based treatment program contributors to child weight loss. *Int J Obes* 2021; 45: 77-83.
41. Epstein LH, Schechtman KB, Kilanowski C, Ramel M, Moursi NA, Quattrin T, et al. Implementing family-based behavioral treatment in the pediatric primary care setting: Design of the PLAN study. *Contemp Clin Trials* 2021; 109: 106497.
42. Kahhan N, Hossain MdJ, Lang J, Harrison C, Canas J, Wysocki T, et al. Durability of changes in biomarkers of cardiometabolic disease: 1-year family-based intervention in children with obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2021; 19: 264-71.
43. Luque V, Feliu A, Escribano J, Ferré N, Flores G, Monné R, et al. The Obemat2.0 Study: A clinical trial of a motivational intervention for childhood obesity treatment. *Nutrients* 2019; 11: 419.
44. Mead E, Brown T, Rees K, Azevedo LB, Whittaker V, Jones D, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012651.
45. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012691.
46. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes* 2013; 37: 1-15.
47. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.
48. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 88.
49. Yeste D, Arciniegas L, Vilallonga R, Fàbregas A, Soler L, Mogas E, et al. Encuentro con el experto. Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico Severe obesity in adolescents. Endocrine-metabolic complications and medical treatment. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Supl 1): S71-87.

50. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Curr Obes Rep* 2021; 10: 14-30.
51. Montan PD, Sourlas A, Olivero J, Silverio D, Guzman E, Kosmas CE. Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects. *Ann Transl Med* 2019; 7: 393.
52. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28: 55-63.
53. Raman V, Gupta A, Ashraf AP, Breidbart E, Gourgari E, Kamboj M, et al. Pharmacologic weight management in the era of adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 28: 107: 2716-28.
54. Axon E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD012436.
55. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes Metab J* 2020; 44: 802-18.
56. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr* 2021; 236: 137-47.e13.
57. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; [Online ahead of print].
58. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong ICK. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2010; 11: 593-602.
59. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep* 2019; 8: 156-64.
60. Vvan Rongen A, van der Aa MP, Matic M, van Schaik RHN, Deneer VHM, van der Vorst MM, et al. Increased metformin clearance in overweight and obese adolescents: a pharmacokinetic substudy of a randomized controlled trial. *Pediatric Drugs* 2018; 20: 365-74.
61. Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Osiniri I, Díaz-Roldán F, Xargay-Torrent S, Mas-Parés B, et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: a pilot study. *PLoS One* 2019; 14: e0226303.
62. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD012436.
63. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review. *Drugs* 2018; 78: 1887-901.
64. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, Hoyos R, Latorre M, Vázquez-Cobela R, et al. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140: e20164285.
65. González Bagnes MF, González C, Hirschler V, di Girolamo G. Pharmacotherapeutic options in pediatric obesity: an urgent call for further research. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 869-72.
66. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: from gene to therapy. *Physiol Behav* 2020; 227: 1131-34.
67. Martínez-Sánchez N. molecular sciences there and back again: leptin actions in white adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6039.
68. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
69. 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.
70. Braet C, Van Strien T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children. *Behav Res Ther* 1997; 35: 863-73.
71. Archer LA, Rosenbaum PL, Streiner DL. The children's eating behavior inventory: reliability and validity results. *J Pediatr Psychol* 1991; 16: 629-42.

72. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 963-70.
73. Maloney MJ, McGuire JB, Daniels SR. Reliability testing of a children's version of the eating attitude test. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 27: 541-3.
74. Golan M, Weizman A. Reliability and validity of the Family Eating and Activity Habits Questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 771-7.
75. Kognito. ChangeTalk: Changing the conversation about childhood obesity (free online). URL: <https://go.kognito.com/changetalk>.