

NUEVOS HORIZONTES EN OBESIDAD INFANTIL

Nuria Macías López. MIR 3 Pediatría.
Laura Galán Bueno. FEA Pediatría (Endocrinología Pediátrica)
Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.
21.11.2023.

ÍNDICE

- 1.- INTRODUCCIÓN
- 2.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 3.- MORBIMORTALIDAD
- 4.- DIAGNÓSTICO
- 5.- TRATAMIENTO
- 6.- NUESTRA EXPERIENCIA
- 7.- CONCLUSIONES

Concepto

La obesidad es definida como el aumento de tejido graso en el organismo, ligado a manifestaciones metabólicas, físicas y psíquicas.

Criterio diagnóstico de síndrome metabólico

Criterios Síndrome Metabólico

- Obesidad o perímetro abdominal >p90
- Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonatado
- Dislipemia (TG, HDL)
- HTA (>p95 para edad y sexo)

SEGÚN IMC (según edad y sexo)

SOBREPESO	OBESIDAD	
P85-P94	>P95	CDC, 2000.
P85-P96	>P97	Hernández et al, 1988.



¿Mórbida en la infancia?

+3 DE de IMC ó 200% del peso corporal ideal para la talla

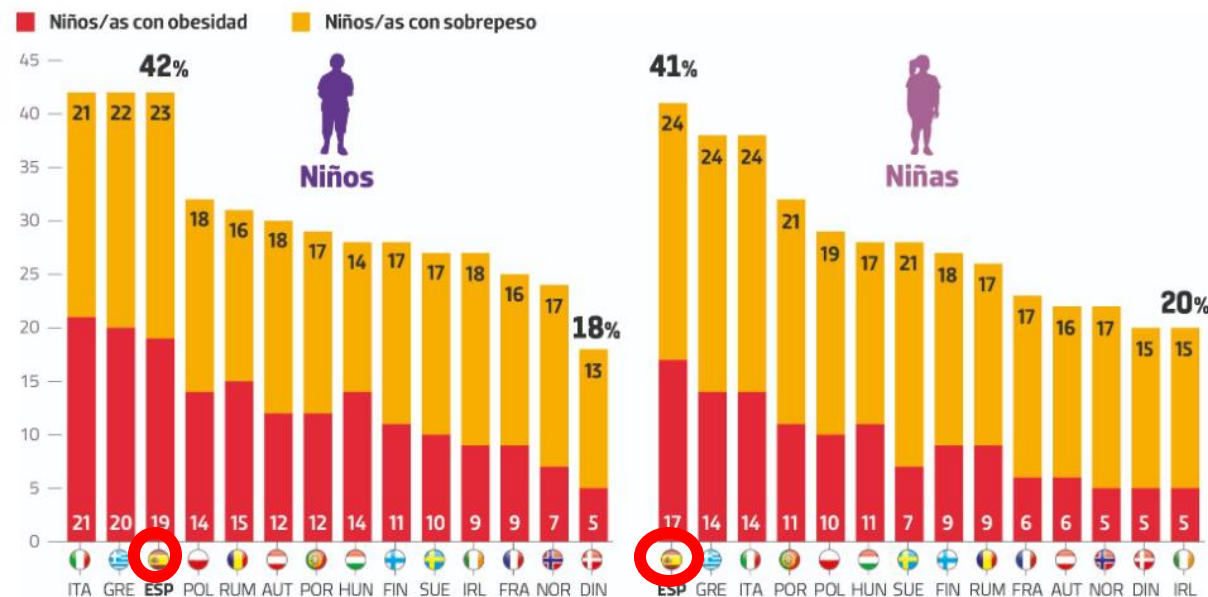
Prevalencia obesidad

14,2% de la población infantil en España

Según la OMS y un estudio colaborativo multicéntrico nacional del grupo de Trabajo de Obesidad Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Niñas: 16,9%
Niños: 19,5%

Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 del Instituto Nacional de Estadística



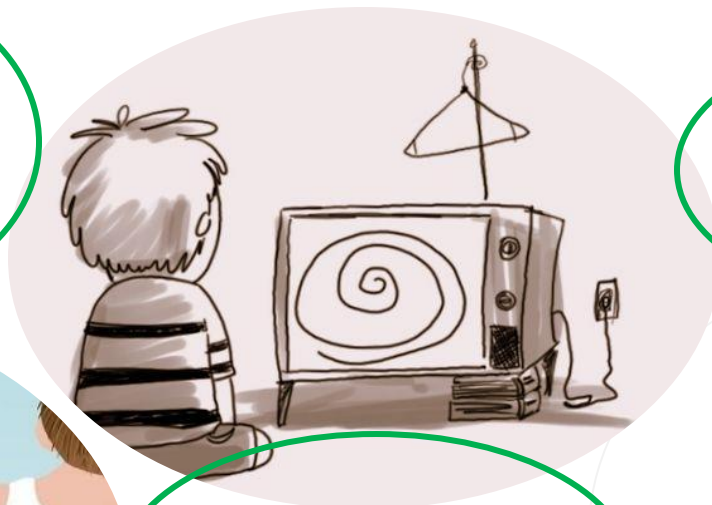
Fisiología y apetito

Se conocen varias moléculas que regulan el circuito apetito-saciedad:

Tracto digestivo	SNC (hipotálamo y TC)
<ul style="list-style-type: none">• Colecistoquinina• Péptido análogo del glucagón tipo 1• Péptido tirosina-tirosina• Oxintomodulina• Ghrelina• Otros: GLP-2, bombesina, neuromedina B, GRP, leptina gástrica.	<ul style="list-style-type: none">• Sistema POMC/ CART• Sistema NPY/AgRP• MCH (hormona concentradora de melanina)• CRH (factor liberador de ACTH)• Urocortinas, neurotensina, serotonina, dopamina y nicotina

Factores predisponentes

Influencia genética (30-70%)



Sedentarismo



Bajo nivel socioeconómico

Periodo peri y neonatal



Alimentos ricos en grasas, pobres en agua y fibra.
Aumento de raciones

Etiología

CAUSA EXÓGENA >90%

¿Genético? ¿ambiental?

1. Aumento del aporte energético
2. Falta del consumo energético
3. Influencia poligénica
 - Gen Fat Mass and Obesity Associated (FTO)
 - Microdeleciones o microduplicaciones (CNV)

Si uno de los padres es obeso, el riesgo de padecer obesidad infantil se triplica, y si son ambos, se multiplica por 15.



CAUSA ENDÓGENA <10%

- **Obesidad monogénica**
 - Mutaciones en distintas vías (leptina, POMC, PCSK1, MC4R)
- **Síndromes:** Prader-Willi, Angelman, Down, Cohen, Clark-Baraitser, Osteodistrofia de Albright.
- **Patología endocrina**
 - Hiperinsulinismo neonatal
 - Hipotiroidismo
 - Hiper cortisolismo
 - Déficit GH o IGF-I
 - Hipogonadismo
 - Iatrogenia (fármacos, cirugía hipotalámica)



Obesidad monogénica

Se define a aquellas obesidades que son consecuencia de la presencia de variantes de secuencia patogénicas **en un único gen.**

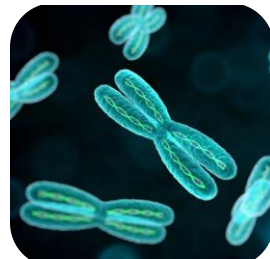
Mutaciones eje leptina-melanocortina (POMC)

- Afectadas neuronas del núcleo arcuato y núcleo paraventricular del hipotálamo
- Informan sobre la energía en el tejido adiposo
- La isoforma MC4R es transductor de los impulsos orexígeno (hiperfagia).

Obesidad grave y de inicio precoz tras el nacimiento

Mutaciones en genes asociados al desarrollo del hipotálamo

- SIM1: riesgo aumentado de obesidad.
- En algunos casos se ha visto rasgos fenotípicos "Prader-Willi like".



Síndromes polimalformativos

- Prader - Willi
 - Bardet Biedl
 - Alström
 - Carpenter
- ★ En los síndromes, la obesidad también está influida por los psicofármacos, limitaciones físicas y alteraciones en los patrones de ingesta

Manifestaciones clínicas asociadas

- HTA, Dislipemia, Insulinorresistencia (Sd. Metabólico)
- Alteraciones respiratorias →
- Patología ortopédica
- Lipomastia
- "Hipogenitalismo"
- Síndrome Ovario Poliquístico
- Pubertad adelantada ←
- Litiasis biliar
- Esteatosis hepática →
- Problemas psicológicos
- Patología dermatológica

La obesidad induce una situación de inflamación persistente a nivel pulmonar:

- Niveles bajos de TH2
 - Aumento de citoquinas (IFN γ e IL6)
 - Aumento de neutrófilos
- Resultado: ratio FEV1/FVC ↓

Crecimiento no armónico del tejido pulmonar y de las vías respiratorias:
Fenotipo específico de asma

Un metaanálisis reciente estima un 34,2% de esteatosis en cohortes de pacientes pediátricos atendidos en clínicas de obesidad.

La obesidad central (grasa visceral) se relaciona de forma estrecha con esta entidad

La leptina estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas, dando como consecuencia una pubertad precoz de origen **central**

1. T. Reinehr. C. Ludwig Roth. Is there a causal relationship between obesity and puberty? TheLancet.com. [citado el 19 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(18\)30306-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(18)30306-7/fulltext)
2. González R, Marchal C. Hígado graso en la infancia [Internet]. Aeped.es. [citado el 19 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27_higado_graso.pdf
3. Manuel S-S, Luis G-M. Nutrition, obesity and asthma inception in children. The role of lung function. Nutrients [Internet]. 2021 [citado el 19 de noviembre de 2023];13(11):3837. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836093/>

Morbimortalidad

La obesidad produce una reducción de la esperanza de vida 8-10 años, aumentando de forma inversamente proporcional a la edad

Una pérdida de peso de 5-10% reduce:

- Un 30-50% el riesgo de padecer DM tipo 2
- Un 30% la enfermedad cardiovascular y un 50% las consecuencias trágicas de esta
- Mejoría en:
 - Osteoartritis
 - Apnea del sueño
 - Fertilidad

2° causa prevenible del desarrollo de cáncer tras el tabaco

RR de desarrollo de comorbilidades graves en la edad adulta en pacientes con obesidad en la adolescencia:

- **DM tipo 2** → 5.4
- **HTA** → 2.7
- **Dislipemia** → 1.8
- **Arterioesclerosis de carótidas** → 1.7

Diagnóstico

Una vez establecido el diagnóstico de sobrepeso/obesidad (**anamnesis + exploración física + antropometría**):

Pruebas complementarias iniciales

- Edad ósea
- Analítica:
 - Básica
 - Perfil tiroideo
 - Perfil lipídico
 - Vitamina D
 - Glucemia e insulinemia

- Si inicio muy precoz:
- Descartar sobrealimentación
 - **Estudio molecular** dirigido

- Si instauración brusca:
- Realizar RMNc
 - Iatrogenia

- Fármacos
- Hábitos alimentarios
- Actividad física
- Estrés
- Sueño
- Nivel SE
- Estructura familiar

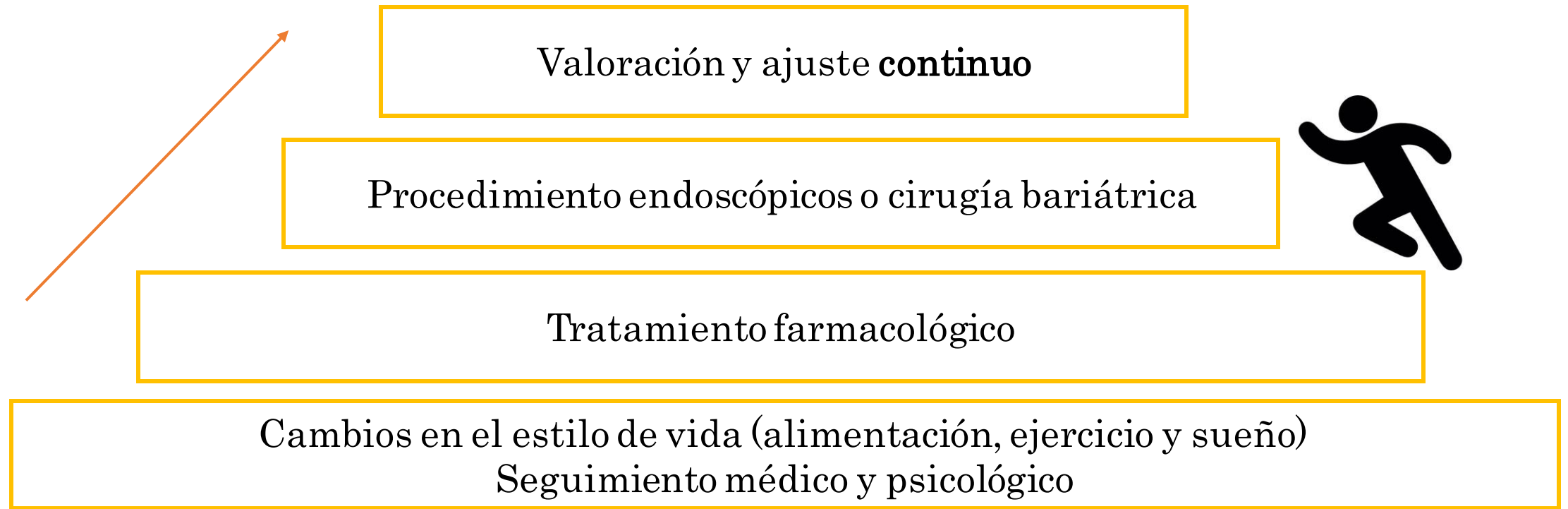
Si instauración progresiva:

- Si talla baja y velocidad de crecimiento lenta: **estudio hormonal**
- Si talla y velocidad de crecimiento normal o aumentadas: Probable **obesidad exógena**

Indicación estudios moleculares

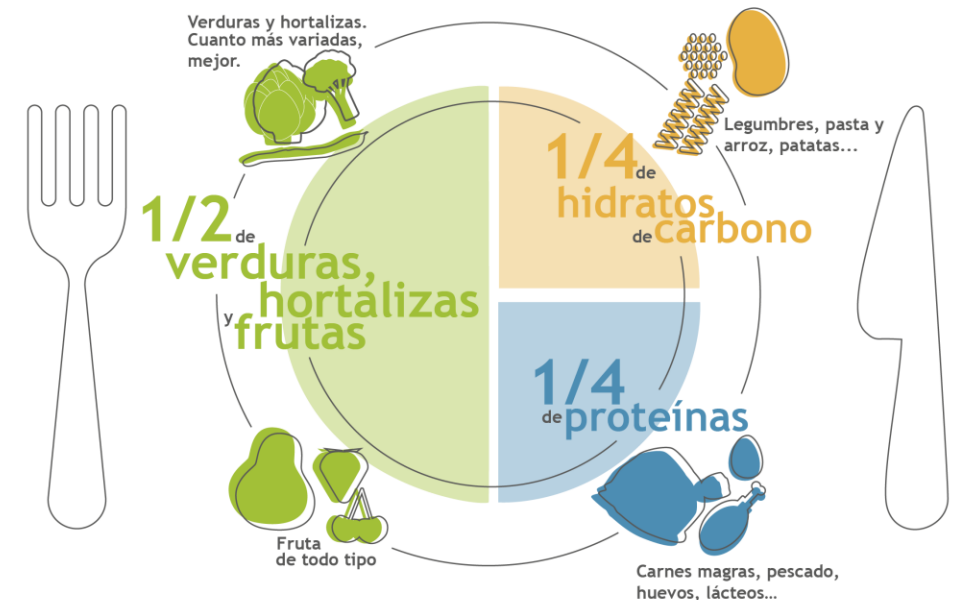
- Obesidad sindrómica
- Obesidad ligada a alteraciones del desarrollo neurocognitivo
- Obesidad grave de inicio precoz con hiperfagia
- Antecedentes familiares de obesidad (IMC elevado)
- Anamnesis o exploración física con hallazgos relevantes
- Fracaso del tratamiento
 - Estudio de CNVs
 - Paneles NGS
 - Exoma completo
 - Epigenética (metilación, Mi-RNAs, modificación de histonas)

Tratamiento



Recomendaciones dietéticas

- 5 comidas al día.
- "Alimentos prohibidos": zumos, refrescos, galletas, cereales azucarados, lácteos azucarados, bollería, chucherías, embutido graso,...
- Eliminación de ultraprocesados y azúcares añadidos
- Eliminar los desayunos y "recreos" dulces.
- Aumento del consumo de verduras y legumbres en comida y cena.
- Aumento del consumo de fruta fresca no licuada.
- Carnes y pescados no rebozados
- Controlar porciones (no repetir plato), de entrada sin contar calorías.
- Evitar picar entre horas.
- Consumo de pan controlado. Priorizar cereales integrales.
- ¿Ayuno intermitente?



"Lo que no se compra no se come"

Recomendaciones de actividad

- Actividad física vigorosa >5 días a la semana
- Al menos 20 minutos (ideal 60 minutos)
- Limitar el tiempo de pantalla a 1-2 h al día
- Equilibrar el tiempo de pantalla inevitable
- Reducción de "ocio inactivo": ver TV, ordenador o jugar a videojuegos.



Dianas del tratamiento farmacológico

1. Regulación del apetito
2. Regulación de la ingesta
3. Aumento del gasto energético
4. Disminución de la absorción de grasas



Neurotransmisores
Hormonas
Nutrientes
Señales neuronales

Candidatos

- Obesidad grave
- Comorbilidades
- Comienzo precoz
- Hiperfagia

- Reducir masa grasa
- No perder masa muscular
- Mantener el peso perdido
- Evitar efectos secundarios

Opciones terapéuticas farmacológicas

FÁRMACOS CLÁSICOS

- **Orlistat:** Inhibe la acción de la lipasa pancreática y gástrica. Aprobado para >12 años. Poco usado por sus efectos adversos. No EMA.
- **Metformina:** aprobado para >10 años + alteraciones en el metabolismo HC + IMC >35. No produce pérdida de peso per se.

GLP-1: Hormona sintetizada en intestino que estimula la secreción de insulina, inhibe la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico.

NUEVOS FÁRMACOS

- **Liraglutida:** Agonista GLP-1R
- **Semaglutida:** Agonista GLP-1R
- **Setmelanotida:** Agonista MC4R. En déficit de leptina o POMC.
- **Metreleptina:** Leptina recombinante.

Aprobados por la EMA

PERO NO FINANCIADOS

Liraglutida

Análogo
GLP-1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity

Aaron S. Kelly, Ph.D., Pernille Auerbach, M.D., Ph.D., Margarita Barrientos-Perez, M.D.,
Inge Gies, M.D., Ph.D., Paula M. Hale, M.D., Claude Marcus, M.D., Ph.D.,
Lucy D. Mastrandrea, M.D., Ph.D., Nandana Prabhu, M.Sc.,
and Silva Arslanian, M.D., for the NN8022-4180 Trial Investigators*

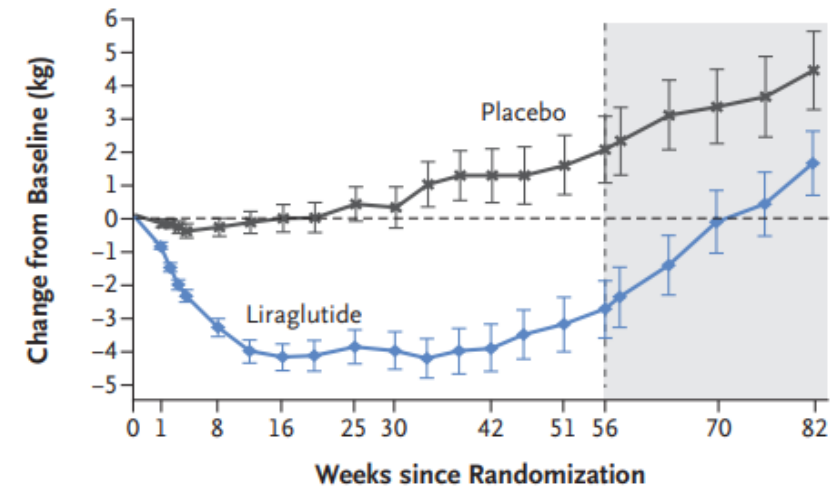
3 mg/día
subcutáneo

Estudio doble ciego realizado en 56 semanas sobre 125 personas, entre 12 y 18 años con IMC >35.

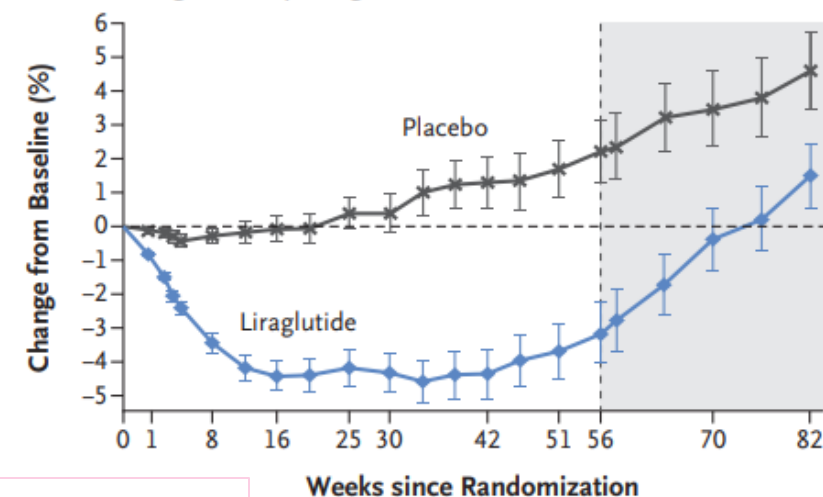
Produce retraso del vaciamiento gástrico y por ende una disminución del apetito. Aumenta la insulina postprandial.

Se observó una disminución de un 5% del IMC en el 43% de los pacientes tratados con liraglutida, mientras que en el grupo placebo se vio en un 18%. En todos los casos acompañado de un estilo de vida saludable.

E Absolute Change in Body Weight



F Relative Change in Body Weight



Liraglutida

Edad: >12 años.

IMC >30 Kg/m² o >27 con comorbilidad asociada (alteración glucemia, HTA, dislipemia o SAOS).

- Semana 1: 0,6 mg una vez al día
 - Semana 2: 1,2 mg una vez al día
 - Semana 3: 1,8 mg una vez al día
 - Semana 4: 2,4 mg una vez al día
 - Semana 5: 3,0 mg una vez al día
- * No es necesario llegar a dosis máxima.

**Subcutáneo en abdomen,
brazo o muslo.
A la misma hora.**

**Aprobado en 2021
No financiado**



Precio aproximado:

- 3 plumas al mes (1,8mg/día):
185€
- 5 plumas al mes (3mg/día):
283€

EFFECTOS ADVERSOS:

- Náuseas (4-8 primeras semanas)
- Eritema en la zona de inyección

Evitar alimentos grasos y picantes. No fumar ni beber alcohol.
Para evitar las náuseas dejar de comer ante la sensación de saciedad,
cambiar la hora de administración.

Semaglutida

Análogo
GLP-1



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity

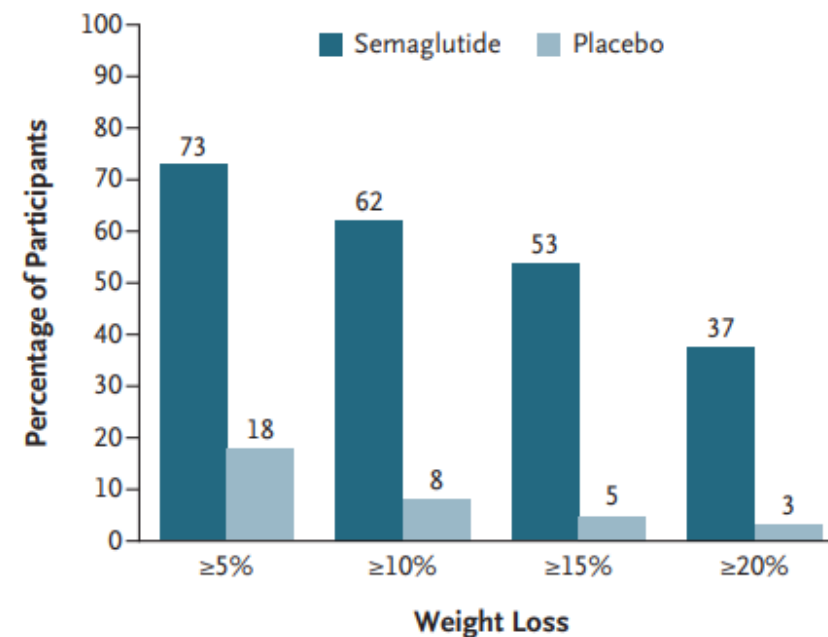
Daniel Weghuber, M.D., Timothy Barrett, Ph.D., Margarita Barrientos-Pérez, M.D., Inge Gies, Ph.D., Dan Hesse, Ph.D., Ole K. Jeppesen, M.Sc., Aaron S. Kelly, Ph.D., Lucy D. Mastrandrea, M.D., Rasmus Sørrig, Ph.D., and Silva Arslanian, M.D., for the STEP TEENS Investigators*

2,4 mg/
semana
subcutáneo

Estudio doble ciego realizado en 68 semanas sobre 201 personas, entre 12 y 18 años con IMC >35.

La disminución media del IMC fue de un 16% para el grupo tratado con Semaglutida y de un 0,6% para el grupo placebo. Además de la pérdida de peso se observó una disminución de los factores de riesgo (ej: disminución de HbA1c).

B Weight-Loss Thresholds at Week 68



Setmelanotida

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist

Peter Kühnen, M.D., Karine Clément, M.D., Ph.D., Susanna Wiegand, M.D., Oliver Blankenstein, M.D., Keith Gottesdiener, M.D., Lea L. Martini, M.D., Knut Mai, M.D., Ulrike Blume-Peytavi, M.D., Annette Grüters, M.D., and Heiko Krude, M.D.

Agonista de MC4R

Dosis crecientes hasta 1,5 mg/día

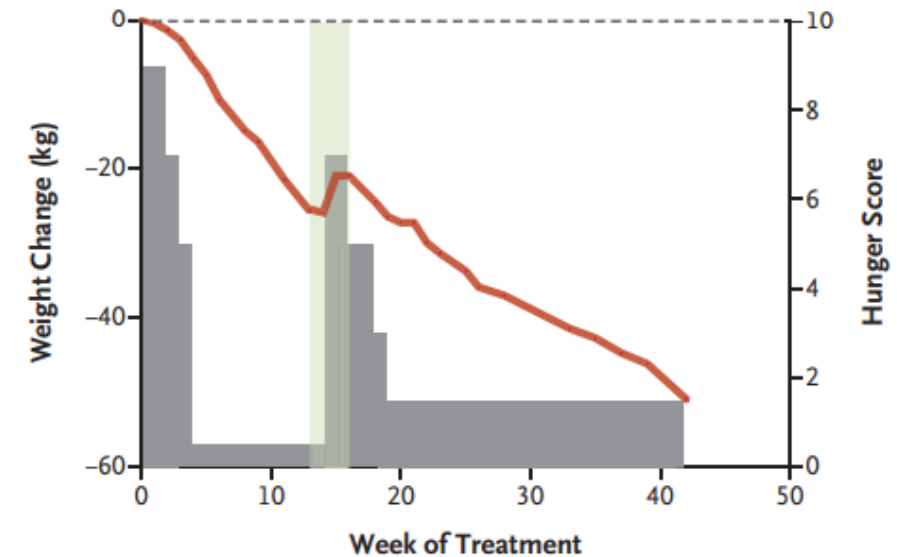
Estudio abierto sobre 2 pacientes adultos con obesidad y con afectación del gen POMC.

Se comprobó una mejoría clara de la hiperfagia (dosis-dependiente) y una pérdida de peso sustancial, sostenida en el tiempo.

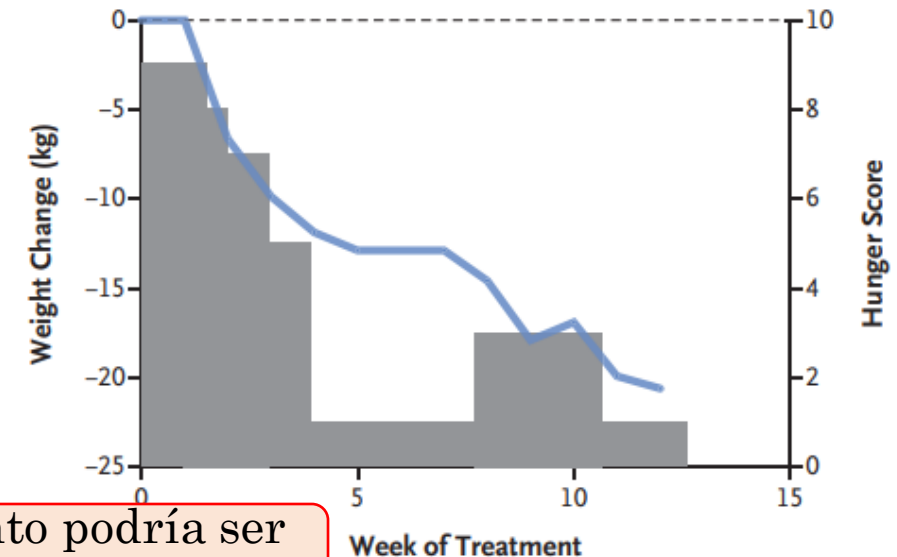
Válido para defectos monogénicos relacionados con la vía hipotalámica leptina-melanocortina, mutaciones en PCKS1 y síndrome Prader-Willi.

Otros estudios concluyen que este tratamiento podría ser válido en niños >6 años. También en Sd. Bardet Biedl.

B Patient 1 during Therapy

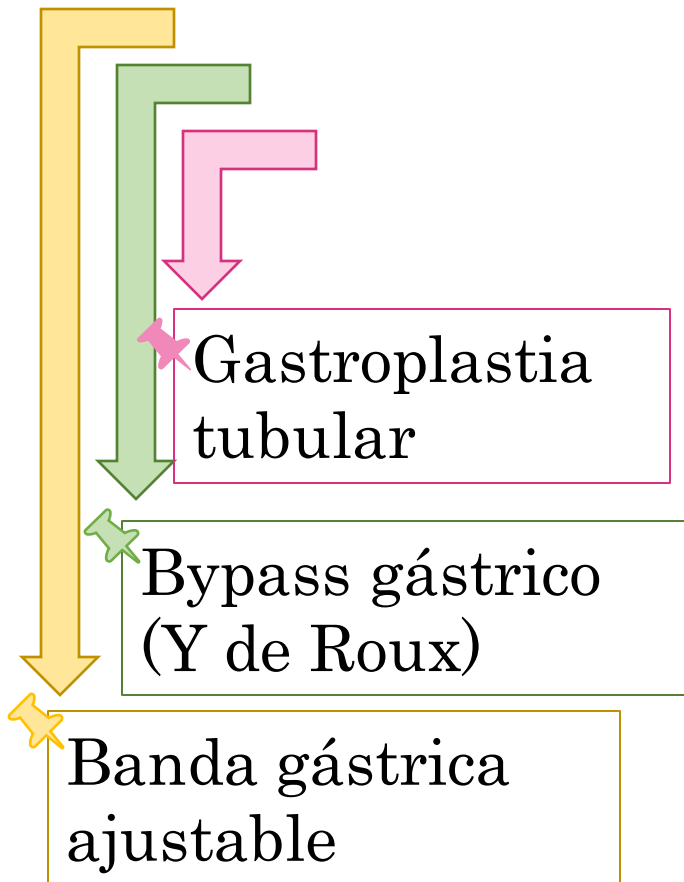


C Patient 2 during Therapy



Cirugía bariátrica pediátrica

Opción en grados extremos de obesidad mórbida en adolescentes con comorbilidades graves







Aunque varios metaanálisis han concluido que es seguro y eficaz, aún existen numerosas dudas por las indicaciones, el tipo de técnica y sobre los efectos a medio y largo plazo

✦ **No quirúrgico: Balón intragástrico (endoscopia):** Tratamiento de bajo riesgo, reversible, que consigue el cambio de hábitos alimentarios sin afectar a la capacidad de absorción.

- ✓ **IMC >35 + comorbilidades**
- ✓ **IMC >40**
- ✓ **Exclusión causa genética**
- ✓ **Tanner >4**
- ✓ **Alcanzada talla adulta**
- ✓ **Maduración psicológica**
- ✓ **Entorno favorable**

CONCLUSIONES

-  La prevalencia de la obesidad ha aumentado de forma drástica en los últimos años, lo que supone una morbimortalidad importante, pero al no estar catalogada como enfermedad grave, se produce un hándicap para la financiación de los nuevos tratamientos.
-  Está demostrado que la pérdida de peso evidencia una disminución del riesgo cardiovascular y metabólico.
-  El principal cambio en los últimos años es la intervención terapéutica a una edad más temprana. La farmacoterapia y la cirugía bariátrica/métodos endoscópicos deben plantearse en la adolescencia.
-  La vía leptina-melanocortina está implicada en la regulación de los mecanismos de apetito/saciedad. Un nuevo fármaco agonista de melanocortina (Setmelanotide) ha demostrado ser beneficioso en los pacientes afectados de mutaciones a este nivel.

*GRACIAS
POR SU
ATENCIÓN*

