

[r e v i s i ó n]

Nuevas terapias en el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil

New therapies in the treatment of childhood and adolescent obesity

Sara De la Cruz-Parejo¹, Mercedes Gil-Campos^{1,2}

¹Departamento de Especialidades Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Córdoba. ²Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba. CIBEROBN, Madrid.

Palabras clave

Cirugía bariátrica,
farmacoterapia,
obesidad endógena,
obesidad infantil,
tratamiento.

>>RESUMEN

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en la infancia con una prevalencia tendente a aumentar en los próximos años. El tratamiento se basa fundamentalmente en la educación en hábitos saludables de alimentación y actividad física aunque existen múltiples factores genéticos y ambientales que condicionan su aparición y mantenimiento, y que conlleva escasos éxitos a largo plazo. Por tanto, es importante abordar otras posibles terapias. En la etapa pediátrica también existen complicaciones asociadas a la obesidad, especialmente metabólicas y de riesgo cardiovascular que deben estimular la investigación en ensayos clínicos con fármacos que puedan prevenirlas o paliar sus efectos sobre la salud. Además, la obesidad endógena, aun siendo muy poco frecuente, es diagnosticada habitualmente durante la infancia, y su refractariedad también exige que se planteen avances para encontrar un tratamiento efectivo en las diferentes enfermedades y síndromes. En los últimos años se están realizando estudios especialmente dirigidos a la reducción del peso, el apetito, o al control de comorbilidades como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 o la dislipidemia. Entre los fármacos con posibles indicaciones en la etapa pediátrica destacan la metformina, o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1. Por otro lado, se sigue avanzando en encontrar técnicas reversibles y con los menores efectos secundarios en el tratamiento de cirugía bariátrica en el adolescente con un uso muy limitado en la actualidad.

licias y de riesgo cardiovascular que deben estimular la investigación en ensayos clínicos con fármacos que puedan prevenirlas o paliar sus efectos sobre la salud. Además, la obesidad endógena, aun siendo muy poco frecuente, es diagnosticada habitualmente durante la infancia, y su refractariedad también exige que se planteen avances para encontrar un tratamiento efectivo en las diferentes enfermedades y síndromes. En los últimos años se están realizando estudios especialmente dirigidos a la reducción del peso, el apetito, o al control de comorbilidades como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 o la dislipidemia. Entre los fármacos con posibles indicaciones en la etapa pediátrica destacan la metformina, o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1. Por otro lado, se sigue avanzando en encontrar técnicas reversibles y con los menores efectos secundarios en el tratamiento de cirugía bariátrica en el adolescente con un uso muy limitado en la actualidad.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 119-130

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5122

Key words

Bariatric surgery,
pharmacotherapy,
endogenous obesity,
childhood obesity,
treatment.

<<ABSTRACT

Obesity is the most frequent nutritional disorder in childhood with a prevalence that is expected to increase in the coming years. The treatment is fundamentally based on education in healthy eating habits and physical activity, although there are multiple genetic and environmental factors that condition its appearance and maintenance, with few long-term successes. Therefore, it is important to address other possible therapies. In the paediatric stage there

Correspondencia

Mercedes Gil-Campos
Email: mercedes_gil_campos@yahoo.es

are also complications associated with obesity, especially metabolic and cardiovascular, which should stimulate research in clinical trials with drugs that can prevent them or alleviate their effects on health. In addition, endogenous obesity, even though it is very rare, is usually diagnosed during childhood, and its refractoriness also requires advances to find an effective treatment for different diseases and syndromes. In recent years, studies have been carried out specifically aimed at weight reduction, appetite, or the control of comorbidities such as insulin resistance, type 2 diabetes or dyslipidemia. Among the drugs with possible indications in the paediatric stage, metformin or glucagon-like peptide 1 receptor agonists stand out. On the other hand, progress continues in finding reversible techniques with the fewest side effects in the treatment of bariatric surgery. in the adolescent with a very limited use at present.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 119-130

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5122

>>INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es considerada uno de los grandes problemas del siglo XXI y se estima que el 70% de los niños con obesidad, lo seguirán siendo en la edad adulta¹. En España, según datos recientes del estudio ALADINO, el 23,3% de los niños españoles tienen sobrepeso y el 17,3% obesidad². Aunque existen diferentes definiciones, la obesidad infantil se puede definir como un peso para la talla superior a tres desviaciones estándar en menores de 5 años, o superior a dos desviaciones estándar en niños de 5-19 años, o si el IMC es mayor al percentil 95³. En las últimas décadas, los niños han aumentado el consumo de productos procesados y bebidas azucaradas que, junto a una disminución de la actividad física, secundario al uso de nuevas tecnologías condicionan el aumento en la prevalencia de obesidad⁴.

La obesidad se encuentra relacionada con multitud de enfermedades, algunas de ellas ya con origen o aparición en la infancia, tales como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipemia, hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico (SOP), apnea obstructiva del sueño (y otros problemas respiratorios), y problemas psicológicos. Todo ello genera una mayor morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta⁵ y explica la gran importancia de la prevención de la obesidad infantil, pues sus consecuencias pueden perdurar incluso aunque se normalice el peso⁶. Esta prevención podría comenzar prenatalmente, ya que la nutrición en la embarazada y control del peso, así como la lactancia materna han demostrado su utilidad en la prevención de la obesidad infantil¹. Se ha obser-

vado una mayor incidencia de obesidad en hijos de madres que durante el embarazo eran fumadoras, tenían obesidad, diabetes o resistencia a la insulina o que tomaron leche de fórmula.

Debido a la alta mortalidad y morbilidad de la obesidad, la OMS recomienda el desarrollo a nivel mundial de programas de promoción de una dieta saludable y realización de ejercicio físico⁴ además de evitar el sedentarismo y promover una correcta higiene del sueño⁵. Por otro lado, el tratamiento de la obesidad infantil debe tener un enfoque multidisciplinar con objetivos basados en reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético para disminuir la ganancia de peso y mejorar la composición corporal, la condición física y la calidad de vida, así como evitar la aparición o reducir las comorbilidades³.

La primera línea de tratamiento son los cambios en el estilo de vida, siendo las principales medidas a realizar: diversificar la alimentación utilizando una dieta baja en grasas saturadas, bebidas azucaradas y productos manufacturados, y rica en frutas y verduras, así como promover una correcta higiene del sueño. Los niños deben dormir entre 10-13 horas y los adolescentes entre 8-10 horas. Además, se debe limitar el tiempo de uso de pantallas electrónicas a dos horas en los mayores de dos años, y no usarlas en menores de dos años. Se deben evitar también otras actividades sedentarias y seguir las recomendaciones de la OMS de realizar 60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada⁵. Por otra parte, es de vital importancia el apoyo psicológico debido a la alta prevalencia de desórdenes mentales que esta enfermedad genera, tales como ansiedad o depresión³, además de una baja autoestima y riesgo de bullying o rechazo social.

El tratamiento farmacológico, sólo está indicado en algunos casos de obesidad endógena. En la obesidad de origen exógeno, sólo se plantea actualmente en mayores de 10 años que no respondan a un año de dieta y cambios en el estilo de vida, o en aquellos que presenten complicaciones como intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, esteatohepatitis, hiperandrogenismo ovárico o historia familiar de eventos cardiometabólicos³.

>> TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

El tratamiento farmacológico para la obesidad infantil es muy limitado. Actualmente solo están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) el uso de orlistat y liraglutida en mayores de 12 años, y fentermina-topiramato en mayores de 16 años. De todos estos fármacos, la Agencia Europea del Medicamento (AEM) solo ha aprobado la liraglutida para el tratamiento de la obesidad asociada a comorbilidades en niños⁷.

El orlistat es la primera línea de tratamiento en niños mayores de 12 años que tengan más de dos desviaciones estándar de IMC, y que no hayan respondido a cambios en el estilo de vida durante 12 meses. Diversos estudios han justificado esta aprobación de la FDA. Uno de ellos realizado en EEUU y Canadá, en 539 adolescentes con obesidad en el que se utilizó orlistat o placebo, se obtuvieron mayores pérdidas de peso en el grupo tratado con orlistat⁸. Orlistat ha demostrado una pérdida de peso del 3% en un mes⁹. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de las lipasas gastrointestinales consiguiendo hasta una reducción del 30% de la ingesta calórica. Las dosis recomendadas son 60 mg o 120 mg, 3 veces al día¹⁰. No obstante, su uso está algo limitado especialmente en los pacientes que no realizan una dieta estricta baja en grasas. Así, los efectos adversos que suele producir son urgencia fecal, aumento de las deposiciones, flatulencia, esteatorrea y disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles, en especial de la vitamina D. Por el riesgo de malabsorción asociado, se recomienda la administración de un complejo multivitamínico de 5000 IU de vitamina A, 400 IU de vitamina D, 300IU de vitamina E y 25 µg vitamina K. El orlistat está contraindicado en el embarazo, malabsorción crónica y colestasis³.

La fentermina-topiramato es recomendada en niños mayores de 12 años con un IMC igual o superior al percentil 95³. La fentermina es un simpaticomimético; actúa aumentando las catecolaminas y serotonina a nivel del SNC, suprimiendo el apetito¹¹. Se suele usar a dosis de 15 mg, 30 mg o 27,5 mg diarios⁶. Sus principales efectos adversos son palpitaciones, diarrea, mareo, cefalea y estreñimiento⁹. Solo está aprobado su uso en cortos períodos de tiempo (menos de 12 semanas), pues también se ha asociado a insomnio, hipertensión arterial e irritabilidad¹². Se encuentra contraindicado ante historia personal de enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, glaucoma, o uso previo de inhibidores de la monoamino oxidasa. El topiramato bloquea los canales neuronales de sodio, antagoniza los receptores de glutamato, inhibe la anhidrasa carbónica, y se cree que inhibe el apetito por la vía de actividad GABA. Se recomienda su uso a dosis entre 25-100 mg. Sus efectos adversos son disfunción cognitiva reversible, acidosis metabólica, nefrocalcinosis y parestesias. Hay que tener precaución porque es teratógeno y disminuye el efecto de los anticonceptivos. Fentermina-topiramato produce los mismos efectos adversos que si se usan cada uno en monoterapia⁶.

Por otro lado, generalmente asociadas a la obesidad, podemos encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa que también aparecen en estas etapas tempranas, especialmente en pacientes con obesidad de larga duración, y deben ser tratadas. En la infancia y adolescencia es frecuente observar inicialmente resistencia a la insulina¹³. El efecto incretina (INtestinal seCREtion of INSulin) apoya la idea de que algunas sustancias segregadas a nivel intestinal favorecen la liberación de insulina tras la ingesta. Entre las hormonas denominadas incretinas destaca el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que parece tener un papel fundamental en el control de la homeostasis de la glucosa a través de la regulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa a partir de las células beta-pancreáticas, la disminución de la concentración plasmática de glucagón y el retraso del vaciamiento gástrico. Las personas con DM2 muestran una disminución de la secreción del GLP-1, y dado que los niveles circulantes de estos péptidos disminuyen rápidamente tras su liberación debido al efecto de una enzima proteolítica denominada dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), se ha desarrollado una nueva familia farmacológica: los

agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1), que son resistentes a la degradación por la DPP-4, y que se administran por vía subcutánea. Los arGLP-1 muestran un amplio abanico de acciones extrapancreáticas que aporta un significativo valor añadido a sus efectos sobre el control del metabolismo hidrocarbonado, especialmente en la prevención de complicaciones microangiopáticas, reducción ponderal, protección cardiovascular, hepatoprotección, nefroprotección, o neuroprotección. Estas características pueden tener una importancia clave en la individualización del tratamiento de los pacientes con DM2, e incluso encontrar aplicación en aquellos individuos sin alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, como el tratamiento *per se* de la obesidad. La administración de los arGLP-1 se ha asociado a reducción significativa de peso. La reducción ponderal tiene lugar predominantemente a expensas de la masa grasa total y visceral, aportando un efecto muy beneficioso especialmente en el control de la DM2. Este tratamiento también se asocia a descensos de las cifras de presión arterial, especialmente sistólica, e induce un perfil lipídico favorable reduciendo la concentración plasmática de triglicéridos, ácidos grasos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Algunos arGLP-1 como la liraglutida tienen indicación en monoterapia en pacientes con DM2 para los cuales el uso de otros fármacos como la metformina no se consideran apropiados debido a contraindicaciones o intolerancia, aunque las guías no los incluyen en primer escalón por su elevado coste respecto a otras alternativas y especialmente si no se alcanza un control adecuado en pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, donde la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades asociadas a la obesidad.

La liraglutida es un GLP1 que puede usarse en pacientes que pesan más de 60 kilos o tienen un IMC superior a 30 kg/m^2 . Además, no está indicado en aquellos pacientes prepuberales o con historia familiar de carcinoma medular de tiroides o MEN II, historia de pancreatitis, y obesidad secundaria³. Aunque se ha demostrado su eficacia, su uso aún es limitado debido a que precisa de inyecciones diarias, tiene un alto coste y sus efectos adversos gastrointestinales¹². A pesar de ello, se ha demostrado una eficacia y seguridad en algunos estudios en niños similar a la obtenida en adultos¹⁰. Se recomienda iniciar con una dosis inicial de 0,6 mg, e ir aumentando cada semana 0,6 mg hasta alcanzar una dosis máxima de 3 mg⁶. No obstante, aún

es necesario continuar la investigación con este tipo de fármacos pues hay resultados no concluyentes. En 2020 se realizó un ensayo con liraglutida y placebo en adolescentes entre 12 y 17 años además de cambios en el estilo de vida observando una mayor disminución del IMC en el grupo con liraglutida, así como una mayor ganancia de peso en este mismo grupo tras finalizar el tratamiento, sin cambios en los niveles de glucemia ni en variables cardiometabólicas¹⁴.

Existen otros GLP-1, actualmente no aprobados para el tratamiento de la obesidad infantil o sus comorbilidades, aunque continúan en investigación, como la exenatida y la semaglutida. Hay estudios que demuestran mayores pérdidas de peso, mejora de los niveles de insulina y de tensión arterial con exenatida que con placebo. Su principal efecto adverso son las náuseas¹⁵. Un metaanálisis reciente evalúa la efectividad del uso de exenatida o liraglutida en niños con obesidad respecto a placebo, comprobando mayores pérdidas de peso, del IMC y del z-score del IMC en el grupo tratado con GLP-1; sin diferencias entre el uso de liraglutida o exenatida. Además se ha observado una mejora en aquellos niños con resistencia a la acción de la insulina¹⁶. En cuanto a la semaglutida, un estudio de 2022 en el que se comparó la administración de una inyección semanal de este fármaco con placebo en adolescentes de entre 12 y 18 años con un percentil de IMC superior a 95, o superior a 85 junto con otra comorbilidad, demostró una mayor pérdida de peso, disminución del IMC, mayores pérdidas de circunferencia abdominal, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL colesterol, triglicéridos y ALT con semaglutida respecto al placebo. Sí se describieron más efectos adversos en el grupo de semaglutida, siendo los efectos gastrointestinales los más frecuentes, tales como náuseas, vómitos y diarreas. Es importante destacar que se compararon estos resultados con los de otros estudios que han usado GLP1 u otros fármacos contra la obesidad destacando una mayor reducción de peso y del IMC al administrar semaglutida respecto a estos otros⁷.

>> TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Una de las complicaciones en los niños con obesidad, generalmente en mayores de 10 años, es el

síndrome metabólico (SM). A pesar de la heterogeneidad en su definición, existe un cierto consenso considerando como criterios mayores la obesidad central, HTA, dislipemia y resistencia a la insulina, considerándose el NAFDL, la hiperuricemia y las alteraciones del sueño, criterios menores¹⁷.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda tratar cada uno de los criterios de forma aislada, ya que cada uno de ellos es un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el tratamiento del SM hay que hacer especial hincapié en seguir las recomendaciones ya indicadas de hábitos saludables y adherirse a una dieta hipocalórica baja en grasa y rica en fibra, pues ha demostrado retrasar el vaciamiento gástrico, así como la absorción de grasas y carbohidratos provocando una mayor sensación de saciedad y por tanto una menor ingesta calórica. Además, se asocia a una mejora de la sensibilidad a la insulina, composición corporal y tensión arterial. Se recomienda la dieta DASH en aquellos que tengan hipertensión ya que es rica en fruta, verdura, productos lácteos bajos en grasa, granos enteros, carne blanca, pescado, nueces, y carnes rojas desgrasadas, y pobre en azúcar, dulces y sodio⁹.

Por otro lado, la metformina es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la DM2 en mayores de 10 años, y es el único que se ha probado en prediabetes en niños y adolescentes, lo que lo sitúa como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la resistencia a la insulina, pese a que aún se requieren más estudios y los resultados a largo plazo son inciertos. También es desconocido si disminuye el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes en niños, aunque estudios en adultos indican una posible disminución del riesgo de progresión^{9,18-19}. Los principales efectos adversos observados han sido diarrea, dolor abdominal, dolor epigástrico, anorexia, náuseas y vómitos, aunque pueden disminuir al ir aumentando la dosis progresivamente. Además, existe posibilidad de déficit de vitamina B12, que puede ser resuelto con suplementación si se precisa⁹.

La metformina también está indicada en el tratamiento del SOP (sobre todo si se asocia a obesidad y resistencia a insulina)¹¹.

Las glitazonas son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated re-

ceptor gamma) que actúan a través de la activación de este receptor reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática).

Otros posibles fármacos para tratar la resistencia a la insulina que están en investigación son liraglutida, sotaglifozina y los inhibidores de la DPP4⁹. Actualmente existen dos fármacos del tipo GLP-1 aprobados para el tratamiento de la DM2 en niños, exenatida y liraglutida; con el primero se necesita una inyección semanal, y con el segundo se necesita una diaria. Recientemente se ha publicado un estudio usando dulaglutida o placebo a niños con DM2 entre 10-18 años que estaban en tratamiento con metformina, insulina o sin tratamiento farmacológico. Los niños que fueron tratados con placebo aumentaron la hemoglobina glicosilada, la glucemia en ayunas y los niveles de LDL-C y triglicéridos; mientras que aquellos que fueron tratados con dulaglutida semanal disminuyeron todos estos parámetros. No obstante, no hubo cambios en el IMC y hubo ciertos efectos adversos gastrointestinales²⁰.

El 70% de los niños obesos tienen NAFDL siendo la causa más frecuente de hepatopatía crónica en la infancia aunque su diagnóstico aún está limitado al ser la prueba de elección la biopsia hepática ya que las técnicas de imagen no son suficientemente sensibles^{5,21}. Actualmente no hay ningún tratamiento aprobado para el NAFDL⁹. En pacientes con esta complicación se ha demostrado en niños entre 8-17 años, una disminución del 38% de la balonización de los hepatocitos al usar metformina, respecto al uso de placebo. Sin embargo, no se han descrito diferencias en cuanto a la evolución de la esteatosis, inflamación y fibrosis. Parece que la vitamina E puede tener algún efecto beneficioso en niños obteniéndose una mayor resolución del NAFDL en el grupo tratado^{22,24}. De hecho, en 2018 la Asociación Americana recomendó el uso de vit. E, pero no de metformina en niños con NAFDL^{23,24}. Debido a que la disbiosis intestinal parece contribuir al progreso del NAFDL, se han estudiado el uso de probióticos como el *Lactobacillus rhamnosus* GG o el VSL3, pues han demostrado disminuir el ALT y mejorar la esteatosis hepática^{24,25}. Otra opción en investigación son los ácidos grasos omega 3

como el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentanoico, ya que inhiben la lipogénesis y estimulan la oxidación de ácidos grasos. Aunque hay diferencias en función del estudio, algunos apuntan a que mejoran la esteatosis hepática en mayor porcentaje que el placebo en niños con obesidad o sobrepeso y NAFDL y pueden producir disminución del ALT²⁶⁻²⁸.

Por otro lado, se está produciendo un aumento de las dislipemias en la etapa pediátrica probablemente secundario al aumento de la prevalencia de obesidad infantil. De hecho, hace una década, uno de cada 5 niños tenía dislipemia, siendo las alteraciones más frecuentes el HDL bajo o niveles de triglicéridos elevados²⁹. Su control se basa en hábitos de vida saludables pues las indicaciones para el tratamiento farmacológico son muy restringidas. Los fármacos de primera línea son las estatinas, siendo la rosuvastatina la de mayor potencia. En 2011, la National Heart, Lung, and Blood Institute (NHBLI) ya indicó recomendar este tipo de tratamiento en niños menores de 10 años solo en las siguientes situaciones: hipercolesterolemia homocigota, LDL mayor de 400 mg/dL, hipertrigliceridemia primaria con niveles de triglicéridos superiores a 500 mg/dL o en enfermedades cardiovasculares en las primeras dos décadas tras un trasplante cardiaco. En mayores de 10 años solo está indicado si tienen el colesterol LDL mayor de 190 mg/dL después de 6 meses de cambios en el estilo de vida³⁰. De hecho, actualmente el uso de estatinas solo está aprobado por la FDA en dislipemias genéticas; sin embargo, no están indicadas en las dislipemias secundarias a obesidad, a pesar de que algunos estudios demuestran una efectividad y seguridad similar en niños con dislipemias primarias y secundarias, pero aún se desconocen resultados a largo plazo del uso de estatinas²⁹.

Al igual que ocurre con el aumento de las dislipemias, se está produciendo un aumento de la hipertensión en niños en paralelo al aumento de la incidencia de obesidad infantil⁴. La relación entre obesidad e hipertensión se explica debido a varios mecanismos; por una parte, el aumento de grasa comprime al riñón, lo que aumenta la reabsorción de sodio, y el incremento de sodio corporal produce una expansión del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco³¹⁻³². Además, debido a la hiperfiltración glomerular se producen alteraciones en la perfusión y estructura del riñón, lo

que genera una activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y del receptor mineralocorticoide. Por otra parte, los adipocitos liberan leptina y propiomelanocortina que activan el sistema nervioso simpático³³. Las cifras de presión arterial que deben perseguirse en cada niño deben individualizarse en función del riesgo y la presencia de daño renal o diabetes concomitante. El principal paso para tratar la hipertensión deben ser cambios en el estilo de vida. El tratamiento antihipertensivo en niños solo debe recomendarse tras el fallo del tratamiento no farmacológico o si el niño también padece diabetes, hipertensión secundaria, estadio 2 de hipertensión o daño orgánico secundario a la hipertensión. Los fármacos para la hipertensión recomendados en niños son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o bloqueantes de los canales de calcio. Los diuréticos y betabloqueantes deben ser evitados debido a que pueden producir alteraciones metabólicas⁴.

En el tratamiento de la HTA, la AAP recomienda tratamiento farmacológico en aquellos niños que después de 6 meses de intervención en el estilo de vida sigan teniendo HTA, en aquellos con HTA sintomática o aquellos en los que esté asociada a DM1 o a enfermedad renal crónica. Se recomienda empezar con un IECA, ARA II, un bloqueador de los canales de calcio o una tiazida. Si hay que añadir un segundo fármaco se hará con una tiazida³⁴.

Existen otras comorbilidades no relacionadas con el SM como alteraciones ortopédicas que pueden precisar cirugía, o alteraciones estéticas como el pseudomicropene o la ginecomastia (figura 1). En ocasiones, estas se suman al estado propio de obesidad generando alteraciones en la salud mental y en las relaciones sociales y la cirugía correctora puede ayudar a mejorar globalmente su estado de salud mejorando especialmente su autoestima y autopercepción³⁵.

Sumado a todo esto (figura 2), el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la salud mental debe ser abordado por un equipo multidisciplinar especializado, y no solo cuando los pacientes tienen indicación de cirugía bariátrica como ocurre actualmente, sino ya en el paciente pediátrico que las presenta, incluso con fármacos ansiolíticos o antidepressivos, y como tratamiento coadyuvante fundamental en el abordaje de su enfermedad.

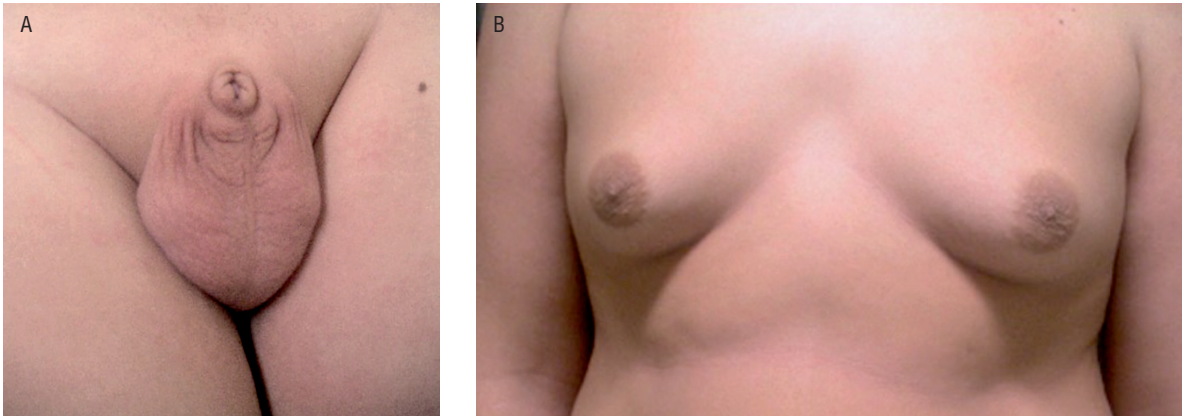


Figura 1. Complicaciones derivadas de la obesidad que pueden precisar cirugía. A) Pseudomicropenie; B) Lipomastia.

>> TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD ENDÓGENA

La obesidad endógena o intrínseca tiene como causa una disfunción orgánica, fundamentalmente enfermedades neurológicas, endocrinológicas, síndromes genéticos y secundarias a ingesta de fármacos (tabla I). Existen más de 600 alteraciones genéticas relacionadas con la obesidad, y frecuentemente corresponden a formas poligénicas.

La mutación que provoca una deficiencia en el receptor de melanocortina 4 (MC4R), es responsable del 5-6% de los casos de obesidad de rápido comienzo en una infancia temprana. Suelen estar afectados los genes relacionados 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), MC4R, Src homology-2B adaptor protein 1

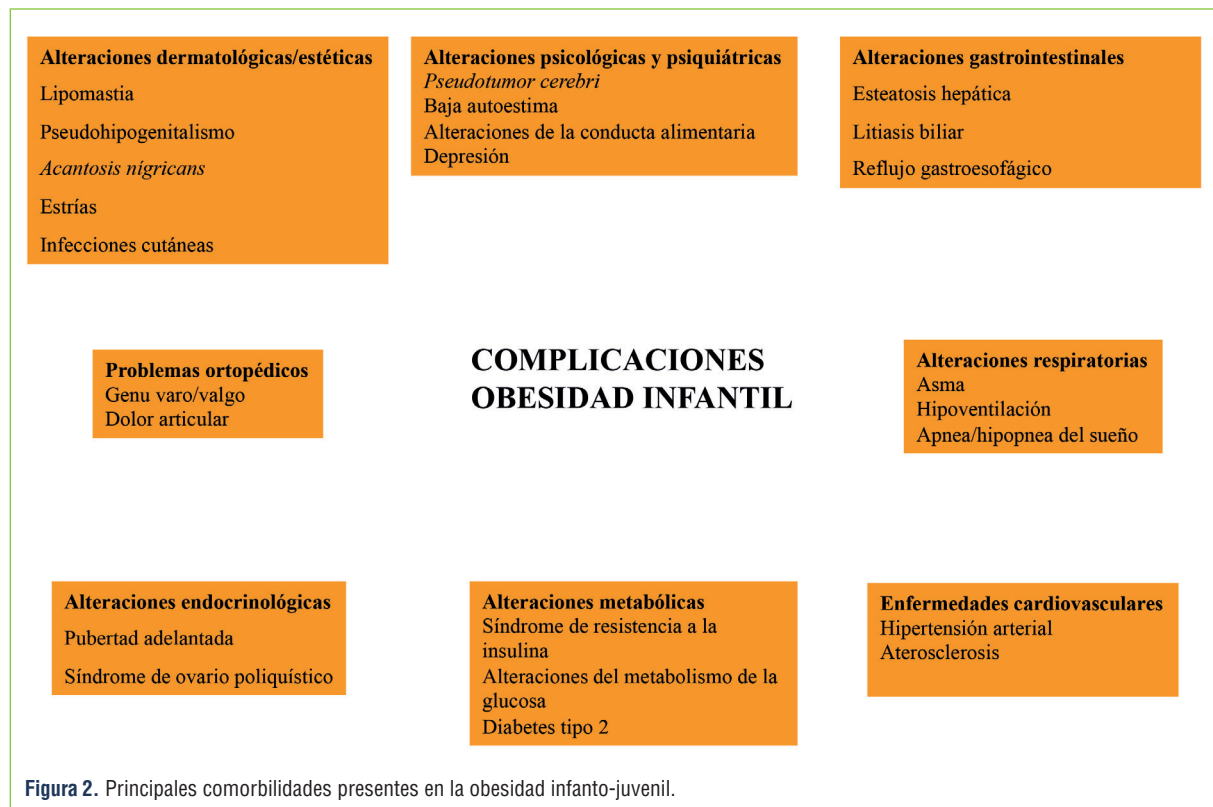


Figura 2. Principales comorbilidades presentes en la obesidad infanto-juvenil.

TABLA I. CAUSAS DE OBESIDAD ENDÓGENA

| | |
|--|--|
| Síndromes genéticos | <ul style="list-style-type: none"> • S. de Down • S. de Klinefelter • S. de Prader-Willi • S. de Laurence-Moon-Biedl • S. De Carpenter • S. De Cohen • S. De Bardet-Biedl • S. de Alström |
| Mutaciones en genes relacionados la regulación del apetito-saciedad de la vía leptina-melanocortina | <ul style="list-style-type: none"> • Leptina (LEP) • Receptor de la leptina (LEPR) • Proopiomelanocortina (POMC) Convertasa de proproteínas de tipo subtilisina-kexina 1 (PCSK1) • Receptor de la melanocortina 4 (MC4R) • Src homology-2B adaptor protein 1 (SH2B1) • Coactivador 1 del receptor de los esteroides (SRC1) • Carboxipeptidasa E (CPE) • Polipéptido 1 estimulador de la actividad alfa de la proteína G (GNAS) |
| Iatrogenia | <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides, Valproato, Insulina, Ciproheptadina |
| Patología endocrina | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de hormona de crecimiento (GH) • Hipopituitarismo • Hipotiroidismo • Enfermedad de Cushing • Insulinoma |
| Patología hipotalámica | <ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Trauma cerebral • Craneofaringioma • Otros tumores cerebrales |

(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), o estar relacionados con entidades sindrómicas.

El síndrome más frecuente es el de Prader-Willi (SPW)⁵ aunque existen otros síndromes de aparición en la infancia asociados a obesidad como el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alstrom y la osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo tipo 1)⁶. El SPW afecta a 1 de cada 10000-25000 niños, sin observarse diferencias de sexo³⁶, y el 40% de los niños y adolescentes tienen sobrepeso u obesidad³⁷. Estos niños al nacer tienen dificultad para comer debido a la hipotonía asociada y falta de apetito, que puede generar problemas de crecimiento en los primeros meses de vida. Posteriormente va apareciendo hiperfagia y se produce una rápida ganancia ponderal³⁶ que puede generar una alta

morbimortalidad; problemas respiratorios y de sueño, disfunción cardíaca izquierda, infarto de miocardio, hipertensión arterial, esteatohepatitis, litiasis biliar o trombosis venosa profunda. Sin supervisión, los niños con SPW pueden fallecer por asfixia, ruptura del estómago o necrosis del mismo. Por ello, la prevención de la obesidad en los niños con SPW es el principal objetivo de tratamiento, pues una vez que está establecida, será mucho más difícil de controlar³⁷.

Aunque no hay evidencias claras, el seguimiento de las siguientes directrices podría ser útil tanto para la prevención, como para el tratamiento de la obesidad en niños con SPW: Promover una dieta hipocalórica debido a que los niños con SPW tienen un gasto energético basal un 20-30% inferior al resto de niños, basada preferentemente en una dieta baja en hidratos de carbono, y rica en fibra para favorecer la regulación de la microbiota³⁶. Las pautas conductuales deben basarse en restringir el

acceso libre a la comida y no ofrecer más comida de la que necesitan, incluso aunque el niño no parezca tener sobrepeso. Es necesario que hagan ejercicio diariamente, comenzando a una edad temprana además de intentar mantenerlos distraídos para no pensar constantemente en la comida³⁷.

Resulta primordial la investigación de nuevos fármacos en el tratamiento de la obesidad en SPW, pues las pautas de dieta y ejercicio físico son medidas refractarias. El único tratamiento farmacológico aprobado por la FDA para SPW es la hormona de crecimiento (GH), que debe prescribirse en cuanto se diagnostique la enfermedad, pues mejora el desarrollo psicomotor, disminuye la grasa corporal y aumenta la masa muscular. La metformina en niños que padecen SPW junto a DM2 o resistencia a la insulina también es utilizada con frecuencia. AZP-531 (livoletida) es un agonista de la grelina desacilada (UAG). Se ha demostrado que los niños con SPW tienen una mayor ratio grelina acilada (AG)/UAG, y una mayor AG, que estimula la hiperfagia. AZP-531 comparado con placebo puede antagonizar la AG, disminuyendo así la hiperfagia y suprimiendo la lipogénesis, y sin efectos adversos relevantes, aunque aún no hay estudios de seguridad a largo plazo^{36,38}. Otros fármacos que actúan a través de esta vía son los inhibidores de la grelina o-acil transferasa (GOAT) como el GLWL 01, que reduce la AG y aumenta la UAG, pudiendo ser útiles en la disminución del apetito y el peso, pero se requieren más estudios para valorar su eficacia^{36,39-40}.

Los niños con SPW tienen un déficit de neuronas productoras de oxitocina; por ello se han realizado estudios con oxitocina y carbetocina de uso intranasal sin evidencias claras de eficacia, especialmente en menores de 11 años. El problema de la oxitocina es que también tiene capacidad para unirse al receptor de arginina vasopresina, lo que genera rabietas y ansiedad. Esto se soluciona al administrar carbetocina, ya que es un análogo sintético de oxitocina que se une específicamente a los receptores de oxitocina. La carbetocina parece ser más potente para tratar la hiperfagia y más segura que la oxitocina³⁶.

El diazóxido es un activador de los canales de potasio que parece mejorar la hiperfagia y los comportamientos agresivos, así como reducir la masa grasa y la circunferencia abdominal. Se ha observado edema periférico y aumentos transi-

torios de la glucosa como efectos adversos y actualmente hay investigaciones con diazóxido de liberación controlada de colina (DCCR) en pacientes con SPW^{36,40-41}.

En 2021, la AEM, aprobó la setmelanotida en pacientes mayores de 6 años con déficit de POMC, PCSK1 o R-LEP¹². Los pacientes con SPW tienen un defecto en *magel2*; este es un gen que produce alteraciones funcionales en las neuronas POMC. Se ha demostrado que este defecto puede revocarse con agonistas de MC4R, lo que indica que la setmelanotida, que es un potente activador de MC4R podría ser de utilidad. Su uso en SPW parece provocar una disminución en el peso, pero no mejoría de la hiperfagia³⁶. En los síndromes de Bardet-Biedl y Alstrom parece haber también una señalización ciliar deteriorada en la vía del receptor MC4R que podría contribuir al desarrollo de obesidad, y el uso de este fármaco también parece disminuir el peso hasta en un 10% al menos en el síndrome de Bardet-Biedl⁴².

Respecto a los GLP1, el uso de exenatida ha demostrado aumentar la saciedad y disminuir los niveles de glucosa y de hemoglobina glicosilada en niños con SPW, con cambios variables en el IMC en función de los estudios realizados con exenatida o liraglutida, generando en algunos casos incluso disminución de los niveles de ghrelina^{6,11}. Tratamientos en combinación como GLP1 + MC4R pueden tener mejores resultados que en monoterapia, pero se requiere de más estudios³⁶. En un estudio publicado en 2022 en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años con SPW y obesidad en los que se les administró liraglutida o placebo/no tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la disminución del IMC⁴³.

Rimonabant, un antagonista del receptor cannabinoide CB1 (CB1R) demostró disminución del peso y beneficios cardiovasculares, pero se retiró al producir alteraciones neuropsiquiátricas. JD5037, otro antagonista periférico de CB1R, al bloquear exclusivamente el receptor periférico, parece evitar las complicaciones neuropsiquiátricas que se producían con rimonabant^{36,44}.

La lorcaserina (agonista del receptor de serotonina 5-HTC2), así como la naltrexona-bupropion, también podrían ser útiles en la pérdida de peso, tanto en SPW como en otros tipos de obesidad,

sin embargo, se requiere mayor investigación en niños. De hecho, los estudios realizados actualmente con lorcaserina solo han sido realizados en adultos, mostrando una disminución del IMC, así como una disminución en los niveles de triglicéridos, LDL-c, glucosa basal e insulina. Estas disminuciones han ocurrido por mecanismos no bien conocidos actualmente. Actualmente se están programando varios estudios en niños¹⁵. La naltrexona-bupropion (la naltrexona es un receptor de opioides y el bupropion actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina) puede contemplarse pues está aprobado en adultos, pero se requieren más estudios ya que en adolescentes se han descrito muchos efectos adversos⁶.

La estimulación profunda cerebral, ya sea como estimulación transcraneal directa o como estimulación vagal puede ser un futuro tratamiento, ya que ha demostrado que puede producir disminución del apetito y mejoras en el comportamiento relacionado con la ingesta de comida. La cirugía bariátrica en niños con SPW está contraindicada al igual que en toda la etapa pediátrica³⁷. Un estudio realizado en niños con SPW entre 4 y 18 años con gastrectomía laparoscópica en manga observaron grandes pérdidas de peso, así como mejoras en las comorbilidades e hiperfagia, sin presenciarse efectos adversos. Sin embargo, se requieren estudios con una muestra más amplia de pacientes, así como conocer más los resultados a largo plazo para poder recomendar esta técnica, especialmente durante la infancia³⁶.

La obesidad hipotalámica (OH) se produce por una alteración congénita en la vía leptomelanocortina o adquirida debida a tumores supraselares, traumatismos⁴⁵ además de estar asociada en otros síndromes que cursan con una alteración hipotalámica. La causa más frecuente de OH es el craneofaringioma, pues es el tumor intracraneal no glial más frecuente en niños, y el 50% de los niños con craneofaringioma desarrollan obesidad hipotalámica. La mayor ganancia de peso ocurre los 6-12 meses posteriores a la cirugía realizada para tratar el tumor⁴⁶. Estas alteraciones hipotalámicas generan hiperfagia, alteraciones en el SNC y un menor gasto energético basal no siendo suficientes los cambios en el estilo de vida para controlar el desarrollo de este tipo de obesidad. Varios estudios con dextroanfetamina han dado buenos resultados con una reducción del IMC y mejora de la hiperfagia en más del 75%⁴⁵. Des-

taca la pérdida de peso más rápida en aquellos que llevaban menos tiempo desde que se produjo el daño hipotalámico, sin embargo, perdieron más peso a largo plazo aquellos que llevaban más tiempo con el daño hipotalámico⁴⁶. Como efectos adversos se observó hipertensión arterial que pudo corregirse disminuyendo las dosis⁴⁵. Existen otros fármacos que se encuentran en estudio para el uso en OH como GLP1, diazóxido o combinación de diazóxido y metformina.

Las alteraciones monogénicas se caracterizan por obesidad precoz e hiperfagia. La metreleptina (análogo de leptina) está aprobada por la AEM para el tratamiento de los defectos de la leptina. Produce grandes pérdidas de peso, mejoría de la hiperfagia, disminución del apetito y disminución de las consecuencias del síndrome metabólico cuando se administra a pacientes que tienen déficits congénitos de leptina⁶. La setmelonida, agonista de MCR4, ha sido aprobada en niños mayores de 6 años con déficit de POMC, déficit de PCSK1 y déficit de leptina¹². Ha demostrado disminución del peso y del apetito, pero puede producir boca seca o hiperpigmentación⁶. Estudios con setmelonida en niños con síndrome de Bardet-Biedl y síndrome de Alstrom han demostrado grandes pérdidas de peso después de 12 meses de tratamiento¹¹. El uso de liraglutida en estudios en personas con obesidad con alteraciones de POMC, ha demostrado pérdidas de hasta 9,7 kg en alteraciones homocigotas, y de hasta 6,8 kg en heterocigotas^{11,47-48}.

>> CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica ha demostrado muy buenos resultados en pacientes obesos adolescentes que hayan completado su maduración sexual y esquelética, pero es de vital importancia la supervisión por un equipo multidisciplinar y la indicación de este tras el fallo de los cambios en el estilo de vida y los fármacos¹⁵. Las posibles opciones de cirugía bariátrica estudiadas en adolescentes que han demostrado pérdidas de peso son la banda gástrica laparoscópica ajustable (es reversible), el bypass gástrico en Y de Roux y la gastrectomía en banda, siendo la última la que ha demostrado menos efectos adversos en los primeros 30 días postoperatorios¹⁵. La banda gástrica y el bypass gástrico en adolescentes con IMC superior a 35 y con comorbilidades severas han demostrado una disminución del IMC de hasta un 35%, así como mejoras en la

apnea del sueño, diabetes, dislipemia, reflujo gastroesofágico, asma y síntomas musculares⁴.

La posibilidad de tratamiento quirúrgico en niños con SM se centra en el uso de la gastrectomía vertical en manga. Según las recomendaciones de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) podría usarse en niños entre 10 y 19 años con un IMC superior a 35 con comorbilidades severas o un IMC mayor de 40 con comorbilidades más leves. Sería primordial reali-

zar un tratamiento pre y postoperatorio con una alta adherencia⁹.

Reflexión: Actualmente, persiste una alta prevalencia de obesidad infantil con un mayor grado y más comorbilidades. Esto sumado a la escasa oferta de fármacos aprobados para su tratamiento hace esencial la investigación en este campo, especialmente en ensayos clínicos para ampliar la oferta farmacológica tanto en la obesidad exógena como endógena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tran BX, Nghiem S, Afoakwah C, et al. Characterizing Obesity Interventions and Treatment for Children and Youths During 1991–2018. *IJERPH*. 2019; 16: 4227.
2. López Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, Salas González MD, Kohen VL, Bermejo López LM. Obesidad en la población infantil en España y factores asociados. *Nutr Hosp*. 2021; 38: 27-30.
3. Calcaterra V, Rossi V, Mari A, et al. Medical treatment of weight loss in children and adolescents with obesity. *Pharmacol Res*. 2022; 185: 106471.
4. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2018; 108:37–43.
5. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35: e3203.
6. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 28: 55-63.
7. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387:433-443.
8. European Medicines Agency E.M.A. Summary of product characteristics - Orlistat. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical>. Última actualización 07/05/2020.
9. Tagi V, Samvelyan S, Chiarelli F. Treatment of metabolic syndrome in children. *Horm Res Paediatr*. 2020; 93: 215-225.
10. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17: 379-385.
11. Kühnen P, Biebermann H, Wiegand D. Pharmacotherapy in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021; 95: 177-192.
12. Raman V, Foster CM. Metformin Treatment of Pediatric Obesity. *Pediatrics*. 2021; 147: e2020044982.
13. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. A continuous metabolic syndrome score is associated with specific biomarkers of inflammation and CVD risk in prepubertal children. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 72-9.
14. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos Pérez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2117-2128.
15. Grandone A, Di Sessa A, Umamo GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32: 535-549.
16. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, et al. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021; 236:137-147.
17. Bussler S, Penke M, Flemming G, et al. Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88: 181–193.
18. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, et al. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147: e20201610.
19. Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64: 1341–1353.
20. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022; 387: 433-443.
21. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 319-334.

22. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 1659–1668.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67: 328–357.
24. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 52: 740–743.
25. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Loomba R. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 517–530.
26. Nobili V, Alisi A, Della Corte C. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 1066–1070.
27. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 734–741.
28. Janczyk Wet, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J. Pediatr*. 2015; 166: 1358–1363.
29. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia. In *Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment?* *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):356-361.
30. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011; 128 (Suppl 5): S213–256.
31. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7: 75–88. 32.
32. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity -induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116: 991–1006.
33. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity -induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010; 285: 17271–17276.
34. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140: e20171904.
35. Nuzzi LC, Firriolo J M, Pike CM, Cerrato FE, DiVasta AD, Labow BI. The Effect of Surgical Treatment for Gynecomastia on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018; 63(6): 759-765.
36. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev*, 2020; 21(5): e12992.
37. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018; 11: 579-593.
38. Allas S, Caixàs A, Poitou C, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 2018; 13: e0190849.
39. Miller JL, Lacroix A, Bird LM, et al. The Efficacy, Safety, and Pharmacology of a Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor for the Treatment of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107: e2373-e2380.
40. Wevrick R. Disentangling ingestive behavior-related phenotypes in Prader-Willi syndrome: Integrating information from nonclinical studies and clinical trials to better understand the pathophysiology of hyperphagia and obesity. *Physiol Behav*. 2020; 219: 112864.
41. Kimonis V, Surampalli A, Wencil M, Gold JA, Cowen NM. A randomized pilot efficacy and safety trial of diazoxide choline controlled-release in patients with Prader-Willi syndrome. *PLoS ONE*, 2019; 14: e0221615.
42. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10: 859-868.
43. Diene G, Angulo M, Hale PM, et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1): 4-12.
44. Knani I, Earley BJ, Udi S, et al. Targeting the endocannabinoid / CB1 receptor system for treating obesity in Prader-Willi syndrome. *Mol Metab*. 2016; 5(12) :1187-1199.
45. van Schaik J, Welling MS, de Groot CJ, et al. (2022). Dextroamphetamine Treatment in Children With Hypothalamic Obesity. *Front in Endocrinol*. 2022; 13: 845937.
46. Denzer C, Denzer F, Lennerz B, Vollbach H, Lustig R, Wabitsch M. Treatment of Hypothalamic Obesity with Dextroamphetamine: A Case Series. *Obes Facts*. 2019; 12: 91-102.
47. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab*. 2018; 28: 23–32.e3.
48. Iepsen EW, Have CT, Veedfald S, et al. GLP-1 receptor agonist treatment in morbid obesity and type 2 diabetes due to pathogenic homozygous melanocortin-4 receptor mutation: a case report. *Cell Rep Med*. 2020; 1: 100006.