



SERIE: DOCUMENTOS ICCAS

Alimentación y Salud

OBESIDAD de origen genético

Año 2025

Irina Kovalskys

iccas.org.ar

Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud



OBESIDAD DE ORIGEN GENÉTICO

La obesidad es un trastorno complejo en el que las variantes genéticas están siendo identificadas con mayor frecuencia.

Las obesidades monogénicas son un grupo de trastornos raros causados por mutaciones en un solo gen que afectan los mecanismos de regulación del apetito, la saciedad y el metabolismo energético. Estas alteraciones genéticas conducen a una obesidad de inicio temprano, generalmente en la infancia, y suelen acompañarse de otros síntomas como disfunciones endocrinas, anomalías del desarrollo y alteraciones en la conducta alimentaria⁽¹⁾.

La mayoría de los genes implicados en estas formas de obesidad están relacionados con la vía de la melanocortina en el sistema nervioso central, en particular con la señalización de la leptina y su receptor, el gen POMC y el receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R)⁽²⁾. Estas vías son esenciales para la regulación del balance energético, y su disfunción provoca una sensación de hambre constante y una predisposición extrema al aumento de peso.

Si bien el caso descrito es uno de los más identificados, en la actualidad, se han identificado múltiples variantes genéticas involucradas en la regulación de la ingesta y en la señalización de la leptina en el sistema nervioso central a través de la vía de las melanocortinas.

Estudios familiares en gemelos y poblacionales estiman que la heredabilidad de la obesidad oscila entre el 40% y el 70%. Previamente, se consideraba que las formas monogénicas de obesidad representaban alrededor del 5% de los casos en poblaciones europeas⁽³⁾.

Aunque se consideraban poco frecuentes, estudios recientes utilizando técnicas de secuenciación genética han revelado que las obesidades monogénicas podrían estar subdiagnosticadas, con una prevalencia mayor de la esperada, especialmente en casos de obesidad severa en la infancia⁽⁴⁾.

Entre las obesidades de origen genético una de las más estudiadas es el síndrome de Bardet-Biedl (BBS); es un trastorno genético raro y multisistémico que pertenece al grupo de las cilopatías. Está causado por mutaciones en genes que afectan la estructura y función de los cilios primarios, organelos celulares esenciales para la señalización intracelular en diversos tejidos. El conocimiento de esta enfermedad, que ha avanzado de manera importante en los últimos años, ha colaborado con el diagnóstico y el abordaje de la obesidad de origen genético⁽⁵⁾.

El diagnóstico temprano de estas formas de obesidad es fundamental, ya que permite un manejo más preciso, que puede incluir modificaciones en la alimentación, intervenciones médicas y, en algunos casos, terapias farmacológicas dirigidas a corregir las alteraciones en la vía de la melanocortina.

OBESIDAD DE ORIGEN HIPOTALÁMICO

El hipotálamo juega un rol fundamental en la regulación del apetito y eje central de los centros anatómicos del hambre y la saciedad. Asimismo, es clave en la regulación del equilibrio energético y el metabolismo, entre otras de sus funciones. Cuando se producen lesiones o disfunción del mismo la resultante más común es la Obesidad Secundaria. Esta condición es difícil de manejar, ya que se produce una hiperfagia marcada con un aumento acelerado y desproporcionado de la adiposidad, acompañado de otras alteraciones metabólicas.

Las causas más frecuentes en la infancia son los tumores del sistema nervioso central, traumatismos, o enfermedades inflamatorias o autoinmunes como la histiocitosis, entre otras múltiples. Algunas lesiones genéticas están asociadas a disfunción del hipotálamo como es el Caso del Síndrome de Prader Willi, y el Síndrome de ROHHAD.

El apoyo a pacientes con lesión o disfunción hipotalámica es un gran desafío histórico para la medicina en general y, en particular, acompañar a los paciente pediátricos y sus familias lo es aún más, ya que se produce un aumento rápido y severo del peso difícil de controlar, una necesidad o deseo constante de comida con pérdida de la regulación del hambre y la saciedad, y muchas de las patologías y disfunciones se producen en pacientes con alteración del desarrollo cognitivo y comorbilidades médicas de alta complejidad.

ENCUENTRO TALLER

El desafío de abordar las obesidades de origen genético e hipotalámico en la comunidad de médicos y pediatras que atienden estas patologías motivó a generar un encuentro para compartir experiencias, desafíos y actualizar en los últimos avances. En este sentido, el 15 de noviembre de 2024 se llevó a cabo el Taller sobre Obesidades de Origen Genético e Hipotalámico, organizado por el Grupo de Trabajo Alimentos, Nutrición y Salud de ICCAS.

El Instituto de Cooperación Científica en Ambiente y Salud – ICCAS¹ – es una institución sin fines de lucro basada en el modelo tripartito (Academia – Gobierno – Industria), con la misión de reunir especialistas de diferentes sectores para discutir, informar y difundir temas de base científica en el ámbito de las Ciencias de la Vida. El Grupo de Trabajo Alimentos, Nutrición y Salud viene trabajando intensamente en Obesidad Infantil a través de tres pilares fundamentales: Educación, Comunicación Científica e Investigación.

En ese marco, se invitó a un grupo de profesionales (investigadores, médicos pediatras, clínicos, endocrinólogos, genetistas, biólogos) para compartir experiencias sobre el diagnóstico, abordaje y tratamiento de las Obesidades de Origen Genético e Hipotalámico en el ámbito local y asistir a las disertaciones de dos importantes referentes internacionales: el Dr. Hermann Müller que disertó sobre “Obesidad hipotalámica adquirida: una revisión” y la Dra. Diana Valverde que presentó: “Síndrome de Bardet Biedl: Aspectos genéticos y diagnóstico”. Los objetivos propuestos fueron:

- Reunir actores involucrados tanto en las áreas clínicas como de diagnóstico e investigación, con vinculación tanto del sector público como privado que trabajan en obesidad.
- Intercambiar experiencias sobre los desafíos de abordar las obesidades de origen genético e hipotalámico tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Identificar las brechas en el conocimiento e intercambiar sobre las ventajas y limitaciones del sistema de salud.
- Compartir recientes investigaciones y avances sobre las obesidades de origen genético e hipotalámico e identificar potenciales soluciones a las barreras para la colaboración multi sectorial en términos de diagnóstico.
- Identificar recursos y necesidades a nivel local: políticas, guías, adopción de herramientas y recomendaciones para el manejo adecuado y la prevención.

¹ <https://iccas.org.ar/>

Las discusiones se condujeron bajo las reglas de Chatham House² que facilitan la participación espontánea y honesta ya que los comentarios y/o recomendaciones se reportan de manera anónima.

A fin de conocer el grado de conocimiento y los intereses en el tema entre los invitados a participar, se distribuyó una encuesta pre-taller con cuatro preguntas. Asimismo, se consultó a los participantes acerca de su opinión y experiencia sobre las limitaciones a las que se enfrentan para su manejo.

Los resultados de esta encuesta se comparten como anexo al final de este informe, así como la agenda del evento y los antecedentes profesionales de los disertantes. El encuentro contó con 33 participantes de diferentes ámbitos.

Dinámica del taller

Los participantes se distribuyeron en tres grupos de discusión que contaron con un moderador y un rapporteur que asistió en la toma de notas, que luego se compartieron en la sesión plenaria de cierre.

Se plantearon tres consignas o preguntas idénticas para los tres grupos:

- ¿Consideran que en la formación en nutrición/obesidad infantil, se educa sobre las diferentes etiologías de obesidad?
- ¿Les parece de utilidad para el tratamiento contar con estudios genéticos?
- Al día de hoy, ¿cuál consideran que es el pronóstico de la obesidad hipotalámica?

Los resultados de estas conversaciones se resumen en la siguiente Tabla:

² La regla de Chatham House es un sistema para la celebración de debates y mesas redondas sobre temas controvertidos. El nombre proviene de la sede del Real Instituto de Asuntos Internacionales, también conocido como Chatham House, donde surgió la regla en junio de 1927. <https://www.chathamhouse.org/about-us/chatham-house-rule>

Pregunta 1: ¿Consideran que en la formación en nutrición/obesidad infantil, se educa sobre las diferentes etiologías de obesidad?

Grupo 1

En forma unánime se opinó que era una carencia absoluta el conocimiento sobre obesidad en la formación de pregrado.

En los estudios de postgrado-Residencia era insuficiente la formación en obesidad infantil en general y más escasa aún en relación a la etiología.

El conocimiento se adquiere en la carrera de especialista de Nutrición Pediátrica o en la Residencia en Nutrición. En este nivel los participantes consideraron que adquirieron formación sobre etiopatogenia de obesidad y que en la atención de los pacientes con obesidad plantean un diagnóstico etiológico no siempre resuelto.

El grupo consideró que siendo la Obesidad una epidemia universal de comienzo temprano, el primer nivel de atención es el pediatra en atención primaria por lo que debería manejar conocimientos del diagnóstico, la etiología, y las complicaciones para pedir estudios complementarios o derivar a servicios especializados.

Grupo 2

Se planteó que en general no se aborda en la formación de grado ("solo en títulos") la etiología genética de las obesidades. Desde hace aproximadamente una década comienza a incluirse el tema en la formación de la especialidad, y en cursos de actualización. Especialmente frente a algunas banderas rojas como la edad temprana de inicio de la obesidad, la hiperfagia irreductible y la severidad. El concepto evolucionó fuertemente en los últimos años, en los que se agrega el impacto de ciertas variantes genéticas con algunos comportamientos.

También se plantea una asimetría entre la formación en centros de referencia muy conectados con servicios de Genética, mientras resulta excepcional en el resto de las instituciones con desigualdades en las distintas zonas geográficas en el país.

Grupo 3

Aunque en la formación se mencionaban las diferentes etiologías de obesidad, muchas veces solo se presentaban como títulos generales, sin entrar en detalles, especialmente en relación con los síndromes y las obesidades de inicio temprano.

Dentro de las diferentes etiologías, la obesidad poligénica fue la que más se estudiaba en profundidad durante la formación.

La introducción de herramientas como los test genéticos ha impulsado la necesidad de profundizar en cada etiología, lo que abre nuevas posibilidades para el tratamiento personalizado. Además, se espera que en los próximos años surjan más opciones terapéuticas.

Algunos participantes destacaron que, aunque la formación inicial ofrecía bases, fue necesario buscar educación complementaria para profundizar en temas relacionados con las etiologías menos exploradas.

Pregunta 2: ¿Les parece de utilidad para el tratamiento contar con estudios genéticos?

Grupo 1

Todos consideraron la importancia de poder realizar diagnóstico genético. Ninguno cuenta con el recurso propio en la institución en la que desarrolla su actividad, pero acceden a través del laboratorio y se comentó que para algún paciente del consultorio privado se conecta con el Hospital. Se debatió sobre qué pacientes son candidatos para solicitar estudios genéticos para que tenga mayor efectividad diagnóstica. Pacientes con obesidad severa de comienzo temprano, con hiperfagia marcada con o sin patología (sindrómicas o no). Se mencionó que no siempre es fácil evaluar la hiperfagia y no se está utilizando ningún cuestionario estructurado a tal fin, aunque sí se sabe que existen, como el utilizado para Prader Willi. Sería de utilidad un algoritmo como guía de orientación clínica. Además del foco en el diagnóstico genético para la posible utilización de la medicación existente, se conversó sobre la importancia del abordaje familiar haciendo hincapié en la educación sobre los mecanismos de la hiperfagia evitando la culpa y la estigmatización de los pacientes. Los pacientes con obesidad monogénica deben estar atendidos por equipos interdisciplinarios en centros especializados con experiencia en el manejo de esta forma de obesidad, que además puede ser frustrante también para el equipo de salud.

Grupo 2

La utilidad de los estudios genéticos permitiría refinar las estrategias de tratamiento, individualizando el abordaje: medicina de precisión. Se plantearon, además, las dificultades en las posibilidades terapéuticas según las variantes halladas. También las diferencias en el acceso al diagnóstico genético y al tratamiento posterior según el servicio tratante y las posibilidades de cobertura. Y otro desafío es la interpretación de resultados especialmente ligadas a las VUS (Variant of Uncertain Significance).

Grupo 3

Contar con estudios genéticos cambia la manera de abordar la obesidad y la comunicación con las familias, permitiendo un enfoque más informado y empático.

Facilitar el acceso a estudios genéticos fomenta una mayor comprensión de la obesidad en sus diferentes etiologías.

Saber que ciertas alteraciones genéticas influyen sobre la conducta alimentaria, la percepción de hambre y la saciedad es útil para ajustar el tratamiento y los objetivos nutricionales, adaptando el enfoque a las necesidades del paciente.

Si bien anteriormente existían opiniones contrarias, argumentando que los estudios genéticos no se justificaban si no había un tratamiento específico disponible, esta visión está cambiando. Ahora se reconoce que incluso sin un tratamiento directo, los estudios genéticos pueden ofrecer beneficios significativos.

Tener un diagnóstico genético proporciona tranquilidad a las familias al identificar una causa para su problemática, lo que también permite prevenir complicaciones futuras y ofrecer asesoramiento a otros miembros de la familia.

Se destacó la importancia de trabajar en equipo, involucrando a genetistas, nutricionistas, pediatras y endocrinólogos, para ofrecer un tratamiento integral y personalizado.

Un enfoque basado en la información genética influye en la red de apoyo y el tratamiento nutricional, ajustando los objetivos según el tipo de obesidad y ofreciendo un seguimiento diferenciado y más efectivo.

Pregunta 3: Al día de hoy, ¿cuál consideran que es el pronóstico de la obesidad hipotalámica?

Grupo 1

La obesidad de origen hipotalámico tiene mal pronóstico. No responde a los tratamientos disponibles que son poco o nada efectivos. Los pacientes son derivados al servicio de Nutrición con obesidad ya muy instalada, no hay actitud de prevención en los profesionales que atienden inicialmente al paciente, y con tratamientos tardíos la respuesta es aún peor.

Se deberían conformar equipos multidisciplinarios incluyendo al médico y licenciadas en nutrición en las primeras etapas del tratamiento para iniciar abordajes antes de que la obesidad sea grave y con complicaciones irreversibles. Estos pacientes y su familia necesitan además de apoyo psicológico. La hiperfagia de origen central es muy disruptiva para la familia que no está preparada para este síntoma siendo que en general aparece de forma aguda en el paciente. Es una condición que genera una frustración difícil de manejar si no es en forma interdisciplinaria. Para evaluar nuevos medicamentos también es importante que los estudios se realicen en centros especializados.

Grupo 2

Actualmente las obesidades hipotalámicas tienen un pronóstico pobre, con poca evidencia en relación a abordajes complementarios con cirugía bariátrica o tratamientos farmacológicos. Se resalta que no presenta dificultades las terapias de reemplazo hormonal post quirúrgico, sin embargo, resulta aún pobre el resultado frente al resto del componente hipotalámico. Se plantea lo indispensable del abordaje multidisciplinario para estos pacientes. También surgió la propuesta de investigar alternativas de abordaje dietoterapia con cetosis.

Grupo 3

Se coincidió en que el pronóstico de la obesidad hipotalámica es generalmente malo, con resultados pobres respecto al tratamiento. Dada la complejidad de esta condición, es esencial un enfoque integral que involucre a un equipo interdisciplinario para abordar las múltiples necesidades del paciente.

El tratamiento se centra en manejar las complicaciones asociadas y en mejorar la calidad de vida del paciente, aunque los resultados suelen ser limitados.

Aunque abordar tempranamente la obesidad en estos pacientes puede ser beneficioso, a menudo las familias no están preparadas para trabajar en la prevención de estos aspectos, lo que resalta la necesidad de educar, informar y acompañar a las familias.

El apoyo psicológico se consideró fundamental para el manejo de estos casos, para los pacientes y sus familias, como parte del tratamiento integral.

Si bien actualmente los resultados son limitados, cualquier intervención que pueda realizarse en el presente es útil mientras surgen nuevos tratamientos que mejoren el pronóstico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los grupos en general coincidieron en sus respuestas a las consignas propuestas y en sus recomendaciones para avanzar en el diagnóstico y los abordajes terapéuticos de estas patologías.

A continuación, se listan las principales conclusiones y las recomendaciones surgidas del taller:

1. Información básica, falta de profundidad y la importancia del aprendizaje continuo:

Hay una carencia en el conocimiento sobre obesidad en la formación de pregrado. En los estudios de postgrado-Residencia la formación en obesidad infantil en general y, más aún en relación a su etiología, es insuficiente. Muchas veces estos temas solo se presentan como títulos generales, sin profundizar, especialmente en relación con los síndromes y las obesidades de inicio temprano. El conocimiento se adquiere en la carrera de especialista en Nutrición Pediátrica o en la Residencia en Nutrición.

Dentro de las diferentes etiologías, la obesidad poligénica fue la que más se estudiaba en profundidad durante la formación, sin embargo, la introducción de herramientas como los test genéticos ha impulsado la necesidad de profundizar en cada etiología, lo que abre nuevas posibilidades para el tratamiento personalizado.

Algunos participantes destacaron que, aunque la formación inicial ofrecía bases, fue necesario buscar educación complementaria para profundizar en temas relacionados con las etiologías menos exploradas.

También se plantea una asimetría entre la formación en centros de referencia muy conectados con servicios de Genética, mientras resulta excepcional en el resto de las instituciones, con desigualdades en las distintas zonas geográficas en el país.

En resumen: siendo la Obesidad una epidemia universal de comienzo temprano, el primer nivel de atención es el pediatra en atención primaria por lo que debería manejar conocimientos del diagnóstico, la etiología y las complicaciones, para pedir estudios complementarios o derivar a servicios especializados. De allí la necesidad de incluir la obesidad y sus diferentes etiologías en la formación de pediatras de atención primaria.

2. Hay un cambio en el enfoque del tratamiento: la disponibilidad de test genéticos contribuye al abordaje del paciente:

Saber que ciertas alteraciones genéticas influyen sobre la conducta alimentaria, la percepción de hambre y la saciedad es útil para ajustar el tratamiento y los objetivos nutricionales, adaptando el enfoque a las necesidades del paciente.

Facilitar el acceso a estudios genéticos fomenta una mayor comprensión de la obesidad en sus diferentes etiologías y proporciona tranquilidad a las familias al identificar una causa para su problemática.

Contar con estudios genéticos cambia la manera de abordar la obesidad y la comunicación con las familias, permitiendo un enfoque más informado y empático. Si bien anteriormente existían opiniones contrarias, argumentando que los estudios genéticos no se justificaban si no había un tratamiento específico disponible, esta visión está cambiando. Ahora se reconoce que incluso sin un tratamiento directo, los estudios genéticos pueden ofrecer beneficios significativos.

Se destacó la importancia de trabajar en equipo, involucrando a genetistas, nutricionistas, pediatras y endocrinólogos, para ofrecer un tratamiento integral y personalizado.

Finalmente, se sugirió que sería de utilidad desarrollar un algoritmo como guía de orientación clínica.

En resumen: un enfoque basado en la información genética influye en la red de apoyo y el tratamiento nutricional, ajustando los objetivos según el tipo de obesidad y ofreciendo un seguimiento diferenciado y más efectivo. Sin embargo, las diferencias en el acceso al diagnóstico genético y al tratamiento posterior según el servicio tratante y las posibilidades de cobertura constituyen un desafío importante, así como la interpretación de esos resultados, especialmente ligadas a las VUS (Variant of Uncertain Significance).

3. Aunque la obesidad de origen hipotalámico tiene mal pronóstico, el trabajo interdisciplinario con las familias puede hacer una diferencia:

Se coincidió en que el pronóstico de la obesidad hipotalámica es generalmente malo, con resultados pobres respecto al tratamiento y poca evidencia en relación a abordajes complementarios con cirugía bariátrica o tratamientos farmacológicos.

El tratamiento se centra en manejar las complicaciones asociadas y en mejorar la calidad de vida del paciente, aunque los resultados suelen ser limitados.

Los pacientes son derivados al servicio de Nutrición con obesidad ya muy instalada, no hay actitud de prevención en los profesionales que atienden inicialmente al paciente, y con tratamientos tardíos la respuesta es aún peor.

Estos pacientes y su familia necesitan además de apoyo psicológico. La hiperfagia de origen central es muy disruptiva para la familia que no está preparada para este síntoma siendo que en general aparece de forma aguda en el paciente. Es una condición que genera una frustración difícil de manejar si no es en forma interdisciplinaria.

Aunque actualmente los resultados son limitados, cualquier intervención que pueda realizarse es útil mientras surgen nuevos tratamientos o estrategias farmacológicas que mejoren el pronóstico. Para evaluar nuevos medicamentos también es importante que los estudios se realicen en centros especializados.

Aunque abordar la obesidad en estos pacientes tempranamente puede ser beneficioso, a menudo las familias no están preparadas para trabajar en la prevención de estos aspectos, lo que resalta la necesidad de educar, informar y acompañar a las familias como parte del tratamiento integral.

En resumen: dada la complejidad de esta condición, es esencial un enfoque integral que involucre a un equipo interdisciplinario para abordar las múltiples necesidades del paciente. Estos equipos debieran incluir al médico y licenciadas en nutrición en las primeras etapas del tratamiento para iniciar abordajes antes de que la obesidad sea grave y con complicaciones irreversibles y un continuo acompañamiento psicológico.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Rythm por su invaluable apoyo y colaboración con ICCAS, que hizo posible contar con disertantes de tan alto nivel académico y contribuir al éxito de nuestra reunión.

Asimismo, el reconocimiento a los coordinadores de los tres grupos, la Dra. Carmen Mazza, la Dra. Marisa Armeno y el Dr. Juan Politei, quienes desempeñaron un rol fundamental en la coordinación de las actividades. A su vez, agradezco la asistencia de la Dra. Miriam Tonietti, la Dra. Ximena G. Sanguinetti y el Dr. Marcos Mayer quienes actuaron como rapporteurs, por el registro del intercambio.

A todos los participantes, gracias por su entusiasmo, disposición y valiosas contribuciones, que enriquecieron cada sesión con su experiencia y compromiso con el intercambio académico.

Finalmente, a destacar el excepcional trabajo de Mariana Palou de Comasema, cuya impecable organización fue clave para el desarrollo del encuentro.

Un agradecimiento especial a la Dra. Clara Rubinstein por hacer posible esta reunión y por su dedicación a fomentar el avance del conocimiento y la colaboración científica.

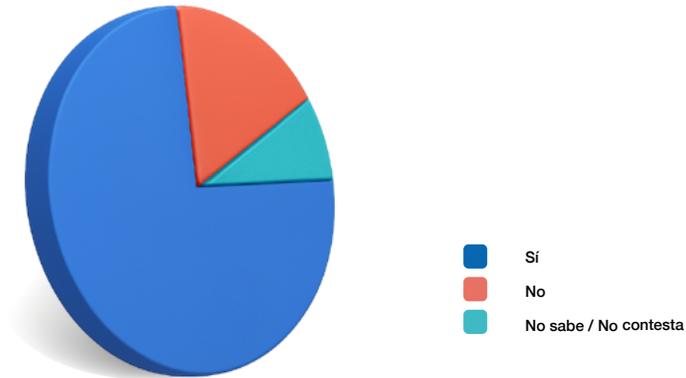
BIBLIOGRAFÍA

1. Andrés ME, Armeno M, Alonso E, Braslavsky D, Garrido V, González X, Grimberg N, Hernández J, Miari F, Mouge C, Ortiz E, Patrono A, Poli P, Politei J, Roussos A, Tonietti M, Vago L, Kovalskys I. Obesidad monogénica: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento [Monogenic obesity: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(6):1191-1205.
2. Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 2016; 27: 736- 49.
3. Fourcan L, Larifla L, Durand E, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese guadeloupean afro-caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 539-45.
4. Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. *J Pediatr Genet*. 2021 Sep;10(3):194-204. doi: 10.1055/s-0041-1731035. Epub 2021 Jul 3.
5. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:171-174.

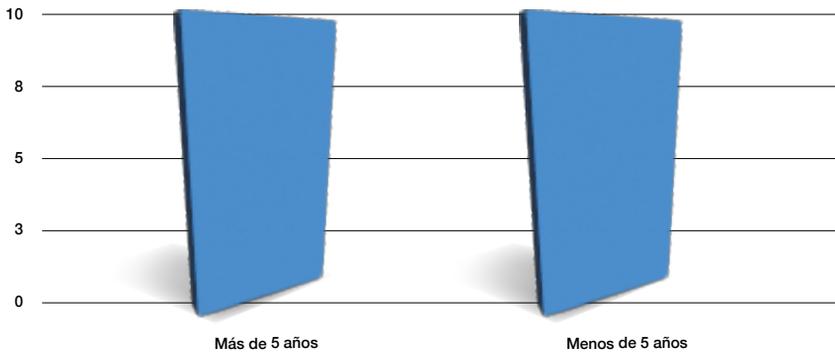
ANEXO

Se realizó una encuesta anterior al encuentro con cuatro preguntas con el objetivo de conocer el estado del arte acerca de esta temática.

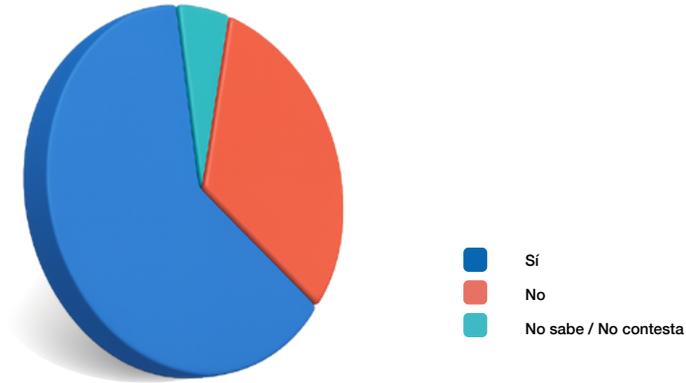
1. En tu organización, ¿consideran el diagnóstico de obesidad de origen genético entre los diagnósticos diferenciales cuando estudian a un niño con obesidad?



2. Si la respuesta es SÍ, ¿hace cuánto tiempo?



3. ¿Tu organización cuenta con la posibilidad de estudiar genéticamente a un niño con obesidad?



4. ¿Qué personas integran un equipo interdisciplinario de obesidad de origen genético? Puede escribir hasta 5 opciones.

