



EDITORIAL

Obesidad infantojuvenil: una enfermedad heterogénea con nuevos fundamentos fisiopatológicos

Obesity in childhood and adolescence: a heterogeneous disease with new pathophysiological bases

J. Argente

Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Servicios de Pediatría y Endocrinología, Instituto de Investigación La Princesa, Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

La pediatría ha mostrado una especial sensibilidad en afrontar los nuevos retos derivados de las nuevas enfermedades, de las epidemias y de las pertinentes acciones diagnóstico-terapéuticas que en cada momento se ha podido ofrecer a nuestros pacientes en función de nuestros conocimientos.

Hablar hoy de obesidad del lactante, obesidad infantil, obesidad del adolescente u obesidad infantojuvenil es una necesidad. Dicha necesidad se fundamenta en los siguientes hechos:

- Primero, ser la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en los países occidentales¹.
- Segundo, porque constituye la epidemia del siglo XXI, como bien señala la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tal es la intensidad con la que la incidencia y prevalencia del sobrepeso/obesidad se está desarrollando en todos los rangos de edad, incluida la infantil, particularmente en los países desarrollados^{2,3}.
- Tercero, porque del cúmulo de conocimientos que se están desplegando en los últimos años, hemos aprendido que las bases fisiopatológicas de la obesidad transmitidas y desarrolladas en nuestros libros de texto eran erróneas e incompletas. En consecuencia, hoy sabemos

que el tejido adiposo no es un órgano pasivo; antes al contrario, es un órgano endocrino productor de múltiples «adipoquinas» (leptina, adiponectina, visfatina, vaspina, interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras), con receptores específicos en el hipotálamo para regular el apetito y la saciedad. Asimismo, se han aislado receptores en el adipocito para la mayoría de las hormonas hipofisarias e hipotalámicas, denominadas «adipotropinas», indicando en conjunto que existe un «diálogo endocrinológico» entre el adipocito y el sistema nervioso central, y viceversa^{4,5}.

- Cuarto, porque no debemos continuar hablando de obesidad, sino de «obesidades», pues el conocimiento de las bases moleculares de las entidades sindrómicas está siendo extraordinario y el conjunto de enfermedades monogénicas (al menos 20 genes implicados ya) que cosegregan con el fenotipo de obesidad es una realidad que debe incorporarse a nuestro quehacer cotidiano^{6,7}. Así, la presencia de mutaciones en genes como *MC4R* o *SIM1*, entre otros, y los estudios funcionales de aquellas están expresando nuevas enfermedades y nuevos tratamientos potenciales. Finalmente, que la denominada «obesidad común», la más frecuente y de causa multifactorial, está proporcionando información nada desdeñable sobre posibles genes candidatos a estar involucrados, mediante la realización de estudios de asociación del genoma completo⁸.

Correo electrónico: argentefen@terra.es

- Quinto, porque las referencias sobre obesidad infantil en medios de comunicación y en determinados foros científicos no siempre se efectúan de un modo afortunado y, por consiguiente, es menester indicar que no podemos seguir hablando solo de la obesidad como una única enfermedad basada en unos inadecuados hábitos higiénico-dietéticos y sedentarismo, pues no se contemplaría adecuadamente la progresión científica apasionante en este campo que reclama una atención científica seria y rigurosa, y no permitiría avanzar en el terreno de nuevos enfoques diagnósticos ni en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. En efecto, transmitir es fácil, aunque sea parcial o inadecuadamente, cuesta escaso trabajo y menor sacrificio, derivando a conclusiones que no ayudan en nada al progreso, sentando bases carentes de rigor, que contribuyen a la desinformación generalizada.

Los estudios epidemiológicos proporcionan información alarmante. Así, la Organización Internacional de la Salud, el *International Obesity Task Force* y el grueso de los países occidentales (Alemania, Francia, Inglaterra, España, Japón, Estados Unidos, Canadá y México, entre otros) no indican sino un incremento sostenido y gradual del sobrepeso y la obesidad infantil.

En 2007 se estimó una cifra en torno a 22 millones de niños con sobrepeso en el mundo en edades inferiores a los 5 años. El *National Health and Nutrition Examination Surveys* declaraba en 2009 una incidencia muy preocupante de obesidad en niños y adolescentes norteamericanos. Datos del ministerio de Salud de nuestro país indicaban la existencia de sobrepeso y obesidad en torno a un 27,6% de nuestros niños y adolescentes en informe de 13 de marzo de 2008. El último estudio publicado por el CDC en julio de 2009, además, advertía de que la obesidad ya no era preferencial de ciertas razas ni patrimonio de los más pobres carentes de formación, señalándose algún Estado con población fundamentalmente de raza blanca (Maine, Oregón), en donde los índices de obesidad en la población general han alcanzado cotas insospechadas. Ya en 2005 el *International Obesity Task Force* señala de forma clara a España e Inglaterra como los dos países desarrollados en donde más ha crecido y más crecerá la obesidad infantojuvenil en los próximos años.

Todo ello ha conducido a que los pediatras veamos hoy comorbilidades asociadas a la obesidad⁴, empleando el término de «síndrome metabólico»⁹, que hasta hace no mucho eran patrimonio de la obesidad del adulto: alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a hidratos de carbono, síndromes de resistencia a la insulina), del metabolismo lipídico, hiperuricemia, hipertransaminemia, artralgias e hipertensión arterial, entre otras, que requieren nuestra atención y mejor hacer en su asistencia. Junto a ello, sabemos bien que el niño o adolescente obeso tienen mayores posibilidades de convertirse en adultos obesos.

Los datos epidemiológicos y clínicos reseñados indican que es necesario tomar medidas serias destinadas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del sobrepeso/obesidad en la infancia, profundizando en el análisis etiológico de éstos y, en definitiva, dejando de considerar que toda obesidad tiene una causa y una patogenia común: nada más lejos de la realidad.

¿Cómo abordar esta compleja patología?

En primer lugar, los profesionales y las autoridades sanitarias deben plantear las líneas gruesas de actuación. Sobre el endocrinólogo infantil debe pivotar la asistencia clínica al niño y adolescente que, en casos concretos, requerirá la asistencia de otros profesionales con los que habrá que actuar coordinadamente: sobre todo pediatras generales, pero también paidopsiquiatras, gastroenterólogos, cardiólogos, neurólogos, entre otros. Los programas NAOS, Código PAOS, Programa PERSEO y el propio Observatorio de la Obesidad, planteados por nuestro ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, no han proporcionado los frutos deseados, probablemente por plantear unos programas genéricos, con representación de diferentes tipos de especialistas sin funciones específicas y fundamentalmente dirigidos a aspectos parciales de los fundamentos modernos, además de la ausencia de objetivos firmes y la carencia de un seguimiento estricto. Se requiere, por lo tanto, un programa de acción bien dirigido hacia nuestros menores, con la creación de unidades de referencia de obesidad infantil en nuestros hospitales terciarios, adecuadamente dotadas para ejercer una asistencia individualizada de excelencia y una investigación de calidad. Por consiguiente, los programas ya obsoletos deben replantearse, modificarse o, simplemente, abandonarse.

Además, es menester una coordinación estrecha entre nuestras autoridades en materia de educación y los educadores de nuestros menores, para poner en marcha medidas adecuadas en educación alimentaria; algunas ya iniciadas recientemente por el Ministerio de Educación actual, tras las reformas planteadas en los escolares norteamericanos. Esta apuesta es de presente y mira al futuro, es una necesidad social, es de calidad asistencial y es economicista. Es preciso, por lo tanto, que las acciones de los Ministerios de Sanidad, Política Social e Igualdad y de Educación estén bien coordinadas entre ellos y con los profesionales de la salud. No hay otra salida que la acción decidida basada en los conocimientos científicos presentes y el asesoramiento de cuantos expertos puedan colaborar.

En segundo lugar, hay que aplicar los fundamentos de la *Guía práctica de prevención y tratamiento de la obesidad infanto-juvenil*, publicada en 2009¹⁰. Haberla realizado, como es el caso, no es un punto y final, sino un punto y seguido, para hacer que su contenido se lleve a buen término. De otro modo, habrá sido trabajo baldío. En efecto, es frecuente que se solicite a los profesionales de la sanidad la realización de informes, análisis, reflexiones o guías; sin embargo, es infrecuente que sus conclusiones se apliquen a la realidad de nuestro medio, lamentablemente.

En tercer lugar, debe impulsarse el desarrollo de la investigación; muy en especial, la investigación translacional. Nuestro ministerio de Ciencia e Innovación y el Instituto de Salud Carlos III lo hacen, no cabe duda, tanto en sus dotaciones anuales para proyectos de investigación, como en la dotación de personal investigador *senior*, posdoctoral, predoctoral y técnico, así como en infraestructura. La reciente creación del Consorcio CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red para el área temática de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición [CIBERobn]), «que tiene como fin primordial el fomento de la investigación científica y técnica de excelencia en el ámbito de la salud, con el objetivo

general de producir resultados rápidamente trasladables a la sociedad tanto en lo que se refiere a la mejora de la asistencia sanitaria, como al sector productivo en forma de nuevas tecnologías sanitarias»¹¹ ha sido un impulso de gran interés. Es de destacar, además, que el rango edad infantil concurre directamente en los cinco objetivos que se señalan para las actividades investigadoras del CIBERobn: a) obesidad, nutrición y ejercicio físico; b) genética de la obesidad; c) factores reguladores de la homeostasis del peso corporal y señalización intracelular en la obesidad; d) dieta mediterránea y prevención de alteraciones metabólicas. Factores fisiopatológicos de la nutrición. Epidemiología de la obesidad, y e) obesidad infantil e influencia del sexo en la obesidad (¹¹ [p. 27372]).

Sin embargo, la capacidad de traslación real por parte del consorcio creado es limitada, debido al insuficiente número de grupos clínicos integrados con actividad directa sobre pacientes, siendo este hecho aún más notable en lo que concierne a la obesidad infantil. La insuficiente presencia clínica en todos los rangos edad, acompañada de una buena investigación clínica, se ha puesto de manifiesto como punto débil de grueso calibre en el rendimiento del CIBERobn que requiere resolución tan pronto como sea posible. Dado el potencial para incentivar la investigación cooperativa que los CIBER aportan, se deben realmente aprovechar para este fin. Por lo tanto, es preceptivo que existan suficientes grupos clínicos junto con los grupos básicos, debiendo priorizarse debidamente la investigación cuyo objetivo final es el paciente.

Este editoralista dirige un grupo de trabajo en este CIBERobn y un programa de investigación sobre «obesidad infantojuvenil» que cumple y se «alinea» en sus objetivos con lo más esencial de los fines de dicho CIBERobn; es consciente de que se necesita una mejor comprensión, organización y orientación de la inversión en obesidad infantojuvenil. Definido lo que quiere hacerse es preciso poner los medios para realizarlo. La investigación requiere inversión y planificación; con ambas, trabajo y tiempo y, con éstos, resultados. De ellos surgirá la aplicación y el desarrollo social. Por lo tanto, la calma y la sensatez deben prevalecer e ir de la mano del esfuerzo y del trabajo. Estos principios son aplicables *in toto* a las necesidades de investigación en obesidad infantojuvenil, que tiene características propias diagnóstico-terapéuticas.

En la actualidad, la metabolómica, la proteómica, la genómica y la neuroendocrinología están proporcionando elementos esenciales para poder comenzar a entender las bases fisiopatológicas modernas de las obesidades. Es de gran interés la valoración de la modificación de los niveles de adipoquinas en los niños y adolescentes obesos al diagnóstico y tras reducción ponderal^{12,13}, indicando los efectos beneficiosos de la pérdida de peso. Estos cambios podrían predecir el grado de desequilibrio del sistema metabólico y el peligro de efectos secundarios. La pediatría, no ajena a estos nuevos conocimientos, debe responder de forma contundente al desarrollo, progresión e introducción de dichas novedades en su quehacer cotidiano. De manera muy especial, es la endocrinología pediátrica¹⁴ la especialidad que debe afrontar de forma decidida el reto de abordar, ordenar y aplicar en la práctica clínica cuantas conclusiones puedan derivarse de estos hechos, coordinando esfuerzos con la medicina primaria y las subespecialidades pediátricas.

No debe olvidarse el cambio de mentalidad en algunos aspectos que está derivándose de los avances en epigenética. En efecto, la epigenética no modifica el código genético, pero altera el modo en el que éste se expresa, pudiendo transmitirse de una generación a la siguiente. El incremento que hoy presentamos en obesidad infantil no es únicamente debido a los factores ambientales (alimentación y ejercicio). Así, diferentes estudios han demostrado que los cambios en un número considerable de factores ambientales durante la vida fetal o neonatal, como una alimentación materna rica en grasa, cambios en los valores hormonales maternos (leptina debida a obesidad o corticosterona debida al estrés), determinados tratamientos médicos o contaminantes ambientales, entre otros, pueden reprogramar la respuesta de un niño a los cambios metabólicos en la vida ulterior. Los estudios animales nos están ayudando a entender las bases fisiológicas de algunas de estas observaciones. Recientemente hemos demostrado que la alimentación materna con alto contenido graso durante la gestación puede reorganizar las estructuras sinápticas hipotálamicas que afectan al metabolismo, modificando su respuesta al alto contenido graso de la alimentación en los descendientes¹⁵. Además, estos estudios y otros¹⁶ han puesto de manifiesto la función de distintos tipos celulares en el sistema nervioso central que desempeñan una función relevante en el control metabólico y pudieran convertirse en dianas para el tratamiento de esta enfermedad.

El hecho de que la obesidad o la propensión a ser obeso pueda comenzar *in utero* y en las épocas tempranas del desarrollo posnatal, enfatiza la necesidad de generar más estudios en esta área, así como implementar nuevos protocolos en el tratamiento prenatal y en la lactancia. Por este motivo, la neonatología deberá desempeñar una función sólida en este campo de investigación.

Deben impulsarse los estudios epidemiológicos sólidos, incorporando los estudios genéticos de enfermedades monogénicas, efectuando estudios funcionales de las nuevas mutaciones, profundizando en la búsqueda de dianas terapéuticas, generando estudios de asociación del genoma completo en la búsqueda de candidatos para el mejor conocimiento de la obesidad poligénica, estructurando serotecas y ADNtecas de interés general, creando bancos de tejido adiposo, también con interés general y bancos de tejidos de diferentes modelos animales que sirvan a la investigación.

En este número, se publica un amplio artículo de fondo sobre los fundamentos conceptuales, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, poniendo al día el estado actual de la obesidad infantil⁴, fruto de la experiencia acumulada por la creación de una unidad de obesidad infantil en el seno del servicio de endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Es, en opinión de este editoralista, un buen ejemplo asistencial e investigador que ha proporcionado múltiples frutos en un período corto de tiempo. Los nuevos conocimientos generarán nuevos fundamentos diagnósticos, como ya lo están haciendo, y nuevas direcciones en el estudio del paciente con obesidad que, en definitiva, esperamos y deseamos conduzcan en breve al empleo de nuevas dianas terapéuticas que favorecerán el tratamiento disciplinado y específico de los diferentes tipos de obesidades, como ya se ha comenzado con los casos de pacientes

con deficiencia congénita de leptina. En el artículo de fondo sobre obesidad infantil de este número se detallan de forma amplia los medicamentos en investigación en el momento actual.

Todo ello será de gran importancia para la salud de la población, por cuanto perseguirá objetivos prioritarios en investigación traslacional.

Por lo anteriormente expuesto, apelar a la sensatez entre nuestras autoridades sanitarias, educativas y científicas, convencerles con argumentaciones científicas de que estamos ante un serio asunto de salud pública que a los profesionales, y solo a ellos, compete plantear las bases del análisis y la acción, desmenuzar el mensaje de la necesidad prioritaria de abordar y atajar la «epidemia» de las obesidades, no sólo es de sentido común, sino que, además, es de obligada acción moral. Es necesario que nuestros hospitales terciarios faciliten los medios humanos y materiales que son menester para enfrentarse a una asistencia clínica multidisciplinaria ante el niño obeso, que conlleve, pues no puede ser de otro modo, un proceso de investigación activa que incremente nuestros conocimientos, su aplicación al paciente y, en definitiva, nos haga formar parte del progreso en la comunidad científica internacional. No se está hablando de recursos ilimitados, de costes no accesibles, de infraestructuras complejas; antes al contrario, se habla de sentido común, de acción moral y de respeto y atención a las necesidades que el progreso condiciona como efecto colateral. Las instituciones sanitarias lo precisan y los profesionales de las mismas lo demandan: el paciente lo necesita. Probablemente, el niño afectado de obesidad es el mejor ejemplo para apelar a los servicios sociales que todo país moderno, y España lo es, debe incluir en su desarrollo.

Este editorialista desea ensalzar la tarea efectuada por los clínicos, no siempre bien ponderada. Para hacer investigación traslacional también hay que ver pacientes. De ellos se aprende, ellos nos hacen pensar y nos envían al laboratorio para buscar respuestas. Gracias a ello se ha avanzado enormemente en esta área temática. Los pacientes obesos en la infancia y adolescencia sufren de su estigmatización, presentan su imagen física y requieren en primer lugar un enorme apoyo clínico y psicológico. Nadie debería olvidar que esta primera etapa es preceptiva y de ningún modo cuestionable. La ulterior reflexión del clínico, la puesta en marcha de proyectos de investigación clínica y el apoyo firme de los investigadores básicos nos conducirán a la investigación traslacional, que también puede venir directamente desde la investigación básica para acabar nuevamente en los pacientes, y a la conexión entre grupos de trabajo. Este es el camino para dar respuestas a nuestras necesidades sanitarias. Estar alejado de este planteamiento es estar alejado de la realidad científica y hasta política, administrativa y financiera.

El lector deberá comprender que en la evaluación de los pacientes debe prevalecer el *primum non nocere* y, por consiguiente, no deben emplearse fármacos no justificados ni por razones científicas ni éticas.

Por consiguiente, el desarrollo de unidades de obesidad infantojuvenil en nuestros hospitales terciarios es una necesidad incuestionable. Cuanto más se dilate en el tiempo, más se enlentecerá nuestra calidad asistencial hacia estos

pacientes y menos se contribuirá a la investigación de excelencia. Los esfuerzos económicos desde nuestras instituciones públicas destinados a ésta, sean más o sean menos, deben requerir gestión clara, objetivos nítidos y planteamientos transparentes, concediendo y desarrollando las prioridades debidas. Debe fomentarse la colaboración científica, pero no la llamada «conectividad» entre la desconexión heterogénea que aún genera más individualismo. Las autoridades sanitarias, educativas, científicas y las instituciones a las que representan tienen que coparticipar de estos esfuerzos, poniendo orden y estructuras donde se requiera, pues en ello nos jugamos mucho para el bien de nuestros pacientes y de nuestra investigación traslacional.

Bibliografía

1. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J. Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos de la obesidad en la infancia. *Rev Esp Ped.* 2009;65:408–22.
2. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology.* 2007;132:2087–102.
3. Obesity prevalence among low-income, preschool-age children-United States, 1998-2008. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:769–773.
4. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: desde la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75:63.
5. Barrios V, Martos-Moreno GÁ, Frago LM, Chowen JA, Argente J. Neuroendocrine regulation. En: Moreno LA, editores. *Epidemiology of obesity in children and adolescents.* Springer Series on Epidemiology and Public Health 2. Springer Science + Business Media, LLC 2011. p. 291–309.
6. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: Monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008;37:733–51.
7. O’Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature.* 2009;462:307–14.
8. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CAN. An obesity-associated fto gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008;359:2558–66.
9. Muñoz MT, Argente J. Prevención del síndrome metabólico en la infancia. *An Ped Cont.* 2009;7:45–9.
10. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
11. Ministerio de Ciencia e Innovación. Resolución de 22 de diciembre de 2010, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se publica el convenio de colaboración para la creación del Consorcio CIBER para el área temática de fisiopatología de la obesidad y nutrición. *Boletín Oficial del Estado,* 10 de marzo de 2011, p. 27365–27402.
12. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martínez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity.* 2010;18:2288–94.
13. Martos-Moreno GA, Körner A, Kratzsch J, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, et al. Serum NAMPT/visfatin and vaspin levels in prepubertal children: Effect of obesity and weight loss after behaviour modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obesity.* 2011. doi: 10.1038/ijo.2010.280.
14. Argente J. Perspectivas presentes y futuras de la endocrinología pediátrica en España. *An Pediatr.* 2011;74:69–73.

15. Horvath TL, Sarman B, García-Cáceres C, Enrion PJ, Sotonyi P, Shanabrough M, et al. Synaptic input organization of the melanocortin system predicts diet-induced hypothalamic reactive gliosis and obesity. *Proc Natl Acad Sc U S A*. 2010;107:14875–80.
16. García-Cáceres C, Fuente-Martín E, Burgos-Ramos E, Frago LM, Granado M, Barrios V, et al. Leptin modulation of hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein density may be involved in obesity. *Endocrinology*. 2011. doi:10.1210/en.2010-1252.