

NC 1525

**Tratamiento de obesidad con liraglutida en un paciente con síndrome de Prader-Willi:
reporte de caso**

Obesity treatment with liraglutide in a patient with Prader-Willi syndrome: case report

Diego Andrés Cadena-Obando¹, Mario Antonio Molina-Ayala¹ y Aldo Ferreira-Hermosillo²

¹Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ²Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Recibido: 26/08/2017

Aceptado: 01/11/2017

Correspondencia: Aldo Ferreira-Hermosillo. Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores. Delegación: Cuauhtémoc. 06720 Ciudad de México, México
e-mail: aldo.nagisa@gmail.com

DOI:10.20960/nh.1525

RESUMEN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una de las principales causas de obesidad sindrómica, causado por deleciones en el cromosoma 15q11-q13. Está caracterizado por hipotonía neonatal, dificultad para la alimentación con peso bajo al nacer y posterior desarrollo de hiperfagia, alteraciones de la conducta y obesidad. El tratamiento para la pérdida de peso en estos pacientes es complicado debido a la limitación para el uso de algunos medicamentos y la controversia en el uso de opciones quirúrgicas.

Presentamos el caso de un paciente con SPW que logró disminución y control de peso mediante el uso de liraglutida, terapia nutricional y actividad física.

El tratamiento de la obesidad en los pacientes con SPW es complicado y requiere un adecuado manejo dietético aunado a terapia psicológica y, en caso de persistencia del descontrol del apetito, el uso de medicamentos como metformina o los análogos de GLP-1.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Obesidad. Liraglutida.

ABSTRACT

Prader-Willi syndrome (PWS) is a major cause of syndromic obesity, caused by deletions on chromosome 15q11-q13. It is characterized by neonatal hypotonia, difficulty in feeding with low birth-weight and subsequent development of hyperphagia, behavioral disorders and obesity. Treatment options for weight control in those patients is limited and there are controversies for a surgical approach.

We present the case of a patient with PWS who achieved weight loss and control through the use of liraglutide, nutritional therapy and physical activity.

The treatment of obesity in patients with PWS is challenging and requires an adequate nutritional approach combined with psychological therapy. In those patients that persist with uncontrolled appetite, medications such as metformin or GLP-1 analogs can be used.

Key words: Prader-Willi syndrome. Obesity. Liraglutide.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un desorden genético multisistémico, resultado de alteraciones en la expresión de genes paternos en la región 15q11-q13, que en la mayoría de los casos ocurre esporádicamente. Existen tres tipos de mutaciones identificadas que son la deleción, la disomia uniparental materna y el defecto de impronta, representando la deleción el 75% de los casos. Tiene una incidencia entre 1:16.000 y 1:25.000 nacidos

vivos (1) de acuerdo a lo reportado en Estados Unidos, pero se desconoce su prevalencia en otros países. Su cuadro clínico varía desde la etapa de nacimiento, con hipotonía neonatal, dificultad de alimentación y bajo peso al nacer, progresando en la infancia a hiperfagia, afectación cognitiva variable, trastornos de la conducta y alteraciones psiquiátricas. Desde el punto de vista endocrinológico, los pacientes presentan deficiencia de hormona de crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrópico y aumento de las concentraciones de ghrelina que provocan obesidad hipotalámica y, *a posteriori*, complicaciones secundarias a la obesidad.

Este síndrome es una de las principales causas de obesidad sindrómica y, debido a la hiperfagia generada por la hiperghrelinemia, así como a las alteraciones hormonales y conductuales, es una entidad de difícil control en cuanto a la pérdida de peso (2). En estos pacientes el tratamiento farmacológico está enfocado al control de la hiperfagia, pero existen pocos resultados favorables. Otras opciones, como el tratamiento quirúrgico con *bypass* o manga gástrica, han tenido eficacia variable y son controversiales (3). Desde el año 2014, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de liraglutida 3,0 mg para el tratamiento de obesidad (4). Existen algunos reportes de casos en donde su uso en el paciente con SPW ha inducido disminución del apetito, pérdida de peso y mejoría en el control metabólico (5).

El objetivo de este caso clínico es describir el control de peso asociado al uso de liraglutida en un paciente con SPW.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 21 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, con antecedente perinatal de asfixia severa, hiperbilirrubinemia e hipotonía y, desde los dos años, con hiperfagia e incremento de peso hasta alcanzar un percentil por encima del 95%. Asimismo, desde la infancia presenta retraso mental moderado manifestado con problemas de aprendizaje y comunicación, así como alteraciones del estado de ánimo con irritación fácil y conducta caprichosa. A los ocho años inició con trastorno de refracción ocular, por lo que requirió

tratamiento con lentes de corrección. A los 14 años se detectó con atrofia testicular derecha e hipoplasia testicular izquierda severa con criptorquidia, por lo que requirió orquiectomía bilateral. Dos años después, presentó sintomatología de reflujo gastroesofágico, detectándose mediante endoscopia hernia hiatal que requirió manejo con funduplicatura de Nissen. Debido a la sospecha de SPW, se realizó estudio genético que demostró patrón de metilación positivo para la presencia del alelo materno de gen SNRNP 15q11-q13, con FISH positivo para dicha delección, por lo cual se corroboró el diagnóstico.

Fue referido a la consulta externa de la Clínica de Obesidad por persistir con hiperfagia, irritabilidad, aumento gradual de peso, ronquido y somnolencia diurna. Su madre refería que la hiperfagia se incrementaba durante los periodos de ansiedad y que durante un atracón podía consumir dietas de hasta 3.000 kcal, por lo cual requirió lavados gástricos en el Servicio de Urgencias debido a la dificultad para la emesis generada por la cirugía esofágica. A la exploración física presentó presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 90 lpm, peso de 64 kg, talla de 1,44 m e índice de masa corporal (IMC) de 33,7 kg/m², biotipo endomórfico, párpados con aspecto almendrado y exotropía en ojo derecho, cuello y áreas de flexión con acantosis nigricans, fibromas laxos y en algunas áreas de acromia, con abdomen globoso a expensas de panículo adiposo y distribución de vello genital con Tanner 3. Como parte de su valoración inicial se realizó estudio de coeficiente intelectual (previo consentimiento informado con su familiar y asentimiento informado con el paciente) con IQ de 90 puntos. Además, se realizaron los laboratorios referidos en la tabla I.

Con base en los resultados, se inició tratamiento con levotiroxina 50 µg/día. Debido a la edad ósea radiológica de 16 años, se decidió prescribir enantato de testosterona 250 mg cada 28 días. Para tratamiento de las comorbilidades metabólicas, se prescribió vitamina D3 1.600 unidades por día, metformina 425 mg c/12 h, plan de alimentación de 1.400 kcal y recomendaciones de actividad física.

Durante su seguimiento persistía con hiperfagia y, a pesar de que ya se encontraba realizando actividad física (natación y actividades aeróbicas tres veces por semana),

incrementó su peso hasta 70 kg. Por este motivo, se decidió inicio de tratamiento con liraglutida 0,6 mg por semana, con incremento gradual hasta 1,8 mg por semana, y modificación de plan dietético de 1.200 kcal. No se logró aumentar la dosis hasta 3,0 mg debido a que el paciente refería incremento de la náusea. Con esta estrategia se refirió disminución del apetito, llegando a alcanzar peso de 62,2 kg, con IMC de 29,9 kg/m². Este tratamiento fue administrado durante seis meses, posterior a lo cual se suspendió a petición de sus familiares. Sin embargo, el paciente ha mantenido su mismo peso hasta el momento, mediante tratamiento dietético y control regular con psiquiatría.

DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad compleja causada por diferentes factores ambientales y genéticos (poligénicas). Solo el 5% de los casos de obesidad se deben a alteraciones monogénicas, las cuales pueden ser no sindrómicas o sindrómicas. La causa de obesidad en los pacientes con SPW es multifactorial. Si bien tiene un contexto genético, la función de los genes que no se expresan en el SPW no se conoce con exactitud y la ganancia de peso se asocia a la hiperfagia y disminución de la saciedad, la deficiencia de hormona de crecimiento (GH), el hipogonadismo, las alteraciones en el fenotipo conductual y los trastornos del estado de ánimo.

Se ha observado que los pacientes con SPW tienen elevación en las concentraciones de ghrelina, con alteración en la relación entre su forma acilada/desacilada (6). Existen algunos estudios que han intentado disminuir las concentraciones de ghrelina con fármacos como análogos de la somatostatina; sin embargo, no han sido exitosos (7). Por otra parte, la deficiencia de GH característica del SPW se ha relacionado con un incremento en el tejido adiposo y alteraciones en el metabolismo de lípidos (8). Además, el hipogonadismo contribuye al exceso de peso debido al dimorfismo causado por la disminución de hormonas androgénicas que alteran la adipogénesis al inhibir la proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimatosas y preadipocitos (9). Sin embargo, no existe disminución de peso con el reemplazo hormonal, aunque su uso está justificado para la prevención de alteraciones óseas.

El manejo de la obesidad en pacientes con SPW se basa en la restricción calórica y la actividad física. En cuanto a la dieta, se sugiere con 25% de proteínas, 25% de grasas y 50% de carbohidratos, entre 800 y 1.300 kcal, dependiendo de la estatura del sujeto (10). Además, se requiere una restricción estricta del acceso a los alimentos mediante barreras físicas y una estrecha supervisión.

El tratamiento farmacológico está enfocado al control de la hiperfagia, pero existen pocos resultados favorables. El fármaco más recomendable es la metformina, sobre todo cuando existe resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. Su uso se ha asociado con mejoría en la angustia relacionada con los alimentos, la ansiedad y la capacidad para mostrar autocontrol y permanecer alejados de la comida (11). En el caso clínico presentado, el paciente no tuvo mejoría en cuanto al control de peso con el uso de metformina, por lo cual se decidió buscar otro tratamiento adyuvante.

La liraglutida es un análogo del péptido similar al glucagón (GLP-1). Tanto el GLP-1 como el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) son péptidos llamados incretinas, los cuales se liberan tras la ingestión de alimentos, inducen la liberación de insulina y disminuyen la liberación del glucagón; sin embargo, su vida media es de minutos debido a que son degradados por las dipeptidilpeptidasas tipo 4 (DPP4) intestinales (12). La liraglutida tiene una homología del 97% con el GLP-1 y una vida media de 13 horas (13). Debido a sus efectos sobre la insulina y el glucagón, fue utilizado en primer lugar como fármaco antidiabético, logrando una adecuada disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y, de forma adicional, disminución del peso corporal (4,14). Este efecto se obtiene debido a que regula el apetito a nivel del sistema nervioso central, al actuar por medio de sus receptores en los núcleos arcuato, eminencia media y núcleos paraventricular y supraóptico (hipotálamo) (15) y retrasando el vaciamiento gástrico, lo cual causa saciedad (16).

Si bien este medicamento es ampliamente utilizado en el tratamiento de pacientes con obesidad exógena, solo existen algunos casos de su uso en pacientes con obesidad de tipo hipotalámico. Fintini y cols. describen una serie de seis casos en los cuales se utilizó exenatida o liraglutida a dosis variables, y en todos ellos se observó disminución del IMC y del perímetro de cintura (5).

No se han encontrado diferencias en las concentraciones de GLP-1 entre pacientes con obesidad exógena o SPW (17), por lo que se ha postulado que su efecto sobre el control de peso se debe a que disminuye la concentración sérica de ghrelina y aumenta el PYY (18). De hecho, Senda y cols. observaron disminución de las concentraciones de ghrelina en una paciente de 25 años con SPW con uso de liraglutida a dosis de 0,9 mg/día durante un año (19). Sin embargo, en un estudio reciente, Salehi y cols. utilizaron exenatide 10 µg durante seis meses en diez pacientes con SPW de 14,7 a 24,6 años (cuatro hombres y seis mujeres). A pesar de que se observó disminución del apetito valorado mediante un cuestionario en los meses 1, 3 y 6, no se observó disminución en el peso, z-score del IMC ni en la adiposidad evaluada mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA). En esta serie no se observaron cambios en las concentraciones de ghrelina (20). Como mencionan los autores, se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados que corroboren la eficacia y seguridad de los análogos de GLP-1/exendina en estos pacientes. Con respecto a los efectos adversos, entre los más importantes reportados se encuentran los gastrointestinales, principalmente náuseas, y pueden ser dosis-dependientes (4). En nuestro paciente, este efecto limitó el incremento de la dosis hasta la recomendada de 3,0 mg. Finalmente, no consideramos el uso de medicamentos anorexigénicos como fentermina, fenfluramina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y topiramato, debido a que no han mostrado resultados favorables (21). De igual forma, no se ofreció tratamiento quirúrgico en este paciente por la diversidad de opiniones en cuanto a la relación riesgo/beneficio.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la obesidad en el paciente con SPW debe ser multidisciplinario y multimodal, engloba la vigilancia y el tratamiento de las complicaciones endocrinológicas relacionadas con el aumento de peso (diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia aterogénica) y requiere un adecuado seguimiento nutricional y psicológico que incluya a la familia del paciente. El tratamiento farmacológico aún se encuentra en investigación y solo se considera como coadyuvante. El mejor caracterizado es la metformina, pero otras

medidas farmacológicas como los análogos de GLP-1/exendina pueden considerarse por sus efectos sobre la disminución del apetito, el incremento de la saciedad y la disminución del vaciamiento gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler MG. Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990;35:319-32.
2. Di Lorenzo R, Sberveglieri S, Marrama D, Landi G, Ferri P. Weight control and behavior rehabilitation in a patient suffering from Prader-Willi syndrome. *BMC Res Notes* 2016;9:199.
3. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:80-3.
4. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
5. Fintini D, Grugni G, Brufani C, Bocchini S, Cappa M, Crino A. Use of GLP-1 receptor agonists in Prader-Willi syndrome: Report of six cases. *Diabetes Care* 2014;37:e76-7.
6. Kuppens RJ, Diene G, Bakker NE, Molinas C, Faye S, Nicolino M, et al. Elevated ratio of acylated to unacylated ghrelin in children and young adults with Prader-Willi syndrome. *Endocrine* 2015;50:633-42.
7. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4162-5.
8. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: A review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22:787-99.
9. O'Reilly MW, House PJ, Tomlinson JW. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:277-84.

10. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi syndrome: Genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy. *Adv Pediatr* 2016;63:47-77.
11. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: A pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:23-9.
12. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
13. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A new option for the treatment of obesity. *Pharmacotherapy* 2015;35:926-34.
14. Cummings BP, Stanhope KL, Graham JL, Baskin DG, Griffen SC, Nilsson C, et al. Chronic administration of the glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, delays the onset of diabetes and lowers triglycerides in UCD-T2DM rats. *Diabetes* 2010;59:2653-61.
15. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124:4473-88.
16. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273:E981-8.
17. Purtell L, Viardot A, Sze L, Loughnan G, Steinbeck K, Sainsbury A, et al. Postprandial metabolism in adults with Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1159-65.
18. Pérez-Tilve D, González-Matías L, Álvarez-Crespo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, et al. Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes* 2007;56:143-51.
19. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J* 2012;59:889-94.
20. Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D. Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes* 2017;12:221-8.

21. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: A critical review of published literature. *Eur J Pediatr* 2016;175:9-18.



Tabla I. Evaluación bioquímica y hormonal del caso presentado

<i>Parámetro</i>	<i>Valor del paciente</i>	<i>Valores de referencia</i>
Glucosa (mg/dl)	83	55-99
Insulina (μ UI/ml)	18,8	1,9-23
HOMA-IR	3,86	< 2,5
Colesterol (mg/dl)	167	50-200
Triglicéridos (mg/dl)	155	50-150
c-HDL (mg/dl)	16	> 50
c-LDL (mg/dl)	120	< 100
HbA1c (%)	5,6	< 5,7
TSH (μ UI/ml)	7,78	0,27-4,20
T4L (ng/ml)	1,18	0,93-1,27
Prolactina (ng/ml)	19,37	6,0-25,0
FSH (mUI/ml)	0,113	1,5-12,4
LH (mUI/ml)	0,1	1,4-8,6
Testosterona (ng/dl)	281	290-800
GH (ng/ml)	0,1	0,02-1,23
IGF-1 (ng/ml)*	79,4	172-432
Vitamina D (ng/ml)	14,3	3-100

HOMA-IR: *homeostatic model of assessment of insulin resistance*; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TSH: hormona estimulante de tiroides; T4L: tiroxina libre; FSH: hormona estimulante folicular; LH: hormona luteinizante; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*específico para edad y sexo).