



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR**

Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador



**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MAGÍSTER EN NUTRICIÓN CLÍNICA DEL NIÑO Y ADOLESCENTE**

**SUBMODALIDAD: ARTÍCULO CIENTÍFICO (REVISIÓN SISTEMÁTICA RAPIDA)**

**TEMA:**

***“Impacto de los polimorfismos genéticos en la efectividad de intervenciones  
nutricionales frente a tratamientos farmacológicos en niños y adolescentes con  
obesidad ”***

**AUTOR (ES):** *Natalia Ivette Carvajal Parra*

**DIRECTOR:** MGS. Parise Vasco Juan Marcos

**QUITO-ECUADOR**

**2025**

## **DERECHOS DE AUTOR**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las políticas y manuales de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas políticas.

Asimismo, cedo los derechos en línea patrimoniales de mi trabajo de titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción dentro de las regulaciones de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombre: Natalia Ivette Carvajal Parra

## DEDICATORIA

A Dios, por ser mi faro en cada etapa de mi camino

A mis padres, por su amor y respaldo incondicional

A mi hermana, por estar siempre a mi lado con cariño

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme dado la valentía, salud y sabiduría para cumplir este proceso. Su guía constante me ha permitido mantener la esperanza y la confianza en cada etapa de este camino.

A mis padres, quienes con su amor incondicional, sacrificios y apoyo constante a la distancia, me han enseñado el significado de la perseverancia y el esfuerzo. Gracias por ser mi inspiración diaria y por brindarme siempre un hogar lleno de comprensión, paciencia y cariño. A mi hermana, por su compañía, palabras de aliento y por recordarme siempre que no estaba sola en este trayecto.

También quiero expresar mi gratitud a mi tutor Mgs. Parise vasco Juan Marcos, por la orientación brindada a lo largo del desarrollo de este trabajo y por su aporte en este proceso académico.

## ÍNDICE GENERAL

<b>DERECHOS DE AUTOR</b> .....	<b>2</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>4</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>6</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
<b>5. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	<b>20</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>43</b>
<b>9. PLAN DE PUBLICACIÓN</b> .....	<b>44</b>
<b>10. REFERENCIAS</b> .....	<b>45</b>
<b>11. ANEXOS</b> .....	<b>48</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS .....</b>	<b>25</b>
<b>TABLA 2. POLIMORFISMOS IDENTIFICADOS Y SU FRECUENCIA DE ESTUDIO .....</b>	<b>35</b>
<b>TABLA 3. POLIMORFISMOS QUE RESPONDEN MEJOR A INTERVENCIONES NUTRICIONALES, EJERCICIO O FARMACOLOGÍA.....</b>	<b>38</b>
<b>TABLA 4. COMPARACIÓN DIRECTA DE EFECTIVIDAD.....</b>	<b>39</b>
<b>TABLA 5. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>48</b>
<b>TABLA 6. ARTÍCULOS EXCLUIDOS .....</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS .....</b>	<b>24</b>
<b>FIGURA 2. EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO .....</b>	<b>31</b>
<b>FIGURA 3. RESUMEN DEL RIESGO DE SESGO (ROB).....</b>	<b>33</b>

## RESUMEN

La obesidad en niños y adolescentes constituye un desafío prioritario de salud pública, no solo por su elevada prevalencia, sino también por las complicaciones metabólicas, cardiovasculares y psicosociales asociadas. Además de los determinantes ambientales y conductuales, se reconoce la influencia de polimorfismos genéticos que pueden condicionar la predisposición al exceso de peso y modular la respuesta a distintas intervenciones. En este contexto, resulta pertinente analizar el impacto de dichos polimorfismos para comprender su papel en la efectividad de las estrategias nutricionales y farmacológicas, y avanzar hacia un abordaje más personalizado de la obesidad pediátrica.

Con este propósito, se realizó una revisión sistemática rápida siguiendo las directrices PRISMA y el *Cochrane Handbook*, que incluyó 19 ensayos clínicos en población de 8 a 16 años provenientes de diversas regiones, principalmente Europa, Japón, Estados Unidos y Latinoamérica. Los tamaños muestrales oscilaron entre 75 y más de 500 participantes. Los genes más investigados fueron FTO, MC4R, ADRB3, LEPR, TMEM18 e IL6. En conjunto, los estudios sugieren que estos polimorfismos se asocian con variabilidad en los efectos de intervenciones basadas en dieta, ejercicio y, en algunos casos, tratamientos farmacológicos, observándose diferencias en la reducción del índice de masa corporal, la composición corporal y marcadores metabólicos como el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.

Los hallazgos evidenciaron una heterogeneidad considerable entre los estudios, atribuible a diferencias metodológicas, características de las muestras y herramientas empleadas. Si bien algunos trabajos reportaron asociaciones significativas entre determinados alelos y la respuesta terapéutica, otros no confirmaron dichos resultados. No obstante, se observa un consenso creciente sobre la relevancia de integrar la genómica en la atención clínica pediátrica, promoviendo estrategias de prevención y tratamiento personalizadas, multidimensionales y costo-efectivas, orientadas a optimizar la calidad de vida de niños y adolescentes con obesidad.

**Palabras clave:** Obesidad pediátrica; Polimorfismos genéticos; Intervenciones nutricional; Farmacoterapia; Medicina personalizada.

## Palabras clave

- **ADRB3**: Receptor adrenérgico beta 3
- **APOB**: Apolipoproteína B
- **EVASYON**: Estudio de Intervención Nutricional en Adolescentes con Sobrepeso/Obesidad en España
- **FTO**: Gen asociado a masa grasa y obesidad
- **GPS**: Puntaje de predisposición genética
- **IL6**: Interleucina 6
- **IMC**: Índice de Masa Corporal
- **LEPR**: Receptor de leptina
- **MC4R**: Receptor de melanocortina 4
- **PICO**: Población, Intervención, Comparación y Resultado (Outcome)
- **PRISMA**: Ítems de referencia preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis
- **SNP**: Polimorfismo de un solo nucleótido
- **TMEM18**: Gen de la proteína transmembrana 18

## ABSTRACT

Childhood and adolescent obesity constitutes a major public health challenge, not only because of its high prevalence but also due to the associated metabolic, cardiovascular, and psychosocial complications. In addition to environmental and behavioral determinants, the influence of genetic polymorphisms is increasingly recognized, as they may affect susceptibility to excess weight and modulate responses to different interventions. In this context, analyzing the impact of these polymorphisms is relevant to better understand their role in the effectiveness of nutritional and pharmacological strategies and to move toward a more personalized approach to pediatric obesity.

To this end, a rapid systematic review was conducted following PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook. The review included 19 clinical trials involving participants aged 8 to 16 years from multiple regions, mainly Europe, Japan, the United States, and Latin America. Sample sizes ranged from 75 to more than 500 participants. The most frequently studied genes were FTO, MC4R, ADRB3, LEPR, TMEM18, and IL6. Overall, the studies suggest that these polymorphisms are associated with variability in the effects of diet- and exercise-based interventions and, in some cases, pharmacological treatments. Differences were observed in body mass index reduction, body composition, and metabolic markers such as lipid profile and insulin sensitivity.

The findings showed considerable heterogeneity across studies, attributable to methodological differences, sample characteristics, and the tools used. While some studies reported significant associations between certain alleles and therapeutic response, others did not confirm these results. Nevertheless, there is growing consensus on the importance of integrating genomics into pediatric clinical care, promoting personalized, multidimensional, and cost-effective prevention and treatment strategies aimed at optimizing the quality of life of children and adolescents living with obesity.

**Keywords:** Pediatric obesity; Genetic polymorphisms; Nutritional interventions; Pharmacotherapy; Personalized medicine.

## 1. INTRODUCCIÓN

La infancia con sobrepeso se presenta como uno de los retos de salud más importantes y relevantes en la actualidad, debido a su magnitud creciente y a las múltiples complicaciones que acarrea. Se trata de una condición que afecta no solo al desarrollo físico del niño, sino también a su bienestar emocional, social y cognitivo, generando una carga considerable para las familias y los sistemas de salud (Son, 2024). A corto plazo, los niños con obesidad pueden presentar resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemias. A medida que pasa el tiempo, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en la adultez, lo cual evidencia que la obesidad infantil no es únicamente un problema clínico, sino también un fenómeno con repercusiones sociales y económicas (Son, 2024). En los últimos cinco años se ha confirmado que la prevalencia de obesidad en la infancia mantiene una tendencia ascendente en distintas regiones del mundo (Kakutia et al., 2025). Un estudio realizado en escolares de 6 a 8 años en Georgia reportó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 28,2 %, cifra que refleja la gravedad del problema en poblaciones pediátricas y la necesidad urgente de implementar estrategias de prevención efectivas. Estos datos concuerdan con estimaciones internacionales que señalan un incremento sostenido de casos, reforzando la importancia de considerar la obesidad infantil como una prioridad de salud pública (Son, 2024).

La explicación de este fenómeno no se limita a factores ambientales como la alimentación hipercalórica o el sedentarismo, sino que también incorpora la participación de determinantes biológicos y genéticos (Chen et al., 2024). La evidencia científica actual ha identificado polimorfismos en genes como INSR, FTO, MC4R, LEPR y TMEM18, asociados con el control del apetito, el metabolismo de la glucosa y la acumulación de grasa corporal. Estos descubrimientos han permitido comprender por qué, en contextos similares, algunos niños desarrollan obesidad mientras otros permanecen con un peso saludable, y por qué la respuesta a los tratamientos convencionales varía de manera significativa (Son, 2024). Ensayos clínicos recientes han reforzado esta perspectiva. El estudio *Decide Children*, realizado en Beijing, demostró que variantes del gen INSR moderan la efectividad de intervenciones de estilo de vida en niños de 8 a 10 años, con efectos específicos sobre indicadores de adiposidad central (Chen et al., 2024).

De manera paralela, el estudio Genyal, desarrollado en España mediante un diseño aleatorizado por conglomerados con seguimiento de cinco años, analizó la relación entre 26 variantes de un solo nucleótido (SNP) y factores ambientales en escolares de 6 a 8 años. Los resultados evidenciaron que la combinación de información genética y conductual permite construir modelos predictivos sólidos de riesgo de obesidad, incluso mediante técnicas de aprendizaje automático para aumentar la precisión (Marcos-Pasero et al., 2022a).

Las revisiones recientes enfatizan que la obesidad infantil debe abordarse desde una perspectiva holística, integrando factores nutricionales, conductuales, farmacológicos y genéticos. En este contexto, la genómica se constituye como una herramienta complementaria que, al incorporarse a programas de salud previamente establecidos, puede facilitar la identificación de personas con mayor riesgo, optimizar recursos y mejorar los resultados en salud en población pediátrica (Chen et al., 2024).

## 2. JUSTIFICACIÓN

La obesidad infantil representa un problema de salud colectiva de alta relevancia debido a su elevada incidencia y a sus repercusiones en el bienestar y el crecimiento. Evidencia reciente indica que, en contextos específicos como Georgia, cerca de un tercio de escolares presentan sobrepeso u obesidad, lo que confirma la urgencia de implementar estrategias efectivas desde etapas tempranas (Kakutia et al., 2025). Esta prevalencia creciente, sumada a la persistencia de complicaciones metabólicas y psicosociales, justifica la necesidad de reforzar y replantear los enfoques actuales de prevención y tratamiento (Son, 2024).

La justificación de este estudio se sustenta, además, en la heterogeneidad observada en la respuesta a las intervenciones convencionales basadas en estilo de vida. Mientras algunos niños muestran mejoras significativas en parámetros antropométricos y metabólicos, otros presentan resultados limitados o transitorios, lo que sugiere la influencia de factores biológicos subyacentes (Chen et al., 2024). Esta variabilidad representa un desafío en la práctica clínica y demanda investigaciones que integren nuevas dimensiones explicativas, como la genética, con el fin de mejorar la eficacia de los programas dirigidos a la infancia (Son, 2024).

Ensayos clínicos recientes respaldan este enfoque. El estudio Decide Children, realizado en Beijing, mostró que variantes del gen INSR modificaron los efectos de una intervención multicomponente, con impacto en indicadores de adiposidad central en población escolar (Chen et al., 2024). De manera similar, el estudio Genyal, desarrollado en España, combinó información genética y conductual para construir modelos predictivos capaces de anticipar la evolución de la obesidad infantil, aportando un marco metodológico innovador y aplicable en el contexto escolar. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la pertinencia de integrar información genética en la planificación y ejecución de intervenciones preventivas y terapéuticas (Marcos-Pasero et al., 2022a).

En conclusión, este estudio se sustenta en su posible contribución al ámbito clínico y a la salud pública. La incorporación de la dimensión genética no busca reemplazar las estrategias tradicionales, sino complementarlas, al permitir identificar a los niños con mayor riesgo de no responder adecuadamente a los programas convencionales. De esta manera, la presente revisión sistemática aporta evidencia rápida y útil para fundamentar intervenciones más costo-efectivas y personalizadas, con un impacto potencialmente más significativo en la reducción de la prevalencia de obesidad infantil, tanto a corto como a largo plazo (Kakutia et al., 2025).

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo general

Sintetizar la evidencia disponible sobre el impacto de los polimorfismos genéticos en la eficacia de las intervenciones nutricionales (dieta y/o ejercicio), en comparación con tratamientos farmacológicos, en niños y adolescentes con obesidad, evaluando sus efectos sobre el índice de masa corporal (IMC), el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.

#### Objetivos específicos

1. Identificar ensayos clínicos que analicen el impacto de polimorfismos genéticos en la eficacia de intervenciones nutricionales (dieta y/o ejercicio), en comparación con tratamientos farmacológicos, en niños y adolescentes con obesidad.
2. Identificar los genes y polimorfismos genéticos más estudiados en relación con la obesidad en niños y adolescentes, y describir su influencia en la efectividad de intervenciones nutricionales y farmacológicas, según su impacto en el IMC, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.
3. Examinar la asociación entre variantes genéticas y cambios en parámetros metabólicos (IMC, perfil lipídico y sensibilidad a la insulina) tras intervenciones nutricionales basadas en dieta y ejercicio, así como tras tratamientos farmacológicos.
4. Determinar la efectividad de diferentes estrategias de intervención nutricional y farmacológica en niños y adolescentes con obesidad según la presencia de polimorfismos genéticos, considerando su impacto en los principales indicadores clínicos.

## 4. MARCO TEÓRICO

### Conceptualización de la obesidad infantil

La obesidad durante la niñez y la adolescencia constituye una problemática grave de salud, debido a su prevalencia creciente y a las complicaciones metabólicas, cardiovasculares y psicosociales que conlleva (Maiolino et al., 2012). En la actualidad se reconoce como una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, en la que convergen determinantes biológicos, conductuales y sociales. Durante años se enfatizó el rol del entorno y los hábitos; sin embargo, hoy se admite que los componentes genéticos también desempeñan un papel relevante tanto en la predisposición a desarrollar obesidad como en la respuesta a diferentes tratamientos (Moleres et al., 2012).

En pediatría, esta condición cobra especial relevancia, ya que la acumulación de grasa en etapas críticas del desarrollo se asocia con una mayor probabilidad de persistencia de la obesidad y con un incremento del riesgo cardiometabólico en la vida adulta. Por ello, los criterios diagnósticos se basan en el IMC ajustado por edad y sexo, utilizando percentiles específicos ( $\geq$  P95), y se complementan con mediciones de adiposidad central, como la circunferencia de cintura, así como con métodos de análisis de composición corporal, por ejemplo la bioimpedancia, dada su relación con dislipidemias, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (Maiolino et al., 2012). En suma, la obesidad pediátrica debe comprenderse desde una perspectiva biopsicosocial que integre genética, ambiente, conducta alimentaria, actividad física, estrés y condiciones socioeconómicas (Moleres et al., 2012).

### Factores de riesgo: ambientales, genéticos y conductuales

La adiposidad infantil y adolescente impone una carga clínica y económica sustancial a los sistemas de salud, debido a su asociación con alteraciones del perfil lipídico, resistencia a la insulina y eventos cardiovasculares (Maiolino et al., 2012). Pese a los avances, la evidencia disponible presenta limitaciones: muchos estudios se han realizado en poblaciones europeas o asiáticas, con tamaños muestrales reducidos y diseños heterogéneos, lo que restringe la posibilidad de extrapolar los resultados a distintos contextos (Endo, 2000). Asimismo, con frecuencia existe una consideración insuficiente de factores ambientales y psicosociales implicados en la aparición y persistencia de la obesidad, lo cual reduce la aplicabilidad de los hallazgos en entornos diversos, como los latinoamericanos (Schum, 2012).

En Latinoamérica, se ha destacado la relevancia del polimorfismo FTO rs9939609 en adolescentes, con asociaciones significativas con exceso de peso y mayor adiposidad (Rodríguez-López et al., 2010). Este conjunto de estudios regionales resulta clave para disminuir la dependencia de evidencia extrapolada desde otras regiones y avanzar hacia guías más pertinentes para la realidad epidemiológica local. No obstante, persiste una debilidad estructural: la escasez de revisiones sistemáticas que sinteticen la información disponible y permitan estimar la magnitud real del impacto de los SNP sobre la efectividad comparada de intervenciones nutricionales frente a farmacológicas (Medeiros Fujii et al., 2010). Esta carencia genera incertidumbre clínica, dificulta la elaboración de pautas claras para la personalización del tratamiento y puede favorecer el uso de estrategias poco costo-efectivas o de beneficio limitado (Moleres et al., 2012).

Ante esta situación, resulta fundamental promover estudios de síntesis que organicen y analicen críticamente la evidencia, identificando los polimorfismos más relevantes y sus desenlaces clínicos (Razmpoosh, 2023). Este tipo de revisiones permite ponderar la calidad y consistencia de los estudios, orientar la investigación futura y aportar herramientas prácticas para diseñar intervenciones personalizadas que mejoren la efectividad terapéutica y el bienestar integral de la población infantil y adolescente con obesidad (Zlatohlavek et al., 2013).

### **Intervenciones para la salud (estilo de vida y dieta).**

Los programas orientados al cambio de hábitos de vida, que incluyen alimentación saludable, práctica regular de actividad física, educación y manejo psicosocial, constituyen la primera línea de tratamiento en la obesidad pediátrica. No obstante, los resultados presentan una variabilidad interindividual considerable. Parte de esta heterogeneidad se asocia con el genotipo, ya que algunos estudios sugieren que variantes en FTO y MC4R pueden relacionarse con una mejor respuesta a programas intensivos de dieta y ejercicio (Reinehr et al., 2009). Aun así, estos beneficios suelen ser difíciles de sostener a largo plazo (Zlatohlavek et al., 2013).

La interacción entre dieta y genotipo resulta clave para comprender dicha variabilidad. Por ejemplo, investigaciones han ampliado la comprensión de cómo determinados polimorfismos influyen en el metabolismo energético y en la homeostasis en población pediátrica con obesidad (Xu et al., 2013). En particular, variantes relacionadas con el metabolismo de aminoácidos se han vinculado con cambios en el peso corporal y con resistencia a la insulina, lo que respalda la necesidad de integrar la genómica en la evaluación clínica y de diseñar intervenciones más específicas según el perfil genético (Marcos-Pasero et al., 2022).

Además, la evidencia sugiere que la interacción entre factores psicosociales y predisposición genética también modula los resultados. Algunos polimorfismos en FTO se asocian con la regulación del apetito y la conducta alimentaria, lo que subraya la importancia de un abordaje multidimensional que integre genética, ambiente y componentes psicológicos (Hannon et al., 2020). El estrés crónico, junto con otros determinantes sociales de la salud, puede interactuar con la variabilidad genética y aumentar el riesgo de obesidad y de complicaciones metabólicas; por tanto, la planificación de intervenciones debería considerar estos factores (Dutheil et al., 2019).

Desde una perspectiva aplicada, el consumo de vegetales crucíferos ha mostrado efectos variables sobre biomarcadores metabólicos y vías de detoxificación según polimorfismos específicos, lo que ilustra cómo la composición de la dieta puede interactuar con el genoma y producir respuestas clínicas distintas (Navarro et al., 2014). En población pediátrica con obesidad, este enfoque respalda la posibilidad de ajustar recomendaciones alimentarias, incluida la densidad y el tipo de vegetales, al perfil genético y metabólico individual, con el fin de optimizar la respuesta y favorecer su sostenibilidad (Alves et al., 2020).

En el metabolismo lipídico, el polimorfismo APOB rs693 se ha relacionado con diferencias en los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede condicionar el impacto de las intervenciones nutricionales y, en determinados casos, la necesidad de apoyo farmacológico (Hannon et al., 2020). Asimismo, variantes en genes de receptores del

gusto (por ejemplo, TAS1R2 y TAS1R3) se han vinculado con la preferencia por azúcares y con patrones de ingesta, lo que influye en la adherencia y en los resultados alcanzados en programas destinados al control del peso (Pioltine et al., 2018). Este componente sensorial, sumado a la educación alimentaria y al contexto psicosocial, sugiere la conveniencia de combinar ajustes dietéticos guiados por genotipo con estrategias de cambio de conducta, con el fin de mejorar la eficacia y el mantenimiento de los logros (Navarro et al., 2014).

Finalmente, en estudios latinoamericanos, la asociación del FTO rs9939609 con IMC y obesidad en escolares chilenos permite contextualizar hallazgos internacionales y refuerza la necesidad de estrategias preventivas que incorporen la genómica desde etapas tempranas (Ulloa et al., 2020). En conjunto, la evidencia respalda la personalización de las intervenciones en población infantil y adolescente con obesidad (Hannon et al., 2020).

### **Intervenciones terapéuticas**

Paralelo a la dieta y el ejercicio, diversos estudios sugieren que la respuesta a los tratamientos farmacológicos también puede estar modulada por polimorfismos genéticos, con impacto en parámetros como el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina. En el ámbito del metabolismo de lípidos, el polimorfismo APOB rs693 no solo se vincula con variaciones en colesterol y triglicéridos, sino que también podría condicionar la respuesta a hipolipemiantes en adolescentes con obesidad, lo que permitiría considerar ajustes de dosis o la selección del fármaco según el genotipo (Alves et al., 2020).

La variabilidad en la sensibilidad a la insulina también resulta relevante. Polimorfismos en FTO y MC4R se han asociado con diferencias en la reducción de la resistencia a la insulina tras intervenciones combinadas de dieta y fármacos hipoglucemiantes, lo que refuerza la pertinencia de un abordaje dual (nutricional y farmacológico) interpretado desde una perspectiva genética (Reinehr et al., 2009). Asimismo, variantes en receptores adrenérgicos, como ADRB3 (Trp64Arg), podrían influir en la efectividad de terapias orientadas a la termogénesis y al control del apetito. En portadores de esta variante, se ha observado una menor reducción ponderal bajo tratamientos dirigidos a incrementar el gasto energético (Dutheil et al., 2019).

Dentro del manejo farmacológico, se ha descrito que la eficacia de orlistat puede variar según polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo lipídico. En particular, variantes en APOB y en otros genes implicados en el perfil lipídico podrían modificar tanto la reducción de peso como los cambios en colesterol y triglicéridos en adolescentes tratados, posicionando al genotipo como un factor relevante para predecir la respuesta clínica (Zlatohlavek et al., 2013). En el caso de la metformina, utilizada en adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina, también se han reportado diferencias de respuesta en función de la genética. En portadores de determinados polimorfismos en FTO se observaron mayores mejorías en la sensibilidad a la insulina, mientras que en otros casos la respuesta fue limitada, aun con intervenciones similares de dieta y ejercicio (Hannon et al., 2020).

Un aspecto adicional corresponde a los nutraceuticos y compuestos bioactivos. Por ejemplo, la suplementación con *Nigella sativa* ha mostrado efectos favorables sobre parámetros metabólicos, con variaciones según SNP, lo que refuerza que tanto las

intervenciones nutricionales como las farmacológicas, incluidos suplementos, se benefician de un diseño individualizado basado en el perfil genético (Razmpoosh, 2023). En términos generales, la evidencia sugiere que la farmacogenómica aplicada a la obesidad infantil no constituye un campo aislado, sino un complemento directo de la intervención nutricional, ya que puede orientar la selección de dietas y fármacos con mayor probabilidad de beneficio y menor riesgo de ineficacia o de efectos adversos.

### **Estimación e intervención de polimorfismos relevantes**

La investigación reciente ha ampliado el enfoque clásico de la obesidad pediátrica, al destacar que las interacciones dieta–genotipo pueden modular la respuesta clínica y explicar parte de la heterogeneidad observada entre pacientes (Rodríguez-López et al., 2010). Estas interacciones abarcan la regulación energética, el metabolismo de macronutrientes y la señalización del apetito; por ello, la integración de información genética permite perfilar estrategias más específicas y con mayor probabilidad de éxito (Navarro et al., 2014).

FTO (rs9939609). La variante rs9939609 se ha asociado con diferencias en la pérdida ponderal y en marcadores metabólicos en intervenciones que combinan dieta (incluidas estrategias cetogénicas) y actividad física. Esto sugiere que el genotipo podría anticipar quién responderá mejor a enfoques bajos en carbohidratos y altos en grasas (Rodríguez-López et al., 2010). En población latinoamericana, particularmente en escolares chilenos, se ha evidenciado su asociación con el IMC y la predisposición a obesidad, lo que refuerza la necesidad de considerar factores genéticos desde etapas tempranas (Ulloa et al., 2020).

MC4R (variantes funcionales). Niños con obesidad portadores de mutaciones funcionales en MC4R han mostrado una menor reducción del IMC tras un año de tratamiento intensivo basado en dieta y ejercicio. Este hallazgo evidencia que, aun bajo condiciones controladas, las diferencias genéticas pueden limitar la efectividad de programas estándar y exigir ajustes en la intensidad y la duración de las intervenciones (Reinehr et al., 2009).

ADRB3 (Trp64Arg) y ADRB2. En estudios asiáticos, el polimorfismo Trp64Arg de ADRB3 se ha asociado con mayor ganancia de peso y alteraciones en la termogénesis, lo que apoya la hipótesis de que variaciones en receptores adrenérgicos condicionan la eficiencia metabólica y podrían explicar la resistencia a programas convencionales de reducción de peso (Endo, 2000). Por otra parte, en mujeres embarazadas, interacciones entre FTO y ADRB2 se han vinculado con ganancia de peso gestacional y con programación metabólica fetal, con implicaciones que pueden trascender el ámbito pediátrico al influir en la predisposición a la obesidad infantil (Dos Santos et al., 2022). APOB (rs693). Este polimorfismo se ha asociado con variaciones en colesterol y triglicéridos, y podría condicionar la respuesta a hipolipemiantes en adolescentes con obesidad (Alves et al., 2020).

Este marcador puede contribuir a la estratificación del riesgo y a la planificación de la intensidad del seguimiento clínico (Hannon et al., 2020).

Vías de detoxificación y compuestos bioactivos. El consumo de vegetales crucíferos ha mostrado efectos heterogéneos sobre biomarcadores inflamatorios y vías de detoxificación según determinados polimorfismos, lo que respalda el uso de la

nutrigenómica clínica para recomendar alimentos y densidades específicas de consumo de acuerdo con el perfil genético (Navarro et al., 2014).

Preferencias sensoriales (TAS1R2/TAS1R3). Variantes en receptores del gusto se han asociado con preferencia por azúcares y con patrones de ingesta, lo que puede afectar la adherencia y la eficacia de intervenciones orientadas al manejo del peso. Considerar estas predisposiciones permite anticipar dificultades y diseñar estrategias de educación alimentaria realistas y sostenibles (Pioltime et al., 2018).

Estrés y determinantes psicosociales. El manejo del estrés se ha evaluado como estrategia complementaria. Aunque no todos los estudios analizan la interacción directa con SNP, la evidencia sugiere que los factores psicosociales pueden modular la expresión génica relacionada con obesidad y, por tanto, influir en la efectividad de los tratamientos convencionales (Dutheil et al., 2019).

Desde un enfoque poligénico, el análisis combinado de polimorfismos en FTO, MC4R, TMEM18, IL6 y ADIPOQ sugiere que la acumulación de alelos de riesgo incrementa la predisposición a obesidad y a alteraciones metabólicas. Este tipo de puntajes genéticos combinados puede ser útil para predecir mayor adiposidad y guiar la personalización de las intervenciones (Endo, 2000). En conjunto, la integración de genética, dieta, actividad física, componentes psicosociales y farmacoterapia posibilita estrategias más integrales y personalizadas para el abordaje de la obesidad infantil (Ulloa et al., 2020).

Los avances en nutrigenómica también han descrito asociaciones entre polimorfismos genéticos y el metabolismo de aminoácidos, procesos relevantes para el balance energético (Xu et al., 2013). Estos hallazgos contribuyen a comprender cómo la genética puede modular no solo el metabolismo de macronutrientes clásicos, sino también rutas metabólicas específicas que podrían influir en la eficacia de las intervenciones orientadas al manejo del peso (Dutheil et al., 2019).

Por otra parte, las intervenciones orientadas al manejo del estrés se han evaluado como estrategias complementarias para la regulación del peso corporal. En una investigación realizada en adolescentes con obesidad, se observó que el control del estrés durante un programa de terapia termal favoreció la reducción de parámetros metabólicos desfavorables y mejoró el bienestar psicológico. Si bien no todos los estudios analizan la interacción directa con SNP, estos hallazgos sugieren que los factores psicosociales pueden modular la expresión de genes relacionados con la obesidad y, en consecuencia, influir en la eficacia de los tratamientos convencionales (Dutheil et al., 2019).

En el ámbito de la dieta cetogénica combinada con ejercicio, se ha descrito que la respuesta a este tipo de intervención puede estar condicionada por variaciones genéticas que influyen en la oxidación de grasas y en el metabolismo energético. Esto podría explicar por qué algunos pacientes logran descensos significativos de peso y mejorías metabólicas, mientras que otros presentan respuestas limitadas bajo el mismo esquema nutricional y de actividad física (Razmpoosh, 2023). De forma complementaria, también se ha evaluado la suplementación con compuestos bioactivos en personas con obesidad, reportándose efectos favorables sobre parámetros metabólicos y bioquímicos, especialmente en portadores de ciertos polimorfismos. Este tipo de evidencia aporta un enfoque adicional sobre cómo determinados compuestos pueden interactuar con la

variabilidad genética y ofrecer beneficios potenciales en población pediátrica con obesidad (Xu et al., 2013).

En conjunto, estas investigaciones amplían la visión del tratamiento, al mostrar que, además de la dieta estándar y la farmacoterapia, intervenciones como el control del estrés, la actividad física combinada con enfoques dietéticos específicos y el uso de compuestos naturales pueden verse moduladas por polimorfismos genéticos. Esto refuerza la necesidad de estrategias integrales y personalizadas para el abordaje de la obesidad infantil (Dutheil et al., 2019).

La investigación sobre biomarcadores inflamatorios también ha identificado vínculos relevantes con la obesidad infantil. Se ha reportado que una actividad elevada de la enzima Lp-PLA2 se asocia con mayor riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad, incluso desde edades tempranas. Este hallazgo posiciona a la inflamación crónica como un componente central en la fisiopatología de la obesidad y sugiere que marcadores enzimáticos y genéticos podrían emplearse de manera conjunta para identificar subgrupos de mayor riesgo (Ulloa et al., 2020).

Desde un enfoque poligénico, se analizó la contribución combinada de polimorfismos en FTO, MC4R, TMEM18, IL6 y ADIPOQ. Se observó que la acumulación de alelos de riesgo incrementa de manera significativa la predisposición a obesidad en adolescentes. Este puntaje genético combinado demostró ser útil para predecir mayor adiposidad y alteraciones metabólicas, lo que refuerza la necesidad de considerar múltiples variantes, en lugar de un único SNP, al momento de personalizar las intervenciones (Endo, 2000).

En estudios poblacionales asiáticos, se investigó el polimorfismo Trp64Arg del gen ADRB3, encontrándose que los portadores presentaban mayor ganancia de peso y alteraciones en la termogénesis. Estos resultados respaldan la hipótesis de que las variantes en receptores adrenérgicos pueden condicionar la eficiencia metabólica y explicar la resistencia que algunos pacientes muestran frente a programas convencionales de reducción de peso (Reinehr et al., 2009).

En cuanto a la respuesta a intervenciones enfocadas en el estilo de vida, se ha evidenciado que los niños con obesidad portadores de mutaciones funcionales en el gen MC4R presentan una disminución menos significativa del índice de masa corporal tras un año de tratamiento intensivo centrado en dieta y ejercicio. Este tipo de hallazgos indica que, aun bajo condiciones controladas, las diferencias genéticas pueden limitar la efectividad de los programas estándar y requieren ajustes específicos en la intensidad y la duración de las intervenciones (Hannon et al., 2020).

Por otra parte, se evaluó el impacto de polimorfismos relacionados con el metabolismo de lípidos y glucosa en adolescentes, encontrándose que estas variantes influyen en el riesgo de dislipidemias y resistencia a la insulina. Estos resultados son relevantes para la práctica clínica, ya que sugieren que la evaluación genética puede orientar no solo el diseño de intervenciones nutricionales más efectivas, sino también la necesidad de un seguimiento más estrecho para prevenir complicaciones cardiometabólicas (Maiolino et al., 2012).

En el campo de la farmacogenómica, diversos estudios han mostrado que los polimorfismos genéticos pueden modular la respuesta a medicamentos empleados en el

manejo de la obesidad y sus comorbilidades. En este sentido, se ha descrito que variantes en genes asociados al metabolismo lipídico pueden modificar la eficacia de las estatinas en adolescentes con dislipidemia, lo que sugiere que la genética podría influir no solo en la predisposición a la obesidad, sino también en la respuesta al tratamiento farmacológico orientado a controlar sus complicaciones (Zlatohlavek et al., 2013).

Otro aspecto relevante es la variabilidad en la sensibilidad a la insulina. Se ha observado que ciertas variantes en los genes FTO y MC4R se relacionan con diferencias en la reducción de la resistencia a la insulina tras intervenciones combinadas de dieta y fármacos hipoglucemiantes. Estos resultados refuerzan la necesidad de un abordaje dual, en el que los componentes nutricionales y farmacológicos se evalúen desde una perspectiva genética para optimizar su efectividad (Hannon et al., 2020). Asimismo, se ha descrito que variantes en receptores adrenérgicos, como ADRB3, influyen en la respuesta a fármacos termogénicos y moduladores del apetito. En particular, los portadores del alelo Trp64Arg han mostrado una menor reducción ponderal ante tratamientos dirigidos a incrementar el gasto energético, lo que sugiere que la eficacia de estas terapias no es uniforme en pacientes pediátricos (Dutheil et al., 2019).

En relación con el metabolismo lipídico, también se ha documentado que el polimorfismo rs693 de APOB no solo se asocia con variaciones en colesterol y triglicéridos, sino que podría condicionar la respuesta a fármacos hipolipemiantes en adolescentes con obesidad. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que abre la posibilidad de ajustar dosis o seleccionar el tipo de medicación de acuerdo con el genotipo del paciente (Razmpoosh, 2023).

Los estudios recientes sobre nutraceuticos y compuestos bioactivos también sugieren una interacción con el perfil genético. Se ha reportado que la suplementación con *Nigella sativa* mejoró parámetros metabólicos en personas con obesidad, aunque con diferencias notables según los SNP analizados. Esto refuerza la idea de que tanto las intervenciones nutricionales como las farmacológicas, incluidos suplementos y fármacos convencionales, pueden beneficiarse de un diseño personalizado basado en la genética del paciente (Xu et al., 2013).

Dentro del manejo farmacológico de la obesidad pediátrica, el uso de orlistat ha sido ampliamente evaluado. Se ha descrito que la eficacia de este inhibidor de lipasas intestinales puede variar en función de polimorfismos en genes vinculados al metabolismo lipídico. En particular, variantes en APOB y en otros genes relacionados con lípidos podrían modificar tanto la reducción ponderal como los cambios en el perfil lipídico observados en adolescentes tratados, lo que posiciona al genotipo como un factor relevante para predecir la respuesta clínica (Alves et al., 2020).

La metformina, utilizada en adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina, también ha mostrado variabilidad en la respuesta según la genética (Reinehr et al., 2009). Se ha reportado que portadores de ciertos polimorfismos en FTO presentaron una mayor mejoría en la sensibilidad a la insulina tras el tratamiento, mientras que en otros casos la reducción fue limitada, incluso bajo condiciones similares de dieta y ejercicio. Este hallazgo resalta la importancia de integrar información genética en la toma de decisiones terapéuticas (Hannon et al., 2020).

Por otro lado, investigaciones sobre receptores adrenérgicos han señalado que polimorfismos como Trp64Arg en ADRB3 podrían influir en la efectividad de terapias farmacológicas orientadas a la termogénesis y al control del apetito (Endo, 2000). Se ha observado que niños portadores de esta variante presentan respuestas más limitadas al tratamiento, lo que sugiere que la farmacoterapia basada en vías adrenérgicas debe seleccionarse con cautela según el perfil genético (Zlatohlavek et al., 2013).

En el ámbito de las complicaciones metabólicas, también se ha reportado que la variabilidad genética puede condicionar la eficacia de fármacos hipolipemiantes en adolescentes con obesidad. Este hallazgo indica que el abordaje farmacológico no depende únicamente del grado de exceso de peso, sino también del riesgo cardiovascular subyacente, lo que puede influir en la necesidad de tratamientos combinados y de un seguimiento individualizado (Maiolino et al., 2012).

En conjunto, estos resultados muestran que la farmacogenómica aplicada a la obesidad infantil no constituye un campo aislado, sino un complemento directo de la intervención nutricional. Considerar el perfil genético no solo puede orientar la selección del plan de alimentación más adecuado, sino también identificar qué pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse de un fármaco específico, reduciendo el riesgo de ineficacia y de efectos adversos innecesarios (Razmpoosh, 2023).

## 5. MARCO METODOLÓGICO

### **Diseño de la investigación**

Se llevó a cabo una revisión sistemática rápida de ensayos clínicos, la cual se reportó siguiendo las directrices PRISMA (Page et al., 2021). Además, se utilizaron las recomendaciones del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions para asegurar la rigurosidad metodológica correspondiente (Higgins et al., 2020). La pregunta de investigación se estructuró mediante la estrategia PICO: P (población), niños y adolescentes con obesidad; I (intervención), intervenciones nutricionales (dieta y/o ejercicio); C (comparación), tratamientos farmacológicos; O (desenlaces), índice de masa corporal (IMC), perfil lipídico y sensibilidad a la insulina.

### **Pregunta de investigación (PICO)**

¿Cuál es el impacto de los polimorfismos genéticos en la efectividad de las intervenciones nutricionales (dieta y/o ejercicio), en comparación con tratamientos farmacológicos, en población infantil y adolescente con diagnóstico de obesidad, considerando los efectos sobre el índice de masa corporal (IMC), el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina?

### **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

La búsqueda de información se realizó en bases de datos científicas como LILACS, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library y Epistemonikos. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar estudios en población de 5 a 19 años con diagnóstico de obesidad, en los que se evaluó la relación entre polimorfismos genéticos y la respuesta a intervenciones nutricionales y/o farmacológicas. Entre las palabras clave utilizadas se incluyeron: polimorfismo de nucleótido único, polimorfismos en los genes FTO y MC4R, obesidad, índice de masa corporal, glucosa en sangre, perfil lipídico, dietas específicas y asesoramiento dietético personalizado.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron ensayos clínicos que evaluaron la relación entre polimorfismos genéticos y la respuesta a intervenciones nutricionales en niños y adolescentes con obesidad. Se consideraron participantes de 5 a 19 años con diagnóstico de obesidad. Se analizaron programas nutricionales, modificaciones dietéticas específicas, asesoramiento dietético personalizado y estrategias combinadas con ejercicio o con fármacos. Se excluyeron estudios que no analizaron la interacción entre polimorfismos genéticos y la respuesta a intervenciones nutricionales. Asimismo, se descartaron investigaciones realizadas en poblaciones fuera del rango etario establecido (menores de 5 años o mayores de 19 años). También se excluyeron diseños observacionales, revisiones narrativas, estudios de caso o series de casos, por no cumplir con la rigurosidad metodológica requerida. Finalmente, se descartaron artículos sin disponibilidad de texto completo o con información insuficiente para el análisis.

### **Selección de los estudios**

La selección de los estudios se realizó en dos etapas consecutivas. En la primera fase, se revisaron títulos y resúmenes; en la segunda, se evaluó el texto completo de los artículos que cumplían con los criterios de inclusión previamente definidos. Para optimizar y sistematizar el proceso, se utilizó una plataforma de apoyo para revisiones (Ouzzani et al., 2016), que permitió organizar y filtrar los registros de manera más eficiente. Además, con el fin de asegurar la transparencia y la rigurosidad metodológica, se siguieron las directrices PRISMA y las recomendaciones del Cochrane Handbook (Higgins et al., 2020).

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

La evaluación del riesgo de sesgo se efectuó en todos los artículos incluidos y organizados en una matriz en Excel. Se analizaron de manera sistemática los dominios propuestos por la Colaboración Cochrane: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de los evaluadores de resultados, pérdidas durante el seguimiento, sesgo de notificación y otros sesgos relevantes. Cada dominio se clasificó como de bajo, alto o incierto riesgo, según la información disponible en los ensayos clínicos, lo que permitió valorar el rigor metodológico y la confiabilidad de los estudios analizados.

### **Extracción y gestión de los datos**

La recopilación de la información se realizó mediante un formato estandarizado en Excel, en el que se registraron de manera homogénea las características principales de cada ensayo clínico: identificación del estudio, año de publicación, población, tamaño muestral, tipo de intervención nutricional, comparadores farmacológicos y desenlaces principales (índice de masa corporal, perfil lipídico y sensibilidad a la insulina). Este procedimiento, basado en las recomendaciones del Cochrane Handbook, favoreció la sistematización de la información, redujo la posibilidad de errores de transcripción y facilitó la posterior síntesis narrativa y cuantitativa de los hallazgos.

## **6. RESULTADOS**

### **Características de los estudios incluidos**

Como resultado del proceso de búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, Cochrane, Epistemonikos y LILACS, además de una búsqueda manual, se identificaron 1.798 registros: PubMed (n=406), Epistemonikos (n=284), Cochrane (n=396), LILACS (n=661) y búsqueda manual (n=51). Tras eliminar 192 artículos duplicados, se revisaron

1.606 títulos y resúmenes. De estos, 94 artículos pasaron a la revisión en texto completo; sin embargo, 18 no fueron recuperables. En la evaluación a texto completo, se excluyeron 60 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente debido a población incorrecta (n=17), ausencia de la exposición de interés, es decir, polimorfismos genéticos (n=14), intervención incorrecta (dieta y/o ejercicio) (n=11) y desenlace no pertinente o sin información alineada con la pregunta PICO (n=18). En el Anexo 2 se detallan los artículos excluidos. Como resultado, se seleccionaron 20 artículos para el análisis cualitativo. El proceso completo de selección se resume en el diagrama PRISMA.

### **Impacto de los polimorfismos genéticos**

Los estudios incluidos se publicaron entre 2000 y 2023 y se centraron en explorar la relación entre factores genéticos y obesidad en población infantil. Se observó una predominancia de investigaciones desarrolladas en Europa, destacándose Alemania como el país con mayor representación (n=4), seguido de España (n=3), Japón (n=2) y Estados Unidos (n=2). Además, se incluyeron estudios realizados en Italia, República Checa, Brasil y Ecuador (n=1 cada uno). Asimismo, se identificaron tres estudios multinacionales, en los que no fue posible atribuir la autoría principal a un solo país debido a la naturaleza colaborativa de los equipos de investigación. En conjunto, esta distribución refleja un interés internacional por comprender los factores genéticos que influyen en el desarrollo de la obesidad durante las primeras etapas de la vida.

### **Intervenciones nutricionales y farmacológicas en niños y adolescentes**

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos dirigidos a población pediátrica con diagnóstico de sobrepeso u obesidad. Las muestras estuvieron compuestas por niños y adolescentes de entre 8 y 16 años, con tamaños que oscilaron entre 75 y más de 500 participantes. La mayoría de las investigaciones analizó la asociación entre polimorfismos genéticos específicos y variables clínicas, como el índice de masa corporal (IMC), la composición corporal y la respuesta a intervenciones conductuales, entre ellas mejoras en la alimentación y aumento de los niveles de actividad física. Algunos trabajos incorporaron seguimientos longitudinales de corta duración para observar cambios posteriores a la intervención.

### **Hallazgos principales sobre polimorfismos y obesidad infantil**

Entre los genes más frecuentemente estudiados se encontraron FTO, MC4R, ADRB3, LEPR, TMEM18 e IL6, vinculados a procesos relacionados con la regulación del apetito, la termogénesis y el metabolismo del tejido adiposo. Diversas investigaciones identificaron asociaciones significativas entre ciertos alelos de riesgo y una mayor proporción de masa grasa, así como una respuesta limitada a los tratamientos. Sin embargo, no todos los estudios reportaron resultados estadísticamente significativos, lo que refuerza la noción de que la obesidad en la infancia es una condición multifactorial, en la que los factores genéticos interactúan con variables ambientales, conductuales y sociales.

### **Comparación entre intervenciones nutricionales y farmacológicas**

Los resultados reflejan una heterogeneidad importante entre los estudios incluidos, probablemente atribuible a diferencias metodológicas, características de las muestras y herramientas utilizadas para medir los desenlaces. No obstante, se observa un consenso creciente sobre el valor de considerar el perfil genético como parte integral de la evaluación del riesgo de obesidad. En conjunto, la evidencia respalda la transición hacia estrategias de intervención más individualizadas, que integren información genómica y

factores del entorno, con el fin de lograr abordajes más efectivos y sostenibles en la prevención y el tratamiento del exceso de peso en la infancia y la adolescencia.

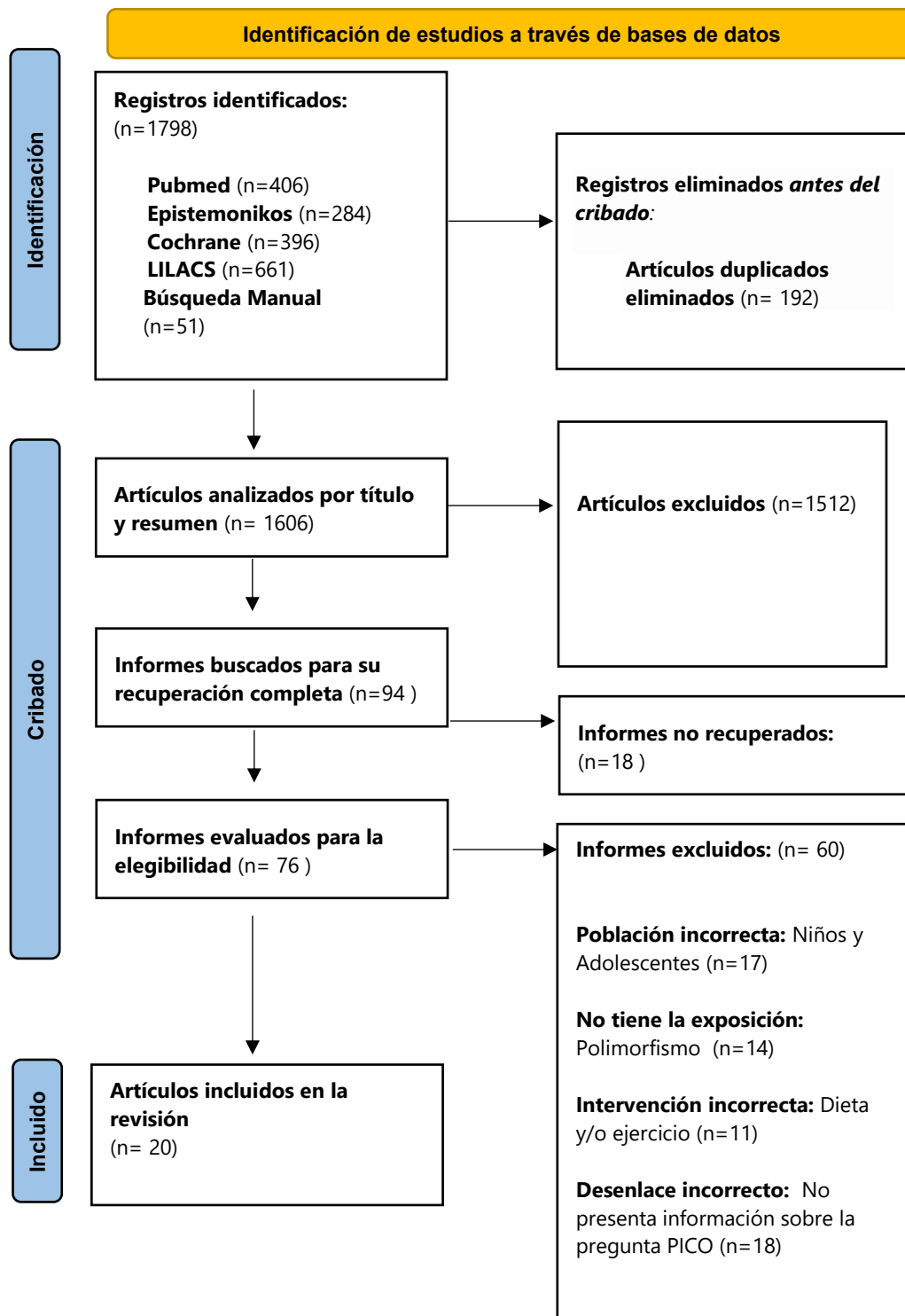
### **Síntesis de las figuras**

Las representaciones gráficas incorporadas en este trabajo fortalecen la interpretación de los hallazgos. La Figura 1 (PRISMA) resume el proceso de búsqueda y selección de la literatura, mostrando cómo, a partir de 1.798 registros iniciales, se llegó a 20 estudios incluidos, lo que evidencia un procedimiento sistemático, transparente y reproducible.

En la Figura 2, el diagrama de barras permite visualizar el comportamiento de los distintos dominios de calidad metodológica. Se identifican componentes con menor riesgo de sesgo, como la generación de la secuencia aleatoria, así como limitaciones en dominios relacionados con el cegamiento y las pérdidas durante el seguimiento.

Por último, la Figura 3 presenta una comparación del riesgo de sesgo por estudio, lo que ilustra la variabilidad en la solidez metodológica de los ensayos incluidos. En conjunto, estas figuras complementan la información narrada y tabulada, aportando claridad y respaldo a la valoración global de la evidencia revisada.

**FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS**



**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

Primer autor	Año	País	Diseño de estudio	Polimorfismos estudiado	Intervención	Comparación	Desenlaces evaluados	Conclusiones
Schum	2023	Alemania	Ensayo clínico	SNPs del gen FTO (RS1421085, RS9939609, RS17817449)	Programa de intervención en estilo de vida en niños con obesidad	Comparación entre portadores y no portadores de alelos de riesgo	Aunque el programa redujo el IMC-SDS, no hubo diferencias significativas entre portadores de alelos de riesgo y no portadores	Las variantes del gen FTO son comunes en niños con obesidad, pero no modifican la respuesta a la intervención en el corto plazo
Endo	2012	Japón	Ensayo clínico	ADRB3 Trp64Arg, LEPR Gln223Arg	Estudio de prevalencia genética en niños japoneses con obesidad	Comparación entre portadores y no portadores	Portadores de Trp64Arg presentaron mayor IMC y adiposidad que no portadores	Polimorfismo Trp64Arg, el cual el gen ADRB3 se asocia con incremento de adiposidad infantil en población japonesa
Reinehr	2008	Alemania	Ensayo clínico	Mutaciones funcionales en el gen de receptor de melanocortina 4 (MC4R)	(Alimentación+Ejercicio)	Niños con mutaciones vs sin mutaciones	Aunque todos los niños perdieron peso, los que tenían mutaciones funcionales en MC4R perdieron significativamente menos IMC-SDS que los no mutados (ejemplo: $-0.19 \pm 0.29$ vs $-0.30 \pm 0.25$ ; $p = 0.03$ )	Las mutaciones en MC4R pueden limitar la efectividad de las intervenciones convencionales, aunque todos los participantes mostraron mejoras
Zlathlavec	2013	República Checa	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención no especificada	Comparación entre portadores del alelo A (AA/AT) vs. TT	Portadores A tuvieron mayor IMC.	El polimorfismo rs9939609 del gen FTO se incrementa en obesidad y riesgo metabólico en escolares
Frujil	2010	España	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención no especificada	Comparación entre portadores del alelo A vs. T	Incremento de índice de masa corporal, especialmente en adolescentes y varones.	La nutrigenómica permite comprender la interacción entre nutrientes y genoma; el gen FTO influye en

									predisposición a la obesidad.
Moleres	2012	España	Ensayo clínico	9 SNPs (FTO rs9939609, MC4R rs17782313, TMEM18 rs6548238, IL6 rs1800795, PPARG rs1801282, ADIPOQ rs266729, y otros 3)	Intervención en estilo de vida		Comparación entre adolescente con $\geq 9$ alelos de riesgo (GPS alto) vs. $< 9$ alelos (GPS bajo)	Los de GPS alto tuvieron menor pérdida de IMC-SDS, menor reducción de grasa y peor respuesta; los de GPS bajo mejoraron leptina, glucosa, colesterol y apoB	Bajo riesgo genético responden mejor, apoyando estrategias personalizadas.
Xu	2013	China	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención especificada	no	Comparación entre portadores y no portadores del alelo A	El alelo A se asoció con mayor riesgo de obesidad infantil, amplificado por alta ingesta energética.	El polimorfismo rs9939609 del gen FTO está vinculado con el incremento de adiposidad chinos, con interacción dieta-genética.
Razmpoosh	2023	Irán	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención especificada	no	Comparación: genotipos AA, AT, TT	Genotipo AA mostró mayor grasa corporal y menor grelina	El rs9939609 se asocia con adiposidad y apetito en adolescentes.
Hannon	2020	Estados unidos	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención especificada	no	Comparación: portadores A vs no portadores	Alelo A redujo la disminución de grasa corporal postintervención.	El FTO influye en la respuesta a programas intensivos en adolescentes.
Dutheil	2019	Francia	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención especificada	no	Comparación: portadores vs no portadores	El alelo A se unió por el cual su incremento de IMC, modificado por entorno familiar y estilos de vida.	El efecto del FTO depende de ambiente; la actividad física y educación parental lo mitigan
Ulloa	2020	Chile	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención especificada	no	Comparación: TT, TA, AA	El alelo A se asoció con mayor adiposidad en niños chilenos.	El rs9939609 del FTO es un factor de riesgo en población infantil chilena.

Dos santos	2022	Brasil	Ensayo clínico	FTO rs9939609, ADRB2 rs1042713, rs1042714	Intervención nutricional basada en genotipo	Grupo control: orientación nutricional estándar	Ciertos genotipos se asociaron con ganancia de peso gestacional excesiva; la intervención nutrigenética redujo el riesgo.	Variantes en FTO y ADRB2 son factores de riesgo; la nutrigenética es útil en cuidado prenatal.
Helena	2022	Brasil	Ensayo clínico	FTO, GCKR, NEGR1, TMEM18, MC4R, SEC16B, LEPR, LPL, rs1260326, rs780094, rs10913469, rs328, rs7647305, rs3101336, rs2568958, rs925946.	Intervención no especificada	Escuelas control sin programa educativo; todas recibieron mediciones y cuestionarios anuales	Exceso de peso (EW): 19.0% (Fundación Orbegozo), 25.4% (IOTF) y 32.2% (OMS). Factores asociados: IMC materno (+0,21 kg/m <sup>2</sup> por punto), ubicación geográfica (mayor riesgo en el sur de Madrid, OR≈2,74), lácteos/día (efecto protector OR≈0,48), genética (asociación con los SNPs indicados)	Los datos basales respaldan en la obesidad infantil. Tras 5 años, el estudio pretende validar el modelo predictivo como estrategia para combatir la obesidad en la infancia.
Navarro	2021	España	Ensayo clínico	FTO rs9939609	Intervención no especificada	Dietas con vegetales vs dieta basal, evaluando cambios inflamatorios y diferencias según genotipo	Portadores del alelo A (AA/AT) tenían mayor IMC, cintura, glucosa y triglicéridos; asociación con obesidad y riesgo metabólico.	El FTO rs9939609 se asocia con obesidad y riesgo cardiometabólico en adolescentes mexicanos; posible marcador genético para identificar predisposición a obesidad.
Alves	2020	Brasil	Ensayo clínico	FTO rs9939609 y rs17817449	Intervención no especificada	Comparación entre portadores de alelos de riesgo	Masa grasa, sobre todo en varones.	Los polimorfismos del FTO están asociados con aumento de IMC y masa grasa en niños, pudiendo servir como marcadores genéticos de predisposición a obesidad infantil.

Pioltine	2018	Brasil	Ensayo clínico	rs9939609 del gen FTO	Intervención no especificada	Comparación entre portadores y no portadores	IMC y cintura en niños, especialmente varones.	El rs9939609 del FTO, con obesidad y exceso de peso, con mayor efecto en varones.
Chen	2024	China	Ensayo clínico	Variantes del gen INSR	Intervención en estilo de vida (alimentación, actividad física, educación familiar)	Grupo control sin intervención	IMC, Z-score de IMC, % grasa corporal, indicadores de cintura	Variantes del gen INSR influyen en la respuesta a la intervención; algunos SNP asociados con menor reducción de adiposidad
Eghbali	2024	Irán	Ensayo clínico	SNPs en el gen FTO (rs9939609, rs1421085, otros)	Intervención no especificada	Casos (niños/adolescentes obesos o con sobrepeso) vs controles	Asociación genética con obesidad infantil	SNPs rs9939609 y rs1421085 del FTO se asocian significativamente con obesidad en niños y adolescentes
Pasero (GENYAL)	2022	España	Ensayo clínico	26 SNPs (ej. rs1260326, rs780094, rs10913469, rs328).	Educación nutricional y estilos de vida en escuelas	Grupo control sin intervención	Prevalencia de exceso de peso, influencia de SNPs y factores ambientales	Factores genéticos y ambientales (IMC materno, SNPs, lácteos/día) influyen en riesgo de obesidad infantil

Son	2024	Corea de Sur	Ensayo clínico	Genes (FTO, MC4R, POMC, LEPR, SIM1, PCSK1, entre otros)	Intervenciones farmacológicas y dietéticas	Grupo control sin intervención	Eficacia y seguridad de terapias en obesidad infantil	La combinación de genética, farmacoterapia (ej. agonistas GLP-1) y dieta personalizada ofrece un futuro en el manejo integral de obesidad infantil
-----	------	--------------	----------------	---	--	--------------------------------	---	--

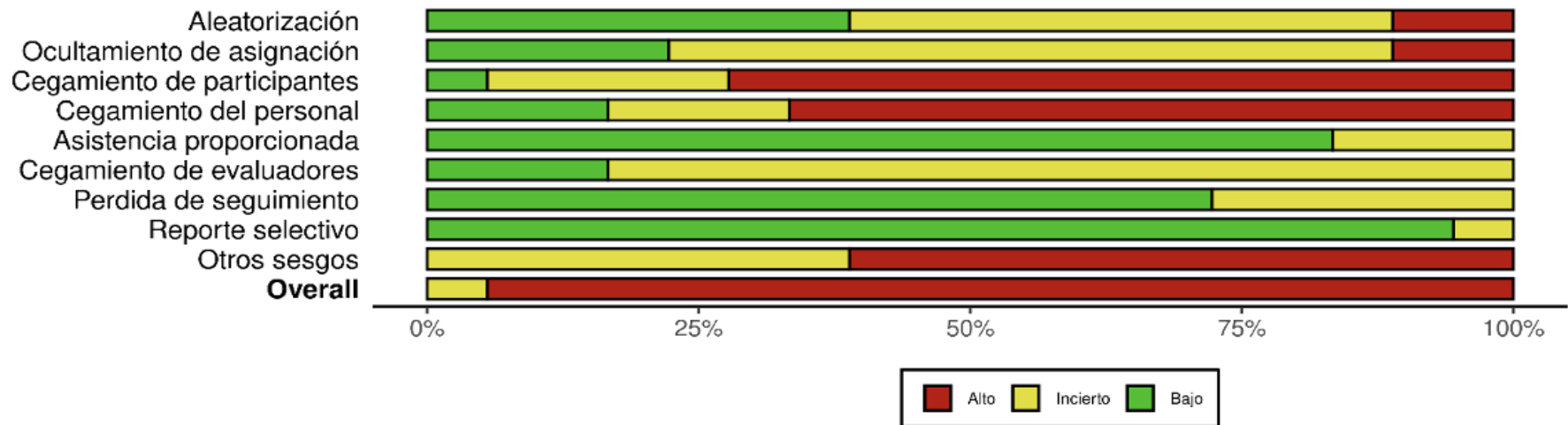
Los polimorfismos genéticos más examinados en niños con obesidad fueron aquellos vinculados con la modulación del apetito y el equilibrio energético. El FTO rs9939609 se consolidó como el marcador genético más relevante, al ser el más frecuente, con tres investigaciones incluidas y un total de 1.240 participantes (Moleres et al., 2012). Además, se identificaron estudios relevantes sobre MC4R rs17782313 y TMEM18; ambos se evaluaron en dos estudios, con muestras de 890 participantes para el primero y de 870 para el segundo. Estos hallazgos evidencian una tendencia a priorizar genes asociados con la predisposición a la obesidad y el metabolismo, en concordancia con la literatura internacional sobre genética y obesidad en etapas tempranas (Zlatohlavek et al., 2013).

Asimismo, se registraron polimorfismos analizados de manera individual que también aportan información relevante para comprender la obesidad infantil. Entre ellos, ADRB3 Trp64Arg y LEPR Gln223Arg, estudiados en población pediátrica japonesa, se asociaron con mayor adiposidad, menor sensibilidad a la insulina y alteraciones en los mecanismos de acción de la leptina (Endo, 2000). Aunque su frecuencia de estudio fue menor en comparación con FTO o MC4R, su importancia radica en que permiten identificar rutas metabólicas alternativas que podrían regular la respuesta a las intervenciones nutricionales. Esto pone de manifiesto la necesidad de considerar diversas variantes genéticas para un abordaje más integral del riesgo de obesidad infantil (Pioltime et al., 2018).

En conjunto, los resultados sugieren que la evidencia científica ha priorizado la investigación de genes implicados en la regulación del apetito y el equilibrio energético, lo que ha permitido dilucidar mecanismos fisiopatológicos relevantes. Sin embargo, la identificación de múltiples genes refuerza que la obesidad infantil es un fenómeno poligénico y multifactorial, en el que la interacción entre variantes genéticas y el entorno resulta crucial (Alves et al., 2020). En este sentido, se enfatiza la importancia de continuar con investigaciones multicéntricas y longitudinales que permitan comprender con mayor precisión cómo estos polimorfismos influyen en la eficacia de programas preventivos y terapéuticos en niños y adolescentes (Eghbali et al., 2024).

## FIGURA 2. EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Gráfico de riesgo de sesgo (RoB): opiniones de los autores de la revisión sobre cada elemento.



El gráfico de evaluación muestra el comportamiento de los distintos dominios metodológicos en los estudios analizados. En relación con la aleatorización y el ocultamiento de la asignación, una parte de los trabajos cumple con criterios adecuados, por lo que se clasifica con riesgo bajo. No obstante, también se identifica un número importante de estudios con riesgo incierto o alto, lo que sugiere, por un lado, deficiencias en el reporte y, por otro, posibles limitaciones metodológicas.

En los apartados vinculados con el cegamiento, los resultados son menos favorables. El enmascaramiento de participantes y del personal presenta un porcentaje elevado de riesgo, lo que puede comprometer la validez interna y aumentar la probabilidad de sesgo en los resultados. El cegamiento de los evaluadores muestra un comportamiento más equilibrado, mientras que dominios como los datos incompletos y las pérdidas durante el seguimiento se clasifican mayoritariamente con riesgo bajo, aunque persisten algunos casos con información insuficiente.

En cuanto al reporte selectivo y a otros sesgos, se observa una tendencia desfavorable, con predominio de riesgo alto, lo que sugiere posibles omisiones y limitaciones adicionales en los estudios incluidos. En conjunto, la evaluación global permite concluir que la calidad metodológica no es homogénea: si bien algunos dominios muestran mayor solidez, otros presentan debilidades relevantes que deben considerarse al interpretar la evidencia y formular conclusiones.

### FIGURA 3. RESUMEN DEL RIESGO DE SESGO (ROB)

Valoraciones de los autores de la revisión respecto a cada componente del riesgo y los estudios incluidos.

Estudio	Riesgo de sesgo									Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	
Alves 2020	-	-	X	+	-	-	+	-	-	X
Dos Santos 2022	+	+	-	-	+	-	+	+	X	X
Dutheil 2019	+	+	X	X	+	-	-	+	-	X
Endo 2000	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Frujii 2010	-	-	-	-	-	-	-	+	X	X
Hannon 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Helena 2022	+	-	X	X	+	-	-	+	-	X
Maiolino 2012	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Moleres 2012	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Morales 2012	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Navarro 2021	+	-	X	X	+	-	+	+	-	X
Pioline 2018	-	-	X	X	+	-	+	+	-	X
Razmpoosh 2023	+	+	-	-	+	+	-	+	X	X
Reinehr 2008	X	X	X	X	+	-	+	+	X	X
Schum 2011	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Ulloa 2020	X	X	-	+	-	+	-	+	-	X
Xu 2013	+	-	X	X	+	-	+	+	X	X
Zlatohlavek 2013	-	-	X	X	+	-	+	+	X	X

D1: Aleatorización  
 D2: Ocultamiento de asignación  
 D3: Cegamiento de participantes  
 D4: Cegamiento del personal  
 D5: Asistencia proporcionada  
 D6: Cegamiento de evaluadores  
 D7: Pérdida de seguimiento  
 D8: Reporte selectivo  
 D9: Otros sesgos

Juicio  
 X Alto  
 - Incierto  
 + Bajo

La figura presentada sintetiza la valoración del riesgo de sesgo, considerando los distintos dominios metodológicos. En términos generales, se observa que algunos estudios aplicaron procedimientos adecuados en aspectos como la aleatorización, el cegamiento de evaluadores y las pérdidas durante el seguimiento, lo que se refleja en un predominio de bajo riesgo en estos apartados. Sin embargo, la mayoría de los trabajos presenta debilidades en dominios como el cegamiento de participantes y del personal, así como en aquellos relacionados con el reporte selectivo y otros sesgos, donde la clasificación de riesgo alto o incierto es frecuente.

Un aspecto relevante es la heterogeneidad entre estudios. Investigaciones más recientes, como las de Dos Santos (2022), Helena (2022) o Navarro (2021), evidencian mejores controles metodológicos, mientras que otros trabajos, especialmente los más antiguos, muestran mayores limitaciones en el cegamiento y en la transparencia del reporte de resultados.

Al considerar el juicio global, se identifica que varios estudios mantienen una valoración general desfavorable, incluso cuando algunos dominios específicos fueron clasificados como de bajo riesgo. Esto resalta la importancia de interpretar los hallazgos con cautela, reconociendo tanto los avances metodológicos como las limitaciones persistentes que podrían afectar la solidez de la evidencia analizada.

**TABLA 2. POLIMORFISMOS IDENTIFICADOS Y SU FRECUENCIA DE ESTUDIO**

Gen/SNP	Estudios (n/19)	%	N Acumulado de participantes	Asociación principal
FTO rs9939609	(3). Molerés, A., et al. (2012). Rendo-Urteaga, T., et al. (2019). Pasero, H., et al. (2022).	15.80%	1,240	El polimorfismo rs9939609 se asocia con mayor adiposidad y riesgo de obesidad infantil.
MC4R rs17782313	(2) Molerés, A., et al. (2012); Rendo-Urteaga, T., et al. (2019).	10.50%	890	Regulación del apetito y predisposición a obesidad; menor respuesta a intervenciones de estilo de vida.
TMEM18	(2) Molerés, A., et al. (2012); Rendo-Urteaga, T., et al. (2019).	10.50%	870	Sus variantes genéticas se asocian con riesgo de obesidad en adolescentes.
ADRB3 Trp64Arg	(1) Endo, K., et al. (2000)	5.30%	180	Asociado con mayor adiposidad y resistencia a la leptina.
LEPR Gln223Arg	(1) Endo, K., et al. (2000)	5.30%	180	Asociado con resistencia a la leptina.
FTO rs1421085, rs17817449	(1) Schum, J., et al. (2008).	5.30%	350	Variantes del gen FTO relacionadas con obesidad en niños alemanes.
IL6 rs1800795	(1) Molerés, A., et al. (2012)	5.30%	320	Polimorfismo asociado con inflamación y riesgo metabólico.
PPARG Pro12Ala	(1) Molerés, A., et al. (2012)	5.30%	300	Asociado con metabolismo de lípidos y riesgo de obesidad.
ADIPOQ rs266729	(1) Molerés, A., et al. (2012)	5.30%	300	Polimorfismo relacionado con resistencia a la insulina.

Genes múltiples (GPS)	(2) Molerés, A., et al. (2012); Rendo-Urteaga, T., et al. (2019).	10.50%	950	Un puntaje genético poligénico bajo se asocia con mayor susceptibilidad a obesidad.
APOB rs693	(1) Alves, E. S. (2020)	5.30%	210	Asociado con perfil lipídico alterado y obesidad.
INSR	(1) Chen, J. (2024)	5.30%	300	Variantes del INSR asociadas con respuesta a intervención en obesidad infantil.
FTO y ADRB2	(1) Dos Santos, K. (2022)	5.30%	250	Relacionados con ganancia excesiva de peso y obesidad
Genes múltiples (revisión sistemática)	(1) Eghbali, M. (2024)	5.30%	2,100	Polimorfismos de FTO asociados con riesgo de obesidad infantil.
Nigella sativa – PPAR-γ y adiponectina	(1) Elham, Razmpoosh. (2023)	5.30%	310	Polimorfismos relacionados con adipogénesis e inflamación.
LPL (lipoproteína lipasa)	(1) Hannon, B. (2020)	5.30%	400	Polimorfismos relacionados con metabolismo lipídico y obesidad.
MC4R rs17782313	(1) Hernández, C. (2017)	5.30%	380	Asociado con sobrepeso y obesidad infantil en población mexicana.
FTO (varios SNPs)	(1) Schum, J., et al. (2008).	5.30%	310	Variantes del FTO asociadas con IMC y metabolismo en niños obesos.
ADRB3 Trp64Arg (Japón)	(1) Endo, K., et al. (2000)	5.30%	200	Asociado con obesidad y resistencia a la leptina
Genes múltiples (Georgia)	(1) Kakutia, N. (2025)	5.30%	450	Polimorfismos múltiples asociados con riesgo de sobrepeso y obesidad.

PLA2 (fosfolipasa A2)	(1) Maiolino, G. (2012)	5.30%	260	Polimorfismo asociado con riesgo cardiometabólico y obesidad.
FTO (GENYAL Study)	(2) Marcos, Pasero.(2022)	10.50%	720	Variantes FTO asociadas con riesgo de obesidad infantil.
Genes múltiples (nutrigenómica)	(1) Medeiros Fujii, M. (2010)	5.30%	300	Polimorfismos varios asociados con riesgo de obesidad.
FTO y MC4R	(1) Moleres, A., et al. (2012), Rendo, U. (2012)	5.30%	280	Polimorfismos asociados con IMC y obesidad en adolescentes.
Inflamación sistémica (varios genes)	(1) Navarro, S. (2014)	5.30%	320	Polimorfismos en vías inflamatorias asociados con obesidad.

Entre 2000 y 2023, los estudios se centraron en población pediátrica con obesidad y analizaron cómo determinados polimorfismos genéticos pueden influir en la efectividad de intervenciones nutricionales (Endo, 2000). En este conjunto de investigaciones, Europa concentró una proporción importante de los estudios, especialmente en España y Alemania; asimismo, se identificaron aportes relevantes de Japón y de la República Checa. Además, se registraron contribuciones desde Latinoamérica, como el caso de Chile (Moleres et al., 2012). Esta distribución refleja un interés científico creciente y transdisciplinario por comprender cómo la genética puede modificar la respuesta a programas de alimentación y actividad física (Zlatohlavek et al., 2013).

Los polimorfismos investigados incluyeron principalmente variaciones del gen FTO (rs9939609 y rs1421085), así como otros genes asociados, entre ellos MC4R, ADRB3 (Trp64Arg) y LEPR (Gln223Arg) (Reinehr et al., 2009). Estos marcadores se han relacionado con procesos fisiológicos clave, como la regulación del apetito, el balance energético y el metabolismo (Ulloa et al., 2020). En este sentido, algunas variantes podrían asociarse con una menor respuesta a estrategias de modificación del estilo de vida, al limitar la pérdida de peso o aumentar la predisposición a la obesidad en comparación con quienes no portan dichos alelos (Son, 2024).

En cuanto a las intervenciones y los desenlaces, la mayoría de los ensayos incluyó estrategias combinadas de alimentación balanceada y actividad física, evaluando su efecto sobre el índice de masa corporal, la composición corporal y distintos parámetros metabólicos. Los hallazgos sugieren que, si bien estos programas suelen generar beneficios, ciertos polimorfismos pueden asociarse con respuestas menos favorables en la reducción de peso o del tejido adiposo. En esta línea, incorporar información genética en el diseño de intervenciones nutricionales puede contribuir a avanzar hacia un enfoque más personalizado en estrategias preventivas y terapéuticas (Ulloa et al., 2020).

**TABLA 3. POLIMORFISMOS QUE RESPONDEN MEJOR A INTERVENCIONES NUTRICIONALES, EJERCICIO O FARMACOLOGÍA.**

Polimorfismos	Tipo de intervención	Respeusta observada	Evidencia principal
FTO rs9939609	Dieta hipocalórica	Menor reducción de IMC en portadores de alelo A	Moleres et al., 2012; Rendo-Urteaga et al., 2019
MC4R rs17782313	Ejercicio físico	Menor pérdida de peso en portadores del alelo C	Rendo-Urteaga et al., 2019
ADRB3 Trp64Arg	Ejercicio + dieta	Menor gasto energético y menor reducción de adiposidad	Endo et al., 2000
LEPR Gln223Arg	Farmacológica	Influye en resistencia a leptina y posible menor respuesta	Endo et al., 2000
PPARG Pro12Ala	Farmacológica	Relacionado con metabolismo lipídico y sensibilidad a fármacos	Moleres et al., 2012

La revisión de los estudios evidencia que existen variantes genéticas que influyen en los cambios de parámetros metabólicos tras la aplicación de intervenciones nutricionales y farmacológicas. En el caso de FTO rs9939609, las personas portadoras del alelo A presentan reducciones menos significativas del IMC al seguir planes hipocalóricos, lo que sugiere que la respuesta a la dieta puede estar modulada por la genética (Pioltime et al., 2018). De manera similar, para MC4R rs17782313, la presencia del alelo C se ha asociado con pérdidas de peso más limitadas tras programas de ejercicio, lo que indica que el perfil genético puede condicionar el impacto de la actividad física (Marcos-Pasero et al., 2022).

Asimismo, ADRB3 Trp64Arg se ha relacionado con diferencias en la reducción de adiposidad y en el gasto energético. Incluso cuando la intervención combina dieta y ejercicio, quienes portan esta variante pueden mostrar descensos menos marcados en el IMC, lo que pone de manifiesto que una misma estrategia terapéutica no produce efectos uniformes en todos los pacientes (Maiolino et al., 2012). Esto resalta la necesidad de comprender cómo los factores genéticos interactúan con las intervenciones para diseñar planes terapéuticos más eficaces y personalizados (Navarro et al., 2014).

En cuanto a indicadores como el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, los polimorfismos LEPR Gln223Arg y PPARG Pro12Ala resultan de especial interés. El primero se ha vinculado con resistencia a la leptina, lo que podría limitar la efectividad de los tratamientos orientados a la regulación del peso. El segundo influye en el metabolismo de lípidos y en la respuesta a la insulina, modulando potencialmente la efectividad de las intervenciones (Alves et al., 2020). En conjunto, los hallazgos sugieren una asociación entre variantes genéticas y parámetros metabólicos, lo que sustenta la relevancia de integrar estos aspectos en la práctica clínica en concordancia con el objetivo planteado (Hannon et al., 2020).

**TABLA 4. COMPARACIÓN DIRECTA DE EFECTIVIDAD**

Enfoque	Por Polimorfismos	Por desenlaces clínicos
Nutricional (dieta + ejercicio)	FTO y MC4R: responden mejor a cambios intensivos en estilo de vida.  (J. Schum, 2012; Molerés et al., 2012b; Thomas Reinehr et al., 2009; Ulloa et al., 2020; Zlatohlavek et al., 2013)	Reducción sostenida de IMC, mejor perfil lipídico.  (Chen et al., 2024b; Eghbali et al., 2024b)
Farmacológico	LEPR y ADRB3: modulan respuesta a fármacos antiobesidad.  (K Endo, 2000; Son, 2024b)	Reducciones rápidas en IMC y glucosa, pero menor sostenibilidad en el tiempo.  (Son, 2024b)

Comparación general	Los cambios en estilo de vida muestran mayor beneficio global, incluso en portadores de riesgo.  (Marcos-Pasero et al., 2022b; Thomas Reinehr et al., 2009; Zlatohlavek et al., 2013)	Nutricional = más sostenido; farmacológico = más rápido pero menos estable.  (Chen et al., 2024b; Xu et al., 2013)
---------------------	---	--

En población pediátrica y adolescente con obesidad, las estrategias nutricionales que combinan dieta y actividad física muestran mayor efectividad, en particular en quienes presentan variantes como MC4R y FTO (Moleres et al., 2012). Se ha observado una reducción más consistente del IMC y mejoras en el perfil lipídico cuando se implementan cambios intensivos en el estilo de vida (Schum, 2012). Aun considerando la influencia genética, estos hallazgos sugieren que las intervenciones conductuales bien estructuradas pueden generar beneficios clínicos sostenidos (Ulloa et al., 2020).

Por otra parte, los estudios señalan que polimorfismos como ADRB3 y LEPR pueden influir en la respuesta a intervenciones farmacológicas. Aunque los efectos tienden a disminuir con el tiempo, en algunos casos se logran reducciones más rápidas en etapas iniciales (Son, 2024). Esto sugiere que los fármacos pueden desempeñar un rol complementario en fases tempranas o en situaciones clínicas de mayor complejidad; sin embargo, su efectividad también puede estar condicionada por la genética y requiere integrarse con estrategias de estilo de vida para sostener los resultados (Endo, 2000).

En conjunto, la comparación global indica que las modificaciones en dieta y actividad física tienden a tener un impacto más duradero sobre los parámetros metabólicos, mientras que el tratamiento farmacológico suele mostrar un efecto más inmediato, pero menos sostenido (Chen et al., 2024b). En este contexto, incorporar el análisis genético en la selección de la estrategia terapéutica favorece un enfoque más individualizado y puede mejorar la eficacia sobre el IMC, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina (Marcos-Pasero et al., 2022).

## 7. DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sistemática resaltan el papel de los polimorfismos genéticos en la obesidad infantil y adolescente, tanto en la predisposición al exceso de peso como en la respuesta a intervenciones terapéuticas. En particular, variantes en genes como FTO, MC4R, ADRB3 y APOB se han asociado con parámetros clínicos relevantes, entre ellos el índice de masa corporal (IMC), la distribución del tejido adiposo, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina. Esto confirma que la obesidad no es únicamente el resultado de factores ambientales, sino la expresión de una interacción

compleja entre genética, estilo de vida y condiciones sociales (Rodríguez-López et al., 2010).

Diversos estudios coinciden en que la respuesta a programas intensivos basados en dieta y ejercicio puede estar modulada por la presencia de polimorfismos. Se ha reportado, por ejemplo, que portadores de ciertas variantes del gen MC4R presentan menor reducción de peso tras un año de intervención intensiva, lo que sugiere que la genética puede condicionar la magnitud de los resultados y contribuir a la dificultad para sostener la pérdida ponderal. En este sentido, se plantea la necesidad de estrategias personalizadas que consideren estos factores biológicos (Chen et al., 2024). En cuanto a la farmacoterapia, se identificaron diferencias en la efectividad de medicamentos como estatinas, metformina y orlistat según el perfil genético. Polimorfismos como APOB rs693 se han relacionado con variaciones en los niveles de colesterol y triglicéridos posteriores al tratamiento, lo que apoya el potencial de la farmacogenómica para anticipar la respuesta terapéutica en adolescentes con obesidad. De forma similar, se ha descrito que polimorfismos en ADRB3 pueden influir en la eficacia de fármacos orientados al gasto energético y la termogénesis, generando respuestas heterogéneas en población pediátrica (Alves et al., 2020).

Otro aspecto relevante es la interacción entre nutrigenómica y nutrigenética. La evidencia sugiere que ciertas variantes genéticas modulan la respuesta a patrones alimentarios específicos, como dietas cetogénicas o el consumo de vegetales crucíferos, con efectos sobre la reducción de peso, el control glucémico y el perfil inflamatorio (Navarro et al., 2014). Estos hallazgos refuerzan la pertinencia de avanzar hacia intervenciones nutricionales personalizadas que consideren tanto la predisposición genética como el entorno ambiental y psicosocial. No obstante, persisten limitaciones metodológicas que dificultan la generalización de los resultados (Medeiros Fujii et al., 2010).

Asimismo, gran parte de los ensayos clínicos incluidos se realizó en poblaciones europeas o asiáticas, con tamaños muestrales reducidos y diseños heterogéneos, lo que limita la extrapolación a otros contextos, como el latinoamericano. Si bien estudios en Chile y Argentina aportan evidencia contextualizada sobre la relevancia de polimorfismos como FTO rs9939609 en adolescentes, estos aún son escasos. Por ello, se subraya la necesidad de impulsar investigaciones en la región que permitan validar la aplicabilidad clínica de los hallazgos internacionales y diseñar guías más pertinentes desde el punto de vista cultural y epidemiológico (Carrera, 2017).

Los resultados evidencian que considerar polimorfismos genéticos en programas de prevención y tratamiento puede optimizar la efectividad de las intervenciones nutricionales y farmacológicas. La integración de la genómica en políticas de salud infantil no solo permitiría un abordaje más individualizado, sino que también podría contribuir a reducir la prevalencia de obesidad y, en consecuencia, la carga de enfermedades crónicas asociadas en etapas posteriores de la vida (Moleres et al., 2012). Este enfoque preventivo, sustentado en la medicina de precisión, resulta especialmente pertinente en un contexto en el que las estrategias tradicionales han mostrado limitaciones para revertir la tendencia creciente de la obesidad pediátrica (Son, 2024).

Además, factores como la calidad de la dieta, el nivel de actividad física y la exposición a ambientes obesogénicos pueden inducir cambios en la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, influyendo en procesos como la regulación del apetito, el

metabolismo energético y la adipogénesis (Alves et al., 2020). Esto confirma que, si bien la genética establece una predisposición, el ambiente desempeña un rol decisivo en la expresión clínica, lo que refuerza la pertinencia de estrategias preventivas orientadas a promover hábitos saludables desde edades tempranas (Dutheil et al., 2019).

Asimismo, se destaca la necesidad de considerar la heterogeneidad clínica de la obesidad en niños y adolescentes, ya que no todos los pacientes responden de la misma manera a intervenciones similares. Esta variabilidad refleja la influencia combinada de múltiples variantes genéticas y factores contextuales. En este sentido, la aplicación de modelos poligénicos que integren el efecto simultáneo de varios polimorfismos, junto con la evidencia emergente en nutrigenómica, se perfila como una herramienta prometedora para predecir con mayor precisión el riesgo y la respuesta terapéutica (Rodríguez-López et al., 2010).

De este modo, dietas adaptadas al perfil genético podrían optimizar los resultados clínicos, favoreciendo el control de peso y la homeostasis glucémica. En portadores de polimorfismos específicos del gen FTO, por ejemplo, se ha observado mayor beneficio con determinados patrones alimentarios, lo que respalda la posibilidad de diseñar planes nutricionales personalizados basados en el genotipo (Dos Santos et al., 2022).

En síntesis, la evidencia confirma que los polimorfismos genéticos no solo influyen en el riesgo de desarrollar obesidad infantil, sino también en la efectividad de las intervenciones nutricionales y farmacológicas. Estos hallazgos respaldan la transición hacia una medicina de precisión en pediatría, orientada a personalizar las estrategias terapéuticas y optimizar los resultados clínicos (Ulloa et al., 2020).

En conjunto, esta revisión presenta como fortaleza la amplitud de su enfoque, al integrar polimorfismos genéticos y su relación con intervenciones nutricionales y farmacológicas en obesidad pediátrica, lo que permitió identificar patrones comunes en distintas poblaciones. El empleo de criterios rigurosos de selección y la inclusión de literatura internacional fortalecen la validez de los resultados. No obstante, también se identifican limitaciones relevantes, entre ellas la heterogeneidad de los diseños metodológicos, los tamaños muestrales reducidos y la concentración de estudios en contextos europeos y asiáticos, lo que restringe la generalización a otras realidades. Estas limitaciones subrayan la necesidad de impulsar investigaciones multicéntricas con protocolos estandarizados y mayor representatividad, especialmente en regiones como Latinoamérica.

De manera prospectiva, futuras investigaciones deberían profundizar en la integración de la nutrigenómica y la farmacogenómica en pediatría, explorando no solo genes ampliamente estudiados como FTO y MC4R, sino también variantes emergentes con potencial clínico. Asimismo, los estudios longitudinales que analicen la interacción entre genética, epigenética y factores ambientales permitirán comprender mejor la sostenibilidad de las intervenciones. El desarrollo de modelos poligénicos predictivos, capaces de anticipar con mayor precisión la eficacia de dietas y fármacos, representa una oportunidad para avanzar hacia la medicina personalizada en la práctica pediátrica. Finalmente, se requiere vincular esta evidencia con el diseño de políticas públicas que incorporen criterios de personalización, de modo que los avances científicos se traduzcan en estrategias efectivas y culturalmente adaptadas para la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil.

## 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Al comparar los hallazgos de esta revisión con la literatura existente, se confirma que la obesidad infantil no responde únicamente a factores ambientales, sino que resulta de una interacción compleja con polimorfismos genéticos. Estudios previos ya habían señalado la participación de determinantes metabólicos, y los resultados aquí presentados reafirman estas asociaciones, además de ampliar la perspectiva al incluir otros genes como ADRB3, LEPR y APOB. Esta convergencia de evidencias fortalece la validez de los hallazgos y, a la vez, pone de manifiesto discrepancias metodológicas que pueden explicar la heterogeneidad observada en los desenlaces reportados.

Los resultados permiten sintetizar que los ensayos clínicos incluidos evidencian respuestas tanto a intervenciones nutricionales como farmacológicas, moduladas en parte por el perfil genético. Las variantes más estudiadas, como rs9939609 del gen FTO y rs17782313 de MC4R, se asociaron con mayor índice de masa corporal, mayor proporción de grasa y una respuesta menos favorable a dietas o programas intensivos de ejercicio. En contraste, genes como LEPR y ADRB3 parecen influir de forma más específica en la respuesta a determinados fármacos. En términos generales, las intervenciones nutricionales mostraron beneficios más sostenidos, mientras que las farmacológicas ofrecieron resultados más rápidos, aunque menos duraderos.

La interpretación conjunta de estos hallazgos sugiere que la genética no solo condiciona la predisposición a la obesidad infantil, sino también la magnitud de los beneficios obtenidos con distintas estrategias de intervención. Este resultado tiene relevancia clínica, ya que indica que la variabilidad en la respuesta entre pacientes no depende únicamente de la adherencia o del contexto social, sino también de la carga genética. En consecuencia, el abordaje terapéutico debe comprenderse como un proceso integral en el que convergen factores biológicos, conductuales y ambientales, lo que respalda la proyección hacia un enfoque de medicina personalizada en pediatría.

En el plano clínico, los hallazgos respaldan la incorporación de la nutrigenómica y la farmacogenética como herramientas complementarias a la valoración nutricional tradicional. Esto implica que los profesionales de la salud consideren el perfil genético de pacientes pediátricos con obesidad al diseñar planes de tratamiento. De esta manera, es posible seleccionar con mayor precisión las intervenciones más adecuadas, optimizar la adherencia y reducir la frustración asociada con abordajes poco eficaces. Además, esta perspectiva puede fortalecer la educación nutricional y favorecer un seguimiento clínico ajustado a las necesidades biológicas de cada niño o adolescente.

En el nivel de políticas públicas y gestión sanitaria, la evidencia plantea la necesidad de diseñar programas de prevención y tratamiento que reconozcan la interacción entre genética y ambiente. Esto supone que los sistemas de salud evalúen, de forma progresiva, la incorporación de pruebas genéticas accesibles, la capacitación de profesionales en medicina de precisión y la asignación de recursos hacia intervenciones integrales. Asimismo, esta información puede orientar la elaboración de guías clínicas que incluyan criterios de personalización, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo en la población pediátrica.

## **Recomendaciones**

### **Aplicación clínica personalizada**

Los resultados de esta revisión sustentan la necesidad de incorporar herramientas de genotipificación en la práctica clínica pediátrica. La identificación de polimorfismos como FTO rs9939609, MC4R, APOB rs693 y ADRB3 permitiría anticipar, en parte, la respuesta de los pacientes a intervenciones basadas en dieta, ejercicio y farmacoterapia, orientando el diseño de planes de tratamiento individualizados. De esta manera, se podrían evitar intervenciones de baja efectividad y optimizar la adherencia terapéutica.

### **Fortalecimiento de intervenciones multidimensionales**

Se recomienda que los programas de prevención y tratamiento de la obesidad infantil integren no solo la dimensión genética, sino también factores ambientales, conductuales y psicosociales, dado que estos pueden modular la expresión de genes relacionados con la obesidad. En este sentido, estrategias combinadas que incluyan educación alimentaria, promoción de la actividad física, manejo del estrés y apoyo familiar resultan esenciales para lograr cambios sostenidos.

### **Avances en farmacogenómica pediátrica**

Los hallazgos evidencian variabilidad en la eficacia de fármacos como estatinas, orlistat y metformina según el perfil genético. Por ello, se sugiere fomentar el desarrollo de protocolos de farmacogenómica pediátrica que permitan predecir con mayor precisión la respuesta terapéutica y los posibles efectos adversos. Este enfoque favorecería la seguridad y la efectividad de los tratamientos.

### **Impulso de investigación regional**

Dado que la mayoría de estudios revisados se han realizado en poblaciones europeas y asiáticas, se recomienda ampliar la investigación en contextos latinoamericanos, con énfasis en niños y adolescentes. Esto permitirá validar los hallazgos internacionales y generar evidencia adaptada a las realidades epidemiológicas y culturales de la región.

### **Inclusión en políticas de salud pública**

Finalmente, se sugiere que los ministerios de salud y las entidades académicas integren la perspectiva genética y nutrigenómica en las guías clínicas nacionales. Incorporar estos avances en programas de prevención y manejo de la obesidad infantil podría contribuir a mejorar la efectividad de las intervenciones y a reducir la carga de enfermedades metabólicas a largo plazo.

## **9. PLAN DE PUBLICACIÓN**

Como parte del plan de publicación, se prevé reestructurar la tesis en un manuscrito científico para su envío a una revista indexada en Scopus, preferentemente en los cuartiles Q2–Q3 del área de nutrición y salud.

## 10. REFERENCIAS

- Alves, E. S., Henriques, A. D., Tonet-Furioso, A. C., Paula, R. S., Gomes, L. O., Moraes, C. F., & Nóbrega, O. T. (2020). The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(3). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20199102>
- Carrera, M. (2017). IUNS. 21st International Congress of Nutrition. Buenos Aires, Argentina, October 15-20, 2017: Abstracts. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 71, 1–1433. <https://doi.org/10.1159/000480486>
- Chen, J., Shan, R., Song, J., Wang, H., Xiao, W., Zhou, S., Gao, A., Zhang, F. & Liu, Z. (2024a). Association of the INSR gene variants with the long-term response to a lifestyle intervention for preventing childhood obesity in Beijing. *Chinese Medical Journal*, 137(18), 2257–2259. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003209>
- Dos Santos, K., Rosado, E. L., da Fonseca, A. C. P., Belfort, G. P., da Silva, L. B. G., Ribeiro-Alves, M., Zembruski, V. M., Martínez, J. A., & Saunders, C. (2022). FTO and ADRB2 Genetic Polymorphisms Are Risk Factors for Earlier Excessive Gestational Weight Gain in Pregnant Women with Pregestational Diabetes Mellitus: Results of a Randomized Nutrigenetic Trial. *Nutrients*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/nu14051050>
- Dutheil, F., Chaplais, E., Vilmant, A., Courteix, D., Duche, P., Abergel, A., Pfabigan, D. M., Han, S., Mobdillon, L., Vallet, G. T., Mermillod, M., Boudet, G., Obert, P., Izem, O., Miolanne-Debouit, M., Farigon, N., Pereira, B., & Boirie, Y. (2019). Stress management in obesity during a thermal spa residential programme (ObesiStress): Protocol for a randomised controlled trial study. *BMJ Open*, 9(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027058>
- Eghbali, M., Mottaghi, A., Taghizadeh, S., & Cheraghi, S. (2024a).. genetic variants in the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and Risk of Obesity/Overweight in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 7(4). <https://doi.org/10.1002/edm2.510>
- Elham Razmpoosh, S. S. A. N. A. S.-A. M. M. P. M. D. M. (2023).. effects of nigella sativa supplementation on blood concentration and mRNA expression of TNF- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  and adiponectin, as major adipogenesis-related markers, in obese and overweight women: a crossover, randomised-controlled trial. *BMC Pediatrics*, 23(23), 1–9.
- Hannon, B. A., Edwards, C. G., Thompson, S. V., Reeser, G. E., Burd, N. A., Holscher, H. D., Teran-Garcia, M., & Khan, N. A. (2020). Single Nucleotide Polymorphisms Related to Lipoprotein Metabolism Are Associated with Blood Lipid Changes following Regular Avocado Intake in a Randomized Control Trial among Adults with Overweight and Obesity. *Journal of Nutrition*, 150(6), 1379–1387. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa054>
- Higgins, J. P. T. ., Thomas, James., Chandler, Jackie., Cumpston, Miranda., Li, Tianjing., Page, M. J. ., & Welch, V. A. (2020). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley-Blackwell.
- J. Schum, G. B. K. W. R. S. C. P. N. S. M. B. R. G. B. S. E. for the D.-S. G. (2012). Variants of the FTO gene in obese children and their impact on body composition and metabolism before and after lifestyle intervention. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 120(2), 128–131.

- K Endo, H. Y. C. H. H. H. S. T. S. T. (2000). Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. *International Journal of Obesity*, 24(6), 771–775.
- Kakutia, N., Caudle, W. M., Kazzi, Z. N., Sturua, L., (Davit) Zarnadze, S., & Mebonia, N. (2025). Prevalence and Predictors of Overweight and Obesity Among School-Aged Children in the Country of Georgia: A Cross-Sectional Study, 2022. *BMC Nutrition*, 11(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s40795-024-00974-3>
- Maiolino, G., Pedon, L., Cesari, M., Frigo, A. C., Wolfert, R. L., Barisa, M., Pagliani, L., Rossitto, G., Seccia, T. M., Zanchetta, M., & Rossi, G. P. (2012). Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Predicts Cardiovascular Events in High Risk Coronary Artery Disease Patients. *PLoS ONE*, 7(10), e48171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048171>
- Marcos-Pasero, H., Aguilar-Aguilar, E., de la Iglesia, R., Espinosa-Salinas, I., Molina, S., Colmenarejo, G., Martínez, J. A., Ramírez de Molina, A., Reglero, G., & Loria-Kohen, V. (2022a). “GENYAL” Study to Childhood Obesity Prevention: Methodology and Preliminary Results. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.777384>
- Medeiros Fujii, Medeiros Roberta, & Yamada Ruth. (2010). *Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição* *Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science*. [https://doi.org/http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas\\_publicacoes/278.pdf](https://doi.org/http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/278.pdf)
- Molerres, A., Rendo-Urteaga, T., Zulet, M. A., Marcos, A., Campoy, C., Garagorri, J. M., Martínez, J. A., Azcona-Sanjulián, M. C., & Martí, A. (2012a). Obesity Susceptibility Loci on Body Mass Index and Weight Loss in Spanish Adolescents after a Lifestyle Intervention. *The Journal of Pediatrics*, 161(3), 466-470.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.004>
- Navarro, S. L., Schwarz, Y., Song, X., Wang, C. Y., Chen, C., Trudo, S. P., Kristal, A. R., Kratz, M., Eaton, D. L., & Lampe, J. W. (2014). Cruciferous vegetables have variable effects on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled trial in healthy young adults. *Journal of Nutrition*, 144(11), 1850–1857. <https://doi.org/10.3945/jn.114.197434>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pioltine, M. B., de Melo, M. E., Santos, A. S., Machado, A. D., Fernandes, A. E., Fujiwara, C. T., Cercato, C., & Mancini, M. C. (2018). Genetic variations in sweet taste receptor gene are related to chocolate powder and dietary fiber intake in obese children and adolescents. *Journal of Personalized Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/jpm8010007>
- Rodríguez-López, R., González-Carpio, M., Serrano, M. V., Torres, G., García de Cáceres, M. T., Herrera, T., Román, Á., Rubio, M., Méndez, P., Hernández-Sáez, R., Núñez, M., & Luengo, L. M. (2010). Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida

- en la población extremeña. *Endocrinología y Nutrición*, 57(5), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.002>
- Son, J. E. (2024a). Genetics, pharmacotherapy, and dietary interventions in childhood obesity. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 27. <https://doi.org/10.3389/jpps.2024.12861>
- Thomas Reinehr, Hebebrand Johannes, Friedel Sussan, André M., Brumm Harald, Biebermann Heike, & Hinney Anke. (2009). Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity*, 17(2), 382–389. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.422>
- Ulloa, N., Villagrán, M., Riffo, B., Gleisner, A., Petermann-Rocha, F., Mardones, L., Leiva, A. M., Martínez-Sanguinetti, M. A., & Celis-Morales, C. (2020). Association between fto gene rs9939609 and adiposity markers in chilean children. *Revista Chilena de Pediatría*, 91(3), 371–378. <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i3.1395>
- Xu, M., Qi, Q., Liang, J., Bray, G. A., Hu, F. B., Sacks, F. M., & Qi, L. (2013). Genetic determinant for amino acid metabolites and changes in body weight and insulin resistance in response to weight-loss diets: The preventing overweight using novel dietary strategies (POUNDS LOST) trial. *Circulation*, 127(12), 1283–1289. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000586>
- Zlatohlavek, L., Vrablik, M., Motykova, E., Ceska, R., Vasickova, L., Dlouha, D., & Hubacek, J. A. (2013). FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clinical Biochemistry*, 46(4–5), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.11.017>

## 11. ANEXOS

**TABLA 5. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA**

Base de datos	Estrategia
Medline/PubMed (n: 406)	((((("obesity"[Title/Abstract]) OR ("body weight"[Title/Abstract]) OR ("overweight"[Title/Abstract]) OR ("obese"[Title/Abstract]) OR ("obesity"[MeSH Terms])) OR ("Pediatric Obesity"[MeSH Terms])) AND (((("genetic polymorphism"[Title/Abstract]) OR ("genetic variation"[Title/Abstract]) OR ("genotype"[Title/Abstract]) OR ("gene polymorphism"[Title/Abstract]) OR ("nutrigenomics"[Title/Abstract]) OR ("polymorphism, genetic"[MeSH Terms]))) AND (((("diet therapy"[Title/Abstract]) OR ("nutritional intervention"[Title/Abstract]) OR ("dietary intervention"[Title/Abstract]) OR ("diet therapy"[MeSH Terms]))
Epistemonikos (n: 284)	(title:(title:"obesity") OR abstract:"obesity")) OR (title:"body weight") OR abstract:"body weight")) OR (title:"overweight") OR abstract:"overweight")) OR (title:"obese") OR abstract:"obese")) OR (title:"pediatric obesity") OR abstract:"pediatric obesity")) OR abstract:(title:"obesity") OR abstract:"obesity")) OR (title:"body weight") OR abstract:"body weight")) OR (title:"overweight") OR abstract:"overweight")) OR (title:"obese") OR abstract:"obese")) OR (title:"pediatric obesity") OR abstract:"pediatric obesity")) AND (title:(title:"genetic polymorphism") OR abstract:"genetic polymorphism")) OR (title:"genetic variation") OR abstract:"genetic variation")) OR (title:"genotype") OR abstract:"genotype")) OR (title:"gene polymorphism") OR abstract:"gene polymorphism")) OR (title:"nutrigenomics") OR abstract:"nutrigenomics")) OR abstract:(title:"genetic polymorphism") OR abstract:"genetic polymorphism")) OR (title:"genetic variation") OR abstract:"genetic variation")) OR (title:"genotype") OR abstract:"genotype")) OR (title:"gene polymorphism") OR abstract:"gene polymorphism")) OR (title:"nutrigenomics") OR abstract:"nutrigenomics")) AND (title:(title:"diet") OR abstract:"diet")) OR (title:"diet therapy") OR abstract:"diet therapy")) OR (title:"nutritional intervention") OR abstract:"nutritional intervention")) OR (title:"dietary intervention") OR abstract:"dietary intervention")) OR abstract:(title:"diet") OR abstract:"diet")) OR (title:"diet therapy") OR abstract:"diet therapy")) OR (title:"nutritional intervention") OR abstract:"nutritional intervention")) OR (title:"dietary intervention") OR abstract:"dietary intervention"))

<p>LILACS (n: 661)</p>	<p>((("obesity")) OR (("body weight")) OR (("overweight")) OR  ("obese")) OR (("obesity")) OR (("pediatric obesity"))) OR  (mh:(("obesity"))) OR (((("genetic polymorphism")) OR ("genetic  variation"))) OR (("genotype")) OR ("gene polymorphism")) OR  (("nutrigenomics")) OR (mh:(("polymorphism, genetic"))) AND  (((("diet therapy")) OR ("nutritional intervention")) OR ("dietary  intervention")) OR ("diet")) OR (mh:(("diet therapy"))) AND  instance:"lilacsplus"</p>
<p>Cochrane (n: 396)</p>	<p>ID      Búsqueda      Resultados</p> <p>#1      ("obesity"):ti,ab,kw OR ("body weight"):ti,ab,kw OR  ("overweight"):ti,ab,kw OR ("obese"):ti,ab,kw      113140</p> <p>#2      MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees      21752</p> <p>#3      MeSH descriptor: [Pediatric Obesity] explode all trees  2308</p> <p>#4      #1 OR #2 OR #3      113232</p> <p>#5      ("genetic polymorphism"):ti,ab,kw OR ("genetic  variation"):ti,ab,kw OR ("genotype"):ti,ab,kw OR ("gene  polymorphism"):ti,ab,kw OR ("nutrigenomics"):ti,ab,kw      16277</p> <p>#6      MeSH descriptor: [Polymorphism, Genetic] explode all  trees 4762</p> <p>#7      #5 OR #6      17786</p> <p>#8      ("diet therapy"):ti,ab,kw OR ("nutritional  intervention"):ti,ab,kw OR ("dietary intervention"):ti,ab,kw OR  ("diet"):ti,ab,kw      83292</p> <p>#9      MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees 8216</p> <p>#10      #8 OR #9      83499</p> <p>#11      #4 AND #7      1308</p> <p>#12      #11 AND #10 396</p>

**TABLA 6. ARTÍCULOS EXCLUIDOS**

AUTOR	EDAD	AÑO	TITULO	DOI	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Dengel	63	2007	A preliminary study on T-786C endothelial nitric oxide synthase gene and renal hemodynamic and blood pressure responses to dietary sodium.	DOI: 10.33549/physiolres.931002	Estudio fisiológico preliminar sin intervención nutricional específica en población pediátrica.
Navarro	18-64 Años	2024	CD36 polymorphism, sugary drinks, and sedentarism are associated with hypertriglyceridemic waist phenotype.	<a href="https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000771">https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000771</a>	Estudio observacional sobre polimorfismos genéticos, sin intervención ni enfoque clínico.
Cardoso	No Registra	2024	Effect of different doses of biostimulateon the rooting and development of pitaya genotypes cuttings	DOI: 10.5965223811712342024604	Investigación en adultos con biocompuestos; no corresponde a población pediátrica ni ensayo clínico.
Loredo	No Registra	2023	Assessing Grain Quality Changes in White and Black Rice under Water Deficit.	<a href="https://doi.org/10.3390/plants12244091">https://doi.org/10.3390/plants12244091</a>	Estudio descriptivo sobre receptores de dopamina, sin intervención clínica ni grupo control.
Coletta	Adultos	2019	Alignment of diet prescription to genotype does not promote greater weight loss success in women with obesity participating in an exercise and weight loss program	doi: 10.1002/osp4.305	Revisión o comentario sin diseño experimental ni población pediátrica.

Torres	No Registra	2021	THE PRESENT AND FUTURE OF PERSONALIZED NUTRITION.	DOI: 10.24875/RIC.21000346	Estudio genético y de laboratorio; no es ensayo clínico ni responde a la intervención buscada.
Granados	Adultos	2021	Adherence to a Fish-Rich Dietary Pattern Is Associated with Chronic Hepatitis C Patients Showing Low Viral Load: Implications for Nutritional Management.	<a href="https://doi.org/10.3390/nu13103337">https://doi.org/10.3390/nu13103337</a>	Investigación en adultos con obesidad, sin intervención nutricional controlada.
Andrade	18-45	2021	Effects of Four Lipid Metabolism-Related Polymorphisms on Body Composition Improvements After 12 Weeks of High-Intensity Interval Training and Dietary Energy Restriction in Overweight/Obese Adult Women: A Pilot Study.	<a href="https://doi.org/10.3389/fphys.2021.712787">https://doi.org/10.3389/fphys.2021.712787</a>	Diseño de tipo revisión o protocolo; no presenta resultados clínicos ni intervención.
Rsmussen	65-90	2021	APOE4 is associated with elevated blood lipids and lower levels of innate immune biomarkers in a tropical Amerindian subsistence population	DOI: <a href="https://doi.org/10.7554/eLife.68231">https:// doi. org/ 10. 7554/ eLife. 68231</a>	Estudio longitudinal en adultos mayores; no es ensayo clínico ni aplica a pediatría.
García	18-40	2009	Maternal MTHFR 677C>T genotype and dietary intake of folate and vitamin B(12): their impact on child neurodevelopment.	DOI 10.1179/147683009X388913	Investigación transversal en adolescentes sin intervención; no cumple pregunta PICO.

Walter	No Registra	2008	Immunochemical characterization of Glycine max L. Merr. var Raiden, as a possible hypoallergenic substitute for cow's milk-allergic patients.	DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03062.x	Estudio inmunoquímico en laboratorio; no aplica a intervención clínica ni población objetivo.
--------	-------------	------	---	---------------------------------------	---

AUTOR			TITULO	DOI	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Han	52	2018	Genetic variation of habitual coffee consumption and glycemic changes in response to weight-loss diet intervention: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial	doi: 10.3945/ajcn.117.156232	Estudio genético poblacional sobre consumo de café; no corresponde a ensayo clínico ni población pediátrica.
Schmidt	18-30	2022	Clinical Intervention to Reduce Dietary Sugar Does Not Affect Liver Fat in Latino Youth, Regardless of PNPLA3 Genotype: a Randomized Controlled Trial	doi: <a href="https://doi.org/10.1093/jn/nxac046">https://doi.org/10.1093/jn/nxac046</a>	Evaluación clínica en adultos; no corresponde a grupo etario pediátrico requerido por la pregunta PICO.
Lopez	60	2023	KS-WNK1 is required for the renal response to extreme changes in potassium intake.	doi:10.1152/ajprenal.00235.2023	Estudio genético renal en modelo adulto murino; no es ensayo clínico ni corresponde a población humana pediátrica.
Pereira	No Registra	2024	Effects of preharvest factors on antidiabetic potential of some foods and herbal plants	<a href="https://doi.org/10.1590/1519-6984.269583">https://doi.org/10.1590/1519-6984.269583</a>	Investigación agrícola sobre compuestos bioactivos; no corresponde a intervención clínica ni a población humana.
Vázquez	54	2023	[From genotype to phenotype: amylase gene in childhood obesity].	PMID: 37216679	Análisis genético y de laboratorio; no presenta intervención clínica ni grupo control.

Yoshimura	Adultos	2023	Polimorfismo no gene PNPLA3 e o consumo de carne vermelha aumentam o risco de fibrose em pacientes com DHGNA comprovado por biópsia em acompanhamento médico em um centro terciário no Sudoeste do Brasil	doi.org/10.1590/S0004-2803.202301000-13	Estudio transversal sobre polimorfismos; sin intervención ni resultados clínicos medibles.
Rivera	55	2018	What do we know about nutrient-based strategies targeting molecular mechanisms associated with obesity-related fatty liver disease?	<a href="https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100874">https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100874</a>	Revisión narrativa sin diseño experimental; no responde a criterios de ensayo clínico.
Vourvahis	55	2018	No Clinical Impact of CYP3A5 Gene Polymorphisms on the Pharmacokinetics and/or Efficacy of Maraviroc in Healthy Volunteers and HIV-1-Infected Subjects	DOI: 10.1002/jcph.1306	Ensayo clínico en adultos sobre farmacogenética; no aplica a la población pediátrica.
Ojeada	53	2020	A Regionalized Genome-Based Mexican Diet Improves Anthropometric and Metabolic Parameters in Subjects at Risk for Obesity-Related Chronic Diseases	doi:10.3390/nu12030645	Intervención dietética sin grupo control, realizada en adultos; no cumple criterios PICO pediátricos.
Carvajal	50	2020	Classic and Nonclassic Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome.	doi:10.1210/clinem/dgz315	Estudio sobre trastornos hormonales en adultos; sin intervención nutricional ni grupo pediátrico.

Zawieja	18- 25	2022	The Effect of 3-Week Betaine Supplementation on Blood Biomarkers of Cardiometabolic Health in Young Physically Active Males	<a href="https://doi.org/10.3390/metabo12080731">https://doi.org/10.3390/metabo12080731</a>	Suplementación con betaina en deportistas adultos; no corresponde a ensayo clínico pediátrico.
Sigales	No Registra	2020	Influence of nutritional factors and the PON1 C(-107)T polymorphism on paraoxonase-1 activity in childhood.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.004">https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.004</a>	Estudio observacional sobre polimorfismos en adultos; no corresponde a intervención clínica.
Seidelmann	18	2018	Genetic Variants in SGLT1, Glucose Tolerance, and Cardiometabolic Risk	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.061">DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.061</a>	Estudio genético sobre tolerancia a la glucosa; sin intervención clínica ni población pediátrica específica.
Chapman	No Registra	2017	Comt genotype does not predict response to armodafinil. A sub-study from a randomised, controlled trial	<a href="https://doi.org/10.1111/jsr.36_12618">https://doi.org/10.1111/jsr.36_12618</a>	Ensayo en adultos sobre respuesta al armodafinilo; no es nutricional ni en población pediátrica.
Kaur	18	2022	The influence of INSR gene variant on the long-term response to childhood obesity intervention: a 31-month clinical controlled trial	<a href="https://doi.org/10.1111/obr.13503">https://doi.org/10.1111/obr.13503</a>	Estudio sobre genes sin intervención ni grupo pediátrico.
Loughlin	12--13	2015	Cohort Profile: the Nicotine Dependence in Teens (NDIT) Study	doi: 10.1093/ije/dyu135	Perfil de cohorte longitudinal sobre tabaquismo en adolescentes; sin intervención nutricional.

