

Obesidad extrema con hiperfagia y variantes bialélicas en PCSK1: respuesta a setmelanotida tras fracaso de semaglutida

Autores y afiliación

Carlos López-Pereira, R4 de Endocrinología y Nutrición¹

Arnau Gramage-Viñets, R3 de Endocrinología y Nutrición¹

Laura Larrán-Escandón, médica adjunta especialista en Endocrinología y Nutrición¹

¹UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Autor de correspondencia: Carlos López-Pereira. clopezp02@gmail.com

ORCID del primer autor: <https://orcid.org/0009-0008-2279-1495>

Número de socio SEEN: 3485

Resumen estructurado

Introducción: La obesidad monogénica debe sospecharse ante obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia persistente y agregación familiar, pues puede modificar el abordaje.

Caso clínico: Mujer de 45 años con obesidad desde la infancia, hiperfagia, IMC máximo de 91,8 kg/m² y grave limitación funcional. Tras respuesta insuficiente a intervención higiénico-dietética y semaglutida, el estudio genético identificó dos variantes en PCSK1 en heterocigosis compuesta: c.375G>A p.(Met125Ile) y c.2236G>A p.(Val746Met). Con setmelanotida presentó marcada reducción del hambre y pérdida de 12 kg en cuatro meses. Aunque continuó usando silla de ruedas, refirió mayor facilidad para las transferencias y el aseo, con mejor calidad de vida percibida. Desarrolló hiperpigmentación y lesiones melanocíticas controladas por Dermatología. **Discusión:** El hallazgo genético orientó un tratamiento dirigido, aunque su interpretación causal requiere prudencia. **Conclusiones:** El caso ilustra el valor del estudio genético y del tratamiento individualizado en obesidad extrema refractaria.

Abstract

Introduction: Monogenic obesity should be suspected in patients with early-onset morbid obesity, persistent hyperphagia and familial aggregation, as its identification may modify therapeutic management. **Case presentation:** A 45-year-old woman had childhood-onset obesity, hyperphagia, a maximum body mass index of 91.8 kg/m² and severe functional impairment. After an inadequate response to structured lifestyle intervention and semaglutide, genetic testing identified two compound heterozygous PCSK1 variants: c.375G>A p.(Met125Ile) and c.2236G>A p.(Val746Met). Setmelanotide produced a marked reduction in hunger and a 12-kg weight loss over four months. Although she still required a wheelchair, she reported easier transfers and personal hygiene, with improved perceived quality of life. Hyperpigmentation and melanocytic lesions developed and were monitored by Dermatology. **Discussion:** The genetic finding guided targeted treatment, although causal interpretation requires caution. **Conclusions:** This case highlights the value of genetic testing and individualised treatment in refractory morbid obesity.

Palabras clave

Obesidad grave; PCSK1; Hiperfagia; Setmelanotida; Predisposición genética a la enfermedad.

Keywords

Obesity, Morbid; PCSK1; Hyperphagia; Setmelanotide; Genetic predisposition to disease.

Caso clínico

Mujer de 45 años remitida a la Unidad de Obesidad del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz por obesidad extrema de inicio infantil, hiperfagia y limitación funcional grave.

Entre los antecedentes familiares destacaba obesidad por línea materna y una tía intervenida de cirugía bariátrica. No constaba consanguinidad. Como antecedentes personales presentaba dislipemia mixta, hiperuricemia, colelitiasis, asma bronquial, fibromialgia, artrosis degenerativa, gonartrosis bilateral, espondiloartrosis lumbar, síndrome del túnel carpiano bilateral, hernia umbilical, tiroides micronodular normofuncionante y quiste ovárico pendiente de intervención. No presentaba hábitos tóxicos.

La paciente refería obesidad desde aproximadamente los 9 años, con ganancia ponderal progresiva hasta alcanzar 241 kg. Describía ansiedad por la comida, preferencia por alimentos dulces, picoteo frecuente y consumo habitual de bollería industrial, sin episodios claros de atracón. Había realizado múltiples intervenciones dietéticas; durante un seguimiento previo logró perder unos 40 kg, con recuperación posterior completa.

En los últimos años mantuvo seguimiento estrecho, con intervención higiénico-dietética estructurada, actividad física adaptada y tratamiento con semaglutida 1 mg subcutánea semanal desde, al menos, 2020. Pese a ello, presentó una respuesta insuficiente, con ganancia ponderal superior a 30 kg durante el seguimiento. Había completado el protocolo de evaluación para cirugía bariátrica en julio de 2022 y permanecía en lista de espera. No obstante, la obesidad extrema de inicio precoz, la hiperfagia persistente, la agregación familiar y la evolución refractaria motivaron la solicitud de estudio genético.

Antes del inicio del tratamiento dirigidos pesaba 241 kg, medía 162 cm y presentaba un índice de masa corporal (IMC) de 91,8 kg/m². La movilidad era muy reducida y precisaba silla de ruedas, con dificultad marcada para las transferencias y para actividades básicas como acostarse, asearse o acceder al baño. Esta limitación se relacionaba principalmente con dolor lumbar, gonartrosis bilateral y afectación de los miembros inferiores. Refería ronquido habitual y posibles pausas de apnea nocturna; había sido valorada por Neumología sin objetivarse patología respiratoria subsidiaria de intervención específica en ese momento.

El panel de genes asociados a obesidad identificó dos variantes en el gen PCSK1 en heterocigosis compuesta: c.375G>A p.(Met125Ile) y c.2236G>A p.(Val746Met). El estudio de segregación mostró que la madre era portadora de c.2236G>A p.(Val746Met), pero no se dispuso de muestra paterna. Los hallazgos eran compatibles con heterocigosis compuesta; sin embargo, la disposición en trans no pudo confirmarse de forma directa. Tampoco se disponía de una clasificación ACMG/AMP detallada ni de estudios

funcionales específicos, por lo que la atribución causal se consideró probable, pero no definitiva.

En la analítica previa destacaban glucosa basal de 92 mg/dL, función renal y tiroidea conservadas, ácido úrico de 6,9 mg/dL, colesterol LDL de 117 mg/dL, déficit de vitamina D (12,1 ng/mL), índice de saturación de transferrina bajo (12,6 %) sin anemia y fibrinógeno de 638 mg/dL.

Ante el fenotipo de obesidad extrema con hiperfagia, la posible alteración de la vía leptina-melanocortina, la discapacidad funcional y el fracaso de las estrategias previas, se solicitó autorización a farmacia hospitalaria para tratamiento con setmelanotida. El tratamiento comenzó en noviembre de 2025 con 1 mg subcutáneo diario y escalado progresivo hasta 2,5 mg/día según tolerancia.

Desde las primeras semanas refirió una disminución muy marcada de la sensación de hambre, menor impulso por el picoteo y mayor capacidad de control de la ingesta. A los cuatro meses, el peso descendió de 241 a 229 kg, equivalente a una pérdida del 5 % del peso inicial, y el IMC disminuyó de 91,8 a 87,3 kg/m². La paciente continuaba necesitando silla de ruedas, pero comunicó una mejoría clínicamente relevante de su autonomía y calidad de vida percibida, con mayor facilidad para desplazarse y realizar transferencias a la cama, el aseo y el baño.

La tolerancia fue globalmente buena, con náuseas leves y autolimitadas. Presentó hiperpigmentación cutánea generalizada y múltiples máculas melanocíticas en región escapular, escote y cuero cabelludo. Dermatología describió lesiones compatibles con nevus en «tinta china» y dermatofibroma e indicó seguimiento estrecho.

En analítica tras 3 meses de tratamiento persistían glucemia, función renal y función tiroidea normales. El ácido úrico disminuyó a 5,3 mg/dL; el colesterol LDL fue de 115 mg/dL y persistieron hipoproteinemia leve e índice de saturación de transferrina discretamente bajo, sin anemia.

Actualmente se mantiene tratamiento con setmelanotida por adecuada tolerancia y respuesta clínica inicial. Además continúa en seguimiento multidisciplinar por Endocrinología, Dermatología y Rehabilitación, con monitorización del peso, hambre, funcionalidad, calidad de vida percibida y seguridad cutánea, mientras permanece en espera de cirugía bariátrica.

Discusión

La obesidad es una enfermedad crónica, heterogénea y multifactorial. Las formas monogénicas son infrecuentes, pero deben considerarse ante obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia intensa y agregación familiar.¹ La guía española GIRO enfatiza un abordaje integral, individualizado y multidisciplinar, así como la identificación de etiologías genéticas cuando el fenotipo resulte sugestivo.²

El gen PCSK1 codifica la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (PC1/3), implicada en el procesamiento de prohormonas y neuropéptidos relacionados con la regulación del apetito, saciedad y metabolismo energético, entre ellos proinsulina, proglucagón y proopiomelanocortina (POMC). Las alteraciones bialélicas con pérdida de función se asocian a un espectro variable que puede incluir obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia, diarrea malabsortiva, hipoglucemia neonatal y diferentes déficits hormonales.³

Nuestra paciente presentaba obesidad extrema desde la infancia, hiperfagia persistente, agregación familiar y evolución refractaria a múltiples intervenciones, incluyendo semaglutida. El estudio genético identificó dos variantes en PCSK1 en heterocigosis compuesta. No obstante, la interpretación causal debe realizarse con prudencia: no se disponía de clasificación ACMG/AMP detallada de cada variante ni de estudios funcionales, y la correlación genotipo-fenotipo en PCSK1 no siempre es inequívoca.³ Por tanto, el hallazgo genético se consideró compatible con una posible contribución al fenotipo, sin poder establecer una relación causal definitiva.

El interés clínico reside también en la complejidad terapéutica. Las guías de práctica clínica, incluyendo la actualización AACE de 2025, recomiendan individualizar el tratamiento según gravedad, complicaciones, respuesta previa y objetivos centrados en la persona, sin limitar el éxito al cambio de peso.⁴ En nuestra paciente, la limitación de movilidad dificultaba tanto la actividad física como el acceso a cirugía bariátrica en condiciones óptimas, configurando un escenario terapéutico complejo.

Setmelanotida es un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R) diseñado para restaurar parcialmente la señal anorexígena en alteraciones de la vía leptina-melanocortina.⁵ Los ensayos pivotaes en deficiencias genéticas de POMC o LEPR mostraron reducciones del hambre y del peso en una proporción relevante de pacientes.⁵ Más recientemente, se han comunicado resultados favorables específicos en pacientes con variantes bialélicas patogénicas en PCSK1, lo que ha permitido la extensión de la indicación a esta población.⁶

En nuestro caso, la pérdida de 12 kg en cuatro meses debe interpretarse como respuesta inicial; resulta especialmente destacable el cambio rápido y sostenido en el hambre, tras años de evolución desfavorable con medidas estructuradas y semaglutida. La mejoría funcional fue referida por la paciente y no se midió mediante una escala validada, por lo que no puede cuantificarse ni atribuirse exclusivamente a la pérdida de peso. Aun así, la mayor facilidad para las transferencias y el autocuidado aporta una dimensión clínica relevante y coherente con un enfoque centrado en la calidad de vida.

La hiperpigmentación es un efecto conocido de setmelanotida, relacionado con la activación de receptores melanocortínicos cutáneos.⁵ La aparición de lesiones melanocíticas justificó valoración dermatológica y seguimiento estrecho.

Entre las limitaciones del caso destacan la ausencia de una clasificación ACMG/AMP completa de ambas variantes y de estudios funcionales específicos, así como la imposibilidad de confirmar su disposición en trans por falta de muestra paterna. Además, el seguimiento de cuatro meses resulta insuficiente para establecer la magnitud y la sostenibilidad de la respuesta ponderal y funcional. Aunque la marcada reducción del hambre mostró una clara relación temporal con el inicio de setmelanotida, la respuesta clínica no demuestra por sí sola la patogenicidad de las variantes identificadas.

Conclusiones

1. La obesidad grave de inicio precoz, con hiperfagia persistente y agregación familiar, debe hacer sospechar una posible forma monogénica, incluso cuando el diagnóstico se realiza en la edad adulta.

2. La identificación de variantes en PCSK1 exige una interpretación prudente, integrando clasificación genética, segregación familiar y correlación con el fenotipo clínico.
3. En la obesidad extrema con discapacidad, la reducción del hambre, la autonomía y la calidad de vida percibida son objetivos clínicos relevantes junto con la pérdida ponderal.
4. Setmelanotida puede ser una opción dirigida en alteraciones elegibles de la vía leptina-melanocortina, con seguimiento multidisciplinar y vigilancia dermatológica.

Declaraciones obligatorias

“Declaro que el presente caso clínico es original, no ha sido previamente publicado ni presentado en otro concurso, y que no existen conflictos de interés que puedan influir en su contenido.”

“Declaro que, en caso de haberse utilizado herramientas de inteligencia artificial para apoyo en la redacción, edición del texto o elaboración de iconografía, su uso ha sido supervisado por los autores y no ha sustituido el juicio clínico ni la responsabilidad científica sobre el contenido.”

Financiación: el presente trabajo no recibió financiación específica.

Conflictos de interés: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Bibliografía

1. Martos-Moreno GA, Argente J. Update on diagnosis and management of childhood obesities. *An RANM*. 2024;141(2):155–63. doi: 10.32440/ar.2024.141.02.rev07.
2. Lecube A, Azriel S, Barreiro E, Blay G, Carretero-Gómez J, Ciudin A, et al. The Spanish GIRO guideline: a paradigm shift in the management of obesity in adults. *Obes Facts*. 2025;18(4):375–87. doi: 10.1159/000544880.
3. Stijnen P, Ramos-Molina B, O’Rahilly S, Creemers JWM. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: from obesity to gastrointestinal disorders. *Endocr Rev*. 2016;37(4):347–71. doi: 10.1210/er.2015-1117.
4. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnecaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: algorithm for the evaluation and treatment of adults with obesity/adiposity-based chronic disease—2025 update. *Endocr Pract*. 2025;31(11):1351–94. doi: 10.1016/j.eprac.2025.07.017.
5. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960–70. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
6. Lytvyak E, Rattol A, Grunvald E. Effectiveness and safety of setmelanotide in a patient with a heterozygous PCSK1 deficiency. *Obesity (Silver Spring)*. 2026 May 1. doi: 10.1002/oby.70213. Online ahead of print.

Anexo. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACMG/AMP	American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LEPR	Receptor de leptina
MC4R	Receptor de melanocortina 4
PC1/3	Proteína convertasa 1/3
PCSK1	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1
POMC	Proopiomelanocortina