

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La metformina podría ser un apoyo en el tratamiento de la obesidad

Esparza Olcina MJ¹, Fernández Rodríguez MM²

¹Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

²CS Potes. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a Jesús Esparza Olcina, mjesparza8@gmail.com

Palabras clave en español: obesidad pediátrica; metformina; resistencia a la insulina.

Palabras clave en inglés: pediatric obesity; metformin; insulin resistance.

Fecha de recepción: 30 de agosto de 2021 • **Fecha de aceptación:** 14 de septiembre de 2021

Fecha de publicación del artículo: 29 de septiembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:33.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Esparza Olcina MJ, Fernández Rodríguez MM. La metformina podría ser un apoyo en el tratamiento de la obesidad. Evid Pediatr. 2021;17:33.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:33>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

La metformina podría ser un apoyo en el tratamiento de la obesidad

Esparza Olcina MJ¹, Fernández Rodríguez MM²

¹Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

²CS Potes. Madrid. España.

Correspondencia: M.^a Jesús Esparza Olcina, mjesparza8@gmail.com

Artículo original: Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147:e20201610.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la metformina, asociada a intervenciones en el estilo de vida, puede tener un efecto favorable pequeño en el z-score del índice de masa corporal y en la resistencia a la insulina. Muestra un perfil de seguridad aceptable en niños y adolescentes con obesidad. La calidad de las pruebas disponibles es variable.

Comentario de los revisores: el tratamiento farmacológico de la obesidad podría ayudar a conseguir metas a corto y medio plazo, pero se desconoce su efecto a largo plazo. La utilización de la metformina, además de su modesto efecto sobre el índice de masa corporal, presenta efectos secundarios gastrointestinales frecuentes que pueden reducir el cumplimiento. Se podría valorar su uso individualizado en casos concretos de obesidad, sobre todo si presentan repercusión metabólica.

Palabras clave: obesidad pediátrica; metformina; resistencia a la insulina.

Metformin could be of help in the treatment of obesity

Abstract

Authors' conclusions: metformin associated with lifestyle interventions may have a small favorable effect on BMI z-score and insulin resistance. It shows an acceptable safety profile in children and adolescents with obesity. The quality of the available evidence is variable.

Reviewers' commentary: obesity drug therapy could help to achieve targets in the short and medium term, but the effect in the long term remains unknown. Metformin has a modest effect on BMI and produces frequent gastrointestinal adverse events that could reduce completion of treatments. Individual use of metformin could be proposed in specific obesity cases, especially if they present metabolic consequences.

Key words: pediatric obesity; metformin; insulin resistance.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de la metformina frente a placebo en niños y adolescentes obesos.

Diseño: revisión sistemática (RS).

Fuentes de datos: búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase, the Cochrane Library, Scopus y ClinicalTrials.gov hasta enero de 2019, actualizada a noviembre de 2019 sin limitaciones. Con búsqueda manual de referencias y contacto con los

autores si datos no publicados. Se presentan los resultados según la guía PRISMA.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en pacientes de 0 a 19 años con obesidad, prediabetes o esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), que comparen metformina frente a placebo con modificaciones en el estilo de vida (MEV). Se excluyen los estudios que incorporan pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Dos investigadores preseleccionan los estudios, resolviendo las discrepancias por consenso o con un tercer investigador. Se valoran 70 estudios y

se excluyen 46.

Extracción de datos: dos investigadores extraen los datos principales con un formulario establecido. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos recogidos son: media respecto a la basal en el índice de masa corporal (IMC), IMC z-score, el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y la incidencia de efectos adversos gastrointestinales (EAG). Dos investigadores valoran el riesgo de sesgo de los ECA con la herramienta RoB 2, resolviendo las discrepancias con un tercero. Los resultados se expresan como medias y desviaciones estándar, en los casos en los que se emplean otras variables se realiza una conversión. Se valoró el *forest plot* con la versión 3.5.3 de R Environment.

Resultados principales: se incluyen 24 ECA con 1623 pacientes (16 a 151 por estudio) de 4 a 19 años. Se hace asignación aleatoria al grupo intervención (GI; metformina, *n*: 861) y al grupo control (GC; placebo, *n*: 762 pacientes). Las indicaciones para el tratamiento con metformina son obesidad no complicada (10 ECA), obesidad con resistencia a la insulina (9 ECA), prediabetes (3 ECA) y EHNA (2 ECA). Duración: de 2 meses a 2 años, 6 meses la más frecuente. Dosis de metformina de 500 a 2000 mg/día, con adherencia del 60 al 90%. Hay cointervenciones relacionadas con el estilo de vida en 23 ECA y en 2 no se administra placebo. Los EAG incluyen diarrea, dolor abdominal, epigastralgia, anorexia, vómitos y heces blandas. La hepatotoxicidad se valora mediante pruebas de función hepática.

Se incluyen 24 estudios para análisis cualitativo y 16 ECA para cuantitativo. Diez ECA tuvieron alto riesgo de sesgo por desviación del protocolo y 6 por pérdidas. Las pérdidas son elevadas en los dos grupos GI: de 5 a 80%, GC: de 5 a 50%.

La metformina muestra una ligera eficacia en disminuir el IMC (14 ECA, rango de la diferencia de medias (RDM): -2,73 a 0,70; rango del intervalo de confianza del 95% [RIC 95]: -5,11 a 1,87). A pesar de la heterogeneidad, en 11 ECA el resultado fue favorable para el GI. En los 7 estudios con descripción del IMC z-score, este disminuyó (RDM: -0,40 a -0,01; RIC 95: -0,51 a 0,06). La resistencia a la insulina (11 ECA), tuvo resultados heterogéneos; en 8 muestra descenso (RDM: -3,54 a 2,03, RIC 95: -6,80 a 8,22). En 16 ECA se describen EAG, siendo más elevados en el GI (rango en GI: 2 a 74%, en GC: 0 a 42%). La potencial hepatotoxicidad se valoró en 4 ECA (rango del riesgo relativo: 0,86 a 5,0; RIC 95: 0,02 a 101,53).

Conclusión: la metformina asociada a intervenciones en el estilo de vida puede tener un efecto favorable pequeño en el z-score del IMC y en la resistencia a la insulina. Muestra un perfil de seguridad aceptable en niños y adolescentes con obesidad. La calidad de las pruebas disponible es variable.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: cuatro autores de la Fundación de Quebec. Dos autores de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud. Un autor recibe fondos de la Universidad McGill.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la obesidad es actualmente un problema de salud pública, tanto en adultos como en niños y adolescentes^{1,2}. El estudio Aladino 2019 informa que la prevalencia de sobrepeso es del 23,3% y la prevalencia de obesidad del 17,3% en la población infantil española de 6 a 9 años³. Las MEV es el tratamiento más habitual para niños obesos con resultados con frecuencia desalentadores. Los ECA con metformina para el tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes aportan resultados contradictorios. Esta RS intenta valorar la eficacia y seguridad de la metformina en niños y adolescentes obesos.

Validez y rigor científico: el objetivo de la RS está bien definido, pero tanto el GI como el GC, además de metformina o placebo, están sometidos a MEV, lo que es causa de heterogeneidad.

Las medidas del resultado principal parecen adecuadas. La búsqueda se considera correcta. La selección de estudios, la extracción de datos y la valoración de los estudios fue la adecuada. La evaluación de la validez se realizó con la herramienta de la Colaboración Cochrane Rob-2, y se centró en los resultados de IMC e IMC z-score, teniendo más valor este último, ya que relaciona el IMC con la media para la edad y población. De los 24 ECA, 14 fueron considerados de calidad baja a moderada: riesgo de sesgo en la aleatorización en 9 ECA, en la selección de los resultados en 14, por desviarse del tratamiento propuesto en 11 ECA y por pérdidas excesivas en 6.

No realizan metanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.

Importancia clínica: el rango de la DM del IMC entre el GI y GC (14 ECA) fue -2,73 a 0,70 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: -5,11 a 1,87), con heterogeneidad entre los estudios y tres de ellos indicando un aumento del IMC. Sin embargo, el IMC z-score (7 ECA) descendió de forma consistente con un RDM de -0,40 a -0,01, IC 95: -0,51 a 0,06. La resistencia insulínica mejoró en 8 de 11 ECA (RDM: -3,54 a 2,03) aunque no es posible saber cuánta de esta mejoría se debe a la metformina o a la pérdida de peso en sí. La magnitud del efecto de la metformina es, por tanto, pequeña, en caso de ser favorable y los EAG frecuentes ya que se presentaron entre el 2 y el 74% de los tratados con metformina (0 y 42% en el GC). Además, en los estudios de calidad más alta, las DM fueron menores. El riesgo de toxicidad hepática, analizado en 4 ECA, no fue concluyente.

Una revisión Cochrane de 2016⁴, que aborda el tratamiento farmacológico de la obesidad en niños y adolescentes encuentra que la metformina reduce el IMC, diferencia de medias (DM): -1,35 (IC 95: -2 a -0,69), y reduce el peso corporal DM: 3,24 kg (IC 95: 5,79 a 0,69). No calculan el IMC z-score.

El informe de la evidencia de 2017 para las recomendaciones del USPSTF⁵ sobre cribado y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes encuentra que la metformina se asocia a una reducción pequeña pero significativa del peso con un IMC z-score de -0,10 (IC 95: -0,17 a -0,03; 6 estudios, I²: 13,1%) y menor IMC -0,86 (IC 95: -1,44 a -0,29; 6 estudios, I²: 0%).

La importancia clínica de este escaso descenso del IMC atribuido a la metformina es difícil de establecer: es un debate en la literatura científica, donde por lo general a una reducción del IMC z-score de 0,125 a 0,50 le atribuyen un cambio en el riesgo cardiometabólico⁶.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la utilización de la metformina, además de su modesto efecto sobre el IMC y la incertidumbre respecto a su efecto a largo plazo, presenta EAG frecuentes que pueden reducir el cumplimiento. Además, su utilización en la obesidad en niños sería un tratamiento fuera de ficha técnica, ya que en España solo está autorizado para la diabetes tipo 2 en mayores de 10 años. Se podría valorar su uso individualmente en casos concretos de obesidad, sobre todo si presentan repercusión metabólica.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Páez E, Ruiz-Canela Cáceres J. La prevalencia del exceso de peso debe disminuir en los países mediterráneos. *Evid Pediatr.* 2020;16:7.
2. Esparza Olcina MJ, Aizpurua Galdeano MPA más índice de masa corporal, más mortalidad cardiovascular. *Evid Pediatr.* 2016;12:61.
3. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estudio ALADINO 2019. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. En: Ministerio de Sanidad [en línea] [consultado el 23/05/2021]. Disponible en: www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm
4. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD012436.
5. O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317:2427-2444.
6. Kolsgaard ML, Jøner G, Brunborg C, Anderssen SA, Tønsstad S, Andersen LF. Reduction in BMI z-score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study - a hospital/public health nurse combined treatment. *BMC Pediatr.* 2011;11:47.