

## Eficacia de la metformina en pacientes con obesidad exógena

### Effectiveness of the metformine in patients with exogenous obesity

**Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne<sup>I</sup> y MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Se realizó una intervención terapéutica en 12 pacientes con obesidad exógena, atendidos en la consulta de Endocrinología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde julio de 2013 hasta igual mes de 2014, quienes fueron seleccionados aleatoriamente y luego asignados a 2 grupos de idéntica cantidad de integrantes: el de control, que realizó dieta como única terapéutica, y el de estudio, que recibió dieta y metformina como tratamiento; a fin de determinar la eficacia de este medicamento en la pérdida de peso. La información fue analizada y procesada mediante las pruebas de hipótesis de Mann Whitney y de comparación de medias, con un error de 5 %, y se obtuvo que este medicamento resultó más eficaz combinado con la dieta, que la monoterapia dietética como único tratamiento.

**Palabras clave:** obesidad exógena, metformina, dieta, consulta de endocrinología, atención secundaria de salud.

#### ABSTRACT

A therapeutic intervention was carried out in 12 patients with exogenous obesity, assisted in the Endocrinology Department from "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba, from July, 2013 to the same month of 2014, who were randomly selected and then assigned into 2 groups of identical quantity of members: a control group which had the diet as the only therapy, and that of study which received diet and metformine as treatment; in order to determine the effectiveness of this drug in the weight loss. The information was analyzed and processed through the hypothesis tests of Mann Whitney and of means comparison, with an error of 5%, and it was obtained that this drug was more effective combined with the diet that the dietary monotherapy as the only treatment.

**Key words:** exogenous obesity, metformine, diet, Endocrinology department, secondary health care.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial de gran trascendencia socio-sanitaria y económica que constituye un problema de salud pública. Esta causa o empeora un gran número de problemas relacionados con la salud: diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión y determinados tumores. Se asocia con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas, incremento del costo sanitario y disminución de la esperanza de vida.<sup>1</sup>

Se define por la existencia de un exceso de grasa corporal que pone al individuo en una situación de riesgo para la salud. El método más aceptado para definir y clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que se define como el cociente entre el peso (en kilogramos) y el cuadrado de la talla (en metros).<sup>1</sup> En ese sentido, múltiples estudios han demostrado una correlación aceptable entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal. Además, el cálculo de dicho índice es más exacto que la medida aislada del peso en la estimación de la grasa corporal total.

Es cierto que el IMC presenta limitaciones como la sobrestimación del porcentaje de grasa en individuos musculosos (deportistas) o la infravaloración en sujetos con baja masa magra (ancianos), y que la relación entre IMC y grasa corporal no es la misma en distintas poblaciones;<sup>2</sup> sin embargo, debe señalarse que los estudios epidemiológicos que han demostrado la relación entre obesidad y sus complicaciones han utilizado fundamentalmente el IMC como medida de obesidad.

Hoy día se cuenta con varias modalidades de tratamiento para pacientes con obesidad, entre los cuales figuran: los no farmacológicos (cambios en el estilo de vida: alimentación planificada hipocalórica, actividad física y modificación de la conducta), los farmacológicos, los alternativos y el quirúrgico. La elección de uno de estos ha de ser individualizada, aunque en la actualidad no existe un consenso general que establezca indicaciones precisas. El objetivo del tratamiento es la pérdida de peso, para evitar las complicaciones que ocasiona esta entidad clínica.<sup>2,3</sup>

Por todo lo anterior, en el presente estudio se aplicó el tratamiento con metformina más dieta para determinar la respuesta clínica y terapéutica en los afectados, evaluar su evolución, así como favorecer los estados nutricional, estético y de salud. Al demostrar el beneficio del mencionado medicamento para lograr más rápidamente la mejoría ponderal, se dispondrá de una alternativa terapéutica tan efectiva o más que las utilizadas con el mismo fin hasta el momento.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención terapéutica en 12 pacientes con obesidad exógena, atendidos en la consulta de Endocrinología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde julio de 2013 hasta igual mes de 2014, quienes fueron seleccionados aleatoriamente. También se tuvo en cuenta lo establecido en la Declaración de Helsinki sobre las investigaciones en seres humanos con fines terapéuticos; por tanto, los participantes recibieron una información adecuada sobre los objetivos, métodos, beneficios y riesgos, y dieron su consentimiento informado (de manera voluntaria) para ser incluidos en dicha investigación, la que podían abandonar si lo deseaban.

Para seleccionar la muestra se consideraron criterios de inclusión: diagnóstico de obesidad exógena y consentimiento del paciente para recibir el tratamiento; y de exclusión: antecedentes de hipoxia, insuficiencia cardíaca que requiriera tratamiento (aunque esté compensado), sepsis, choque cardiogénico, insuficiencia pulmonar, enfermedad hepática, acidosis metabólica y diabetes mellitus. Asimismo, se establecieron criterios de salida: paciente que deseara abandonar el tratamiento o lo hiciera, falta de sistematicidad durante la terapia y aparición de alguna reacción secundaria grave. Posteriormente, el tamaño de la muestra fue calculado mediante la fórmula para poblaciones finitas y variables cualitativas.

Luego las personas seleccionadas fueron asignadas en 2 grupos de idéntica cantidad de integrantes (6 cada uno): el de control, con tratamiento dietético exclusivamente, y el de estudio, que recibió metformina y dieta; a fin de determinar la eficacia de este medicamento en la pérdida de peso.

Como método se utilizó la observación y la determinación sistemática del peso corporal, la talla y el índice de masa corporal, fundamentalmente para el análisis clínico individual y para la medición de la evolución de los resultados terapéuticos; también, para establecer el diagnóstico clínico, se realizaron la entrevista médica y el examen físico, además de las pruebas complementarias de laboratorio: hemograma completo con eritrosedimentación, insulinemia, cortisol, glucemia, lipidograma, proteínas totales y fraccionadas, así como transaminasas, creatinina, ácido úrico, fosfatasa alcalina, bilirrubina y ecografía abdominal. La información primaria se obtuvo de la historia clínica de cada paciente y fue anotada en una planilla de recolección de datos.

Se mantuvo seguimiento médico para conocer la evolución de los pacientes durante un año, después del diagnóstico e inicio del tratamiento. Durante los primeros 6 meses el seguimiento fue quincenal y al séptimo mes se realizó mensualmente hasta los 12 meses.

En la investigación se escogieron la metformina y la dieta como tratamiento de elección, y como tratamiento convencional la dieta.

- Tratamiento de elección

- Metformina (500 mg): 250 mg en el desayuno y la otra mitad en la comida. De acuerdo con la tolerancia, aumentar cada 2 semanas, nunca más de 2 tabletas por día.
- Dieta

- Tratamiento convencional

- Dieta

De manera general, en la serie se consideró como variable principal la respuesta al tratamiento (x) en efectivo o no efectivo. Además se tuvieron en cuenta variables secundarias: edad, sexo, antecedentes patológicos familiares de obesidad, síntomas orgánicos más frecuentes, signos más frecuentes, evaluación de las reacciones adversas y tiempo de evolución clínica favorable por tratamiento.

La evaluación de la respuesta al tratamiento con metformina se consideró como efectiva cuando disminuyó en 50 % o más el peso corporal, antes de los 6 meses luego de aplicada la terapia; y como no efectiva si persistió de igual manera el peso corporal después de este tiempo.

El análisis estadístico se efectuó mediante el empleo del paquete computacional SPSS, versión 11.5, para valorar la efectividad de la metformina en la obesidad exógena, y los datos fueron procesados mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, a fin de determinar si la muestra tenía una distribución normal o no. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de Mann Whitney y de comparación de medias, con vistas a probar la siguiente hipótesis nula: la respuesta provocada por la metformina y la dieta es igual o menor que la obtenida con el tratamiento convencional con dieta, con nivel de significación de 5 %. Se rechazaron las hipótesis nulas si  $p < 0,5$  y se aceptaron si  $p > 0,5$ .

## RESULTADOS

De un total de 12 pacientes, 8 eran del sexo femenino, para 66,6 %. El rango citado también tuvo la misma incidencia en ambos grupos: 4 para el grupo control (77,3 %) y 4 para el de estudio (33,3 %).

En la serie, 7 afectados (58,3 %) refirieron antecedentes familiares de obesidad, con predominio en el grupo de estudio (5, para 41,6 %).

Como se muestra en la tabla 1, los síntomas preponderantes en los integrantes de la investigación fueron la disnea (10, para 83,3 %), el dolor en miembros inferiores (6, para 50,0 %), y el apetito aumentado (11, para 91,6 %); asimismo, el total de la muestra aumentó de peso (100,0 %).

**Tabla 1.** Frecuencia de síntomas orgánicos más relevantes

Síntomas relevantes	Grupo control		Grupo de estudio		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ganancia de peso	6	50,0	6	50,0	12	100,0
Disnea	6	50,0	4	33,3	10	83,3
Dolor en miembros inferiores	2	16,6	4	33,3	6	50,0
Apetito aumentado	6	100,0	5	41,6	11	91,6
Total	20		19		39	

$p=0,00$

Por otra parte, la *acanthosis nigricans* representó el signo más frecuente en 7 pacientes (58,3 %), seguida de la hipertensión arterial en 5 de los 12 participantes de la investigación (41,6 %).

En la serie (tabla 2), las principales reacciones adversas estuvieron dadas en el grupo de estudio: epigastalgia (8,3 %), flatulencia (16,6 %) y diarreas (25,0 %). Cabe señalar que solo un paciente de este grupo y 6 de los controles no refirieron reacciones adversas.

**Tabla 2.** Pacientes según reacciones adversas

Reacciones adversas	Tratamiento convencional (dieta)		Tratamiento con metformina más dieta	
	No.	%	No.	%
Epigastralgia			1	8,3
Flatulencia			2	16,6
Diarreas			3	25
Sin reacciones	6	100,0	1	8,3

p=0,652

En la tabla 3 se observa que 5 de los 6 pacientes que recibieron metformina evolucionaron favorablemente antes de los 6 meses, aunque presentaron reacciones adversas al inicio del tratamiento; hallazgo que contrastó con lo alcanzado en el grupo control, en el cual solo 2 integrantes tuvieron una evolución favorable. Hay que señalar que 4 de los pacientes tratados convencionalmente con dieta evolucionaron satisfactoriamente después de 6 meses.

**Tabla 3.** Tiempo de evolución clínica favorable por tratamiento

Tiempo de evolución	Tratamiento convencional (dieta)		Tratamiento con metformina más dieta	
	No.	%	No.	%
Menos de 6 meses	2	33,3	5	83,3
Más de 6 meses	4	66,6	1	16,6
Total	6	100,0	6	100,0

p=0,784

De forma general, se logró un porcentaje mucho mayor de pacientes que perdieron peso mediante el esquema terapéutico de metformina más dieta (5, para 83,3 %), que con el convencional, solo con dieta (2, para 33,3 %).

## DISCUSIÓN

En la casuística, predominó el grupo de 30-45 años, lo cual se corresponde con los estudios revisados, donde se plantea que la obesidad exógena constituye, por su frecuencia, una entidad clínica muy importante que se encuentra difundida en todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Con respecto a lo expuesto anteriormente, la obesidad actualmente constituye una de las enfermedades que afectan a millones de personas en todo el mundo y es causa de complicaciones y discapacidades en la población.<sup>4-6</sup>

Las féminas predominaron en la serie, lo cual se corresponde con lo obtenido en otros estudios,<sup>7-9</sup> donde la incidencia en relación con el sexo varía con la edad, de tal modo que después de los 40 años dicha relación es solo de 3:1 a favor de la mujer; sin embargo, antes de los 6 años de edad es tan frecuente en niñas como en niños.

Relativo a los antecedentes de obesidad, el grupo de estudio tuvo la prevalencia en la investigación. El hecho de que haya familias en las que se han dado varios casos de obesidad, lleva a deducir que puede existir un factor genético o hereditario, aunque no siempre su aparición es estrictamente familiar. En cualquier caso, sí se ha observado la enfermedad en madres, padres e hijos.

La alteración en el balance energético que lleva a la obesidad es multifactorial y aparece como resultado de la interacción entre la carga genética del individuo y diversos factores ambientales.<sup>10</sup> Los factores genéticos podrían explicar hasta 40 % de la variabilidad en el IMC en humanos. Así, la correlación del IMC entre gemelos es muy elevada (0,6-0,9),<sup>10</sup> y en los individuos adoptados el IMC se correlaciona más con el de los padres biológicos que con el de los adoptivos. Asimismo, diferentes observaciones indican que algunos factores determinantes del peso corporal como el metabolismo basal, la respuesta térmica a la ingesta y la actividad física espontánea son, en parte, hereditarios.

Existen formas monogénicas de obesidad humana ligadas al gen de la leptina, al receptor de leptina y al receptor tipo 4 de la melanocortina, entre otros. Estas formas monogénicas de la enfermedad, aun siendo poco frecuentes, han ayudado a comprender mejor los mecanismos moleculares que regulan el balance energético. La obesidad es un rasgo característico de unos 24 síndromes de origen genético bien definidos, de los cuales los más conocidos son los síndromes de Prader-Willi y de Bardet-Moon-Biedl. En estos casos, la base fisiopatológica de la obesidad no está bien aclarada.

El componente genético de las formas generales de obesidad es complejo, y se han descrito más de 200 marcadores, genes y regiones cromosómicas asociadas con estas formas de obesidad. Se han sugerido que mutaciones en el gen del receptor tipo 4 de la melanocortina podrían estar presentes hasta en 5 % de los obesos; sin embargo, la relevancia clínica de los múltiples marcadores asociados con las formas generales de obesidad todavía no se ha podido establecer.<sup>11</sup>

Sea cual sea la base genética de la obesidad, parece claro que el gran aumento en la prevalencia de la enfermedad acaecida en los últimos 20 años no se debe a cambios en el sustrato genético de la población, sino más bien a factores ambientales relacionados con el estilo de vida, que han ocasionado un aumento del consumo calórico y un descenso en la actividad física.<sup>11,12</sup> La ingesta calórica ha ascendido en los últimos años probablemente tanto en relación con el tipo de comida que se consume como con su tamaño. Por su parte, la actividad física ha disminuido en correspondencia con los avances tecnológicos que han modificado la actividad laboral, social y el tiempo de ocio; no obstante, existen otros factores ambientales que resultan menos evidentes y que pueden desempeñar una función en la aparición de obesidad.<sup>13-15</sup>

En el presente estudio se observó que las reacciones secundarias estaban representadas en el grupo de estudio. Las biguanidas causan reacciones adversas en un número importante de los pacientes que las ingieren. Puede producir trastornos gastrointestinales hasta en 20-30 % de los afectados, algunas veces transitorios (flatulencia y diarrea). La metformina también se asocia con riesgo de lactoacidosis (3 casos por 100 000 pacientes por año).<sup>16</sup> No se debe recomendar con creatinina mayor de 1,5 y de 1,4 mg/dL en hombres y mujeres, respectivamente.

Está contraindicado en cualquier condición que curse con hipoxia, insuficiencia cardíaca que requiera tratamiento (aunque esté compensado), sepsis, choque cardiogénico, insuficiencia pulmonar, enfermedad hepática o acidosis metabólica. Se recomienda suspender en pacientes hospitalizados desde que la enfermedad aguda compromete la función cardiorrenal o cuando se van a dar medios de contraste.<sup>17,18</sup>

La metformina no se asocia con aumento de peso y generalmente no se registran hipoglicemias, mejoran el perfil lipídico (sobre todo disminución en colesterol y aumento de HDL), a la vez que se han informado otros beneficios cardiovasculares como disminución del PAI-1 y función endotelial.<sup>19,20</sup>

Se observó claramente que el tratamiento con metformina resultó ser más efectivo que el convencional, en la pérdida de peso de los pacientes con obesidad exógena, con lo cual se confirmó, entonces, la superioridad de dicha terapia.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology Obesity Task Force. Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract.* 1998; 4: 297-330.
2. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289: 187-93.
3. Van Hubbard S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1067-8.
4. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr.* 2008; 72: 1074-81.
5. Fernández-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa. *Med Clin (Barc).* 2001; 117: 681-4.
6. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 2009; 73: 460-8.
7. Mokdad AH, Ford ES, Browman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, *et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289: 76-9.
8. Rodríguez Artalejo F, López García E, Gutiérrez Fisac JL, Banegas Banegas JR, Lafuente Urdinguio PJ, Domínguez Rojas V. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med.* 2002; 34: 72-81.
9. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature.* 2002; 418: 595-7.

10. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med.* 2003;54:453-71.
11. Pi Sunyer X. A clinical view of the obesity problem. *Science.* 2003;299:859-60.
12. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2009;404:644-51.
13. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res.* 2002;10:196-243.
14. Domínguez Reyes CA. Adiponectina: el tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev Endocrinol Nutr.* 2007;15(3):149-55.
15. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, *et al.* Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 4442-6.
16. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007;25:16-22.
17. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2008;160:898-904.
18. Mather KJ, Verna S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;37:1344-1350.
19. Misbin RI, Green I, Stadel BV. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 2008;338:265.
20. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 2006; 334: 574-9.

Recibido: 6 de octubre de 2014.

Aprobado: 20 de octubre de 2014.

*Olga Lidia Pereira Despaigne.* Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [olpereira@medired.scu.sld.cu](mailto:olpereira@medired.scu.sld.cu)