

Noticias y Perspectivas

La metformina en el embarazo puede aumentar el riesgo de obesidad en la infancia

Liam Davenport

CONFLICTOS DE INTERÉS - 6 de marzo de 2018

Los hijos de mujeres que se encuentran bajo tratamiento con metformina durante el embarazo, pueden tener más riesgo de presentar sobrepeso u obesidad, según nuevos datos de dos estudios noruegos.^[1]

A mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), diabetes gestacional, diabetes de tipo 2, e incluso obesidad, cada vez se les prescribe con más frecuencia metformina durante el embarazo, y estudios indican que el fármaco reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con el síndrome de ovario poliquístico.

Aunque se sabe que la metformina cruza la placenta, aún no está claro el efecto de tal exposición intrauterina a largo plazo sobre la descendencia, y las investigaciones previas han producido resultados contradictorios.

Ahora un estudio de seguimiento de dos ensayos aleatorizados controlados indica que, contrario a las expectativas, los niños expuestos a la metformina *in utero* pueden tener un peso promedio más alto a los 4 años de edad, en comparación a los niños no expuestos. Los hallazgos fueron publicados el 27 de febrero en la versión electrónica de *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

Además, los datos de 182 niños revelan que aquellos cuyas madres tomaban metformina durante el embarazo, tenían un aumento del doble en las probabilidades de padecer sobrepeso u obesidad, que los que tomaban placebo, y al parecer, el efecto ocurría a partir de los 6 meses de edad.

"Los resultados fueron sorprendentes, pues escasa investigación previa en este campo había sugerido que la metformina tendría un efecto protector sobre la salud metabólica de los niños", expresó Liv Guro Engen Hanem, autora principal, candidata a doctorado, de la *Norwegian University of Science and Technology*, en Trondheim, Noruega, en un comunicado de prensa de la *Endocrine Society*.

"En pocos estudios se ha analizado la salud a largo plazo de niños nacidos de mujeres con síndrome de ovario poliquístico que tomaron metformina. Nuestros hallazgos indican que se necesita más investigación para determinar sus efectos sobre los niños que estuvieron expuestos *in utero*", añadió la autora.

Los datos se contraponen a la hipótesis

Bajo la hipótesis de que la descendencia expuesta a la metformina durante el embarazo tendría menos probabilidades de presentar sobrepeso u obesidad, que la que recibiera el control, los investigadores llevaron a cabo un seguimiento de dos estudios aleatorizados, controlados, y a doble ciego.

En un estudio, 40 mujeres de 18 a 40 años con síndrome de ovario poliquístico fueron aleatorizadas para recibir metformina (1.700 mg/día) o placebo. El segundo estudio incluyó a 257 mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y 274 embarazos aleatorizados para recibir metformina, 2000 mg/día, o placebo.

A todas las mujeres se les asesoró sobre dieta y estilo de vida al incluirlas, y se les aconsejó tomar 0,8 mg de folato/día, así como una tableta de multivitamínico durante el embarazo, para contrarrestar el posible efecto de la metformina sobre los niveles de folato y vitamina B. En el presente análisis, 292 niños de los dos estudios fueron invitados a participar en el seguimiento, aceptando 182 niños, y 170 madres.

Los criterios principales de valoración fueron estatura, peso corporal, índice de masa corporal (IMC), y sobrepeso u obesidad a los 4 años de edad, para los cuales se contó con datos completos sobre 161 niños, y perímetro cefálico a 1 año, con datos completos sobre 154 niños. No hubo diferencias significativas en las características iniciales entre los grupos con metformina y placebo, incluidas las características maternas en la inclusión, método de anticoncepción, complicaciones del embarazo, aumento de peso materno durante la gestación, peso de la placenta y duración de la lactancia natural.

No hubo diferencias significativas en el peso al nacer entre lactantes expuestos frente a los no expuestos a metformina, pero a los 6 meses y los 4 años de edad resultó evidente que los expuestos a metformina tenían un peso mayor de manera estadísticamente significativa ($p = 0,15$).

A los 4 años de edad, el grupo con metformina tuvo una puntuación z para el peso corporal (diferencia en medias: 0,38; $p = 0,017$), y una puntuación z para índice de masa corporal (diferencia en medias: 0,45; $p = 0,010$) mayor de manera estadísticamente significativa, que el grupo con placebo. Esto último fue evidente a partir de los 6 meses de edad.

En consecuencia, hubo más niños de 4 años de edad con sobrepeso u obesidad en el grupo con metformina (26; 32%), que en el de placebo (14; 18%) (*odds ratio*: 2,17; $p = 0,038$).

La metformina no tuvo efecto significativo sobre la puntuación z para la estatura, frente al placebo, a los 4 años de edad (diferencia en medias: 0,07; $p = 0,651$).

El número necesario para dañar con metformina fue 7,4

Los investigadores calcularon que el número necesario para dañar con metformina y tener un caso adicional de sobrepeso u obesidad a los 4 años de edad, fue 7,4.

La metformina no tuvo efecto sobre el perímetro cefálico a 1 año de edad, y los resultados no se modificaron al considerar el género, o el índice de masa corporal de la madre, previo al embarazo.

Aunque los autores señalan que hasta hoy, el actual análisis es el estudio de seguimiento más extenso sobre la exposición a la metformina *in utero*, reconocen que los hallazgos pueden no ser aplicables a las madres sin síndrome de ovario poliquístico, y una limitación potencial radica en la baja tasa de participación.

No obstante, plantean la hipótesis de que la metformina puede incrementar el peso de la descendencia a través de dos mecanismos principales: Alteraciones metabólicas maternas que afectan al entorno intrauterino, y efecto directo de la metformina sobre la descendencia, potencialmente mediante la inhibición de la cadena respiratoria de la mitocondria.

Los investigadores reconocen que las implicaciones clínicas de sus hallazgos "se desconocen, y que la composición corporal y la salud metabólica de estos niños debería ser objeto de investigación adicional".

"Hasta que contemos con más datos robustos sobre los posibles efectos beneficiosos del uso de metformina durante el embarazo, solo se debería utilizar en estudios aleatorizados controlados con seguimiento de los niños a largo plazo", concluyen.

La investigación fue financiada por el Consejo de Investigación de Noruega y Novo Nordisk. Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.