



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE
DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE
UNA COHORTE RETROSPECTIVA"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. LUIS ANGEL ZERON HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JULIO CÉSAR OCÁDIZ MÁRQUEZ

No. De registro Institucional:

R-2022-3502-125

CIUDAD DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y familiares por hacer posible y ser partícipes en mi formación.

A mis maestros por la paciencia y confianza que siempre depositaron en mí.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| Resumen..... | 3 |
| Marco teórico..... | 5 |
| Planteamiento del problema..... | 20 |
| Justificación..... | 21 |
| Objetivos de la investigación..... | 22 |
| Hipótesis..... | 22 |
| Material y métodos..... | 23 |
| Cálculo del tamaño de muestra..... | 26 |
| Definición y operacionalización de variables | 27 |
| Descripción general del estudio..... | 31 |
| Análisis estadístico..... | 32 |
| Aspectos éticos..... | 33 |
| Desglose presupuestal..... | 37 |
| Recursos, financiamiento y factibilidad..... | 38 |
| Resultados..... | 39 |
| Discusión..... | 50 |
| Conclusiones..... | 52 |
| Bibliografía..... | 53 |
| Anexos..... | 58 |

“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA”

Dr. Ocádiz Márquez J. C. Dr. Zeron Hernández L.A.

2. RESUMEN

Antecedentes:

El Cáncer de Próstata (CaP) representa una neoplasia con alta incidencia nivel mundial, en 2020 México reporto 26742 casos nuevos. La evidencia científica ha mostrado que la Metformina tiene efectos antineoplásicos mediante diferentes vías de señalización, lo que sugiere que su uso tiene impacto en los resultados oncológicos en pacientes con CaP.

Objetivo:

Determinar la existencia de asociación entre el uso de Metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB) en pacientes con Cáncer de Próstata localizado que fueron operados de prostatectomía radical (PR).

Material y métodos:

Se realizará un estudio observacional, comparativo, analítico, retrospectivo y transversal en el Hospital General CMN “La Raza”, del 01 de enero del 2016 al 28 de febrero del 2022, mediante revisión sistematizada de expedientes de pacientes operados de PR diagnosticados con CaP corroborado mediante histopatología. Se establecerá el uso o no de Metformina, se evaluarán características demográficas, oncológicas y resultados bioquímicos. Se analizará SLRB (definida como la elevación de APE por arriba de 0.2ng/dl luego de tener niveles de APE indetectables tras la PR) mediante medición del APE posterior a PR y se determinará si existe o no asociación con el uso de Metformina.

Recursos e infraestructura:

Un Médico No Familiar, especialista en Urología adscrito al Servicio de Urología. Un Médico Residente de último año de Urología. Instalaciones del Hospital General CMN “La Raza”, papelería, laptop.

Experiencia del grupo:

El investigador tiene 22 años de experiencia en el área de Urología.

Tiempo a desarrollarse: Marzo del 2022 a diciembre del 2022.

3. MARCO TEÓRICO

Epidemiología del Cáncer de Próstata.

De acuerdo con datos proporcionados por el **Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)** a nivel mundial en 2020, se reportaron 1 414 259 nuevos casos de Cáncer de Próstata, representando el 7.3% de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial, así como 375 304 muertes relacionadas con dicha patología (1). En México, el CaP representa el tumor sólido más común en pacientes hombres y el segundo más común en la población general sólo después del cáncer de mama, reportándose así en 2020 un total de 26 742 nuevos casos y 7 457 muertes relacionadas al cáncer, además se ha reportado que hasta el 40% de los pacientes diagnosticados con Cáncer de Próstata presentarán recurrencia o progresión durante el seguimiento (2).

Factores de riesgo.

Con toda la información actual, se ha sugerido que el CaP, su origen y evolución se ven influidos tanto por la genética como por el medio ambiente (3). Dentro de los factores de riesgo potencialmente asociados a la aparición del Cáncer de Próstata se encuentran:

- **La Influencia o antecedentes familiares:** Donde el riesgo relativo se incrementa de acuerdo con el número de familiares afectados, el parentesco y la edad al momento del diagnóstico (4):

| Historia familiar | Riesgo relativo | IC 95% |
|--|-----------------|-------------|
| Ninguno | 1 | |
| Padre afectado | 2.17 | 1.90 – 2.49 |
| Hermano afectado | 3.37 | 2.97 – 3.83 |
| Familiar de primer grado diagnosticado < 65 años | 3.34 | 2.64 – 4.23 |
| +> 2 familiares de primer grado afectados | 5.08 | 3.31 – 7.79 |

- **Los Andr6genos:** La exposici6n de la pr6stata a los andr6genos representa un papel importante en la aparici6n del CaP (3). El Estudio *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)* evidenci6 que la inhibici6n de la producci6n de dihidrotestosterona mediante el bloqueo de la 5 alfa reductasa, reduce la incidencia de c6ncer de pr6stata en un 25 al 30% (5). Debemos recordar que los andr6genos intervienen y juegan un papel importante en el mantenimiento de c6nceres de pr6stata establecidos, ya que la mayor1a de los casos con CaP responden inicialmente a la terapia de deprivaci6n androg6nica.
- **S1ndrome metab6lico:** Dicho s1ndrome se ha asociado con un incremento del 12% de riesgo de presentar CaP. La hipertensi6n arterial sist6mica y la circunferencia de la cintura mayor de 102 cm se han asociado a un riesgo mayor de CaP (15 y 56% respectivamente) (6).
- **Colesterol y Estatinas:** Los resultados sobre la influencia de los l1pidos s6ricos y el uso de estatinas es controvertido, m1ltiples estudios muestran resultados contradictorios, sin embargo, un metaan6lisis no encontr6 evidencia de la asociaci6n entre los niveles de colesterol o triglic6ridos y el C6ncer de Pr6stata (6).
- **Infecciones:** Algunas infecciones como la gonorrea han sido asociadas a una mayor incidencia de CaP (OR 1.31, IC 95%, 1.14-1.52) (7).
- **Diabetes y uso de Metformina:** La asociaci6n entre el consumo de Metformina y el CaP es a1n controversial. Existen estudios que han mostrado que los pacientes que consumen Metformina tienen un riesgo menor de diagn6stico de CaP comparado con aquellos que nunca la consumieron (OR ajustado: 0.84; IC 95%, 0.74 – 0.96) (8).
- **Grasas:** Una revisi6n sistem6tica mostr6 que el consumo de alimentos fritos se puede asociar a un aumento de casos hasta en un 35% en el riesgo de padecer C6ncer de Pr6stata (IC 95% 17 – 57%), aunque los resultados pueden ser controversiales (9).

- **Tomates (licopenos):** Con la información actual, no es posible determinar si el consumo de licopenos previene de alguna manera la aparición de CaP (10).
- **Frecuencia eyaculatoria:** Un estudio prospectivo comparó los riesgos de la incidencia de CaP en hombres que eyaculaban más de 21 veces al mes contra aquéllos que eyaculaban entre 4 y 7 veces en el mismo tiempo y encontró que la frecuencia eyaculatoria elevada se asociaba aproximadamente a un 20% con un menor riesgo de ser diagnosticado con Cáncer prostático (0.81, IC 95%, 0.72 – 0.92; $p < 0.0001$) (11).

Estadificación del Cáncer de Próstata.

En la actualidad el sistema **Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM)** del **American Joint Committee on Cancer (AJCC)**, 8va edición, 2017, es el empleado para la estadificación del Cáncer de Próstata (tabla 1).

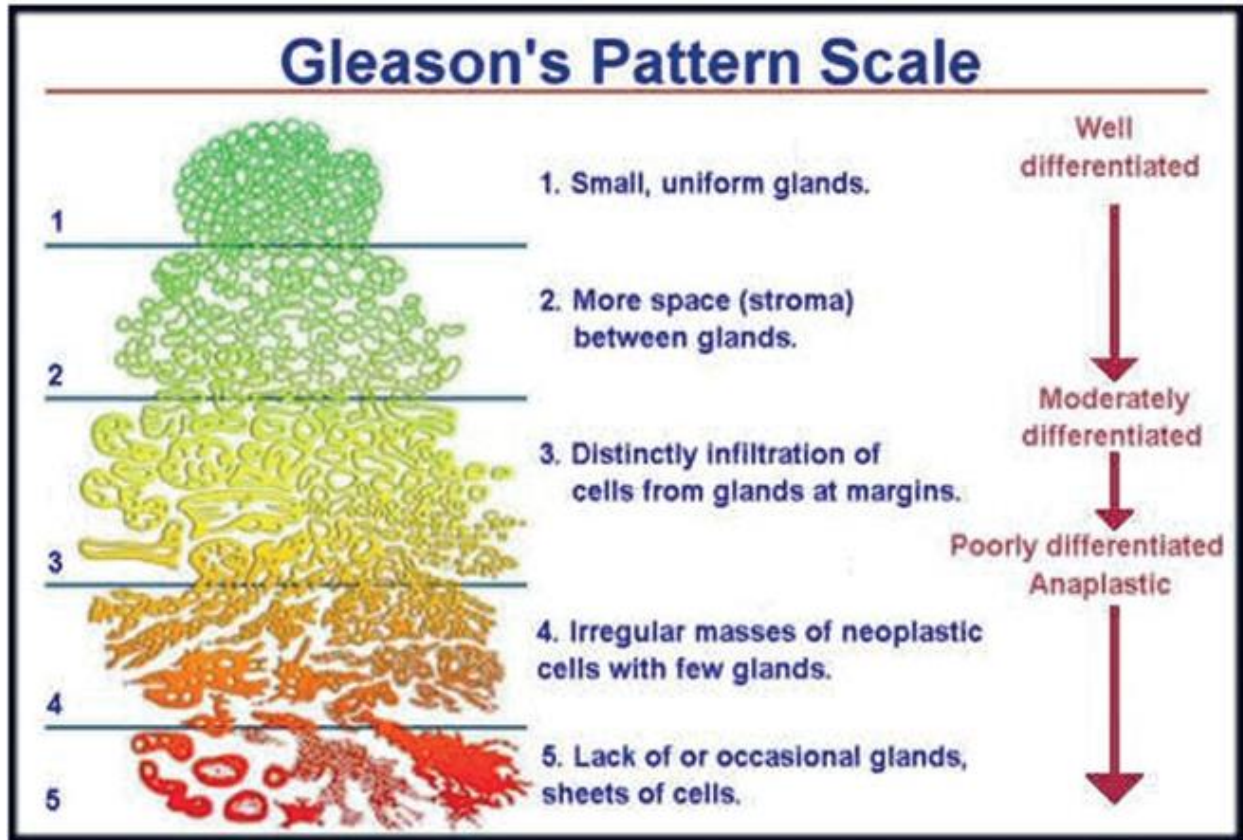
Tabla 1. Clasificación clínica TNM para Cáncer de Próstata

| T – Tumor primario (T Clínico (Ct)) | |
|--|---|
| Tx | El tumor primario no puede ser evaluado |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario |
| T1 | Tumor clínicamente no palpable |
| | T1a Hallazgo histológico incidental del tumor en el 5% o menos del tejido resecado |
| | T1b Hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado |
| | T1c Tumor identificado por biopsia con aguja en uno o ambos lados, pero no palpable |
| T2 | Tumor palpable y confinado dentro de la próstata |
| | T2a El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos |
| | T2b El tumor involucra más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos |
| | T2c El tumor involucra ambos lóbulos |
| T3 | Tumor extraprostático que no está fijo o que no invade estructuras adyacentes |
| | T3a Extensión extraprostática (uni o bilateral) |

| | |
|---|---|
| T3b Tumor que involucra la(s) vesícula(s) seminal(es) | |
| T4 | El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores, y/o la pared pélvica. |
| N – Ganglios linfáticos regionales | |
| NX | Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados |
| N0 | Sin metástasis en los ganglios linfático-regionales |
| N1 | Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es) |
| M – Metástasis a distancia | |
| M0 | Sin metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |
| | M1a Ganglios linfáticos no regionales |
| | M1b Hueso |
| | M1c Otros sitios con o sin afección ósea |

Gleason score.

El Cáncer de Próstata histológicamente hablando, se clasifica de acuerdo con los patrones de ***Gleason***, los cuales originalmente eran 5 (del grado 1 al 5, entre más alto el valor, representa una neoplasia más indiferenciada) y se presentaban mediante una puntuación del 2 al 10; sin embargo, en 2014 se eliminaron los patrones 1 y 2 por parte de la ***Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)***. Al diagnosticar Cáncer de Próstata, éste debe reportarse histológicamente a través de los patrones de ***Gleason***, los cuales constituyen la suma de los dos patrones más predominantes (p. ej.: un caso con CaP en el cual histológicamente el patrón más predominante es el 3 y el segundo más predominante es el 4, deberá reportarse como ***Gleason 7 (3+4)***).



Source: John Murtagh, Jill Rosenblatt, Justin Coleman, Clare Murtagh: *John Murtagh's General Practice, 7e*
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Grados ISUP.

La forma más reciente para determinar el grado histológico es la clasificación por grupos de la **ISUP**, la cual es análoga a los grados de **Gleason** y limita el número de grado del 1 al 5 (12):

| Gleason score | Grado ISUP |
|--------------------|------------|
| 6 (3+3) | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4, 3+5 o 5+3) | 4 |
| 9 – 10 | 5 |

Grupos de riesgo NCCN.

La **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** en su guía de práctica clínica ha dividido al Cáncer de Próstata en 5 grupos de riesgo de recurrencia bioquímica de acuerdo con su **TNM**, **APE**, y **Grupo Histológico** (13):

| Risk Group | Clinical/Pathologic Features See Staging (ST-1) | | |
|---------------------------|--|--------------------------|---|
| Very low ^e | Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core • PSA density <0.15 ng/mL/g | | |
| Low ^e | Has all of the following but does not qualify for very low risk: <ul style="list-style-type: none"> • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL | | |
| Intermediate ^e | Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): <ul style="list-style-type: none"> ▶ cT2b–cT2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL | Favorable intermediate | Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg, <6 of 12 cores)^f |
| | | Unfavorable intermediate | Has one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive (eg, ≥ 6 of 12 cores)^f |
| High | Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature: <ul style="list-style-type: none"> • cT3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL | | |
| Very high | Has at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5 | | |

Metformina y el Cáncer de Próstata.

La relación entre el empleo de Metformina y el riesgo de padecer Cáncer de Próstata aún es inconclusa, se han realizado revisiones sistemáticas en donde se ha encontrado heterogeneidad significativa entre los estudios y resultados contradictorios (8,14, 26).

Es necesario analizar los científicos o moleculares por los cuales presuntamente se ha asociado al empleo de Metformina y la historia natural del CaP, iniciando con las características del fármaco en cuestión:

La Metformina es un fármaco antidiabético / hipoglucemiante derivado de la biguanida (15), su mecanismo de acción no es del todo bien conocido, se han propuesto 3 mecanismos principales a través de los cuales se realiza su acción:

1: Reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis.

2: En el músculo, incrementa la sensibilidad a la insulina y mejora la captación de glucosa periférica y su utilización.

3: Retrasa la absorción intestinal de glucosa.

No estimula la secreción de insulina por lo que no provoca hipoglucemia. (16).

Tiene una vida media plasmática de 1.3 a 3 horas, su unión a proteínas plasmáticas es prácticamente nula, no se metaboliza y su excreción es realizada en un 90% por la orina (15).

La Metformina está indicada para el tratamiento de la Diabetes mellitus no dependiente de insulina (Diabetes Mellitus tipo 2), sobre todo en pacientes obesos o con tendencia al sobrepeso.

La dosis inicial recomendada por la mayoría de los autores es de 850 mg dos veces al día junto con los alimentos, esta dosis puede incrementarse de manera gradual dependiendo de los efectos sobre la glucosa plasmática hasta alcanzar la dosis máxima de 3 tabletas al día.

Las reacciones secundarias y adversas más frecuentes y características son: náusea, vómito, anorexia, lo que trae consigo la baja de peso, alteraciones del gusto, disminución de la absorción de vitamina B12 y acidosis láctica (en casos de sobredosificación o ingesta accidental) (15).

Históricamente la Metformina ha sido el fármaco antidiabético más recetado en todo el mundo gracias a su eficacia clínica y tolerabilidad (16). Estudios realizados en la última década han indicado que la Metformina podría reducir el riesgo de padecer distintos tipos de cáncer o tener efectos antineoplásicos en órganos como: colón (17,18), hígado (19), pulmón (20), páncreas (21) o mama (22). Esto ha sido motivo para investigar sobre cómo la Metformina influye en el desarrollo y evolución del Cáncer de Próstata.

Además de los mecanismos de acción ya conocidos y previamente mencionados de la Metformina como hipoglucemiante, se han descrito múltiples vías de señalización a través de las cuales se cree que la Metformina actúa y realiza sus efectos antitumorales en los distintos órganos (23), en general se considera que estos efectos se dividen en directos e indirectos:

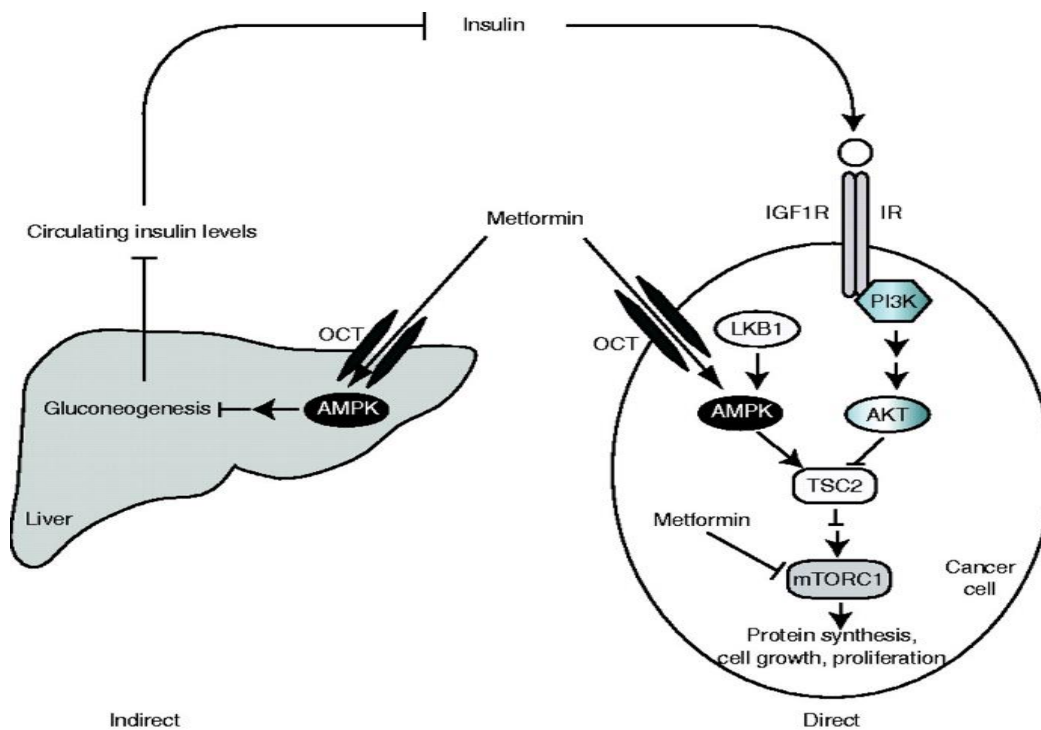
- **Efectos Directos (independientes de insulina):**

- La Metformina actúa como activador del Protein Kinasa activada por AMP (AMPK) desempeñando así un papel en el metabolismo del cáncer, ya que se ha notado que la activación del AMPK inhibe la señalización de mTOR y esto da como resultado final la síntesis de ácidos grasos, y la inhibición de la síntesis de proteínas y de la proliferación celular por la supresión de la expresión de genes implicados en la mitosis (23, 26). Los supresores tumorales LKB1 y TSC2 son relevantes para mediar los efectos de la Metformina sobre el AMPK y mTOR respectivamente, sin embargo, se ha demostrado que la Metformina puede inhibir mTOR independientemente de LKB1, TSC2 Y AMPK.
- En el Cáncer de Próstata la proteína sintasa de ácidos grasos se encuentra sobre expresada ya que es necesaria para la biosíntesis de ácidos grasos de *ново* y del fenotipo maligno. La activación de AMPK puede reducir la expresión de sintasa de ácidos grasos y la Acetil CoA carboxilasa, lo que disminuye el metabolismo y el crecimiento de las células del Cáncer de Próstata (24).
- La Metformina no induce apoptosis, pero si puede bloquear el ciclo celular en G (0) / G (1) lo que se acompaña de una disminución de la

actividad de la Ciclina D la cual puede servir como regulador en la transcripción dependiente de andrógenos y la progresión del ciclo celular en las células prostáticas, lo que ocasiona, a su vez, la inhibición de las líneas celulares del Cáncer de Próstata (25)

- **Efectos Indirectos (dependientes de insulina):**

- Se ha observado que la hiperinsulinemia está asociada a un incremento en el riesgo de algunos tipos de cáncer como el de colon o mama y que estados hiperinsulinémicos son de pobre pronóstico. Los efectos indirectos insulino-dependientes de la Metformina están mediados por la capacidad de esta para activar AMPK y con ello, inhibir la gluconeogénesis hepática además de estimular la absorción de glucosa en el músculo (26, 27, 28). Esta reducción en los niveles de insulina circulante alivia la activación de la señalización de PI3K / AKT / mTOR en las células cancerosas. Vale la pena mencionar que el transportador de membrana OCT1 es necesario para la absorción de Metformina dentro de la célula, por lo que puede desempeñar un papel clave en su eficacia (28).



Efectos biológicos de la Metformina sobre el receptor de andrógenos.

El Receptor androgénico tiene un rol importante en el Cáncer de Próstata regulando múltiples eventos como la proliferación, diferenciación, invasión y apoptosis. Históricamente el Bloqueo androgénico total ha representado el tratamiento principal para el CaP avanzado, sin embargo, como ya es sabido, después de cierto tiempo la mayoría de los pacientes desarrollan un estado denominado resistencia a la castración. La señalización persistente del receptor androgénico es un factor importante en la progresión de la enfermedad a la resistencia a la castración, por lo que se ha propuesto la regulación a la baja del receptor androgénico como una medida factible para retrasar la aparición de la resistencia a la castración (29). se ha visto que la Metformina reduce el nivel de la proteína del receptor androgénico en las líneas celulares con receptores androgénicos y suprime la vía de señalización del receptor androgénico a través de la regulación del ARNm (30), esto da soporte al rol de la Metformina como posible terapia adyuvante al bloqueo androgénico total.

Con la información presentada y la comprensión de los posibles efectos antitumorales de la Metformina, se plantea actualmente la posibilidad de un efecto dual de este fármaco como agente antitumoral:

- 1.- Como agente para actuar directamente sobre el tumor como antineoplásico
- 2.- Con efecto indirecto sobre el huésped al reducir los niveles de insulina.

Fue en 2005 cuando **Evans** et, al, (31) fueron los primeros en reportar sobre una posible asociación entre el uso de la Metformina en pacientes diabéticos con una menor incidencia de cáncer, ellos encontraron que los diabéticos que recibieron Metformina (a diferencia de otros fármacos antidiabéticos) presentaron una reducción en la incidencia general de Cáncer ((OR) 0.86, con IC 96% (0.73 - 1.02)), a partir de aquí, con evidencia de que biológicamente estos efectos eran plausibles debido a los mecanismos de acción de la Metformina, múltiples estudios se iniciaron para examinar la asociación de la Metformina con el Cáncer, su incidencia y mortalidad.

La mayoría de los estudios que se han realizado, han informado de manera consistente una reducción de la incidencia /mortalidad por Cáncer en general en paciente diabéticos que recibieron Metformina en dosis clínicas estándar (1500 - 2250 mg/día).

Efectos de la Metformina en la incidencia de Cáncer de Próstata.

La relación entre el empleo de Metformina y el riesgo de padecer Cáncer de Próstata es controvertida, por lo que se han realizado diversas revisiones sistemáticas y metanálisis en busca de determinar dicha asociación; **Zahohan Feng** et. al, en un metanálisis con 18 estudios de casos y controles con un total de 52 328 pacientes no encontró que el uso de Metformina tuviera asociación significativa con el riesgo de Cáncer de Próstata (RR 0.97, 95% IC 0.80 - 1.16, P= 0.71) (32).

Haring et al, en su estudio de 78 615 pacientes de la Base de Datos Nacional Finlandesa de recetas, encontró que la Metformina disminuyó el riesgo de Cáncer de Próstata (HR 0.81; IC 95%: 0.69 - 0.95) de manera dependiente de la dosis, además de notar que las sulfonilureas aumentaron el riesgo de Cáncer de Próstata metastásico (HR: 2.4, IC 95%: 1.11 - 3.77), esto apoya la idea de que la hiperinsulinemia puede aumentar el riesgo de Cáncer de Próstata ya que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina (33).

Efectos de la Metformina sobre la supervivencia libre de recurrencia.

El rol de la Metformina sobre la supervivencia libre de recurrencia se ha estudiado en diferentes escenarios de la enfermedad.

Un estudio retrospectivo de **Danzing MR** et al, encontró que el empleo combinado de estatinas y Metformina en 767 pacientes con Cáncer de Próstata sometidos a prostatectomía radical se vio asociado a un incremento en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (HR: 0.19, IC 95%; 0.04 - 0.91) (34).

Taussky et al, estudiaron la eficacia de la Metformina en pacientes con Cáncer de Próstata localizado que recibieron como tratamiento primario radioterapia o braquiterapia con o sin bloqueo androgénico total, de un total de 2441 pacientes, 382 eran diabéticos, 281 de ellos eran tratados con Metformina, y 101 con otros tratamiento para la diabetes, se les dio un seguimiento a 48 meses, 218 pacientes

(9%) murieron y 150 (6%) tuvieron recurrencia bioquímica, durante el análisis univariado no ajustado para la supervivencia libre de recurrencia bioquímica se encontró que los usuarios con Metformina presentaban una reducción del 50% en la aparición de recurrencia bioquímica frente a los no usuarios de Metformina, en el análisis multivariado donde se comparó a usuarios diabéticos con Metformina con los no usuarios de Metformina (diabéticos y no diabéticos combinados), donde siguió existiendo diferencia significativa (cociente de riesgos instantáneos (HR) 0.5 - 0.6, $p=0.03-0.04$), respecto a la sobrevida general en el análisis multivariado, los diabéticos presentaron menor supervivencia general comparado con los no diabéticos (HR 1.5, IC 95%; 1.08 - 2.06, $p=0.01$), sin embargo los pacientes diabéticos que tomaban Metformina tuvieron mejores resultados que aquellos que no la tomaban (HR 0.5, IC 95%; 0.26 - 0.86, $p=0.01$) (35), en este análisis el empleo de Metformina parece estar asociado a una mejor aparición de recurrencia bioquímica y mayor sobrevida general, sin embargo, estos resultados no son consistentes con otros estudios, por ejemplo, **Ranashingue** et al, no encontró efectos benéficos del empleo de Metformina en pacientes con Cáncer de Próstata que recibieron RT (HR 1.1, IC 95%; 0.7 - 1.6), tampoco se identificó diferencia en la sobrevida libre de recurrencia entre los pacientes que tomaban dosis altas de Metformina (más de 1 gr/día) contra aquellos que tomaban dosis bajas (menos de 1 gr día) (36).

Estos resultados contradictorios han llevado a los investigadores a realizar metanálisis en busca resultados más consistentes; **Stopsack** et al, realizaron un metanálisis en el que estudiaban como puntos finales la supervivencia general, la mortalidad específica por Cáncer de Próstata y la recurrencia bioquímica, analizaron 9 estudios de cohortes retrospectivas con 9 186 pacientes, los resultados mostraron una mejor supervivencia general en pacientes usuarios de Metformina (HR 0.88; IC 95%, 0.85 - 0.90, $p<0.001$), no se encontró asociación significativa con la mortalidad cáncer específica (HR 0.76; IC 95%, 0.44 - 1.31, $p<0.33$), y se identificó que el uso de Metformina se asoció con un menor riesgo de recurrencia bioquímica (HR 0.79; IC 95%, 0.63 . 1.00, $p< 0.047$) (37). **Xiao** et al, en una revisión sistemática y metanálisis revisaron 13 estudios de cohortes que abarcaron 177 490 pacientes, 5 de estos estudios analizaron como punto final la

supervivencia libre de recurrencia bioquímica, el modelado de efectos aleatorios reveló que el uso de Metformina se asoció significativamente con una mejor supervivencia libre de recurrencia bioquímica (HR: 0.74, IC 95%, 0.58 - 0.95) (23).

Yao et al, en un metaanálisis para evaluar los efectos de la exposición a Metformina en pacientes con cánceres urológicos encontró que en el Cáncer de Próstata, los pacientes que usan metformina presentaron beneficios significativos para la recurrencia (HR: 0.74, IC 95%, 0.61 - 0.90, $p = 0.007$), la supervivencia cáncer específica (HR: 0.74, IC 95%, 0.61 - 0.91, $p = 0.002$) y en la sobrevida general (HR: 0.76, IC 95%, 0.65 - 0.90, $p < 0.001$), además identificando en el análisis subgrupos que los efectos beneficiosos de la Metformina pueden ser más significativos en los pacientes que recibieron radioterapia radical (38).

Un metanálisis realizado por **He** et al, en 2019, con 1 660 795 pacientes de 30 estudios de cohortes retrospectivas, estudió el efecto de la terapia con Metformina sobre la incidencia y el pronóstico en el Cáncer de Próstata, encontrando que el uso de la Metformina no reduce la incidencia de CaP (HR: 0.86, IC 95%, 0.55 - 1.34, $p = 0.51$). De los 30 estudios analizados, 8 de ellos se enfocan en la supervivencia libre de recurrencia según el tipo de tratamiento previo, en este grupo en general, el empleo de Metformina se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia (HR: 0.60, IC 95%, 0.42 - 0.87, $p = 0.006$), en el subgrupo de pacientes tratado de manera primaria con radioterapia se identificó una mejora en la supervivencia libre de recurrencia (HR: 0.41, IC 95%, 0.29 - 0.58, $p = 0.00001$), sin embargo no se identificó beneficio del uso de Metformina sobre la supervivencia libre de recurrencia en pacientes tratados de manera primaria con prostatectomía radical (HR: 0.84, IC 95%, 0.53 - 1.33) o en pacientes que recibieron tratamientos mixtos como bloqueo androgénico total y quimioterapia con Docetaxel (HR: 0.56, IC 95%, 0.25 - 1.26) (26).

Dentro de otros estudios que evalúan de manera directa el impacto de la Metformina sobre la recurrencia bioquímica del Cáncer de Próstata tras tratamientos primarios como prostatectomía radical o radioterapia se encuentran: **Huynh** et al, quienes analizaron 1 449 pacientes con Cáncer de Próstata localizado, de los cuales fueron

operados de prostatectomía radical (1 338 = 92.3%) y tratados con radioterapia (108 =7.5%) con el objetivo final de evaluar la falla bioquímica a 1, 3 y 5 años, encontrando que los pacientes que tomaban Metformina (148 pacientes) eran significativamente mayores, con índices de masa corporal más altos, puntuaciones altas de **Gleason** (>7). A una media de seguimiento de la desviación estándar de 3.6 +/- 2.6 años, los pacientes tratados con Metformina tenían menos probabilidades de experimentar recurrencia bioquímica. El análisis univariado no mostró diferencias a los 1, 3, y 5 años ($p=0.246$), sin embargo, en el análisis multivariado, al corregir la edad, la puntuación **Gleason**, el índice de masa corporal los pacientes que recibieron Metformina fueron significativamente menos propensos a experimentar falla bioquímica en general y a los 5 años después del tratamiento primario. En la regresión de **Cox** la Metformina se asoció de forma independiente con una reducción del riesgo relativo del 40% en el fallo bioquímico (39).

Un estudio publicado en **European Urology Open Science** en 2021, analizó una cohorte de 14 424 pacientes con Cáncer de Próstata tratados mediante prostatectomía radical en Finlandia entre 1995 y 2013, dicho estudio comparó a usuarios y no usuarios de Metformina (y otros fármacos antidiabéticos), se encontró que los usuarios de Metformina presentaron un riesgo significativamente menor de inicio de bloqueo androgénico total (el cual se empleó cuando se presentó recurrencia bioquímica tras la prostatectomía radical) en comparación con los no usuarios (HR: 0.75, IC 95%, 0.59 - 0.56); no se observó dependencia de la dosis por uso acumulativo. Dicho beneficio sobre la disminución de riesgo de inicio de bloqueo androgénico no se vio en pacientes usuarios de otros antidiabéticos diferentes a la Metformina comparado con los no usuarios (HR: 0.86, IC 95%, 0.74 - 0.01), concluyendo así que entre los pacientes con CaP con prostatectomía radical, el uso de la Metformina se asoció con un menor riesgo de progresión del cáncer, pero no entre los usuarios de otros fármacos antidiabéticos (40).

Kaushik et al, en un estudio retrospectivo con 12 052 pacientes tratados con prostatectomía radical, de los cuales 885 (7.3%) eran diabéticos, 323 tomaban

Metformina y 562 no la tomaban, identificó en una mediana de seguimiento de 5.1 años los siguientes resultados: en el análisis univariado la Metformina no tuvo efectos significativos en los ratios de recurrencia bioquímica (HR: 1.13, IC 95%, 0.84 - 1.52, $p=0.40$), ni en la progresión sistémica (HR: 1.37, IC 95%, 0.69 - 2.72, $p=0.37$). Durante el análisis multivariado, después de ajustar las variables de interés los Hazard ratios para Metformina en los diabéticos continuaron sin significancia para la recurrencia bioquímica (HR 0.91, IC 95%, 0.67 - 1.24, $p=0.55$), ni para progresión sistémica (HR: 0.83, IC 95%, 0.39 - 1.74, $p=0.62$), no encontrándose así diferencias significativas entre usuarios y no usuarios de Metformina, concluyendo que el empleo de este hipoglucemiante no se asoció con una reducción de riesgo de recurrencia bioquímica o de progresión sistémica (41).

Aminsharifi et al, analizando los datos de 843 hombres diabéticos que fueron sometidos a prostatectomía radical, investigaron la asociación del uso preoperatorio combinado de Metformina con Estatinas VS monoterapia con Metformina sobre la recurrencia bioquímica. 259 hombres (31%) emplearon Estatinas, 94 (11%) Metformina, 307 (36%) Metformina + Estatinas y 183 (22%) ningún medicamento. Los resultados mostraron tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 5 años de 75% en el grupo de solo Metformina vs. 75% en el grupo de terapia combinada (Metformina + Estatina) vs. 60% solo Estatina vs. 68% el grupo de ningún fármaco ($p=0.003$). En el análisis multivariado el empleo de Metformina sola (HR: 0.88, IC 95%, 0.53 - 1.47) y Metformina + Estatina (HR: 0.88, IC 95%, 0.58 - 1.33) no se encontró asociación con el riesgo de recurrencia bioquímica (42).

No todos los estudios han mostrado asociaciones positivas del empleo de Metformina y la supervivencia libre de recurrencia bioquímica tras el tratamiento primario (ej. radioterapia, prostatectomía radical), esto probablemente se deba al número aún limitado de estudios, a la falta de estudios prospectivos y a las muestras pequeñas de pacientes.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer de Próstata representa el tumor sólido maligno más común en hombres, actualmente existen múltiples opciones de tratamiento para cada grupo de riesgo del mismo, sin embargo, las recurrencias de la enfermedad continúan siendo un problema a tratar, por lo que nuevas terapias adyuvantes a los tratamientos primarios (ej, prostatectomía radical, RT) continúan siendo estudiadas. La Metformina previamente ha sido asociada con efectos antitumorales en otros tipos de cáncer y existe evidencia científica suficiente y fundada para pensar que dichos efectos antitumorales se presentan también en pacientes con Cáncer de Próstata. El presente estudio plantea determinar si el empleo de Metformina en pacientes diabéticos con CaP tratados de manera primaria con prostatectomía radical tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (definiendo recurrencia bioquímica como la elevación del **APE** tras prostatectomía radical después de haber alcanzado niveles séricos indetectables ($<0.1\text{ng/dl}$) a un valor igual o mayor a 0.2 mg/dl confirmada en al menos dos mediciones séricas), ya que existe evidencia variada, con datos heterogéneos al momento de establecer si el empleo de Metformina tiene asociación con los resultados oncológicos en el Cáncer de Próstata y en este caso hablando específicamente de su asociación con la recurrencia bioquímica.

Luego de todo lo anterior se plantea la siguiente **pregunta de investigación** con la cual esperamos responder y aportar información útil y suficiente a este problema:

¿El empleo de **Metformina** tiene asociación con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en pacientes con **Cáncer de Próstata** localizado operados de prostatectomía radical?

5. JUSTIFICACIÓN

Actualmente los tratamientos disponibles para la recurrencia del Cáncer de Próstata (ej. bloqueo androgénico total, radioterapia, quimioterapia) tienen como principales limitaciones la resistencia a los medicamentos y la toxicidad, por lo que son necesarios nuevos agentes terapéuticos y/o adyuvantes que cuenten con perfiles de toxicidad más bajos; la Metformina es actualmente el fármaco antidiabético más recetado en el mundo, múltiples estudios recientes han demostrado los efectos antitumorales de la Metformina en distintos tipos de cáncer in vitro, esto ha llevado al surgimiento de interés de la evaluación de estos efectos en seres humanos y en este caso específicamente de sus efectos relacionados con el Cáncer de Próstata, por lo que es de gran relevancia demostrar si existe o no asociación benéfica con los resultados oncológicos en el Cáncer de Próstata. Sin embargo, los efectos de la Metformina sobre dicho cáncer siguen siendo poco claros, con resultados variables en distintos estudios, esto puede ser debido al número aún limitado de estudios, la falta de estudios prospectivos y a las muestras pequeñas de pacientes.

El presente trabajo de investigación y la información que se obtenga de este, buscan contribuir con nueva evidencia para tratar de esclarecer si el empleo de Metformina en pacientes con Cáncer de Próstata que fueron tratados con manejo quirúrgico radical tiene asociación favorable en la recurrencia bioquímica de dicho cáncer. En México a la fecha actual, no existe registro de algún estudio que evalúe la asociación entre el empleo de Metformina con los resultados oncológicos en Cáncer prostático, por lo que además es deseable que la información resultante de este estudio pueda alentar a más investigadores a realizar nuevos estudios prospectivos sobre este tema.

6. OBJETIVO GENERAL

Establecer la asociación entre el empleo de Metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en pacientes con Cáncer de Próstata postoperados de prostatectomía radical como tratamiento primario, en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6.1.1 Determinar el porcentaje total de pacientes que presentaron recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical.

6.1.2 Conocer el porcentaje de pacientes no diabéticos con recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical

6.1.3 Identificar el número de pacientes diabéticos consumidores de metformina que presentaron recurrencia bioquímica posterior a prostatectomía radical.

6.1.4 Estimar la sobrevida general de los pacientes con Cáncer de Próstata postoperados de prostatectomía radical.

6.1.5. Determinar el porcentaje por grupo de riesgo de pacientes con márgenes positivos posterior a prostatectomía radical.

6.1.6 Determinar si el empleo o no de metformina se asocia con el grado ISUP o con la aparición de bordes positivos.

6.1.7 Determinar las características clinicopatológicas de los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

7. HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis Nula

H0: El empleo de Metformina en pacientes con Cáncer de Próstata localizado postoperados de prostatectomía radical como tratamiento primario, no tiene asociación favorable con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

7.2 Hipótesis Alterna

H1: El empleo de Metformina en pacientes con Cáncer de Próstata localizado postoperados de prostatectomía radical como tratamiento primario, tiene asociación favorable en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, comparativo, analítico, retrospectivo y transversal en el **Hospital General del CMN “La Raza”**, en un periodo de evaluación del 01 de enero del 2016 al 28 de febrero del 2022, a través de la revisión sistematizada de los expedientes clínicos de todos aquellos pacientes operados de **Prostatectomía Radical (PR)** diagnosticados con **CaP** corroborado por histopatología mediante la realización de **Biopsia Transrectal de Próstata (BTRP)** u operados de **Resección Transuretral de Próstata (RTUP)**. Se establecerá el uso o no de **Metformina**, así como la evaluación de las características demográficas, oncológicas y los resultados bioquímicos. Se analizará, la supervivencia libre de recurrencia bioquímica mediante la medición del **Antígeno Prostático Específico (APE)** posterior a la **PR** (definiendo recurrencia bioquímica como la elevación del APE por arriba de 0.2 ng/dl luego de haber alcanzado niveles indetectables del mismo tras la prostatectomía radical).

Se construirá una base de datos, donde se vaciará la información obtenida, misma que se codificará numéricamente y se realizará validación, posteriormente, con **estadística descriptiva**, las **variables cualitativas** serán analizadas por medio de **frecuencias absolutas y relativas**, las cuales se representarán en gráficas de pastel y de barra.

Las diferencias entre los factores demográficos, clínicos y patológicos entre los usuarios de metformina y no usuarios se examinarán mediante pruebas de **T de Student** y **Chi cuadrada** para las variables continuas y categóricas respectivamente y pruebas de suma de rango para las variables continuas no distribuidas normalmente.

Se utilizará análisis de regresión logística multivariable para probar si el uso de **Metformina** se asoció con el grado que otorga la **Sociedad Internacional de**

Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés) o con los márgenes positivos reportados en el estudio histopatológico.

El tiempo hasta la recurrencia bioquímica tras la prostatectomía entre usuarios y no usuarios de **Metformina** se evaluará mediante un análisis proporcional de **Cox** multivariable, ajustado a características demográficas, clínicas y patológicas.

8.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Epidemiológica, Clínica.

8.2 TIPO DE DISEÑO

De acuerdo con el grado de control de la variable: **Observacional.**

Con relación al objetivo que se busca: **Analítico.**

En base al momento en que se obtendrán o evaluarán los datos: **Retrospectivo.**

Relacionado al número de veces que se miden las variables: **Trasversal.**

8.3 LUGAR DE ESTUDIO

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del I.M.S.S., Ubicado en Calzada Vallejo y Av. Paseo de las Jacarandas S/N, Colonia La Raza, CP 02990, Ciudad de México.

8.4 MUESTRA

Expedientes físicos y electrónicos de pacientes con Cáncer de Próstata localizado tratados con prostatectomía radical como tratamiento primario.

8.5 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes del Hospital General CMN “La Raza”, que fueron atendidos y operados de prostatectomía radical como tratamiento primario para Cáncer de Próstata localizado, en un periodo de evaluación del 01 de enero del 2016 al 28 de febrero del 2022.

8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.6.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes masculinos
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata corroborado por histopatología (biopsia transrectal de próstata ecodirigida o Resección transuretral de próstata).
- Expedientes de pacientes que fueron operados de prostatectomía radical como tratamiento primario del Cáncer de Próstata.
- Expedientes de pacientes en los que se especifique la ingesta o no de Metformina al momento de la prostatectomía radical.
- Expedientes de pacientes que hayan llevado seguimiento postquirúrgico adecuado (mediciones de APE sérico regulares) posterior a la prostatectomía radical y en los que esté bien documentada la recurrencia bioquímica.

8.6.2 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes femeninos.
- Expedientes incompletos.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico.
- Expedientes de pacientes tratados de manera primaria o simultánea con un manejo diferente a la prostatectomía radical.

8.6.3 Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que no se encuentren completos, que permita obtener los datos inherentes a este estudio de investigación.
- Expedientes de pacientes que hayan sido trasladados a otro Hospital y no haya sido posible dar el seguimiento correspondiente.

9. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con las características del presente estudio, se debe realizar un cálculo de tamaño de muestra por diferencia de proporciones con un intervalo de confianza bilateral del 95% y poder del 80%, con proporción 1 a 1 de expuestos y no expuestos. Basado en la literatura, se menciona un riesgo en general de desarrollar recurrencia bioquímica tras la prostatectomía de 55% en pacientes no consumidores de Metformina, con una reducción de riesgo de riesgo de 21 % en pacientes consumidores de Metformina. Por lo tanto, requerimos, a través del cálculo de **Fleiss**, 96 expedientes de pacientes en cada uno de los grupos.

| | |
|--------------------------------------|------|
| Intervalo de confianza (IC) | 95% |
| Potencia | 80 |
| Razón de expuestos /no expuestos | 1 |
| Porcentaje de no expuestos positivos | 55 |
| Diferencia de riesgo | -21 |
| Odds ratio | 0.42 |

| | Kelsey | Fleiss | Fleiss con CC |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------------|
| Tamaño de la muestra - expuestos | 88 | 87 | 96 |
| Tamaño de la muestra - no expuestos | 88 | 87 | 96 |
| Tamaño total de la muestra | 176 | 174 | 192 |

9.1 TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A LAS PÉRDIDAS

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de expedientes de pacientes por razones diversas (pérdida de información, sesgo de selección, sesgo de información, abandono e inasistencia del paciente a sus citas, sin respuesta del

paciente, etc.), este ajuste a pérdidas se tiene considerado en la fórmula **Fleiss CC** y en el tamaño de muestra ya previamente comentado.

9.2 TIPO DE MUESTREO

Probabilístico.

10. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable Dependiente | | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición | Indicador |
| Recurrencia bioquímica | Niveles séricos confirmados de Antígeno prostático específico (APE) >0.2 ng/dl. | Niveles séricos confirmados de Antígeno prostático específico (APE) >0.2 ng/dl. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1. Presencia 2. Ausencia |
| Tiempo de supervivencia libre de recurrencia bioquímica. | Tiempo en meses transcurrido desde la realización de la prostatectomía radical hasta la presentación de la recurrencia bioquímica. | Lo registrado en el expediente clínico, en su seguimiento posquirúrgico. | Cuantitativa | Meses |

| Variables Independiente | | | | |
|---|--|---|--------------------------------|--|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición | Indicador |
| Grado grupo ISUP | Grado grupo de acuerdo a la ISUP reportado en la pieza de patología | Grado grupo correspondiente con la suma de Gleason reportado en la pieza de patología | Cuantitativa discreta | Grado ISUP (1 - 5) |
| Estatus de metformina al momento del tratamiento | Empleo regular de metformina al momento de la prostatectomía radical | Lo registrado en el expediente clínico y durante su seguimiento. | Cualitativa Dicotómica | 1. Si 2. No |
| Antígeno prostático específico pre tratamiento | Nivel sérico de antígeno prostático específico previo a la prostatectomía radical | Nivel de antígeno prostático específico (ng/dl) reportado en el expediente previo a la prostatectomía radical | Cuantitativa continua | Nivel sérico expresado en ng/dl |
| Etapas patológicas (TNM) | Clasificación establecida por AJCC para la etapificación del cáncer de próstata, evalúa Tumor, nodo y metástasis | Clasificación clínica TNM (Tumor, nodo metástasis) del cáncer de próstata | Cualitativa ordinal Politómica | Estadio: 1.T (tumor) 2.N (nodo) 3.M(metástasis) |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|
| Grupo de riesgo NCCN | Grupos establecidos por NCCN para determinar el riesgo de recurrencia en cáncer de próstata | Grupos establecidos por NCCN para determinar el riesgo de recurrencia de bioquímica de acuerdo con su APE, TNM y grupo histológico | Cualitativa ordinal Politémica | 1. Riesgo bajo 2. Riesgo intermedio 3. Riesgo alto |
| Bordes quirúrgicos positivos | Presencia de células tumorales sobre la tinta en la pieza patológica o a menos de 0.1 mm del borde quirúrgico | Presencia de células tumorales sobre la tinta en la pieza quirúrgica reportadas en el resultado de patología de la pieza quirúrgica | Cualitativa nominal dicotómica | 1. Si 2. No |

| Variables Antropométricas y Comorbilidades | | | | |
|---|--|--|---------------------------|------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición | Indicador |
| Edad | Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento del análisis. | Número de años cumplidos al momento de la intervención quirúrgica. | Cuantitativa discreta. | Años cumplidos. |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|
| Índice de masa corporal (IMC) | Medida de obesidad expresada en kilogramos sobre el cuadrado de la estatura en metros | Medida de obesidad que se determina dividiendo los Kg de peso entre el cuadrado de la estatura en metros (IMC= kg/m ²) | Cuantitativa continua | Índice expresado en kg/m ² |
| Diabetes Mellitus | Enfermedad metabólica que ocasiona elevación de la glucosa en sangre por encima de 100mg/dl. | Elevación de la glucosa capilar por encima de 110 mg/dl en ayuno y/o estar recibiendo manejo farmacológico para diabetes mellitus. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1. Si 2. No |
| Hipertensión arterial | Enfermedad cardiovascular caracterizada por aumento de la tensión arterial de forma crónica. | Elevación de la presión arterial por encima de 130/90 y/o estar recibiendo manejo farmacológico antihipertensivo. | Cualitativa Nominal Dicotómica. | 1. Si 2. No |
| Enfermedad renal crónica | Patología caracterizada por la pérdida gradual de la función renal. | Presencia de elevación de creatinina por encima de 1.5 mg/dl durante más de tres meses y/o estar recibiendo manejo sustitutivo de la función renal y/o | Cualitativa Nominal Dicotómica. | 1. Si 2. No |

| | | | | |
|----------------------------|---|--|---------------------------------------|----------------|
| | | haberse sometido a trasplante renal. | | |
| Síndrome metabólico | Serie de desórdenes o anomalías metabólicas que en conjunto son considerados factor de riesgo para enfermedad cardiovascular o diabetes | Presencia de las siguientes anomalías metabólicas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, y dislipidemia. | Cualitativa Nominal Dicotómica. | 1. Si 2. No |

11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se presentará el protocolo de tesis al **Comité Local de Investigación del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social**. Una vez obtenida la autorización se procederá a la recolección de datos.

Mediante la búsqueda y revisión en el Archivo Clínico, de los Expedientes de los pacientes relacionados al presente proyecto de investigación, es decir, expedientes de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Próstata tratados de manera primaria con prostatectomía radical, se recopilarán los diferentes datos de todos y cada uno de ellos y que al mismo tiempo cuenten con los criterios de inclusión suficientes, descritos con anterioridad.

El investigador, clasificará a los pacientes, de acuerdo con lo descrito en el **Instrumento de Recolección de Datos**.

Posteriormente, con la recolección de la información, se procederá a transcribir los datos de los pacientes en una hoja prediseñada de “**Excel**”; por último, se exportará al **programa estadístico Epi Info 7**, el cual es un Software de uso libre, y no requiere de licencia para su manejo, adicionalmente se empleará el programa **SPSS versión 29.0.0.0 para Windows**.

El investigador responsable se obliga a presentar los respectivos Informes de Seguimiento, y una vez que el estudio haya concluido, presentará el **Informe de Seguimiento Técnico final**, así como los **Informes Extraordinarios** que se le requieran sobre el avance del Proyecto de Investigación, hasta la terminación o cancelación de este.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construirá una base de datos en el programa **Microsoft Excel versión 2021 para Windows**, en donde se vaciará la información obtenida, misma que se codificará numéricamente y se realizará validación, posteriormente se transportará al programa **SPSS Statistics versión 29.0.0.0 para Windows** para realizar el análisis estadístico correspondiente.

Con **estadística descriptiva**, las **variables cualitativas** serán analizadas por medio de **frecuencias absolutas y relativas**, las cuales se representarán en gráficas de pastel y de barra, la comparación entre estas variables se realizará mediante prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher; las **variables cuantitativas** serán descritas mediante **medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (rangos intercuartilares y desviación estándar) dependiendo de las pruebas de normalidad de Kolmogorov**, las cuales serán presentadas en tablas.

Las diferencias entre los factores demográficos, clínicos y patológicos entre los usuarios de Metformina y no usuarios se examinarán mediante pruebas de **T de Student** y **Chi cuadrada** para las variables continuas y categóricas respectivamente y pruebas de suma de rango para las variables continuas no distribuidas normalmente.

Se utilizará análisis de regresión logística multivariable para probar si el uso de Metformina se asoció con el grado **ISUP** o los márgenes positivos.

El tiempo hasta la recurrencia bioquímica tras la prostatectomía entre usuarios y no usuarios de Metformina se evaluará mediante un análisis proporcional de **Cox** multivariable, ajustado a características demográficas, clínicas y patológicas, los periodos libres de recurrencia bioquímica se graficaran en una curva de Kaplan Meier y se determinara si existe diferencia significativa entre ellos..

13. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** y con la **Declaración del Helsinki de 1975** enmendada en 1989 y **Códigos y Normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación Clínica** y lo recomendado por la **Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social**. Así mismo, el investigador principal se apegará también a las **Normas y Reglamentos Institucionales** y a los de la **Ley General de Salud**.

Se han asumido también el cuidado, la seguridad y el bienestar de los pacientes y se respetarán cabalmente los principios contenidos en la **Declaración de Helsinki**, la **Enmienda de Tokio**, el **Código de Núremberg**, el **Informe de Belmont**, y en el **Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos**. Por todo lo anterior, esta investigación es considerada con un nivel de riesgo “sin riesgo”.

El investigador no tendrá participación con los procedimientos con los que fueron tratados los pacientes, limitándose solo a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico; la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el paciente.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada con número de seguridad social únicamente para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica. Por lo que se define el estudio con un nivel de confidencialidad

medio, ya que el investigador conoce los números de seguridad social de los expedientes revisados.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la salud, en el **Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V.** Así como también, los **principios bioéticos** de acuerdo con la **Declaración de Helsinki** con su modificación en **Hong Kong** basados primordialmente en la **beneficencia y la autonomía.**

En el **artículo 13**, señala que deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del **artículo 14**, en el **inciso I**, que apegado a los requerimientos de la **Institución** y del **Comité Local de Investigación**, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, solo el investigador asignará un número de folio a cada expediente utilizado, de modo que se respete la confidencialidad de cada expediente, así mismo solo el investigador conocerá la relación entre cada folio y número de seguridad social correspondiente a cada expediente. No existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad de este.

El investigador no presenta conflicto de intereses al realizar el presente estudio.

En este estudio no se presenta beneficio directo a los pacientes de los cuales sus expedientes son examinados debido al diseño retrospectivo del mismo, sin embargo tiene potencial para sentar bases de estudios posteriores que pueden ofrecer beneficio en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata.

13.1. SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General CMN La Raza, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación titulado “ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:


- Edad del paciente
- APE prequirúrgico
- Comorbilidades (HAS, DM2, ERC, Síndrome metabólico)
- Índice de masa corporal
- Grado grupo ISUP
- TNM del cáncer de próstata
- Márgenes quirúrgicos
- Empleo de metformina
- Dosis de metformina diaria (mg)
- Tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la recurrencia bioquímica (meses)
- Tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la muerte (meses)

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA” cuyo propósito es producto comprometido (tesis) Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Dr. Julio Cesar Ocaña Márquez
Investigador Responsable



14. DESGLOSE PRESUPUESTAL PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

| Título del Protocolo de Investigación: |
|---|
| <p align="center">“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA”</p> |

| Nombre del Investigador Responsable | | |
|-------------------------------------|-----------|------------|
| Zerón | Hernández | Luis Angel |
| Apellido paterno | Materno | Nombre (s) |

| Presupuesto por Tipo de Gasto | | | |
|------------------------------------|--|---|---|
| Gasto de Inversión. | | | |
| | | ESPECIFICACIÓN | COSTO |
| 1. | Equipo de cómputo: <ul style="list-style-type: none"> • Laptop Huawei • Impresora HP láser monocromática p1102w • Memoria USB • Hojas blancas • Artículos • Tinta impresora • Copias fotostáticas | 1 laptop 1 impresora 1 USB 500 1 cartucho | Propia \$1499.00 \$99.00 \$50.00 \$400.00 |
| Subtotal Gasto de Inversión | | | \$2048 |
| Gasto Corriente | | | |
| 1. | Artículos, materiales y útiles diversos: <ul style="list-style-type: none"> • Bolígrafos • Corrector | 10 bolígrafos 2 unidades | \$100.00 \$60.00 |

| | | | |
|--|---|-------------------------|--------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Carpetas • Broche sujeta hojas | 5 carpetas 3 broches | \$15.00 \$15.00 |
| | Subtotal Gasto Corriente | | \$190.00 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| TOTAL | | \$2238.00 |
|--------------|--|-----------|

Los gastos serán cubiertos por parte del equipo de investigación, sin requerir patrocinio o financiamiento externo.

15. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

11.1 Recursos humanos:

- Un Médico No Familiar, especialista en **Urología** adscrito al **Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- Un Médico Residente de 4º año de la Subespecialidad de **Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**

11.2 Recursos materiales:

- Los recursos materiales utilizados son las instalaciones del **Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- Los elementos necesarios para el vaciamiento de los datos e información son la papelería (hojas, plumas, clips, lápices, etc.), equipo de cómputo, copiadora, sistema electrónico de vigencias de la red informática del **Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- **Puesto que se reúnen todas las condiciones físicas, estructurales, organizacionales y de recursos, existe factibilidad de realizar el presente trabajo de investigación.**

16. RESULTADOS

Previa aceptación del comité de investigación y ética locales, se realizó la inclusión de 195 pacientes masculinos que se sometieron a prostatectomía radical con intención curativa por diagnóstico de cáncer de próstata localizado del 1 de enero del 2016 al 28 de febrero del 2022, un total de 100 pacientes se incluyeron en el grupo no consumidor de metformina y 95 en el grupo consumidor de metformina. Se realizó un análisis de las características basales de los pacientes: en general y por grupos (aquellos que empleaban metformina y los que no la empleaban).

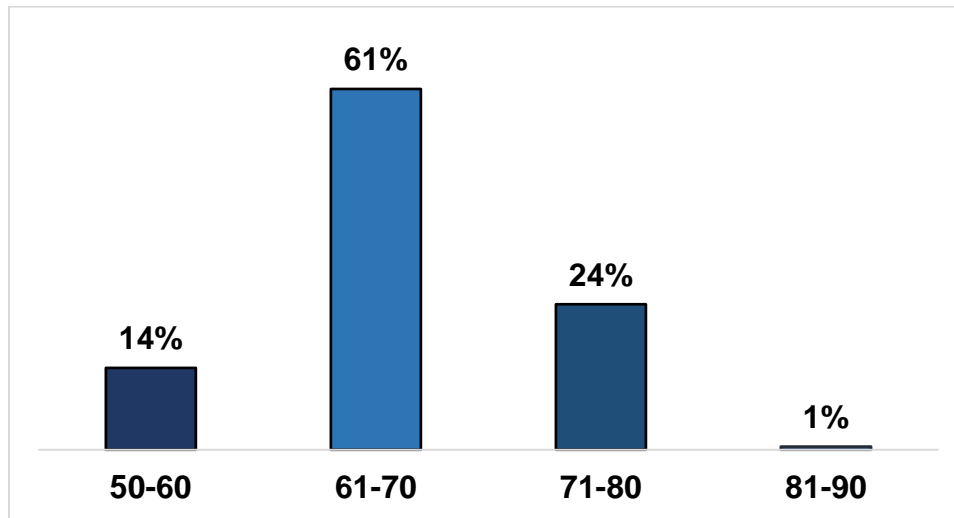
16.1. Análisis descriptivo de las variables de población general (ambos grupos) (Cuadro 1 y Gráficas 1-5)

Se realizó un análisis de todos los pacientes, al final se muestra una tabla con las características principales de los pacientes por grupos:

Cuadro 1. Características basales de los pacientes en estudio.

| | N=195 (100%) | |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Edad | 66.292 ±6.224 (Mínimo 50, Máximo 88) | |
| Comorbilidades | Presente | Ausente |
| Diabetes Mellitus T II | 95 (48.71%) | 100 (51.28%) |
| Hipertensión Arterial Sistémica | (44.6%) | 18 (55.4%) |
| Enfermedad Renal Crónica | 7 (3.6%) | 188 (96.4%) |
| Síndrome Metabólico | 18 (9.2%) | 177 (90.8%) |

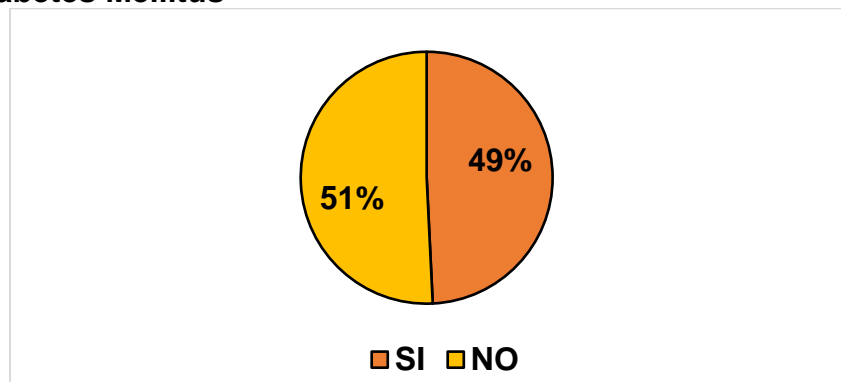
Gráfica 1. Edad de los pacientes en estudio



Respecto a la edad de los pacientes, se observó que la media general fue de 66.29 años, con una mediana de 66 años, una edad mínima de 50 años y una edad máxima de 88 años.

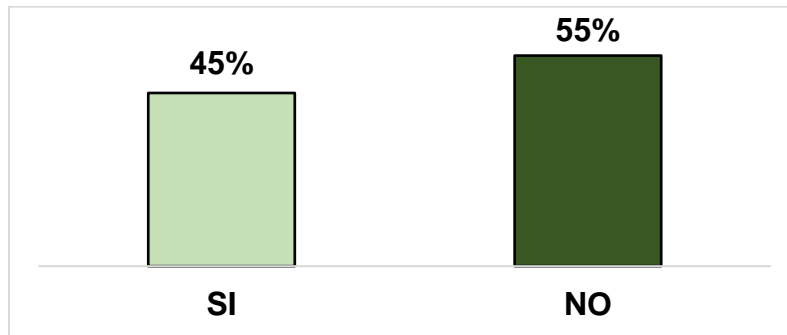
16.1.1. Comorbilidades de los pacientes en estudio

Gráfica 2. Diabetes Mellitus



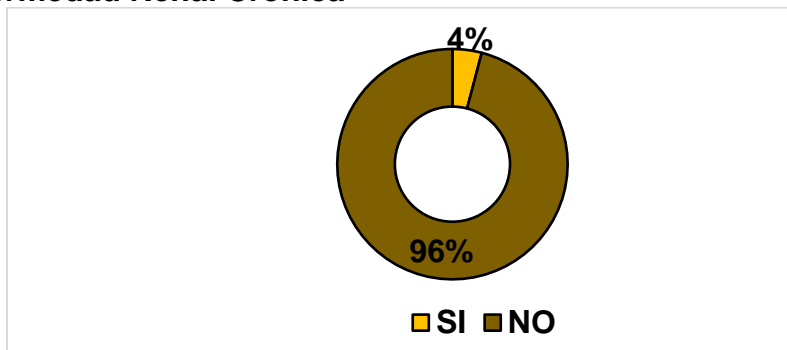
Poco menos de la mitad de los pacientes padecía diabetes mellitus, todos ellos consumidores de metformina (al menos 1500 mg diario de manera constante y con un tiempo de consumo mínimo de 6 meses previo a la cirugía) y por lo tanto correspondientes al grupo Metformina.

Gráfica 3. Hipertensión Arterial Sistémica



Respecto a la presencia de hipertensión arterial, poco menos de la mitad la presentaba al momento del estudio.

Gráfica 4. Enfermedad Renal Crónica



Un porcentaje pequeño de los pacientes padecía enfermedad renal crónica.

Gráfica 5. Síndrome Metabólico



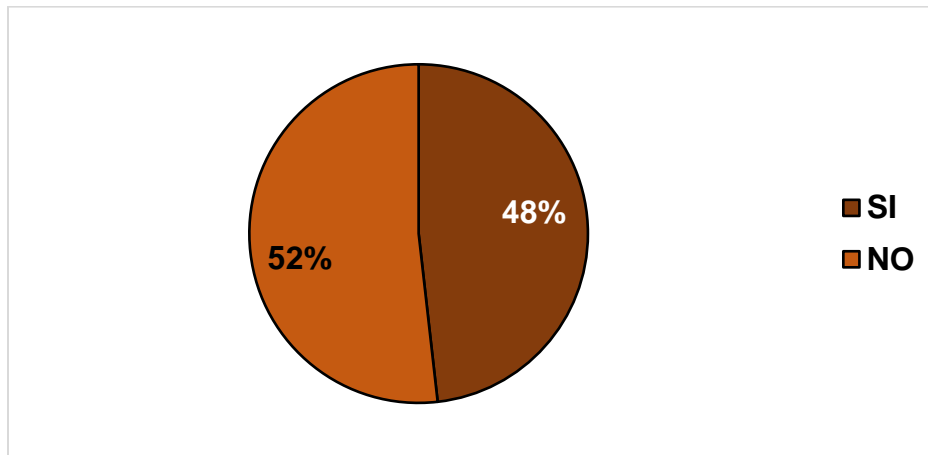
Una minoría de los pacientes padecía síndrome metabólico.

16.1.2. Estatus de metformina al momento del analisis

En cuanto al uso de metformina, el 51.28% (100 pacientes) si la empleaban de manera habitual dichos pacientes representaron el grupo Metformina, vale la pena destacar que todos ellos eran consumidores de dicho fármaco desde por lo menos 6 meses previos a la prostatectomía radical y que todos consumían al menos 1500 mg de la misma al día.

(Gráfica 7)

Gráfica 7. Empleo de metformina de los pacientes en estudio



16.1.3. Antígeno prostático específico pre tratamiento de los pacientes en estudio

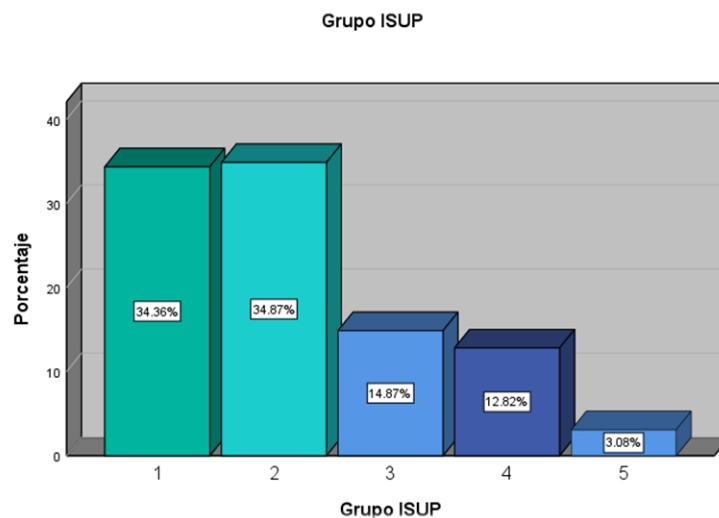
Se analizaron los valores de Antígeno Prostático Específico antes del tratamiento, reportando un valor mínimo de 1.05 ng/dl y un máximo de 21 ng/dl, con una media de 11.19 ng/dl.

16.1.4. Grado ISUP reportado en la pieza de patología

El análisis de frecuencias que se reportaron del grado ISUP de la pieza mostro que el grupo mas común fue el ISUP 2, seguido de ISUP 1, el menos frecuente fue ISUP 3.

(Gráfica 8)

Gráfica 8. ISUP de los pacientes en estudio



16.1.5. Etapa patológica (TNM)

Al realizar el análisis de la etapa patológica de acuerdo con TNM, se identificó que la mayoría de los pacientes correspondían a estadio T2 (81%), seguido de T3 y T1.

(Cuadro 2)

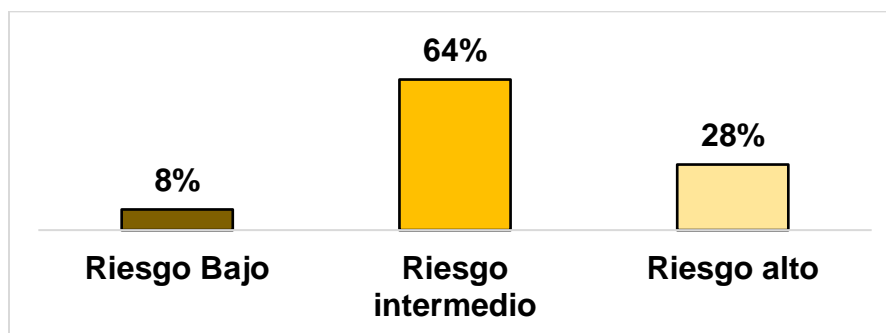
Cuadro 2. Estadificación Patológica de los pacientes en estudio

| TNM | |
|-----------|------------|
| T1 (N, %) | 6 (3.1) |
| T2 (N, %) | 159 (81.5) |
| T3 (N, %) | 30 (15.4) |

16.1.6. Grupo de riesgo NCCN

En base a los grupos establecidos por NCCN para determinar el riesgo de recurrencia en cáncer de próstata predominó el riesgo intermedio con el 63.6% (124 pacientes), seguido de riesgo alto y riesgo bajo. **(Gráfica 9)**

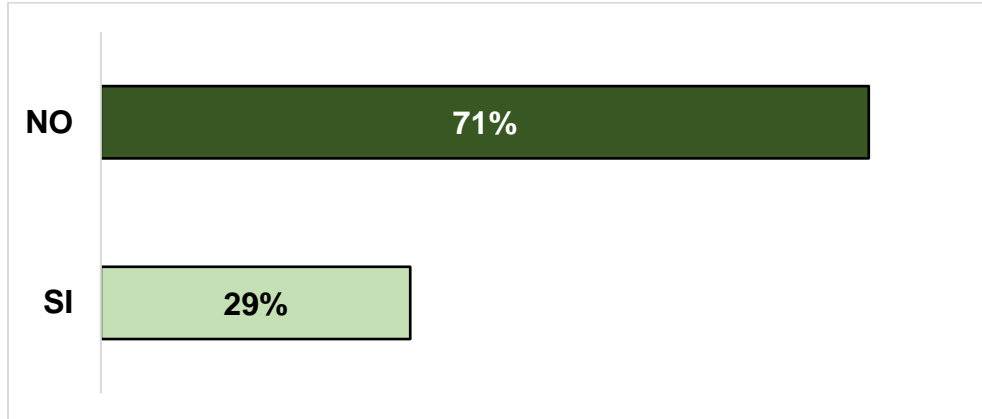
Gráfica 9. Grupo de Riesgo NCCN de los pacientes en estudio



16.1.7. Bordes quirúrgicos positivos

Se identificó la presencia de células tumorales sobre la tinta en la pieza quirúrgica en el resultado de patología de la pieza quirúrgica en el 28.7% (56 pacientes), dichos pacientes recibieron en su totalidad terapia adyuvante a base de bloque androgénico y/o radioterapia. **(Gráfica 10)**

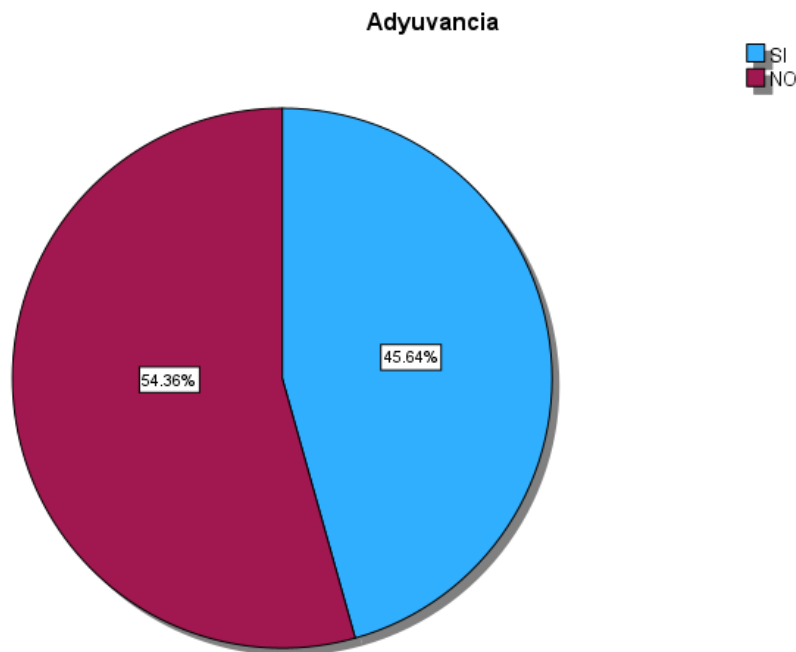
Gráfica 10. Bordes de las piezas quirúrgicas de los pacientes en estudio



16.1.8. Adyuvancia

Se identificó que tras la prostatectomía el 45.6% de los pacientes necesitaron adyuvancia en función de los factores de riesgo que presentaron: bordes positivos, afección linfática, afección extracapsular ISUP 4 o 5. **(Gráfica 11)**

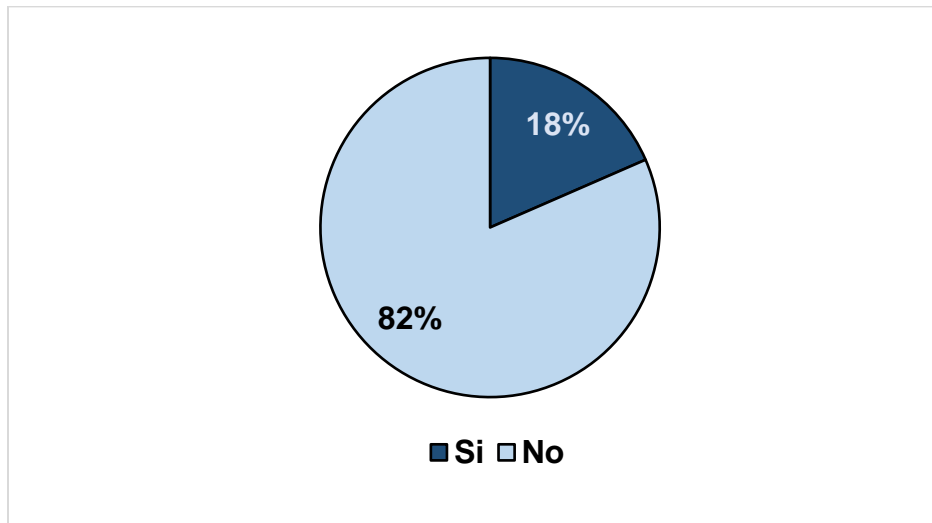
Gráfica 11. Adyuvancia de los pacientes en estudio.



16.1.9. Recurrencia Bioquímica

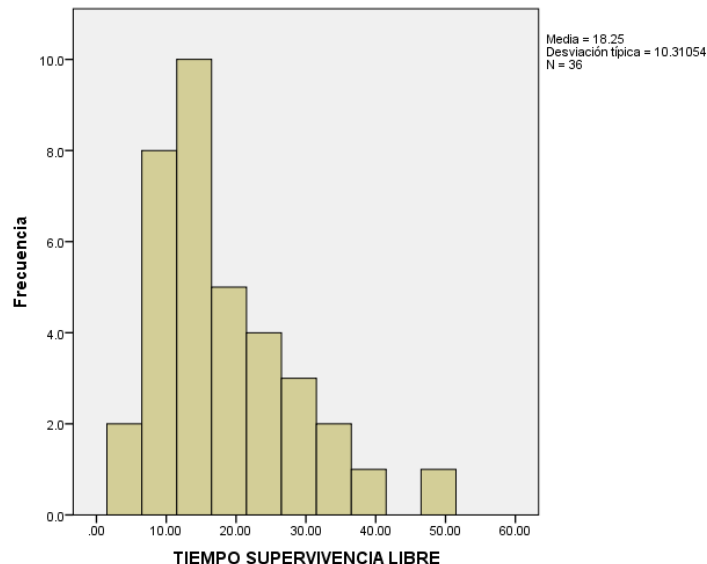
Durante el seguimiento un total de 36 pacientes (18.5%) de los 195 presentaron recurrencia bioquímica, 18 de cada grupo. **(Gráfica 12)**

Gráfica 12. Recurrencia Bioquímica de los pacientes en estudio



16.1.10. Tiempo hasta la Recurrencia Bioquímica (meses)

De los 36 pacientes que presentaron recurrencia bioquímica, lo hicieron entre los 4 meses y los 48 meses, con una media de 18 meses desde la cirugía hasta la recurrencia bioquímica. **Gráfica 13. Tiempo hasta la recurrencia bioquímica.**



16.1.11. Resumen de características basales por grupos.

Cuadro 2. Características clinicopatológicas.

| CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS | | | | |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| CARACTERÍSTICAS | Total | No DM, no metformina | DM, uso de metformina | p values |
| NO. DE PACIENTES (N, %) | 195 (100) | 100 (51.28) | 95 (48.71) | |
| EDAD (AÑOS) | | | | |
| MEDIA (DE) | 66.29 (6.22) | 66.4 (5.9) | 66.18 (6.56) | 0.8 |
| Mediana (IQR) | 66 (9) | 66 (7) | 66 (9) | |
| APE PREQUIRÚRGICO (NG/DL) | | | | |
| MEDIA (DE) | 11.19 (4.36) | 10.76 (4.47) | 11.64 (4.19) | 0.16 |
| Mediana (IQR) | 10.86 (6.00) | 10 (5.42) | 11 (6.20) | |
| GRUPO ISUP (N, %) | | | | |
| 1 | 67 (34.4) | 32 (32) | 35 (36.5) | |
| 2 | 68 (34.9) | 36 (36) | 32 (33.3) | |
| 3 | 29 (14.9) | 17 (17) | 12 (12.5) | |
| 4 | 25 (12.8) | 11 (11) | 14 (14.6) | |
| 5 | 6 (3.1) | 4 (4) | 2 (2.1) | |
| MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS (N, %) | 56 (28.7) | 33 (33) | 23 (24) | 0.88 |
| Afección linfática (n, %) | 4 (2.1) | 1 (1) | 3 (3.1) | 0.28 |
| Adyuvancia (n, %) | 89 (45.6) | 47 (47) | 42 (43.8) | 0.69 |
| TNM | | | | |
| T1 (N, %) | 6 (3.1) | 2 (2) | 4 (4.2) | |
| T2 (N, %) | 159 (81.5) | 89 (89) | 70 (72.9) | |
| T3 (N, %) | 30 (15.4) | 9 (9) | 21 (22.1) | |
| BCR (N, %) | 36 (18.5) | 18 (18) | 18 (18.8) | 0.86 |
| ERC presente (n, %) | 7 (3.6) | 1 (1) | 6 (6.3) | 0.046 |
| HTAS presente (n, %) | 87 (44.6) | 39 (39) | 48 (50) | 0.107 |
| DM: Diabetes mellitus, DE: desviación estándar, IQR: rango intercuartil, BCR: recurrencia bioquímica, HTAS: Hipertensión arterial sistémica, ERC: Enfermedad renal crónica. | | | | |

En la tabla previamente mostrada, se resumen las características clinicopatológicas de todos los pacientes y se muestra además estratificado por grupos (grupo metformina y grupo no metformina, es posible observar que las características de ambos grupos son similares y en todos los casos los valores de p son muy superiores a 0.05, lo cual nos habla de que ambos grupos son comparables y sin diferencia significativamente estadística.

16.2. Tiempo de supervivencia libre de recurrencia bioquímica

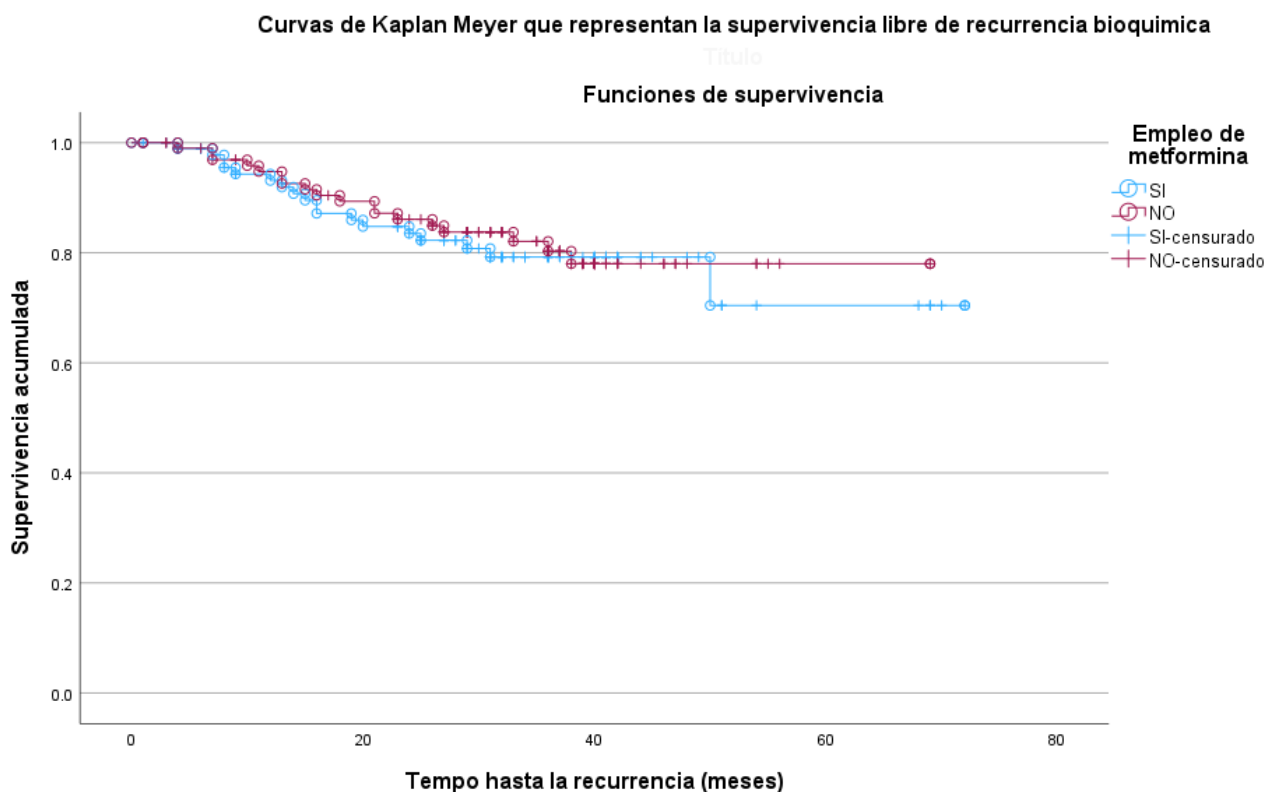
Una vez analizados las características demográficas y clínicas de los pacientes, se procedió a realizar una gráfica de Kaplan Meier para representar los tiempos de supervivencia libres de recurrencia bioquímica en los pacientes de ambos grupos.

Se realizó un seguimiento medio a los pacientes de 30 meses, (IQR 17), durante el cual 36 pacientes presentaron recurrencia bioquímica, 18 por cada grupo.

Cuadro 3. Porcentaje de pacientes que presentaron recurrencia bioquímica. Pacientes que presentaron RBQ

| Empleo de metformina | N total | N de eventos | Censurado | |
|----------------------|---------|--------------|-----------|------------|
| | | | N | Porcentaje |
| SI | 95 | 18 | 77 | 81.1% |
| NO | 100 | 18 | 82 | 82.0% |
| Global | 195 | 36 | 159 | 81.5% |

En la curva de Kaplan Meier se representan los eventos de recurrencia bioquímica a lo largo del tiempo. **Gráfico 14. Curva de Kaplan Meier.**



Se calcularon las sobrevidas libres de recurrencia bioquímica a 3 y 5 años, obteniéndose los siguientes resultados:

Cuadro 4. Estimación de la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 3 y 5 años.

| <i>Estimación de sobrevida libre de recurrencia bioquímica</i> | | |
|--|---------------|---------------|
| <i>Grupo evaluado</i> | <i>3 años</i> | <i>5 años</i> |
| <i>Metformina</i> | 84.22% | 82.11% |
| | | |
| <i>No metformina</i> | 85% | 83% |
| | | |

Se empleo la prueba de Log Rank (Mantel – Cox) a través de la cual se obtuvo un resultado de 0.71, por lo que se concluyó que no existe diferencia significativa en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 3 o a 5 años entre los dos grupos.

Se realizo un análisis multivariado de Cox para determinar si existía asociación entre el empleo de metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, con los bordes positivos o con los grupos ISUP o etapa T, el cual revelo que no había asociación estadísticamente significativa entre el empleo de metformina y dichos resultados oncológicos.

Cuadro 5. Análisis de regresión multivariable de Cox.

Análisis de regresión multivariable de Cox

| Subgrupo de pacientes | Multivariado | | |
|--|--------------|-------------|-------------------|
| | HR | IC de 95% | Valor de <i>p</i> |
| Supervivencia libre de recurrencia bioquímica | | | |
| Grupo no metformina | | Referente | |
| Grupo metformina | 0.91 | (0.46-1.74) | 0.76 |
| | | | |
| Márgenes positivos | | | |
| Grupo no metformina | | Referente | |
| Grupo metformina | 1.28 | (0.57-2.87) | 0.54 |
| | | | |
| Etapas T | | | |
| Grupo no metformina | | Referente | |
| Grupo metformina | 0.76 | (0.29-2.01) | 0.59 |
| | | | |
| Grupo ISUP | | | |
| Grupo no metformina | | Referente | |
| Grupo metformina | 0.88 | (0.59-1032) | 0.55 |

17. DISCUSION

En esta cohorte retrospectiva, no se logró identificar la existencia de asociación favorable del empleo de metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica o con otro resultado oncológico como el grupo ISUP, los márgenes positivos, o el estadio TNM, esto deja a la metformina aun con un papel inconcluso respecto a su papel en relación con cáncer de próstata al igual que algunos estudios previamente mencionados, sin embargo, suma evidencia para futuros estudios relacionados al tema.

El objetivo principal del estudio que era determinar la existencia de asociación del empleo de la metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en pacientes postoperados de prostatectomía radical indicada por cáncer de próstata no se logro en el sentido de que no se encontraron diferencias entre los pacientes que consumían o no metformina.

Respecto a los objetivos secundarios, se pudo identificar a los pacientes que presentaron recurrencia bioquímica tras la prostatectomía, el porcentaje es comparable con lo que la literatura internacional menciona (18.5%). Acerca de los periodos de supervivencia general, no se logró encontrar ninguna diferencia, dado que como es bien sabido, el cáncer de próstata localizado tiene en general periodos de supervivencia general prolongados, en nuestra cohorte, solo un paciente del grupo no metformina falleció durante el seguimiento.

Es remarcable mencionar que el porcentaje de pacientes que tras la cirugía requirieron algún tipo de terapia adyuvante (bloqueo hormonal, radioterapia o ambas) es elevado, esto podría tener relación con el hecho de que el hospital donde se realizo el estudio es un Hospital/escuela, lo que significa que existen médicos residentes en formación y se encuentran realizando sus curvas de aprendizaje de los procedimiento quirúrgicos, sin embargo las tasas de márgenes quirúrgicos y el porcentaje de pacientes que presento recurrencia bioquímica son comparables con los reportados en la literatura internacional.

Encontramos como limitantes en el diseño de nuestro estudio el hecho de que sea un análisis retrospectivo (y las consecuentes desventajas del mismo frente a estudios

prospectivos) la heterogeneidad de las dosis y el tiempo de consumo de la metformina por parte de los pacientes, creemos que se puede mejorar la calidad de la evidencia realizando estudios de casos y controles o ensayos clínicos, con dosis de metformina bien establecidas y con periodos de tiempo de consumo bien establecidos (ya que ninguna literatura previa menciona la dosis a la que se asume se presentan los efectos antineoplásicos de la metformina), además de realizar seguimientos más prolongados debido a la evolución clínica lenta del cáncer de próstata, esto último podría ser un punto importante a considerar y respecto a nuestro estudio, es posible realizar una segunda evaluación en los próximos años y reevaluar a los pacientes que presenten en el futuro recurrencia bioquímica además de continuar midiendo la supervivencia general.

Dado que estudios previos han demostrado que biológicamente es plausible que la metformina tenga efectos antineoplásicos inhibiendo la proliferación de las células malignas en el cáncer de próstata ya sea a través de sus efectos directos mediante la activación de la cinasa de AMP inhibiendo la proliferación celular, deteniendo el ciclo mitótico de las células malignas o mediante sus efectos indirectos reduciendo los niveles circulantes de insulina, creemos que no se debería abandonar esta línea de investigación, ya que de encontrarse relación favorable contundente del empleo de la metformina con la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, o con otro resultado oncológico (supervivencia general, supervivencia cáncer específica o supervivencia libre de metástasis) podría este fármaco representar potencialmente una sustancia adyuvante en el manejo de este cáncer que además es barata, de fácil acceso y con un perfil de seguridad adecuado para su empleo en el grupo de pacientes en el cual con más frecuencia se presenta el cáncer de próstata.

18. CONCLUSIONES

Nuestro estudio no logró demostrar algún tipo de asociación entre el empleo de metformina y la aparición de la recurrencia bioquímica tras la prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata localizado, esto debido a que no se observaron diferencias entre los tiempos de supervivencia libre de recurrencia bioquímica entre los grupos Metformina y no Metformina, tampoco fue posible identificar diferencias significativas en los resultados del grupo ISUP, el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos o el estadio TNM.

La metformina y sus potenciales efectos sobre las células malignas del cáncer de próstata necesitan más estudios con un mayor número de pacientes, con dosis controladas de metformina, para lograr identificar de manera certera si existe o no asociación entre ambos sucesos. Nuestro estudio representa el primero de su tipo en el país que evalúa el papel de la metformina en el cáncer de próstata, específicamente en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, esperamos que represente el inicio o motivación para continuar investigando sobre alternativas de tratamiento o adyuvantes en el manejo del cáncer de próstata.

19. BIBLIOGRAFÍA

1.- The Globocan 2020, Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in the world.
Disponibile en:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>

2.- The Globocan 2020, Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in Mexico.
Disponibile en:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>

3.- Wein A. J. Kavoussi L. R., Partin A. W. & Peter C. A., (2020). *Urology*, Philadelphia, E.U. Elsevier.

4.- Zeegers, M. P., Jellema, A., & Ostrer, H. (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97(8), 1894–1903. <https://doi.org/10.1002/cncr.11262>

5.- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G., Lieber, M. M., Cespedes, R. D., Atkins, J. N., Lippman, S. M., Carlin, S. M., Ryan, A., Szczepanek, C. M., Crowley, J. J., & Coltman, C. A., Jr (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 349(3), 215–224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>

6.- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Parretta, E., Lenzi, A., & Giugliano, D. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*, 36(2), 132–139. <https://doi.org/10.1007/BF03346748>

7.- Lian, W. Q., Luo, F., Song, X. L., Lu, Y. J., & Zhao, S. C. (2015). Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 1902–1910. <https://doi.org/10.12659/MSM.893579>

8.- Preston, M. A., Riis, A. H., Ehrenstein, V., Breau, R. H., Batista, J. L., Olumi, A. F., Mucci, L. A., Adami, H. O., & Sørensen, H. T. (2014). Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*, 66(6), 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.027>

- 9.- Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2015). Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*, 66(5), 587–589. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1056111>
- 10.- Ilic, D., & Misso, M. (2012). Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 72(4), 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.014>
- 11.- Rider, J. R., Wilson, K. M., Sinnott, J. A., Kelly, R. S., Mucci, L. A., & Giovannucci, E. L. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *European urology*, 70(6), 974–982. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.027>
- 12.- Epstein, J. I., Zelefsky, M. J., Sjoberg, D. D., Nelson, J. B., Egevad, L., Magi-Galluzzi, C., Vickers, A. J., Parwani, A. V., Reuter, V. E., Fine, S. W., Eastham, J. A., Wiklund, P., Han, M., Reddy, C. A., Ciezki, J. P., Nyberg, T., & Klein, E. A. (2016). A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*, 69(3), 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>
- 13.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate cancer, Version 2.2022 - November 30, 2021. Disponible en: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail.aspx)
- 14.- Wu, G. F., Zhang, X. L., Luo, Z. G., Yan, J. J., Pan, S. H., Ying, X. R., Pan, J. G., & Zhang, G. F. (2015). Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 13089–13098.
- 15.- Biblioteca medica digital UNAM, Facultad de Medicina UNAM, Metformina, S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general a junio de 2005, disponible en: [Metformina \(unam.mx\)](http://www.unam.mx/metformina)
- 16.- Vidal Vademecum Spain, medicamentos, Antidiabeticos, Metformina. disponible en: [★ Metformina \(vademecum.es\)](http://www.vademecum.es)
- 17.- Alexander, G. C., Sehgal, N. L., Moloney, R. M., & Stafford, R. S. (2008). National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Archives of internal medicine*, 168(19), 2088–2094. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2088>

- 18.- Liu, F., Yan, L., Wang, Z., Lu, Y., Chu, Y., Li, X., Liu, Y., Rui, D., Nie, S., & Xiang, H. (2017). Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(9), 16017–16026. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13762>
- 19.- Ma, S., Zheng, Y., Xiao, Y., Zhou, P., & Tan, H. (2017). Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine*, 96(19), e6888. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006888>
- 20.- Zhu, N., Zhang, Y., Gong, Y. I., He, J., & Chen, X. (2015). Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Biomedical reports*, 3(2), 235–241. <https://doi.org/10.3892/br.2015.417>
- 21.- Sadeghi, N., Abbruzzese, J. L., Yeung, S. C., Hassan, M., & Li, D. (2012). Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 18(10), 2905–2912. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2994>
- 22.- DeCensi, A., Puntoni, M., Gandini, S., Guerrieri-Gonzaga, A., Johansson, H. A., Cazzaniga, M., Pruneri, G., Serrano, D., Schwab, M., Hofmann, U., Mora, S., Aristarco, V., Macis, D., Bassi, F., Luini, A., Lazzeroni, M., Bonanni, B., & Pollak, M. N. (2014). Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. *Breast cancer research and treatment*, 148(1), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3141-1>
- 23.- Xiao, Y., Zheng, L., Mei, Z., Xu, C., Liu, C., Chu, X., & Hao, B. (2017). The impact of metformin use on survival in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(59), 100449–100458. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22117>
- 24.- Xiang, X., Saha, A. K., Wen, R., Ruderman, N. B., & Luo, Z. (2004). AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochemical and biophysical research communications*, 321(1), 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.133>
- 25.- Ben Sahra, I., Laurent, K., Loubat, A., Giorgetti-Peraldi, S., Colosetti, P., Auburger, P., Tanti, J. F., Le Marchand-Brustel, Y., & Bost, F. (2008). The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*, 27(25), 3576–3586. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1211024>

- 26.- He, K., Hu, H., Ye, S., Wang, H., Cui, R., & Yi, L. (2019). The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 2218. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38285-w>
- 27.- Boorjian, S. A. et al. (2012). A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol* 61, 664–675, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.053>
- 28.- Dowling, R. J., Niraula, S., Stambolic, V., & Goodwin, P. J. (2012). Metformin in cancer: translational challenges. *Journal of molecular endocrinology*, 48(3), R31–R43. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0007>
- 29.- Ahn, H. K., Lee, Y. H., & Koo, K. C. (2020). Current Status and Application of Metformin for Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8540. <https://doi.org/10.3390/ijms21228540>
- 30.- Wang, Y., Liu, G., Tong, D., Parmar, H., Hasenmayer, D., Yuan, W., Zhang, D., & Jiang, J. (2015). Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *The Prostate*, 75(11), 1187–1196. <https://doi.org/10.1002/pros.23000>
- 31.- Evans, J. M., Donnelly, L. A., Emslie-Smith, A. M., Alessi, D. R., & Morris, A. D. (2005). Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7503), 1304–1305. <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>
- 32.- Feng, Z., Zhou, X., Liu, N., Wang, J., Chen, X., & Xu, X. (2019). Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine*, 98(12), e14955. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014955>
- 33.- Haring, A., Murtola, T. J., Talala, K., Taari, K., Tammela, T. L., & Auvinen, A. (2017). Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scandinavian journal of urology*, 51(1), 5–12. <https://doi.org/10.1080/21681805.2016.1271353>
- 34.-Danzig, M. R., Kotamarti, S., Ghandour, R. A., Rothberg, M. B., Dubow, B. P., Benson, M. C., Badani, K. K., & McKiernan, J. M. (2015). Synergism between metformin and statins in modifying the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with diabetes. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 18(1), 63–68. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.47>

- 35.- Taussky, D., Preisser, F., Karakiewicz, P. I., Tilki, D., Lambert, C., Bahary, J. P., Delouya, G., Wistaff, R., Laskine, M., Nguyen, P. V., Durand, M., & Saad, F. (2018). Impact of diabetes and metformin use on prostate cancer outcome of patients treated with radiation therapy: results from a large institutional database. *The Canadian journal of urology*, 25(5), 9509–9515.
- 36.- Ranasinghe, W.K., Williams, S., Ischia, J., Wetherell, D., Baldwin, G., Shulkes, A., Sengupta, S., Bolton, D. and Patel, O. (2019), Metformin may offer no protective effect in men undergoing external beam radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, 123: 36-42. <https://doi.org/10.1111/bju.14709>
- 37.- Stopsack, K. H., Ziehr, D. R., Rider, J. R., & Giovannucci, E. L. (2016). Metformin and prostate cancer mortality: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*, 27(1), 105–113. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0687-0>
- 38.- Yao, X., Liu, H., & Xu, H. (2021). The Impact of Metformin Use with Survival Outcomes in Urologic Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2021, 5311828. <https://doi.org/10.1155/2021/5311828>
- 39.- Huynh, L. M., Keit, E., Huang, E., Carrillo, R. C., Ahlering, T. E., Boyle, S., Enke, C. A., & Baine, M. (2021). Protective Effects of Metformin Against Biochemical Failure Following Radical Prostatectomy or Radiation Therapy in Localized Prostate Cancer. *Urology*, 155, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.01.030>
- 40.- Joentausta, R. M., Rannikko, A., & Murtola, T. J. (2021). Prostate Cancer-specific Survival After Radical Prostatectomy Is Improved Among Metformin Users but Not Among Other Antidiabetic Drug Users. *European urology open science*, 34, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.10.002>
- 41.- Kaushik, D., Karnes, R. J., Eisenberg, M. S., Rangel, L. J., Carlson, R. E., & Bergstralh, E. J. (2014). Effect of metformin on prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Urologic oncology*, 32(1), 43.e1–43.e437. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.05.005>
- 42.- Aminsharifi, A., Howard, L. E., Amling, C. L., Aronson, W. J., Cooperberg, M. R., Kane, C. J., Terris, M. K., Polascik, T. J., & Freedland, S. J. (2019). Statins are Associated With Increased Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in Diabetic Men but no Association was Seen in Men also Taking Metformin: Results From the SEARCH Database. *Clinical genitourinary cancer*, 17(1), e140–e149. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.09.020>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Viernes, 18 de noviembre de 2022**

M.E. Julio César Ocadíz Márquez

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-125

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Chiréaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3502** con número de registro **18 CI 09 002 001** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Jueves, 02 de febrero de 2023.**


M.E. Julio César Ocadiz Márquez
PRESENTE

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE




Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL Y SALUD

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**


**"ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE METFORMINA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA
BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, POSTOPERADOS DE
PROSTATECTOMÍA RADICAL, ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA"**



**DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**



**DR. PEDRO ÁVILA HERRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA**



**DR. JULIO CÉSAR OCÁDIZ MÁRQUEZ
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA**



**DR. LUIS ÁNGEL ZERÓN HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA**

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

| No. | FOLIO | EDAD | APE PREQUIRÚRGIC O | COMORBILIDADES | | | | ÍNDICE DE MASA CORPO RAL | GRADO GRUPO ISUP | TNM | MÁRGENES QUIRÚRGIC OS POSITIVOS (SI / NO) | EMPLEO DE METFORMIN A (SI/NO) | DOSIS DE METFORMIN A DIARIA | TIEMPO DESDE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA HASTA LA RECURRENCIA BIOQUÍMICA (MESES) | TIEMPO DESDE LA INTERVENCIÓN QUIRURGICA HASTA LA MUERTE (MESES) |
|-----|-------|------|--------------------------|----------------|-----|-----|----------------------------|--------------------------------------|------------------------|-----|---|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| | | | | HAS | DM2 | ERC | Síndrome metabólic o | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | |