

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACIÓN CON R-CHOP EN EL  
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO  
DE CÉLULAS GRANDES B”**

**Por**

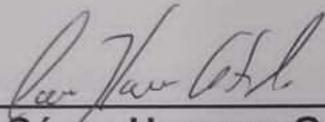
**DR. ANDRÉS GÓMEZ DE LÉON**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

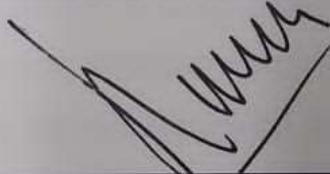
**DICIEMBRE 2018**

**“EFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACIÓN CON R-CHOP EN  
EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON  
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B”**

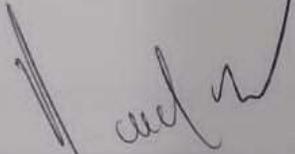
**Aprobación de la tesis:**



**Dr. Sc. César Homero Gutiérrez Aguirre  
Director de la tesis**



**Dr. med. José Carlos Jaime Pérez  
Coordinador de Enseñanza e Investigación**



**Dr. David Gómez Almaguer  
Jefe del Servicio de Hematología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por confiar y creer en mi. Por ver por mi bienestar, educarme y enseñarme con el ejemplo que con estudio, trabajo y resiliencia podemos alcanzar lo que nos proponemos.

Gracias a mi esposa Pamela por su paciencia, consejo, comprensión y apoyo constante, en especial en todos los días y noches de trabajo donde su compañía me aligeró la carga de trabajo.

Gracias a todos mis profesores en el Servicio de Hematología y en particular a mi director de tesis el Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre. Ellos me han guiado a lo largo de mi carrera profesional desde el pregrado hasta la especialidad y me han enseñado que un médico debe ser creativo, tener la mente abierta, crear sus oportunidades y definición de éxito, sin conformarse con el estatus quo. Gracias por crear el mejor programa de posgrado en hematología de nuestro país, gozando al mismo tiempo de un ambiente de trabajo amigable y académico.

Gracias a mis compañeros residentes, químicos, y personal administrativo y de enfermería por aguantarme y enseñarme a trabajar en equipo.

Gracias al Dr. David Gómez Almaguer quien es mi padre, mentor y amigo, este trabajo se lo dedico a él.

Por último, gracias a nuestros pacientes quienes todos los días ponen su vida en nuestras manos confiando en que haremos nuestro mejor trabajo con su bienestar como primera prioridad.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1.RESÚMEN .....	1
Capítulo II	
2.INTRODUCCIÓN.....	3
Capítulo III	
3.OBJETIVOS.....	10
Capítulo IV	
4.HIPOTESISYJUSTIFICACION.....	11
Capítulo V	
5.MATERIALYMÉTODOS.....	12
Capítulo VI	
6.RESULTADOS.....	18

## Capítulo VII

7.DISCUSIÓN.....	26
------------------	----

## Capítulo VIII

8.CONCLUSIÓN.....	30
-------------------	----

## Capítulo IX

9.ANEXOS .....	31
----------------	----

9.1 Consentimiento Informado .....	31
9.2 Carta de aprobación del Comité de Ética .....	39

## Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA.....	40
----------------------	----

## Capítulo XI

11.RESUMENAUTOBIOGRÁFICO.....	49
-------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Tabla I. Características demográficas de los pacientes .....	19
2. Tabla II. Dosis máxima tolerada de metformina.....	20
3. Tabla III. Eventos adversos asociados al tratamiento.....	21
4. Tabla IV. Somatrometría y análisis metabólico.....	21
5. Tabla V. Respuesta a R-CHOP combinado con metformina.....	22

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Figura 1.- Algoritmo de selección de pacientes.....	18
2. Figura 2.- Supervivencia global.....	24
3. Figura 3.- Supervivencia libre de progresión.....	24
4. Figura 4.- Supervivencia libre de evento .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AMPK:** Cinasa de proteínas activada por adenosina monofosfato
- ASCT:** Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
- CG:** Centro germinal
- CO:** Célula de origen
- CT:** Colesterol total
- DCGB:** Difuso de células grandes B
- HbA1c:** Hemoglobina glucosilada
- HDL:** Lipoproteína de alta densidad
- IMC:** Índice de masa corporal
- LNH:** Linfoma no Hodgkin
- No-CG:** Fuera del centro germinal
- RC:** Respuesta completa
- RP:** Respuesta parcial
- R-CHOP:** Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- R-IPI:** Índice pronóstico internacional en la era de rituximab
- R-MECOP:** Rituximab, metotrexate, etopósido, ciclofosfamida, vincristina y prednisona
- R-CCE:** Rituximab, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido
- SG:** Supervivencia global
- SLE:** Supervivencia libre de evento
- SLP:** Supervivencia libre de progresión
- TG:** Triglicéridos

# CAPÍTULO I

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento estándar de primera línea para pacientes con LNH DCGB es el esquema R-CHOP, que logra respuestas completas en el 70-75% de los casos con una SLP del 60-85% a 5 años. Sin embargo, estos desenlaces no han sido mejorados desde hace 15 años. La metformina es un hipoglucemiante oral con efecto antineoplásico y actividad potencial en pacientes con LNH DCGB cuyo uso no ha sido evaluado previamente.

**Objetivo:** Demostrar que el uso de metformina en combinación con el esquema R-CHOP es seguro y eficaz como tratamiento de primera línea para pacientes con LNH DCGB.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio experimental, abierto de un solo grupo en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB tratados con 6-8 ciclos de R-CHOP. Los pacientes recibieron metformina 850 mg con incremento progresivo hasta 2,550 mg al día o la dosis máxima tolerada de manera continua desde el primer ciclo hasta la evaluación de la respuesta al tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 15 pacientes, con mediana de edad de 60 años (rango, 25-77 años), la mayoría con enfermedad avanzada (66%). Todos los pacientes completaron el tratamiento. No se observaron eventos adversos graves relacionados al uso de metformina, sin embargo, la diarrea y dolor abdominal fueron frecuentes, y se asociaron a la disminución o suspensión de este fármaco ( $p=0.01$ ). El 80% de los pacientes respondió, 8 de ellos logró RC (53.3%). La supervivencia global, libre de progresión y libre de evento a 12 meses fue de

83.9%, 72.7% y 66%, respectivamente. No se observaron diferencias en estos desenlaces de acuerdo con la capacidad de alcanzar la dosis máxima de metformina.

**Conclusiones:** El uso de metformina en combinación con R-CHOP es seguro, sin embargo, se asocia a un incremento en efectos adversos gastrointestinales leves asociados a una menor tolerabilidad del medicamento. Similar a otros agentes, la combinación de R-CHOP con metformina es comparable al uso de R-CHOP tradicional.

## CAPITULO II

### Introducción y Antecedentes:

El linfoma no Hodgkin (LNH) difuso de células grandes B (DCGB) es la neoplasia linfoide de células B más común en adultos, correspondiendo al 30-40% de los LNH, usualmente tiene un curso agresivo. La quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) es el estándar, con o sin radioterapia. Esta combinación se ha utilizado exitosamente desde la década de los 70 en diversos ensayos clínicos, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad de 60% y supervivencia global cercana al 70% en general (1,2). Diversos esquemas de quimioterapia fueron diseñados para mejorar las respuestas con CHOP empleando una mayor intensidad o frecuencia de administración, con incrementos importantes en toxicidad, sin embargo, no demostraron mejorar la supervivencia global (3). No fue hasta el año 2005 cuando la adición de rituximab (R-CHOP), un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 presente en prácticamente todos los LNH DCGB, logró mejorar los desenlaces en todos los grupos de manera significativa. Dicho anticuerpo incrementa la supervivencia global y libre de progresión aproximadamente 10-15%, sin diferencias en toxicidad, utilizando un enfoque distinto a la quimioterapia citotóxica intensiva (4,5). Con el tratamiento actual (R-CHOP cada 21 días por 6-8 ciclos) se espera lograr respuestas completas del 70-75% con una supervivencia libre de progresión de 60-85% a 5 años dependiendo de diversos factores pronósticos; si bien la mayoría de los enfermos goza de una probabilidad

de supervivencia a largo plazo favorable, una proporción considerable tendrán una recaída o progresión de la enfermedad (6,7).

Desde la aparición del rituximab otras dianas terapéuticas potenciales han sido descritas, a través de la inhibición de vías de señalización activadas de manera aberrante en las células neoplásicas de linfoma. En los últimos años se han diseñado fármacos inhibidores de estas vías, entre ellos se encuentra el inhibidor de proteosomas bortezomib, el inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton ibrutinib, el inhibidor de PI3K idelalisib e inhibidor de Syk fostamatinib, sin embargo, todos ellos con un alto costo y efectos adversos importantes (8).

### **Metformina y cáncer**

La metformina (1,1-dimetilbiguanida) es un derivado del componente activo de la planta *Galega officinalis*. Este fármaco es un hipoglucemiante oral, utilizado por más de 120 millones de personas con diabetes tipo 2. Reduce la resistencia a la insulina y los niveles plasmáticos de insulina en ayuno con una consecuente reducción en la concentración de glucosa sérica. Su biodisponibilidad oral es del 50-60%, tiene una vida media de hasta 5 horas y es excretada en la orina (9). Tiene un perfil de seguridad bueno. Su acción anti-hiperglucémica no afecta la secreción de insulina ni produce hipoglucemia en personas sanas (10). Se han descrito efectos gastrointestinales menores con su uso como diarrea, distensión abdominal, anorexia y náusea que pueden ser prevenidos con un incremento progresivo en la dosificación, con un límite superior de 2,550 mg al día. La aparición de acidosis láctica es la complicación más grave, sin embargo, ocurre

en <1:10,000 pacientes-año, predominantemente en aquellos con enfermedad renal crónica. Se han descrito otros efectos adversos con su uso prolongado como la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico (11)

Este fármaco ha sido utilizado con éxito desde hace más de cincuenta años, y durante la última década ha sido asociada a una reducción en la incidencia y mortalidad relacionada a cáncer en varios estudios observacionales, además de un meta-análisis (12-15). Su mecanismo de acción e involucro en distintas vías de señalización descritos recientemente, podrían explicar estos efectos y la han postulado como un agente antineoplásico potencial por acciones dependientes e independientes de insulina.

La metformina inhibe el complejo mitocondrial de la cadena respiratoria 1, con incremento en la relación monofosfato de adenosina (AMP): trifosfato de adenosina (ATP). El aumento en los niveles de AMP activan la cinasa de proteínas de serina y treonina activada por AMP (AMPK) causando un cambio conformacional. Esta enzima monitoriza el estado energético de la célula y protege sus funciones en estados de restricción de energía; su activación propicia un estado catabólico con el objetivo de reestablecer el balance energético a través de la fosforilación de enzimas y activación de factores de transcripción (16). La activación de AMPK lleva la inhibición de la gluconeogénesis, lipogénesis (fosforilación de acetil-coenzima A carboxilasa) y síntesis de proteínas, estimulando la oxidación de ácidos grasos y la glucólisis (activación de fosfofructocinasa 2) (17,18).

AMPK es considerada como una enzima supresora de tumores al inhibir la proliferación celular; se ha relacionado con algunas otras proteínas supresoras de tumores en su vía de señalización como p53, LKB1, TSC2, y mTOR (19,20). El incremento en su actividad ha mostrado reducir la expresión de FAS y el crecimiento de células de cáncer de próstata in vitro (21), disminuir la síntesis de citocinas proinflamatorias, así como de factor endotelial vascular y PAI-1; potencialmente inhibiendo la angiogénesis y el crecimiento tumoral (22,23). Múltiples estudios in vitro y modelos animales sobre la actividad de metformina han demostrado sus efectos inhibitorios en el crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama, endometrial, pulmonar, gástrico, hepático y tiroideo (24). La exposición a metformina se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia libre de recaída en pacientes con cáncer de mama de manera retrospectiva (25,26). Asimismo, mejores pronósticos, supervivencia, respuestas y menores recurrencias se han encontrado en pacientes con diabetes expuestos a metformina que padecen hepatocarcinoma, cáncer ovárico, endometrial, esofágico, colónico y pancreático (27-30).

Utilizado en un ensayo clínico durante dos semanas en 47 mujeres con cáncer de mama sin diabetes; el fármaco ha demostrado reducir el marcador Ki67, así como la expresión de p53 y BRCA1. Esta información se ha replicado en otros estudios similares en pacientes con cáncer de mama (500 mg tres veces al día), incluyendo un ensayo clínico controlado con placebo a dosis de 850 mg dos veces al día, así como en pacientes con cáncer endometrial (1550-2250 mg al día) y prostático con buena tolerancia sin efectos adversos considerables (33-

36). A dosis bajas, (250 mg al día por un mes) ha demostrado disminuir el número y tamaño de criptas aberrantes colorrectales como un subrogado endoscópico para cáncer colorrectal en pacientes no diabéticos (37).

Por otra parte, en un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con cáncer pancreático no se demostraron diferencias en la supervivencia global o libre de progresión (38). Si bien en los estudios previos la metformina no ha mostrado incrementar la toxicidad en combinación con citotóxicos, en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en 100 pacientes con tumores sólidos de múltiples histologías incluyendo 26 regímenes de quimioterapia y 17 tumores se encontró una disminución en la toxicidad limitante de dosis en aquellos que recibieron metformina (500 mg dos veces al día), lo que sugiere que su uso es seguro, además de documentar cambios favorables en marcadores tumorales y no presentar progresión de la enfermedad en el 28 y 46% de los casos, respectivamente (39).

### **Metformina y neoplasias hematológicas**

La pérdida de función de AMPK ha mostrado promover el desarrollo de linfoma en modelos animales (40). Estos efectos se han observado en neoplasias de células hematopoyéticas, particularmente linfoma no Hodgkin de células B y T, además de leucemia linfoblástica aguda con o sin el cromosoma Filadelfia (41-43). En linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica de células B, la metformina ha demostrado inhibir la progresión del ciclo celular y provocar apoptosis de células neoplásicas in vitro, además de potenciar los

efectos de diversos citotóxicos (44). La metformina se ha asociado a mayor supervivencia en pacientes diabéticos con mieloma múltiple en un estudio retrospectivo, además de incrementar el efecto anti-mieloma del bortezomib (45). Estudios preclínicos sobre su uso en combinación con varios agentes quimioterapéuticos incluyendo corticoesteroides y doxorubicina (ambos claves en el tratamiento del LNH e incluidos en el esquema R-CHOP) han sugerido que la metformina puede tener un rol como adyuvante o sensibilizador, mejorando su efectividad y disminuyendo efectos adversos (42,46-48). Adicionalmente se ha demostrado que además de inhibir la proliferación de líneas células de linfoma no Hodgkin de células B *in vitro* e *in vivo* (disminuye el marcador Ki67, reduce el potencial mitocondrial e induce el arresto celular en fase G1) incrementa la actividad citotóxica del rituximab (49-51). En un análisis retrospectivo de casos y controles los pacientes diabéticos expuestos a metformina tuvieron más respuestas globales y RC, así como mayor SLP (52).

En el Hospital General de México se llevó a cabo un ensayo clínico comparativo, aleatorizado, no pareado y abierto en 93 pacientes con leucemia linfoblástica aguda utilizando metformina como adyuvante al tratamiento (850 mg tres veces al día). Con una mediana de seguimiento de 9 meses, el uso de metformina se relacionó con menos recaídas tempranas, aparentemente sin efectos adversos. No se observó un efecto en supervivencia; si bien se trató de una muestra pequeña y había más pacientes de riesgo alto en el grupo sin el hipoglucemiante que podría explicar sus hallazgos (53).

A la fecha del diseño de nuestro estudio no se ha publicado ningún ensayo clínico sobre la efectividad de la metformina como adyuvante en el tratamiento del LNH. Un ensayo clínico en combinación con temsirolimus para pacientes con tumores sólidos metastásicos y linfoma ha sido completado, sin embargo, esta pendiente su publicación (Clinicaltrials.gov NCT00659568). Otro ensayo clínico sobre el uso de metformina en combinación con terapia de inducción estándar en pacientes con LNH DCGB se encuentra reclutando pacientes, con fecha de conclusión en enero 2019 (Clinicaltrials.gov NCT02531308).

## CAPITULO III

### Objetivos

**Objetivo General:** Demostrar que el uso de metformina en combinación con el esquema de quimioterapia R-CHOP es seguro y eficaz como tratamiento de primera línea para pacientes con linfoma difuso de células grandes B

#### Objetivos Particulares

- Determinar la tolerabilidad e incidencia de eventos adversos asociados al esquema de tratamiento
- Determinar la calidad de la respuesta al final del tratamiento
- Determinar la supervivencia global y libre de progresión

## **CAPITULO IV**

### **Hipótesis y Justificación**

#### **HIPÓTESIS ALTERNA (H1)**

El uso de metformina en pacientes con LNH DCGB es seguro y mejora la respuesta lograda por R-CHOP

#### **HIPÓTESIS NULA (H0)**

El uso de metformina en pacientes con LNH DCGB no es seguro y no mejora la respuesta lograda por R-CHOP

#### **JUSTIFICACIÓN:**

Los pacientes con LNH DCGB tratados por R-CHOP tienen desenlaces subóptimos. La metformina es un medicamento con nivel de seguridad aceptable cuyo efecto antineoplásico no ha sido estudiado en pacientes con LNH DCGB.

## **CAPITULO V**

### **Materiales y métodos**

**Descripción del diseño:** Se realizó un estudio experimental, abierto de un solo grupo. De manera prospectiva se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con LNH DCGB que aceptaron participar y recibieron tratamiento con el esquema R-CHOP en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de agosto del 2016 a agosto del 2018.

**Características de la población:** Se invitó a participar en el estudio a pacientes mayores de 18 años con LNH DCGB nodal de nuevo diagnóstico tratados con R-CHOP. El protocolo de investigación fue sometido para su análisis y eventual aprobación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo aprobado con la clave HE16-00019. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

#### **Criterios de inclusión**

- Ser mayor de 18 años
- Género indistinto

- Diagnóstico de LNH DCGB de acuerdo con la clasificación de la OMS 2008 de todos los estadios clínicos
- Sin tratamiento previo, solo se aceptó el uso de glucocorticoides con dosis máxima de prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> o su equivalente por 14 días
- Buena clase funcional (ECOG 0-2)
- Expectativa de vida ≥6 meses
- Independientemente del antecedente o nuevo diagnóstico de diabetes mellitus

### **Criterios de exclusión**

- Historia de intolerancia o hipersensibilidad a la metformina
- Historia de transformación de un linfoma o leucemia indolente
- Linfoma DCGB del sistema nervioso central
- Historia de otras neoplasias malignas en los 5 años previos
- Evidencia de infección sistémica al momento del estudio
- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
- Hepatopatía crónica o infección por virus de hepatitis B o C (AST, ALT y bilirrubina menor a 2.5 veces el límite superior de lo normal)
- Enfermedad renal crónica o creatinina sérica <1.5 mg/dL
- Insuficiencia cardíaca sintomática (Escala NYHA ≥2 o una fracción de eyección menor al 50%)
- Embarazo
- Historia de acidosis láctica
- Alcoholismo activo

## **Criterios de eliminación**

- Pacientes con mala tolerancia (<850 mg al día) o mal apego al uso de metformina
- Efectos adversos grado III o mayor de acuerdo con la clasificación CTCAE versión 4.03 (55)
- Retiro del consentimiento informado o preferencia del paciente

## **Tratamiento**

### **R-CHOP**

Los pacientes siguieron el protocolo terapéutico establecido en el Servicio de Hematología con 6-8 ciclos de R-CHOP. Cada ciclo consistió en una aplicación cada 21 días de: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima de vincristina 2 mg). Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> (hasta 100 mg) vía oral los días 1-5 (54).

### **Metformina**

Se utilizaron tabletas de metformina para administración oral de 850 mg marca Ficonax laboratorio PISA. El objetivo fue administrar una dosis progresiva hasta alcanzar 850 mg cada 8 horas (2,550 mg al día) o la dosis máxima tolerada por el paciente aceptando como dosis mínima 850 mg al día. La dosis inicial fue de 850 mg cada 24 horas por días 1-7, en ausencia de efectos adversos la dosis se incrementó a 850 mg cada 12 horas por 7 días, posteriormente 850 mg cada 8 horas o la dosis máxima tolerada. El fármaco del estudio se administró de manera

continúa hasta el día de la valoración de la respuesta al tratamiento inicial por PET-CT o TAC, que generalmente se realiza a los 6 meses de inicio del tratamiento.

### **Seguimiento**

Se realizó la determinación inicial de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa en ayuno, además de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos (TG) antes de iniciar la metformina, y posteriormente a los 3 y 6 meses. Al terminar los 6-8 ciclos de R-CHOP + metformina, la respuesta al tratamiento fue evaluada mediante un estudio de imagen (tomografía axial o por emisión de positrones). Con el objetivo de detectar la recaída del linfoma y evaluar la supervivencia, al terminar el tratamiento con R-CHOP y metformina se realizó seguimiento cada mes por 6 meses, posteriormente cada 3 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses por 2 años de acuerdo con los protocolos del Servicio de Hematología

### **Desenlaces**

**Calidad de respuesta:** divididos en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión por medio de una tomografía axial computarizada con o sin tomografía con emisión de positrones de acuerdo con la clasificación de Lugano 2014 (56).

De acuerdo con los criterios del Proyecto Internacional de Armonización en linfoma (57):

- **Supervivencia global:** tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
- **Supervivencia libre de progresión:** tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta la progresión, recaída o muerte por cualquier causa.
- **Supervivencia libre de evento:** o tiempo a la falla del tratamiento, considerado desde el ingreso al estudio hasta la falla al tratamiento incluyendo progresión de la enfermedad, o discontinuación del tratamiento por cualquier razón (progresión, toxicidad, preferencia del paciente, inició de un nuevo tratamiento sin progresión documentada o muerte).
- **Tiempo a la progresión:** definido como el tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión o muerte como resultado del linfoma. Los pacientes con muerte por otra causa son censurados al momento de la muerte o en un momento previo de valoración.
- **Tiempo al siguiente tratamiento:** definido como el tiempo desde el final del tratamiento primario hasta la aplicación de una terapia de segunda línea.
- **Duración de la respuesta:** el tiempo entre la obtención de una respuesta y la evidencia de recaída o progresión.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20 para Mac. Las características de los pacientes están descritas de acuerdo con medidas de tendencia central, con medias y desviación estándar, medianas con límites inferior y superior para variables cuantitativas y con porcentajes para variables cualitativas. Las pruebas de hipótesis para variables categóricas se realizaron con la prueba de chi cuadrada y exacta de Fisher. El análisis para muestras repetidas se realizó con ANOVA o la prueba de Friedman de acuerdo con la normalidad. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan Meier. El análisis se realizó con el método de intención a tratar.

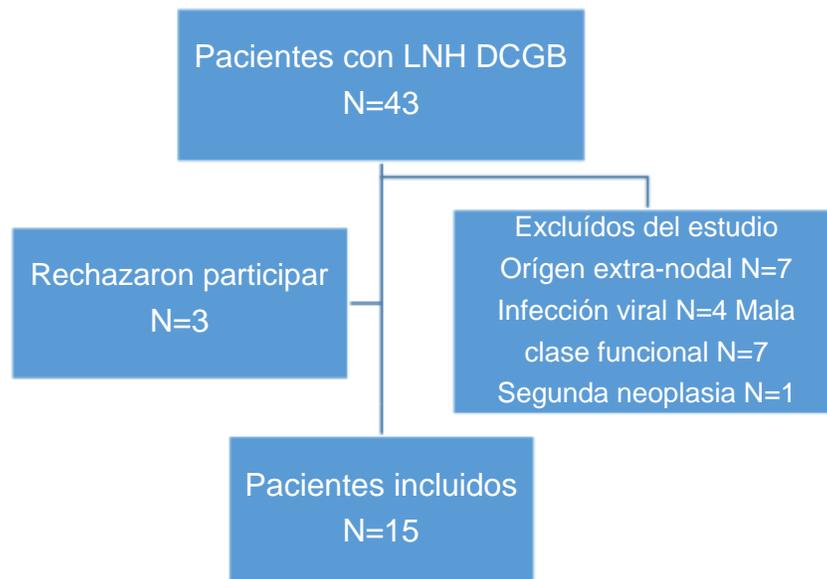
## CAPITULO VI

### Resultados

#### Características de la población

Durante el período de estudio se diagnosticaron 43 pacientes con LNH DCGB, sin embargo, se excluyeron 23 pacientes por diferentes causas (Figura 1), y 3 pacientes rechazaron participar en el estudio, de tal manera que 15 pacientes fueron incluidos en el ensayo clínico.

**Figura 1.- Algoritmo de selección de pacientes**



Las características generales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 60 años (rango, 25-77 años). Se incluyeron 8 mujeres (53%) y 7 hombres (47%), con una escala de Karnofsky mediana de 80% (rango,

60-90%). La mayoría se presentaron con enfermedad avanzada al diagnóstico (66%), con afección en al menos un sitio extra-nodal (66%). El 47% se presentó con enfermedad voluminosa y la mayoría con síntomas B (73%). La célula de origen fue determinada en el 66% de los casos.

**Tabla I. Características iniciales de los pacientes en el estudio**

Variables		N Mediana	% (rango)	Variables		N Mediana	% (rango)
<b>Edad</b>	Años	60	(25-77)	<b>Enf. Voluminosa*</b>		7	47%
<b>Sexo</b>	Femenino	8	53%	<b>Síntomas B</b>		11	73%
	Masculino	7	47%	<b>R-IPi</b>	Muy Bueno	1	7%
<b>Karnofsky</b>	%	80	(60-90)		Bueno	8	53%
<b>CO</b>	CG	4	27%		Malo	6	40%
	No-CG	5	33%	<b>Glucosa</b>	mg/dL	93	(74-116)
	ND	6	40%		≥100 mg/dL	5	33%
<b>Ki67</b>	%	80	(60-90)	<b>HbA1c</b>	%	4.9	(4.1-6.1)
<b>Estadaje</b>	Limitado	5	33%		≥5.7	1	7.00%
	Avanzado	10	66%		*Anemia	9	60%
<b>Extranodal</b>	Ninguno	5	33%	<b>IMC</b>	Kg/m <sup>2</sup>	26.7	(19.7-30.9)
	1	5	33%		Sobrepeso	7	47%
	≥2	5	33%		Obesidad	2	13%

Abreviaturas: COO célula de origen; CG: centro germinal; No-CG: fuera del centro germinal; ND: no determinado; Extranodal: sitios de involucro extra-ganglionar; R-IPi: índice pronóstico internacional en la era del rituximab; HbA1c: hemoglobina glicosilada IMC: índice de masa corporal

## Tolerabilidad y efectos adversos

Todos los pacientes completaron el tratamiento con R-CHOP establecido. Sin embargo, dos pacientes suspendieron el uso de metformina. En el 53% no se alcanzó la meta de 2250 mg al día. La intensidad de dosis relativa fue del 83% (rango 22-100%) con una dosis media tolerada de 1700 mg (0-2250 mg) (Figura 2). No se observaron toxicidades graves limitantes de dosis. El costo agregado a la quimioterapia por el uso de metformina fue de \$600 MXN por paciente.

**Tabla II. Dosis máxima tolerada de metformina (g por día) administrada durante cada ciclo de quimioterapia en los 15 pacientes incluidos**

No.	Ciclo 1	2	3	4	5	6	Exposición(%)
1	1.7	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	100
2	0.85	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	100
3	0.85	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	100
4	0.85	1.7	2.25	2.25	2.25	2.25	95
5	0.85	2.25	2.25	1.7	1.7	1.7	85
6	0.85	1.7	2.25	1.7	1.7	1.7	80
7		0.85	1.7	2.25	2.25	2.25	83
8		0.85	1.7	2.25	2.25	2.25	83
9	0.85	0.85	1.7	2.25	1.7	1.7	68
10	0.85	0.85	1.7	1.7	1.7	1.7	68
11	0.85	1.7	1	1	1	1	51
12	0.85	1.7	1.7	2.25			50
13		0.85	1.7	0.85	0.85	0.85	45
14		0.85	0.85	0.85	0.85	0.85	38
15		0.85	1.7				23

Se observaron eventos adversos esperados asociados a la quimioterapia (Tabla II), sin embargo, la de diarrea y dolor abdominal fueron frecuentes, ocurriendo en el 60 y 47% de los casos, respectivamente con una mayor frecuencia en mujeres (100 vs 42.9%;  $p=0.026$ ). La presencia de estos eventos adversos se asoció a la disminución o suspensión en el uso de metformina ( $p=0.01$ ), a pesar de que no fueron eventos graves (grado 3 o mayor) (Tabla II). Consecuentemente, ninguna paciente de sexo femenino alcanzó la dosis máxima planeada a diferencia del 85.7% de los hombres ( $p=0.001$ ).

**Tabla III.- Eventos adversos asociados a la administración de R-CHOP y metformina de acuerdo con los criterios CTCAE versión 4.03 (55)**

Evento adverso	Todos		Grado $\geq 3$		Evento adverso	Todos		Grado $\geq 3$	
	N	%	N	%		N	%	N	%
Linfopenia	14	93	7	47	Fatiga	5	33	-	
Anemia	13	87	3	20	Trombocitopenia	5	33	1	7
Neutropenia	9	60	7	47	Hiporexia	3	20	-	
Neutropenia febril	3	20	3	20	Transaminits	2	13	-	
Diarrea	9	60	-		Hiperbilirrubinemia	2	13	-	
Dolor abdominal	7	47	-		Hyponatremia	2	13	1	7
Nausea/Vomito	7	47	-		Hipoalbuminemia	2	13	-	
Infecciones	6	40	3	20	Estreñimiento	2	13	-	

No se observaron cambios relevantes en la somatometría ni en los estudios de laboratorio metabólicos modificados por el uso de metformina. Los cambios observados en el peso, índice de masa corporal, glucosa sérica, HbA1c, triglicéridos, colesterol total y HDL no fueron significativos (Tabla IV).

**Tabla IV.- Somatometría y análisis metabólico en pacientes con LNH DCGB tratados con R-CHOP y metformina**

Variable		Basal	Tercer ciclo		Final	Valor de p*
<b>Peso</b>	Kg	65 (42-85.1)	63	(39-83)	64 (44.7-83)	0.8
<b>IMC</b>	Kg/m <sup>2</sup>	26.9 (19.7-30.9)	26.5	(18.3-31)	26.9 (20.8-30.2)	0.8
<b>Glucosa</b>	mg/dL	93 (54-116)	96	(86-125)	103 (81-140)	0.7
<b>HbA1c</b>	%	4.9 (4.2-6.1)	5.1	(4-6)	4.7 (4.4-5.7)	0.7
<b>TG</b>	mg/dL	134 (102-291)	146	(57-259)	150 (86-558)	0.7
<b>CT</b>	mg/dL	187 (105-225)	204	(106-258)	205 (148-246)	0.4
<b>HDL</b>	mg/dL	37 (7-66)	52	(31-75)	46 (25-75)	0.7

**Abreviaturas:** IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemogloblina glucosilada; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidad. \*Prueba de Friedman para muestras repetidas

## Respuesta al tratamiento

Ocho pacientes (53.3%) alcanzaron RC al final del tratamiento, n=4 presentaron RP (26.7%), mientras que n=2 pacientes no respondieron (13%) y uno no fue evaluado por preferencia personal (7%) (Tabla IV). El 47% fueron valorados por PET al final del tratamiento. No se encontró asociación entre la calidad de respuesta y el haber alcanzado dosis máximas de metformina (p=0.4). Durante el seguimiento 4 pacientes progresaron (26.7%) y una paciente previamente en RC recayó, una paciente permaneció en RP sin progresión hasta el momento del análisis.

**Tabla V. Respuesta a R-CHOP combinado con metformina en n=15 pacientes con LNH DCGB**

No	Edad/Sexo	Karnofsky	Estadía	RIPI2	Respuesta	Recaída	Estatus actual (Meses)
1	52/F	70	Limitada	Alto	RC	No	Vigilancia (25.5)
2	74/M	80	Limitada	Alto	RC	No	Vigilancia (24.8)
3	61/F	70	Limitada	Alto	Refractaria	Progresión	R-MECOP, defunción (8.4)
4	74/M	60	Avanzada	Muy alto	RC	Recaída	R-MECOP, defunción (10.6)
5	77/F	90	Avanzada	Muy alto	RC	No	Vigilancia (18.5)
6	61/M	70	Avanzada	Muy alto	No valorado	No	Vigilancia (19.6)
7	48/F	80	Avanzada	Muy alto	RP	Progresión	R-CCE, ASCT, progresión (18.2)
8	37/F	80	Limitada	Alto	RP	No	Vigilancia (16.8)
9	58/M	90	Avanzada	Alto	RC	No	Vigilancia (15.8)
10	76/F	80	Avanzada	Alto	RC	No	Vigilancia (12.7)
11	74/F	80	Avanzada	Alto	RP	No	Vivo en RP (13)
12	60/M	70	Avanzada	Alto	RP	No	R-CCE, ASCT (13.6)
13	25/M	90	Limitada	Bajo	RC	No	Vigilancia (9.9)
14	47/M	90	Avanzada	Muy alto	RC	No	Vigilancia (7)
15	45/F	70	Avanzada	Muy alto	Refractaria	Progresión	R-CCE (6.6)

**Abreviaturas:** F: femenino; M: masculino; R-IP1: índice pronóstico en la era de rituximab; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RCCE: rituximab ciclofosfamida carboplatino y etopósido; ASCT: trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo; R-MECOP: rituximab, metotrexate, etopósido, ciclofosfamida, vincristina y prednisona

Tres de los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída recibieron quimioterapia de segunda línea, en dos casos seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Dos pacientes recibieron un esquema de quimioterapia semanal y fallecieron posteriormente por progresión de la enfermedad. Ningún paciente murió por toxicidad del tratamiento de primera línea ni complicaciones asociadas al uso de metformina.

La supervivencia libre de progresión y libre de evento fue de 72.7% y 66% a 12 meses, respectivamente (Figuras 3 y 4). La mediana de tiempo a la progresión fue de 6.2 meses (rango 4.8-9.5 meses) con una mediana de tiempo al siguiente tratamiento de 6.5 meses (rango 4.8-9.5 meses) y una duración de la respuesta de 10.1 meses (rango, 2.1-20.7 meses). La probabilidad de supervivencia global fue de 83.9% a 12 meses. (Figura 2) No se observó diferencia en estos desenlaces de acuerdo con la capacidad de alcanzar la dosis máxima de metformina. La mediana de seguimiento fue de 13.6 meses (rango, 6.6-25.5 meses) al momento del análisis.

Figura 2. Probabilidad de supervivencia global (SG)

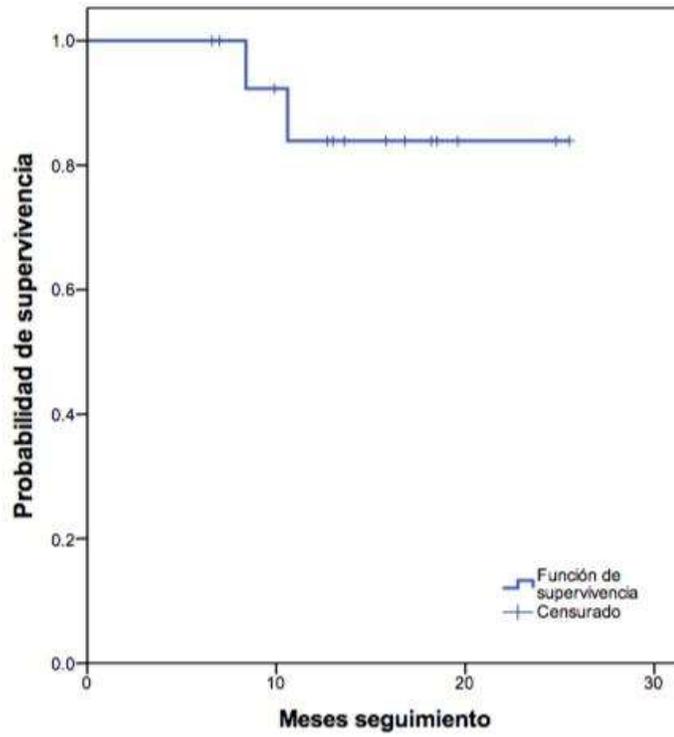


Figura 3. Probabilidad de supervivencia libre de progresión (SLP)

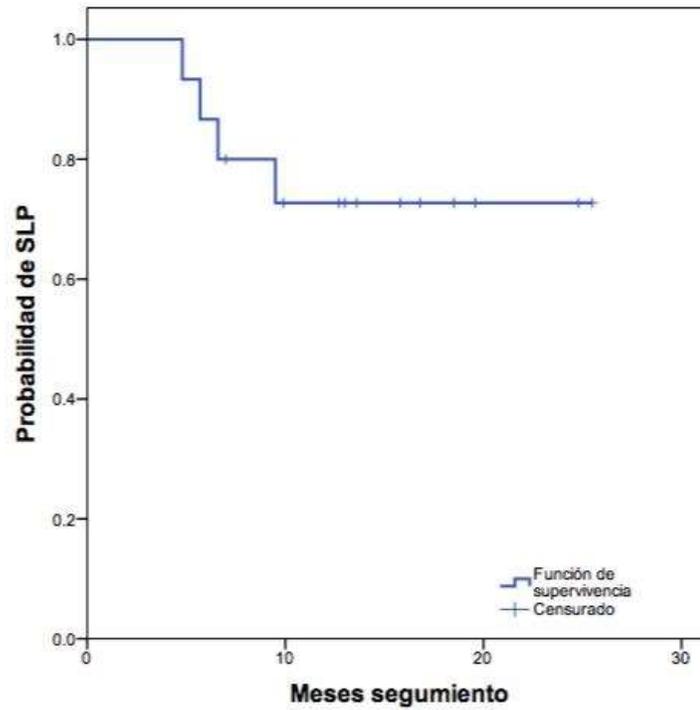
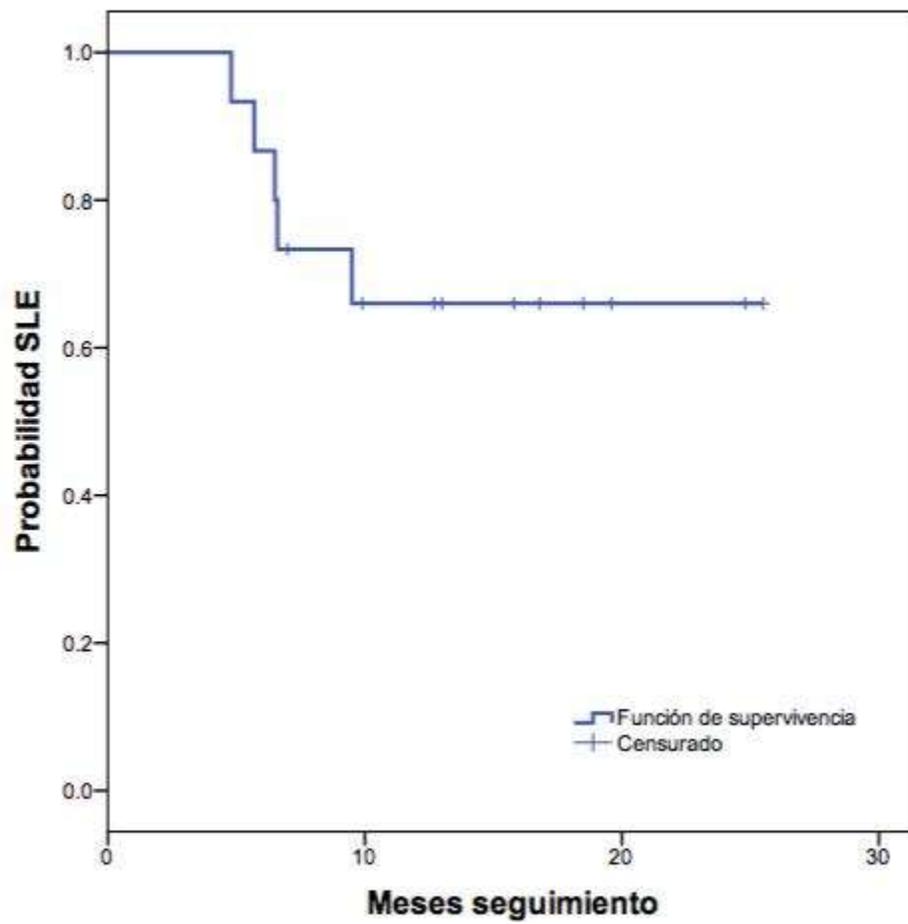


Figura 4. Probabilidad de supervivencia libre de evento (SLE)



## **CAPTULO VII**

### **Discusión**

En el presente estudio se pudo comprobar que el uso de metformina en pacientes con diagnóstico reciente de LNH DCGB en combinación con R-CHOP es seguro. No se observaron eventos adversos graves asociados a la combinación del activador de AMPK con este esquema de quimioterapia, incluyendo la complicación más grave y limitante de dosis asociada a metformina, acidosis láctica. Sin embargo, la incidencia de diarrea y dolor abdominal fue alta (60 y 47%, respectivamente) y se asoció a limitación en la dosis máxima de metformina alcanzada ( $p=0.01$ ). En contraste, la incidencia de diarrea en estudios prospectivos reportada con R-CHOP es menor, alrededor de 15-30% (58-61). Este evento adverso está asociado al uso de metformina y ya ha sido documentado en estudios previos de pacientes con diabetes mellitus, particularmente durante el inicio del tratamiento, aunque su incidencia es baja (5-20%) (62). La fisiopatología no se conoce con certeza, sin embargo, la metformina se acumula en mayores concentraciones en la mucosa intestinal que en el plasma, aumentando la producción de lactato intestinal (63). Es posible que la citotoxicidad en el epitelio fuera potenciada o que provocara una mayor sensibilidad a la metformina. Independientemente de la gravedad del evento adverso, su reconocimiento es importante ya que podría impactar negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes (64). Por otra parte, no se observaron

cambios importantes en los parámetros metabólicos evaluados que generalmente son modificados por el uso de metformina en pacientes con diabetes, tales como la glucosa sérica, HbA1c, CT, HDL y TG (10, 65). Esto podría ser explicado por falta de apego al medicamento en algunos pacientes, aunque esto no fue evaluado de manera sistemática en el diseño del estudio. Además, es importante señalar que el tamaño de la muestra es limitado para descartar su efecto. De manera similar, no se observó una modificación significativa en el peso e índice de masa corporal de los pacientes, aunque debido al uso de medicamentos como esteroides y la erradicación de la neoplasia, es más probable que un paciente con LNH DCGB, particularmente de edad avanzada y con enfermedad de alto riesgo incremente de peso durante el seguimiento si existe respuesta al tratamiento, o lo inverso si la enfermedad progresa, independientemente del uso de metformina (66).

El objetivo de la terapia inicial en pacientes con LNHC DCGB es alcanzar la cura, y a pesar de los avances en el conocimiento de la biología de la enfermedad el esquema R-CHOP continúa siendo considerado el estándar de tratamiento desde hace 15 años (67). Con el objetivo de mejorar estos desenlaces, diversos agentes se han incorporado al esquema R-CHOP, y han sido evaluados en estudios de fase 2 y 3 incluyendo obinutuzumab (68), bevacizumab (61) y bortezomib (69) aunque sin éxito. La lenalidomida ha mostrado resultados prometedores para un subgrupo de pacientes, aunque a un costo muy elevado y fuera del alcance de muchos pacientes (70). Consecuentemente, el uso de metformina como antineoplásico resulta atractivo ya que tiene un mecanismo de acción

potencialmente efectivo, es barato, seguro y está al alcance de toda la población (16). En el presente estudio se evaluó por primera vez la efectividad del uso de este fármaco en combinación con R-CHOP en pacientes sin diabetes de manera prospectiva. Hasta la fecha de la escritura de este trabajo, el efecto antineoplásico de este medicamento ha sido estudiado brevemente en LNH DCGB. En un estudio retrospectivo de casos y controles se encontró un incremento provocativo en la tasa de respuesta global (92 vs 70.8%) y respuesta completa (92 vs 54%) en el grupo de metformina en comparación con un control histórico (52). Sin embargo, en el presente ensayo clínico se encontró una tasa de respuesta global del 85%, con RC de 57%; resultados similares a la experiencia retrospectiva (RC de 60%) en un grupo de pacientes de alto riesgo tratados con R-CHOP sin metformina en el mismo centro médico (71). Estos resultados son comparables a aquellos obtenidos en un estudio de fase 3 con R-CHOP donde se obtuvo una tasa RC de 52% en un grupo de pacientes similar al incluido en el presente estudio (54). La probabilidad de supervivencia global, libre de evento y progresión a 1 año son comparables a las alcanzadas en estos estudios utilizando R-CHOP, aunque el seguimiento es aún corto (5, 54, 72).

Con los resultados obtenidos en el estudio, y la toxicidad agregada mencionada previamente, se puede decir que el rol de la metformina en el tratamiento de inducción de los pacientes con LNH DCGB resulta poco atractivo. Información reciente sobre modelos *in vitro* de linfoma ha revelado que las concentraciones farmacocinéticas obtenidas con la administración de dosis tradicionales de metformina pueden ser insuficientes para alcanzar su efecto antineoplásico *in*

vivo sin embargo, su uso prolongado podría tener un papel importante en el tratamiento de algunas neoplasias (73). Diversos agentes han sido estudiados como mantenimiento en pacientes con LNH DCGB que han terminado su esquema de inducción, aunque no se han observado beneficios con agentes como rituximab, enzastaurina o everolimus y solo un beneficio discreto con lenalidomida en la SLP sin diferencia en la SG y a expensas de mayor toxicidad (74-77). La metformina se ha estudiado recientemente en este escenario en un ensayo clínico de fase 2 en pacientes con LNH DCGB y folicular grado 3b, se trataron 60 pacientes (n=22 sin diabetes previa) con metformina 1 g cada 12 horas por 2 años posterior al final de la inducción y se compararon con N=185 pacientes que habían sido excluidos o rechazaron participar en el estudio. Los pacientes del brazo de metformina tuvieron una mayor SG (100% a 3 años), sin diferencia en SLP, con mejor tolerabilidad que en el presente ensayo. Estos resultados, aunque interesantes, están limitados por la falta de aleatorización y el sesgo de selección (78). Las limitaciones del presente trabajo son aquellas inherentes a un estudio piloto, con un número reducido de pacientes y la falta de un grupo control.

## **CAPITULO VIII**

### **Conclusión**

El uso de metformina en combinación con R-CHOP es seguro, sin embargo, se asocia a un incremento en efectos adversos gastrointestinales leves asociados a una menor tolerabilidad del medicamento. Similar a otros agentes utilizados previamente, la combinación de R-CHOP con metformina es comparable al uso de R-CHOP tradicional.

# CAPITULO IX

## Anexos

### Anexo 1. Copia del consentimiento informado utilizado en el estudio



{\*rANt



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
tsi\$ .xssl»AD "qc: "x\*\*q.q \*e i.rmv\* lS\*X

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO  
FACL,ijia\$ N\$ M\$DICI\$A Y \$O\$P\$JXL IJNTEVII.\$ITA\$,IO

#### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Efecto de la metformina en combinación con B-CHOP en el tratamiento de primera línea para pacientes con linfoma difuso de células grandes B
Nombre del Investigador Principal	Df. César Homero Gutiérrez Aguirre
Servicio / Departamento	Hematología / Medicina Interna
Teléfono de Contacto	83338111
Persona de Contacto	Df. César Homero Gutiérrez Aguirre
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	22 de agosto 2016

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar y la forma en que nosotros gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

#### ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El objetivo de este estudio es investigar si agregar un medicamento usado normalmente para diabetes, llamado metformina, mejora la respuesta de la enfermedad que se puede lograr normalmente con el tratamiento de quimioterapia en pacientes que tienen el diagnóstico reciente de linfoma difuso de células grandes B, sin importar si los pacientes tienen o no tienen diabetes diagnosticada antes o durante el momento del estudio.

Se le pide participar porque usted cumple con los requisitos para entrar al estudio, ha sido diagnosticado con esta enfermedad (linfoma difuso de células grandes B) y necesita tratamiento con quimioterapia. La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera descubrir si el medicamento metformina puede mejorar e incrementar la respuesta al tratamiento de quimioterapia que se usa normalmente.

#### ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de seis meses mientras recibe el medicamento metformina, además de la quimioterapia normalmente utilizada en todos los casos inicialmente después del diagnóstico. Después de completar el tratamiento de quimioterapia usual y suspender el medicamento metformina, el seguimiento se hará como se realiza normalmente en el Servicio de Hematología. Se incluirán 50 pacientes que les realice el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B y recibían tratamiento de quimioterapia en nuestro centro.

CENTRO UNIVERSITARIO  
 CONTRA EL CÁNCER  
 5MIEFIRM



Av. San Jacinto I. I. (adrsro sln Col. Mitras ünirc.  
C. p. 644\$ il .losler.\*y. N.L. México  
Teis.: 834\$-13ú, 834\$-851 \$ y 8675-ñ718 Fax: 8\$75-\$71?  
www. henrijol;g ia-uau.1. conr

Formato de Consentimiento Informado 01.10



## ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA PARTICIPACIÓN?

El médico del estudio revisará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Los criterios para participar en este estudio son: tener más de 18 años, pueden participar hombres y mujeres, que tengan el diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin de células grandes B, que se encuentren en buen estado físico para recibir quimioterapia, que deseen participar en el estudio y hayan firmado este consentimiento informado. No podrán participar en el estudio los pacientes que ya hayan iniciado su tratamiento con quimioterapia en otro centro de tratamiento, pacientes que sean trasladados a otros hospitales, aquellos que no puedan tolerar el medicamento metformina, que tengan alergia al mismo, o hayan presentado efectos adversos con su uso previamente. Tampoco podrán participar aquellos que tengan daño en la función del corazón, hígado o riñón diagnosticado previamente, así como aquellos que hayan padecido otro tipo de cáncer en los últimos 5 años o infecciones por virus de la gaiteración. Tampoco podrán participar pacientes embarazadas.

## ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Se utilizará el medicamento metformina de presentación en tabletas de 850 mg para administración oral, original o genérico, sin utilizar alguna marca en particular. El paciente se tomará una tableta al día inicialmente y se incrementará la dosis paulatinamente, cada semana, hasta alcanzar la dosis máxima de tres tabletas al día (1 tableta cada 8 horas). Si no tolera la dosis máxima, el paciente podrá tomar las tabletas que tolere, siempre y cuando sea al menos una tableta diaria. El medicamento metformina se tomará todos los días desde el inicio del tratamiento con quimioterapia hasta 30 días después de la última aplicación de quimioterapia, cuando se realice un estudio de imagen (estudio de tomografía que usa rayos x) para valorar la respuesta de la enfermedad al tratamiento. Las tabletas se le entregarán al paciente de manera gratuita. La medicina metformina se tomará por el paciente y no será necesario acudir al Servicio de Hematología para recibirla, se le proporcionarán las cajas para que se la tome en su domicilio.

Al mismo tiempo recibirá el tratamiento de quimioterapia que normalmente se utiliza para el linfoma. Su participación en este estudio no afectará el tratamiento que normalmente se utiliza en el Servicio de Hematología y en otras partes del mundo para pacientes con esta enfermedad. Este tratamiento de quimioterapia conocido como R-CHOP consiste en una aplicación cada 21 días de los siguientes medicamentos: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> y prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> hasta completar 6 aplicaciones dependiendo de cada caso. Recibir esta quimioterapia no forma parte de la investigación por lo que conseguir los medicamentos es responsabilidad del paciente. Todos los medicamentos de quimioterapia se administrarán por personal capacitado y su médico le explicará detalladamente sobre los cuidados que deberá tener así como las reacciones secundarias que se pudieran presentar.

CONTIENE INFORMACIÓN CONFIDENCIAL



SECCIÓN DE HEMATOLOGÍA

Av. Fray Jerónimo de S. 1444ras Centro, C.P. 44460 Monterrey, NL, México  
Tels.: 8348-135, 8348-8510 y 8675-5718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanj.com

Formato de consentimiento informado W/1.0



## ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE REALIZARÁN?

Después de realizar el diagnóstico de linfoma no Hodgkin, su médico le informará sobre la posibilidad de participar en este estudio. En caso de aceptar y firmar el consentimiento informado se le realizará una medición de azúcar en la sangre en ayuno (glucosa) así como un estudio de hemoglobina glucosilada (estudio realizado en pacientes con sospecha de, o que tengan diabetes). Para realizar estos dos estudios de tomarán mediante la punción de una vena del brazo, una muestra de sangre de 5 ml (aproximadamente 1 cucharada sopera). Esta toma de muestra de sangre se repetirá a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento para evaluar nuevamente la glucosa y hemoglobina glucosilada. Los estudios de laboratorio de imagen que normalmente se realizan en pacientes con linfoma no Hodgkin no son parte del presente estudio.

## ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que tome el medicamento metformina con la dosis mencionadas previamente. Sus responsabilidades consistirán principalmente en tomar el medicamento metformina por cuenta propia aunque no acuda al Servicio de Hematología todos los días durante su tratamiento con quimioterapia.

## ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos que se pueden presentar durante el tratamiento no son diferentes de aquéllos presentados con el tratamiento habitual de la enfermedad. Con el uso de la metformina, los riesgos más frecuentes son la presencia de náusea, vómito y diarrea, principalmente en los primeros días del tratamiento. El medicamento metformina se utiliza ampliamente en pacientes con diabetes sin presentar efectos adversos graves, también se ha utilizado en pacientes sin diabetes en diferentes partes del mundo desde hace muchos años. El uso de este medicamento se ha estudiado en pacientes sin diabetes y con cáncer, como exantemas sin diabetes y con cáncer, con excelente seguridad. Los riesgos posibles al utilizar la metformina son presentar molestias gastrointestinales como diarrea y distensión abdominal, además de presentar elevación en los niveles de ácido del cuerpo, el cual es muy raro, y tiene tratamiento. Estos efectos secundarios desaparecen al suspender la metformina y casi nunca se presentan. El investigador de este estudio le orientará sobre las medidas que se seguirán.

## ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que Usted no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación. Tampoco existe un beneficio económico por participar en este estudio. Sin embargo pudiera verse beneficiado al usar metformina mejorando la respuesta de la quimioterapia, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar, ya que es un estudio de investigación. La información en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor cuáles es el uso de metformina en el tratamiento de pacientes con su enfermedad.

Su participación en este proyecto de investigación no tendrá ningún costo para usted. Toda la información que usted proporcione es confidencial, no será compartida con otros pacientes ni con sus familiares. El costo de la metformina será cubierto por el Servicio de Hematología así como el estudio de glucosa y hemoglobina glucosilada. Los resultados del proyecto de investigación podrán ser publicados en una revista científica sin revelar la información confidencial (nombre, registro de hospital, dirección, etc.) de cada participante.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. S. Liras Centro, C.P. 64460 M. Interrey, N.L. [México]  
Teles: 8348-6136, 834E-8510 y 867S-6718 Fax: 8S75-6717  
www.hematologia.uan.mx

Formato de consentimiento informado W1.0





{JA}SL



LS(T)SRSM(S) A.(IX)XNOMA DS )U\$VS LEÓ\$.

FACILITAJI) S\$ S(ESTR)CINAY HOSPITAT. IXI)S\$SITASIO

**Usted puede solicitar información sobre los resultados del tratamiento recibido.**

Su participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria, si usted decide no participar, esto no afectará la atención médica que se le dará a usted en el Servicio de Hematología de este Hospital.

**¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRIAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede recibir el tratamiento metformina y recibir el tratamiento de quimioterapia normal de cualquier manera. Para el tratamiento del linfoma no Hodgkin existen diferentes tipos de tratamiento, sin embargo, alrededor del mundo el tratamiento estándar o "normal" es la combinación de 5 medicamentos (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina Y prednisona), esquema conocido como "R-CHOP". Si tiene diabetes y debe recibir metformina por esa razón, pero decide no participar, no le será proporcionada como parte del estudio.

**¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ NINGÚN COSTO?**

No habrá costos para Usted por participar en este estudio. No habrá costos para Usted por participar en este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio. Y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados por el médico del estudio. Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

El médico del estudio le proporcionará el medicamento metformina sin costo para Usted durante este estudio. El médico del estudio le proporcionará el medicamento metformina sin costo para Usted durante este estudio.

**¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación. A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

**¿RECIPIERÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio. Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

No se almacenarán muestras de sangre ni tejidos para futuras investigaciones en este estudio. No se almacenarán muestras de sangre ni tejidos para futuras investigaciones en este estudio.

**¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe avisar inmediatamente al médico del estudio. Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe avisar inmediatamente al médico del estudio. Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados por el Servicio de Hematología si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados por el Servicio de Hematología si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.



**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**  
Av. Francisco L. J. Laderrero s/n Col: Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, Tl.L. México  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tls.: 8348-136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia.uanl.edu.mx  
www.irenjatslogia.uni.ecm E6IS-718 fax: 8S7S-7JI

Formato de Consentimiento Informado V1.1 4  
Formato de Consentimiento Informado V1.0



TJATSL



fr. s( DAS As Tón 3\$ .f n\$ & L; i Vg LsÓN

TACULTA S 1) S MSDIC( )AY S\$ S PIIAL Lie ) SR\$ S S A I S I A O

**¿CUALES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

**PARTICIPACIÓN**

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACION EN CUALQUIER MOMENTO DE ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted, ya que puede ser necesario cambiar a otro tipo de tratamiento de quimioterapia.
- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiera con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

**¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACION DE SU EXPEDIENTE CLINICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección o oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Franciscó L. Madero sin Col. Mitras Cento,  
e. P. 44600 Monterrey, N.L. México  
Tél. 8348-1335, 8348-8510 y 8375-8718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado V1.  
Formato de Consentimiento Informado V1. 0



t}ANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de investigación de nuestra institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes de la inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio o otra información personal.

En caso necesario, estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de estos es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

**SI TIENE PREGUNTAS O NO QUIERE SACARLE DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR??**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra institución o al Lic. Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco L. Madero y Av. Gonzales s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, N.L., México.  
CP 64460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanel.com](mailto:investigacionclinica@meduanel.com)

SECRETARÍA DE SALUD  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
# 100-SECRETARÍA DE SALUD  
# 100-SECRETARÍA DE SALUD  
# 100-SECRETARÍA DE SALUD



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA en el Centro,  
Av. Francisco L. Madero sin Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 [Monterrey, N.L., México] Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V1.0



UANL

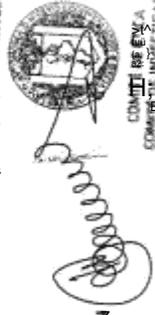


RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmo que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmo que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Se puede comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación O cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmo que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
 Av° Francisco L. Madroño s/n Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L., México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8515 y 8675-6718 Fax: 8675-8717  
 www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1.0



{JA}.L



Lt\$\\eRsmAD ¿utóxonae nr Ni,rv<j r"eóx

FACIJI-TAT 113 MEDICINA Y SALUD PÚBLICA Y HO\$P11XL 1.1(I(T,SR.SITA&I

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, he leído y entendido el contenido de este consentimiento informado y he proporcionado mi consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y sé que poseo la capacidad legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

Vertical stamp: SERVICIO DE EMATOLOGIA, with a signature and the name BENITO.



SERVICIO DE EMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Miras Centro,
C.P. 54460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-5510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uamtl.com

Formato de Consentimiento Informado V.0



## **CAPITULO X**

### **Bibliografía**

1. Bachy E, Salles G, et al. Treatment approach to newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015; 52:107-118
2. Jones SE, Grozea PN, Metz EN, et al. Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphomas. A southwest oncology group study. *Cancer* 1979; 43:417-25
3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 328;14
4. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results in the treatment of elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: A study by the Groupe D'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-26
5. Pfreundschuch M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-91
6. Pfreundschuch M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22
7. Cuningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-1826

8. Mondello P, Younes A. Emerging drugs for diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;1-13 DOI 10.1586/14737140.2015.1009042
9. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579
10. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1333-1342
11. De Jager A, Kooy P, Lehert M, Wulffele J, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181
12. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-326.
13. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-1637
14. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012;35:299-304
15. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLOS one* 2013;8:e71583
16. Rosilio C, Ben-Sahra I, Bost F, et al. Metformin: A metabolic disruptor and anti-diabetic drug to target human leukemia. *Cancer Lett* 2014; DOI 10.1016/j.canlet.2014.01.006
17. Carling D, Zammit VA, Hardie DG. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett* 1987;223:217-222
18. Marsin AS, Bertrand MH, Rider J, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in stimulation of glycolysis during ischemia. *Curr Biol* 2000;10:1247-1255

19. Jones RG, Plas DR, Kubek M, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2005;18:283-293
20. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signaling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* 2011;13:1016-1023
21. Xiang X, Saha AK, Wen R, et al. AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;231:161-167.
22. Hirsh HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:972-977.
23. Ersoy C, Kiyici S, Budak F, et al. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;81:56-60
24. Rizos CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol* 2013;705:96-108.
25. Hou G, Zhang S, Zhang X, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:807-816
26. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.
27. Romero IL, McCORMICK A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival and chemosensitivity *Obstet Gynecol* 2012;119:61-67.
28. Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepato* 2011;26:858-865
29. Skinner HD, McCurdy MR, Echeverria AE, et al. Metformin use and improved response to therapy in esophageal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2013 52;1002-1009

30. Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamar NA, et al. Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer *Br J Cancer* 2012;106:1374-1378.
31. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905-2912
32. Hadad S, Iwamoto T, Jordan L, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:783-794.
33. Niraula S, Dowling RJ, Ennis M, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:821-30.
34. Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M et al. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2593-600
35. Mitsuhashi A, Kiyokawa T, Sato Y and Shzu M. Effects of metformin on endometrial cancer growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer* 2014;120:2986-2995
36. Joshua AM, Zannella VE, Downes MR, et al. A pilot “window of opportunity” neoadjuvant study of metformin in localised prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:252-258
37. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 2010;3:1077-1083
38. De Celis Ferrari ACR, Pfiffer TEF, Alex AK, et al. Phase II trial of metformin and paclitaxel for patients with gemcitabine-refractory advanced adenocarcinoma of the pancreas. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:e15196
39. Kirtharis A, Caplain J, Rajagopal S, et al. A phase I study of metformin and chemotherapy in solid tumors. *ASCO Meeting Abstracts*. 2014;32:2560

40. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab* 2013; 17:113-124
41. Leclerc GM, Leclerc GJ, Kuznetsov JN, et al. Metformin induces apoptosis through AMPK-dependent inhibition of UPR signaling in ALL lymphoblasts *PLOS one* 2013;8:8 e74420
42. Shi W-Y, Xiao D, Wang L, et al. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy. *Cell Death and Disease* 2012;3:e275.
43. Shi R, Lin J, Gong Y, Yan T, et al. The antileukemia effect of metformin in the Philadelphia chromosome-positive leukemia cell line and patient primary leukemia cell. *Anticancer Drugs* 2015;26:813-922.
44. Bruno S, Bernardetta L, Claudya T, et al. Metformin inhibits cell cycle progression of B-cell lymphocytic leukemia cells 2015;6(26)22624-22640.
45. Jagannathan S, Abdel-Malek MAY, Malek E, et al. *Leukemia* 2015;29:2184-2191
46. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer Res* 2011;71:3196-31201
47. Rosilio C, Lounnas N, Nebout M, et al. The metabolic perturbators metformin, phenformin and AICAR interfere with the growth and survival of murine PTEN-deficient T cell lymphomas and human T-ALL/T-LL cancer cells. *Cancer Lett* 2013; DOI 10.1016/j.canlet.2013.04.015
48. Asensio-Lopez MC, Lax A, Pascual-Figal DA, et al. Metformin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of the adiponectin cardiac system. *Free Radic Biol Med* 2011;51:1861-1871
49. Patel PP, Gu JJ, Mavis C, et al. Metformin enhances the activity of rituximab in B-cell lymphoma pre-clinical models. *ASCO Annual Meeting* 2015. *J Clin Oncol* 33,2015 (Suppl 19513).
50. Sing A, Gu Juan, Yanamadala V, et al. Metformin lowers the mitochondrial potential of lymphoma cells and its use during front-line rituximab-based

chemo-immunotherapy improves the clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma *Blood* 2013;122(21):1825

51. Gu JJ, Yanamadala V, Singh A, et al. Metformin affects the proliferation cell nuclear antigen (PCNA) an p21 protein interaction resulting in direct anti-tumor activity and enhances the cytotoxic /biological effects of chemotherapy agents or rituximab in lymphoma in vitro and in vivo pre-clinical models. Abstract 1781. ASH 56<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition San Francisco CA, December 2014.
52. Alkhatib Y, Abdel Rahman Z, Kuriakose P. Clinical impact of metformin in diabetic diffuse large B-cell lymphoma patients: a case-control study. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1130-1134
53. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Murillo C, Santoyo-Sánchez A, et al. Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52:270-275.
54. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242
55. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4. National Cancer Institute. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)
56. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3067
57. Cheson BD, International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86
58. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-

Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study *Lancet Oncol* 2014;15:1019-1026

59. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:299-2952
60. Offner F, Samoiloova O, Osmanov E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood* 2016;126:1893-1901
61. Seymour JF, Pfreundschuh M, Treng M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. *Haematologica* 2014;99:1343-9
62. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:473-481
63. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008;51:1552-1553
64. Arnold RJ, Gabrail N, Raut M, et al. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. *J Support Oncol* 2005;3:227-232
65. Solymar M, Ivic I, Póto L, et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0207947
66. Camus V, Lanic H, Kraut J, et al. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with

diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Eur J Haematol 2014;93:9-18

67. Thieblemont C, Bernard S, Miegna M, et al. Optimizing initial therapy in DLBCL. Best Pract Res Clin Hematol 2018;31:199-208
68. Vitolo U, Treng M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2017;35:3529-3537
69. Leonard J, Kolibab KS, Reeves JA, et al. Randomized phase 2 open label study of R-CHOP and bortezomib in patients (Pts) with untreated non-germinal center B-like (non-GCB) subtype diffuse large cell lymphoma (DLBCL): results from the PYRAMID trial (NCT00931918) Blood 2015;126:811 Abstract 811.
70. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol 2015;33:251-257
71. Jaime-Perez JC, Gamboa-Alonso CM, Vázquez-Mellado-Larracochea A, et al. Arch Med Res 2015;46:454-461
72. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23\_4117-4126
73. Chukkapalli V, Gordon LI, Venugopal P, et al. Metabolic changes associated with metformin potentiates Bcl-2 inhibitor Venetoclax, and

CDK9 inhibitor, BAY1143572 and reduces viability of lymphoma cells.

Oncotarget 2018;9:21166-21181

74. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3121

75. Crump M, Leppa S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:2482-2492

76. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study of adjuvant everolimus (EVE) in patients (pts) with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) J Clin Oncol 2016;34:7506

77. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. J Clin Oncol 2017;35:2473

78. Fan X, Zhong HJ, Zhao BB, et al. Metformin prolonged the survival of diffuse large B-cell lymphoma and grade 3b follicular lymphoma patients responding to first-line treatment with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone: a prospective phase II clinical trial. Transl Cancer Res 2018;7:1044-1053

## **CAPITULO X**

### **Resumen Autobiográfico**

Nombre: Andrés Gómez De León

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: EFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACIÓN CON R-CHOP EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 12 de mayo de 1988

Hijo de Silvia de León Ascorve y David Gómez Almaguer

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el grado de Médico Cirujano y Partero (2012)

Dos años de especialización en Medicina Interna en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (2014-2016)

Residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León (2016-2019)

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1 (2017)