

## **Metformina como Prevención del Cáncer de Mama: Revisión Bibliográfica.**

### **Metformin as prevention of breast cancer: Literature review.**

---

**Para citar este trabajo:**

Laura, M., y Romo, A., (2024) Metformina como prevención del cáncer de mama: Revisión bibliográfica. *Reincisol*, 3(6), pp. 88-113. [https://doi.org/10.59282/reincisol.V3\(6\)88-113](https://doi.org/10.59282/reincisol.V3(6)88-113)

---

### **Autores:**

#### **Laura Telenchana María Graciela**

Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato.

Correo Institucional: [mlaura4480@uta.edu.ec](mailto:mlaura4480@uta.edu.ec)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-6992-8331>

#### **Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny**

Especialista en Medicina Interna,

Docente en la Universidad Técnica de Ambato

Correo Institucional: [drangeromo@yahoo.com](mailto:drangeromo@yahoo.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4733-2355>

**RECIBIDO:** 12 mayo 2024

**ACEPTADO:** 14 junio 2024

**PUBLICADO** 18 julio 2024

La metformina, un medicamento ampliamente utilizado para tratar la diabetes tipo 2, ha sido objeto de creciente interés en relación con su posible papel en la prevención del cáncer de mama. La investigación tuvo como objetivo, evaluar la relación existente entre el uso de metformina y la prevención del cáncer de mama. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica meticulosa en diversas bases de datos científicas, que incluyen PUBMED, SCOPUS, TAYLOR AND FRANCIS, REDALYC, SCIELO, el Manual de Vigilancia de Anomalías Congénitas de la OMS y otras revistas científicas, abarcando los últimos cinco años, se utilizaron los operadores booleanos "OR" y "AND" para optimizar las estrategias de búsqueda. El análisis de estos estudios reveló una dicotomía en los hallazgos, los estudios favorables, respaldaron la idea de que la metformina podría desempeñar un papel favorable en la prevención del cáncer, especialmente en mujeres posmenopáusicas, ya que estas proporcionan evidencia adicional a favor de la metformina, en varios artículos sugieren que hay mecanismos diferentes que están involucrados en la disminución de riesgo de padecer cáncer de mama, como el tiempo y el tipo de receptor de cáncer. Sin embargo, algunos estudios presentaron resultados menos favorables, presentando dependencia de factores específicos no uniformemente considerados en los estudios observacionales y destacando la complejidad de las respuestas de diferentes subtipos de cáncer de mama a la metformina. En conclusión, esta revisión ofrece una perspectiva matizada sobre el potencial de la metformina en la prevención del cáncer de mama, destacando hallazgos tanto favorables como menos concluyentes. La variabilidad en los resultados subraya la naturaleza intrincada de esta relación, enfatizando la necesidad de investigaciones adicionales para desentrañar las complejidades y proporcionar una comprensión más matizada para su aplicación clínica.

**Palabras claves:** Neoplasias Mamaria, Cáncer de Mama, Tumores Mamarios, Metformina, Clorhidrato de Metformina, Prevención.

### Abstract

In The use of metformin, a widely employed medication for treating type 2 diabetes, has garnered increasing interest regarding its potential role in breast cancer prevention. The research aimed to assess the relationship between metformin use and breast cancer prevention. A meticulous literature search was conducted across various scientific databases, including PUBMED, SCOPUS, TAYLOR AND FRANCIS, REDALYC, SCIELO, the World Health Organization's Manual of Congenital Anomalies Surveillance, and other scientific journals, spanning the last five years. Boolean operators "OR" and "AND" were utilized to optimize search strategies. Analysis of these studies revealed a dichotomy in findings the favorable studies supported the idea that metformin could play a beneficial role in cancer prevention, especially in postmenopausal women, providing additional evidence in favor of metformin, in several articles suggest that there are different mechanisms that are involved in reducing the risk of breast cancer, such as time and the type of cancer receptor. However, some studies presented less favorable results, indicating dependency on specific factors not uniformly considered in observational studies and highlighting the complexity of different subtypes of breast cancer responses to metformin. In conclusion, this review offers a nuanced perspective on metformin's potential in breast cancer prevention, emphasizing both favorable and less conclusive findings. The variability in results underscores the intricate nature of this relationship, emphasizing the need for additional research to unravel complexities and provide a more nuanced understanding for clinical application.

**Keywords:** Breast Neoplasms, Breast Cancer, Mammary Tumors, Metformin, Metformin Hydrochloride, Prevention.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más prevalentes en mujeres, siendo una de las principales causas de mortalidad, en América Latina, ocupa el segundo lugar tanto en frecuencia como en causa de deceso, representando el 27% de los nuevos casos de cáncer y el 16% de las defunciones relacionadas con esta enfermedad. (1) En el contexto ecuatoriano, las cifras recopiladas por el INEC revelan un aumento alarmante de casos de cáncer, destacando el cáncer de mama con una incidencia del 25.9%, evidenciando una preocupante tendencia, hasta el primer semestre del año 2022, se registraron 411 nuevos casos de cáncer de mama, sumándose a los 4,472 casos ya existentes hasta el 2021. (2,3)

El cáncer de mama se presenta como una enfermedad biológica y clínicamente heterogénea, con diversos histotipos y subtipos moleculares, cada paciente experimenta etiologías y factores de riesgo únicos, lo que resalta la necesidad de estrategias de prevención, tratamientos personalizados y pronósticos inmediato, la susceptibilidad genética, niveles anómalos de hormonas endógenas, consumo de hormonas exógenas, estilo de vida inadecuado, densidad mamaria alta y la presencia de otras enfermedades benignas en las mujeres contribuyen al elevado riesgo de desarrollo de esta enfermedad, la lucha contra esta enfermedad requiere un enfoque integral que involucre a la comunidad, profesionales de la salud y autoridades, con el objetivo de mejorar la detección temprana. (4,5)

Como se ha destacado previamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama está en aumento y se ha vinculado a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), una enfermedad de alta prevalencia y riesgo de mortalidad, siendo la más preponderante entre la población, se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer, incluyendo el de recto, colon, hígado, páncreas y mama, específicamente, la presencia de diabetes mellitus aumenta el riesgo de contraer cáncer de mama en un rango del 10% al 20%, ambas condiciones, la DM2 y el cáncer de mama, están asociadas a factores que afectan el estilo de vida y consumo excesivo de azúcares y carbohidratos. (6,7)

Se ha evidenciado también que la diabetes mellitus agrava la evolución del cáncer, contribuyendo a un pronóstico desfavorable para aquellos pacientes que padecen ambas condiciones, la interrelación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer de mama subraya la importancia de abordar de manera integral estos factores de riesgo, promoviendo cambios en el estilo de vida y estrategias preventivas, la comprensión de estas conexiones ofrece una base sólida para el desarrollo de enfoques de tratamiento y prevención más efectivos, que no solo aborden individualmente estas enfermedades, sino que también consideren su interacción compleja. (8) (9)

La diabetes mellitus se presenta como una enfermedad crónica que demanda un enfoque integral, destacando la importancia del estudio y el autocontrol para prevenir complicaciones a corto y largo plazo, la etiología específica de la diabetes mellitus tipo 2 radica en una secreción inadecuada de insulina, en el desarrollo de resistencia a la misma, este fenómeno conduce a una alteración en la inhibición de la supresión de la glucosa, impactando también en la absorción periférica de este componente esencial, como resultado, se experimenta una elevación significativa de los niveles de glucosa en la sangre. (10) La naturaleza crónica de la diabetes mellitus tipo 2 resalta la necesidad de estrategias de manejo a largo plazo que incluyan la promoción de hábitos de vida saludables y la monitorización constante de la glucosa, para lograr un diagnóstico oportuno se debe realizar chequeos médicos, ya que no siempre se presentan síntomas evidentes de prediabetes, lo que significa que las personas podrían tenerla sin ser consciente de ello, algunas personas con prediabetes pueden experimentar síntomas diabéticos o incluso enfrentar complicaciones asociadas con la diabetes antes de recibir un diagnóstico específico, por lo general, la detección de la prediabetes ocurre mediante pruebas específicas para la diabetes, por ello, es recomendable realizar pruebas de diabetes cada uno o dos años, algunos de los resultados que indican la presencia de prediabetes son: un nivel de A1c entre el 5.7% y el 6.4%; niveles de glucosa en sangre en ayunas de 100 a 125 mg/dL; y, una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) que muestra niveles de glucosa en sangre de 140 mg/dL a 199 mg/dL después de 2 horas. (11)(7,12)

Existen varios factores de riesgo que están involucrados en la aparición de cáncer de mama y la diabetes mellitus, como la obesidad y aumento de peso, estos factores son determinantes sustanciales de la resistencia a la insulina y aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, la obesidad, al presentarse altos niveles de insulina, la aparición y crecimiento de células carcinomatosas es inminente, además en las pacientes cuyo grado de obesidad es alto los factores de riesgo considerables por el incremento de estrógenos y factor de crecimiento insulínico tipo I que promueven el desarrollo del cáncer de mama, (9) con lo mencionado anteriormente es completamente necesario enfocarse en la prevención y detección temprana del cáncer de mama y la DM2. (13) (14)

Los Estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) mencionan que el tratamiento recomendado para la DM 2 es la metformina, un antidiabético oral que, debido a su eficacia y su perfil de seguridad, se considera esencial, (14) esta biguanida disminuye los niveles de glucosa en sangre al reducir la gluconeogénesis hepática, mejora la sensibilidad a la insulina periférica y aumenta la captación de glucosa, además, reduce la glucogenólisis, a nivel de los intestinos modula su absorción de glucosa y bloquea la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, otro de los beneficios de la metformina es que tiene propiedades antiinflamatorias, ejerce una amplia gama de efectos pleiotrópicos positivos, reduce la disfunción endotelial, menor morbilidad cardiovascular e incluso protege contra el deterioro cognitivo. (15,16)

La metformina, también conocida como dimetiguanida, es un derivado de la galegina, un compuesto natural extraído de la *Galega officinalis*, estructuralmente, la metformina consiste en dos moléculas de guanidina con sustituciones adicionales, la metformina fue aprobada por la FDA en 1994, desde entonces se ha observado mejor tolerancia y menores efectos colaterales, (17–19) cuando se administra por vía oral, aproximadamente el 70% de la metformina se absorbe en el intestino, mientras que el resto se elimina a través de las heces, luego, ingresa por la vía porta hasta acumularse en el hígado, donde no se metaboliza y se excreta sin modificaciones a través de la orina. (20) (18).

Las estructuras de la metformina intervienen especialmente en casos donde se evidencia resistencia a la insulina, este proceso de acción de la metformina comienza con la captación en el tejido hepático a través del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), debido a su carga positiva, la molécula se acumula en las células y posteriormente en las mitocondrias, en este entorno la metformina inhibe el complejo I mitocondrial, reduciendo la producción de ATP (Adenosín trifosfato), esta disminución conduce a una desviación en los índices ATP:ADP y ATP: AMP, favoreciendo la activación de la vía de la AMPK (proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina). (21)

La activación de AMPK tiene efectos significativos, como la inhibición de CRTC2 (coactivador de transcripción 2 regulado por CREB), este proceso contribuye a evitar la formación del complejo CREB-CBP-CRTC2, estos cambios también resultan en una reducción de la gluconeogénesis mediante la inhibición de la fructosa-1,6-bifosfatasa, además, la metformina inhibe el adenilato ciclasa, disminuyendo la concentración intracelular de AMPc (adenosín monofosfato cíclico), estos fenómenos conducen a la fosforilación de las proteínas ACC1 y ACC2, lo que inhibe la síntesis hepática de lípidos y promueve su oxidación, este mecanismo, a su vez, resulta en la reducción de los depósitos hepáticos de grasa y mejora la señalización de insulina, desempeñado un papel crucial en la regulación de procesos metabólicos. (18,20)

La metformina, un fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, puede ser indicada como monoterapia o combinada con otros agentes hipoglucemiantes en pacientes con descontrol glucémico debido a factores como dieta o ejercicio. Se presenta en tabletas de 500, 850 y 1000 mg en forma estándar, así como en tabletas de liberación prolongada (XR) de 500, 750 y 1000 mg, además de estar disponible en fórmula líquida con una concentración de 500 mg/ml, las dosis habituales varían desde 250 mg/día, pudiendo aumentarse gradualmente hasta un máximo de 2550 a 3000 mg diarios, con niveles plasmáticos aproximados de 5 a 20  $\mu$ M, (22) su uso está contraindicado en casos de enfermedad renal, hepática, insuficiencia cardíaca y respiratoria, así como en condiciones hipóxicas, infecciones severas, antecedentes de acidosis láctica, uso de medios de contraste y se debe ejercer precaución en mujeres embarazadas, entre los efectos colaterales se encuentran síntomas gastrointestinales, alteración en la absorción de vitamina

B12 y ácido fólico, y la percepción de un sabor metálico, los efectos adversos pueden incluir el riesgo de acidosis láctica o hipoglucemia severa, especialmente al combinarse con otros hipoglucemiantes o con el consumo de alcohol, se recomienda monitorizar la tasa de filtrado glomerular, concentraciones de hemoglobina y creatinina, y tener precaución en caso de posibles interacciones con cimetidina. (17) (22)

Mecanismos de acción antitumoral de la metformina en la prevención del cáncer de mama.

En los últimos años se ha hecho investigaciones revolucionarias sobre la metformina y su potencial impacto en la prevención del cáncer de mama. Se ha demostrado que la administración de metformina ya sea sola o con radioterapia reduce el nivel de crecimiento tumoral en los diferentes tipos de cáncer, como el de próstata, ovario, melanoma y cáncer de mama. (15,16,19)

En cuanto a los mecanismos específicos de la metformina para la prevención del cáncer de mama se puede afirmar que la Modulación de la Vía de la AMPK (Proteína Cinasa Activada por Monofosfato de Adenosina) desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo celular y la respuesta a la energía, se ha demostrado que la metformina tiene efectos antiinflamatorios, puede mejorar la prevención del cáncer de mama al modular la respuesta inflamatoria y reducir la producción de mediadores inflamatorios,(23,24) los efectos antiinflamatorios están determinados por la reducción de la activación de NF-kB mediada por AMPK dada por la fosforilación de I $\kappa$ B y también por la inhibición de las citocinas. (25,26) En varios estudios in vitro e in vivo demostraron que la metformina también aporta a que las células inmunitarias reconozcan a las células cancerígenas, es decir que mejora la memoria de las células T CD8. (22) (22)

Otros autores, manifiestan que el mecanismo principal es la inhibición del complejo I del transporte de electrones mitocondriales, este disminuye los niveles de ATP, aumenta los niveles de monofosfato de adenosina (AMP) y activa una enzima llamada proteína quinasa activada por AMP, (14) la activación de AMPK inhibe el crecimiento de células cancerosas, por ende, se ha demostrado que la metformina disminuye la incidencia de cáncer en pacientes diabéticos, la metformina tiene la capacidad de inhibir la vía de señalización del mTOR, también conocida como el objetivo mamífero de rapamycin, que es esencial para el crecimiento y la

proliferación celular, se ha demostrado que el desarrollo y la progresión del cáncer de mama están relacionados con la hiperactivación de la vía mTOR. (14,27) (25,26) Por otro lado, la metformina inhibe la vía de la fosfoinositida 3-quinasa / proteína quinasa B/mTOR (PI3K/AKT/mTOR), la disminución de la fosforilación en la vía mTOR incluye la disminución de PI3K, p-Akt y p-S6K1, la p-S6K1 modula la autofagia y la fosforilación del factor de iniciación de la traducción, esto suprime la traducción del ARNm, así también reduce la expresión de Ki-67 el cual es un marcador de proliferación de células tumorales,(22) por estos mecanismos mencionados la metformina, ha suscitado interés en la prevención del cáncer de mama debido a sus diversos mecanismos antitumorales, adicionalmente, la metformina impacta la síntesis de proteínas ACC1 y ACC2, mejorando la señalización insulínica y reduciendo la síntesis hepática de lípidos, (22) este efecto beneficioso se suma a su capacidad para detener el ciclo celular, afectando las células madre del cáncer de mama, una subpoblación vinculada con la resistencia al tratamiento y la recurrencia del cáncer. (14,27) (23,24)

La metformina también desempeña un papel crucial en la inducción de la apoptosis y la autofagia a través de p53 y p21, este mecanismo molecular contribuye a la prevención del tumor génesis y ha sido estudiado en relación con la regulación de la autofagia y la ferroptosis mediante H19, la reducción de los niveles de insulina en sangre y el control glucémico son aspectos fundamentales, no solo para la prevención del cáncer de mama sino también para reducir el riesgo cardiovascular y las complicaciones asociadas con la diabetes, a nivel molecular, la metformina inhibe la respuesta de proteínas mal plegadas (UPR), precipitando la apoptosis en células tumorales durante situaciones de estrés, su capacidad inmunomoduladora favorece fenotipos antiinflamatorios de macrófagos y evita la fatiga de linfocitos T antitumorales (28,29).

La combinación de metformina y venetoclax ha demostrado ser eficaz en la destrucción de células tumorales vulnerables en etapas tempranas, induciendo la apoptosis y reduciendo tumores malignos, (28,29) la regulación de la angiogénesis, mediante el mantenimiento de un equilibrio para inhibir la formación excesiva de vasos sanguíneos adyacentes a tumores, es otro aspecto positivo de la acción de la metformina, (33,34) por último, la metformina contribuye a reducir la hiperlipidemia, activando la oxidación de ácidos grasos y disminuyendo la

expresión de enzimas lipogénicas, lo cual se traduce en un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, estos hallazgos resaltan el potencial multifacético de la metformina en la prevención y tratamiento del cáncer de mama, aunque se requieren más estudios clínicos para validar y optimizar su aplicación clínica (35,36).

Algunos estudios demuestran que la metformina exhibe un efecto citotóxico en las células de cáncer de mama, lo cual es fundamental al considerar su potencial en la prevención de esta enfermedad, la disminución en la viabilidad celular, especialmente en presencia del cóctel inflamatorio ELIT, sugiere que la metformina podría tener un papel relevante al contrarrestar el impacto negativo de factores inflamatorios en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama, (37) es notable que, a concentraciones bajas de metformina, se observe un pico en la viabilidad celular, lo cual podría estar asociado al aumento de absorción de glucosa inducido por el fármaco, sin embargo, es crucial tener en cuenta que, a concentraciones más elevadas, la viabilidad celular disminuye, señalando la posible influencia de los efectos moleculares específicos de la metformina en el contexto del cáncer de mama (15).

Los mecanismos moleculares mencionados, como la inhibición del complejo I de OXPHOS, la inhibición de mTOR, la inducción de apoptosis y la detención del ciclo celular, son elementos clave en la prevención del cáncer de mama, estos mecanismos sugieren que la metformina no solo puede afectar la proliferación celular, sino también intervenir en procesos fundamentales que podrían prevenir la formación y el crecimiento de tumores mamarios, en conjunto, estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la metformina, mediante su acción citotóxica y la modulación de procesos moleculares específicos, podría tener un papel prometedor en la prevención del cáncer de mama, especialmente en situaciones inflamatorias que predisponen al desarrollo de esta enfermedad. (20,21).

La importancia de la relación entre la metformina y la prevención del cáncer de mama en la salud pública radica en la necesidad de estrategias preventivas efectivas frente a una enfermedad tan prevalente y devastadora, la metformina, siendo un medicamento ampliamente utilizado y bien tolerado, podría ofrecer una intervención costo-efectiva importante para reducir la incidencia de cáncer de mama, especialmente en poblaciones de alto riesgo, como mujeres con diabetes

tipo 2, además, si los estudios continúan respaldando la eficacia preventiva de la metformina, esto podría llevar a recomendaciones específicas en la práctica clínica y políticas de salud pública, la implementación de intervenciones preventivas basadas en la metformina podría tener un impacto significativo en la carga global de enfermedad asociada al cáncer de mama. (20,21).

Por consiguiente, el estudio tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica para evaluar la relación existente entre la metformina y la prevención del cáncer de mama, además de, revisar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que investigan la relación entre el uso de metformina y la incidencia de cáncer de mama, analizar la información existente que relaciona el uso de metformina para reducir y prevenir el cáncer de mama y, finalmente, detallar los mecanismos de acción de la metformina como potencial terapéutico en el tratamiento y prevención del cáncer de mama.

### **MATERIALES Y METODOS**

La metodología empleada consistió en la realización de una exhaustiva revisión bibliográfica. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y detallada de información relevante en fuentes académicas, revistas científicas y bases de datos especializadas. Se seleccionaron estudios, investigaciones y revisiones que abordaran específicamente el cáncer de mama, centrado en la relación entre la metformina y la prevención.

Se efectuó una revisión bibliográfica de documentos digitales en la siguiente base de datos científicas: PUBMED, SCOPUS, TAYLOR AND FRANCIS, REDALYC, SCIELO, Manual de vigilancia de anomalías congénitas de la OMS y otras revistas científicas de los últimos cinco años, tomando en consideración las estrategias de búsqueda: OR y AND. Utilizando palabras claves es español como: Neoplasias Mamaria, Cáncer de Mama, Tumores Mamarios, Metformina, Clorhidrato de Metformina y Prevención. De igual forma fueron buscadas en inglés: Breast Neoplasms, Breast Cancer, Mammary Tumors, Metformin, Metformin Hydrochloride y prevention. Posterior a ello, para la selección de artículos se tomó en cuenta el método Prisma. Dentro de los criterios de inclusión, se encuentran: Estudios clínicos que aborden la relación entre la metformina y la prevención del cáncer de mama, Investigaciones que presenten datos sobre los efectos citotóxicos

de la metformina en células de cáncer de mama, investigaciones entre los años 2019-2023. Mientras que, dentro de los criterios de exclusión, se encuentran; estudios que no sigan un diseño clínico adecuado para evaluar la relación entre la metformina y la prevención del cáncer de mama e investigaciones que carezcan de datos específicos sobre los efectos citotóxicos de la metformina en células de cáncer de mama.

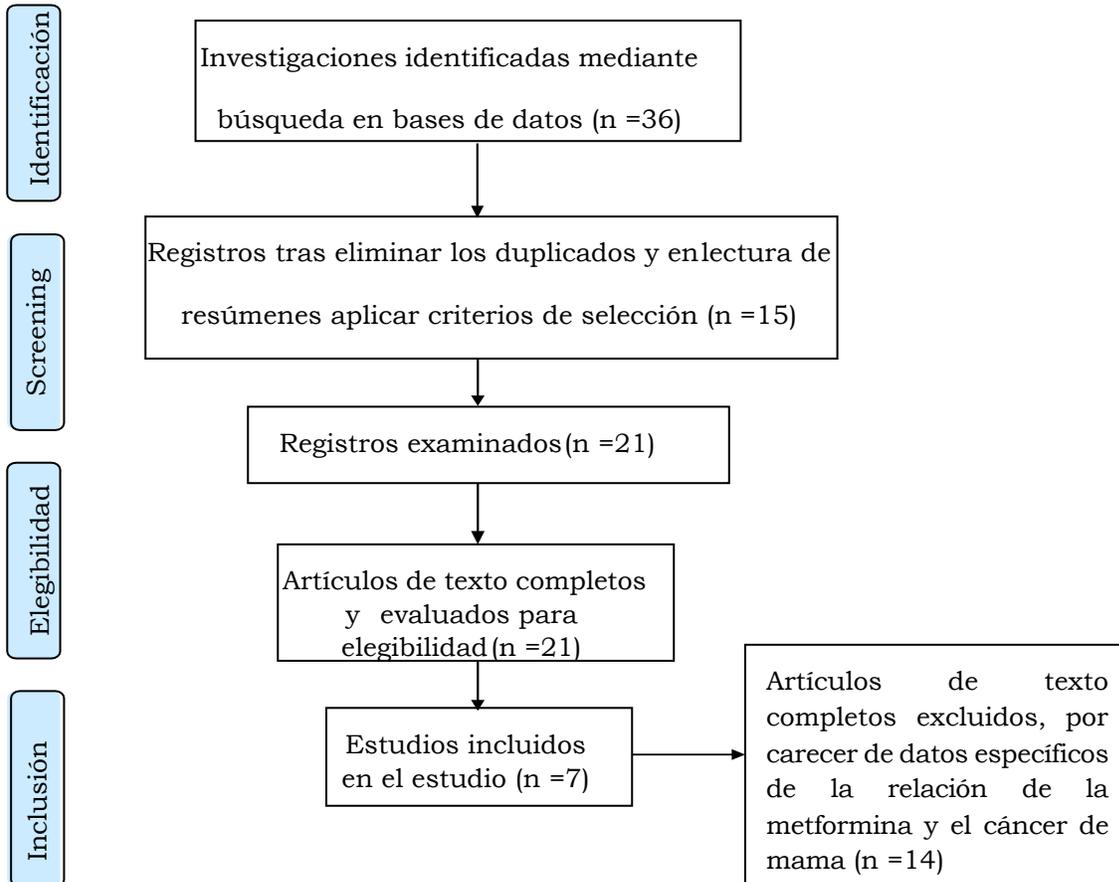
En el proceso de revisión bibliográfica realizada, se llevó a cabo una evaluación metódica de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, teniendo en cuenta la importancia de mantener la imparcialidad y prevenir posibles sesgos en la selección de estos. La imparcialidad fue un principio fundamental durante todo el proceso, asegurándose de que la revisión bibliográfica se llevara a cabo de manera objetiva y sin distorsionar los resultados.

## **RESULTADOS**

En virtud del flujograma utilizado para la selección de artículos, inicialmente se identificaron 36 publicaciones en bases científicas relevantes. Sin embargo, tras la aplicación rigurosa de los criterios de exclusión, se procedió a descartar aquellas que no cumplieran con requisitos de actualidad y relevancia, así como aquellas que no aportaban de manera significativa a la comprensión actualizada de la temática en cuestión. El resultado de este proceso de selección arrojó un conjunto final de 7 estudios que fueron considerados pertinentes y sustanciales para abordar la relación entre el consumo de metformina y la prevención del cáncer de mama.

**Flujograma de selección de artículo**

**Figura 1. Flujograma de selección de artículo**



Fuente: Laura Graciela, Romo Ángel 2024

El estudio de Sung publicado en 2020, es un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Hong Kong con una población considerable de usuarios que reporta una asociación modesta pero significativa con una reducción del riesgo de cáncer, metformina  $p = <0,001$ , aspirina  $<0,001$ , aspirina y metformina  $<0,001$ , los pacientes se clasifican en cuatro grupos, primer grupo de aspirina con 120.971 usuarios, segundo grupo de metformina con 11.365 usuarios, tercer grupo de aspirina más metformina con 6630 usuarios, y el cuarto grupo sin uso de aspirina ni metformina con 277.932 usuarios, los usuarios de aspirina y/o metformina debían haberse tomado durante más de 6 meses, en el grupo que tomaron aspirina

sola y los que tomaron aspirina con metformina la duración media del uso de aspirina fue de 7.5 años y 9.8 años respectivamente, entre los que tomaron metformina sola y aspirina con metformina la duración media del uso de metformina fue de 4.4 años, este hallazgo se respalda con un Odds Ratio (OR) de 0.80 y un Intervalo de Confianza (IC) del 95% que reporta el valor metformina 0,71-0,88, aspirina 0.73-0.87, aspirina y metformina 0.45-0.63, sugiriendo una asociación consistente, estos estudios demuestran que hay disminución de cáncer de mama con el uso de aspirina o metformina, se encontró reducción significativa, cuando se combina la aspirina y la metformina se encontró reducción adicional en la disminución del cáncer de mama, el uso combinado de metformina y aspirina muestra una asociación significativa con el retraso en la incidencia del cáncer, según los resultados presentados en este estudio, los datos indican que estos fármacos, comúnmente utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y como antiinflamatorio respectivamente, pueden tener efectos protectores adicionales contra el desarrollo de diversos tipos de cáncer. (30)

El uso de la metformina se correlaciona con una disminución en la proliferación de células cancerosas y una reducción del riesgo de cáncer, posiblemente debido a su capacidad para inhibir la vía mTOR y la reducción de los niveles de glucosa e insulina en sangre, factores que pueden contribuir al crecimiento tumoral, la aspirina es conocida por sus propiedades antiinflamatorias y también parece reducir el riesgo de cáncer mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima involucrada en la inflamación y el desarrollo del cáncer, los resultados sugieren que la combinación de metformina y aspirina puede tener un efecto sinérgico, potenciando la capacidad de cada medicamento para retrasar la incidencia del cáncer, este efecto combinado podría deberse a la acción complementaria de ambos fármacos en la reducción de la inflamación y la regulación del metabolismo celular, estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la metformina y la aspirina podrían ser consideradas como parte de estrategias preventivas para personas con alto riesgo de desarrollar cáncer, sin embargo, los autores concluyen que se necesitan más estudios clínicos para confirmar estos efectos y determinar las dosis óptimas y los perfiles de seguridad a largo plazo, es crucial continuar investigando los mecanismos exactos a través de los cuales estos medicamentos ejercen su efecto anticancerígeno, además, manifiestan que se

deberían realizar ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para validar los resultados observados en estudios observacionales y determinar la aplicabilidad generalizada de estas terapias preventivas. (30)

El metaanálisis de Bashraheel realizado en Estados Unidos publicado en el 2023, sobre 10.695.875 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y 145.108 casos de cáncer, con valor de  $p = 0,002$ , específicamente mujeres posmenopáusicas, proporciona evidencia adicional a favor de la metformina, este estudio señala que la adherencia a la metformina se asocia con una reducción significativa de la mortalidad tumoral específica en pacientes con cáncer colorrectal, endometrial y de mama a diferencia de los pacientes que no utilizaron metformina, con un OR de 0,70 y un IC del 95% (0,65-0,76) que respalda la consistencia de los resultados en esta revisión, los autores de esta investigación concluyen que el empleo de metformina está vinculado a una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y colorrectal, este fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, los datos revelan que las mujeres que toman metformina tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas que no la usan, este efecto protector podría estar relacionado con la capacidad de la metformina para disminuir los niveles de insulina y glucosa en sangre, factores que pueden influir en el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, estos descubrimientos sugieren que la metformina podría considerarse no solo como un tratamiento para la diabetes tipo 2, sino también como una estrategia preventiva para el cáncer de mama y colorrectal. (31)

Este estudio prospectivo de casos y controles realizado en Estados Unidos por Yifan Lu, publicado en el año 2021, con una población total de 50.884 mujeres de Estados Unidos y Puerto Rico, las usuarias debían tener hermanas o medias hermanas diagnosticadas de cáncer de mama entre 2003 y 2009, con una edad entre 35 y 74 años, no debían tener cáncer de mama como diagnóstico, además, debían tener como diagnóstico diabetes mellitus tipo 2, al inicio del estudio se les realizó un cuestionario donde ayudo a la investigación, la edad que iniciaron consumiendo metformina, las veces que toma al día, la cantidad de días a la semana, y el tiempo de consumo estimado, las pacientes informaron sobre el diagnóstico de cáncer de mama, el seguimiento se realizó hasta el 15 de septiembre de 2017 con una media de 8.6 años de seguimiento, para el estudio se clasifico al

cáncer de mama en varios subtipos de cáncer de mama, receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y cáncer de mama triple negativo a aquellos que no entraban dentro de las tres clasificaciones anteriores (TNBC), no hubo una asociación general entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de cáncer de mama (HR 0.99; IC del 95 % 0.87 – 1.13), la diabetes tipo 2 aumentó el riesgo de TNBC (HR 1.40; IC del 95 % 0.90 – 2.16), tener diabetes tipo 2 y usar metformina se asoció a una disminución de cáncer de mama ER+ (HR 0.62, IC del 95% 0.70-1.05) especialmente con el uso a largo plazo con más de 10 años (HR, 0.62; IC del 95% 0.38-1.01), el riesgo aumentó en el cáncer de mama ER- (HR 1.25; IC del 95 % 0.84-1.88) y TNBC (HR 1.74; IC del 95% 1.06-2.83), este hallazgo se respalda con  $P=0.009$ , los autores de este estudio sugieren que según el estadio de los receptores se puede estimar la asociación que existe entre el riesgo de cáncer de mama, y además que a mayor tiempo del uso de metformina aumenta significativamente la reducción de padecer cáncer de mama de receptores estrógeno positivos, se ha identificado una conexión significativa entre el uso de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y una reducción en el riesgo de cáncer de mama, un seguimiento detallado de las participantes ha revelado hallazgos cruciales que destacan el potencial de la metformina como agente preventivo contra este tipo de cáncer, las mujeres con diabetes tipo 2 que utilizan metformina tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas que no la utilizan, los resultados sugieren que la metformina podría considerarse no solo como un tratamiento efectivo para la diabetes tipo 2, sino también como una opción preventiva contra el cáncer de mama, esto plantea la posibilidad de usar metformina como una intervención dual en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo de cáncer de mama. Los autores concluyen que en respecto a la subclasificación de cáncer de mama, no se observó una asociación significativa entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de cáncer de mama en general, pero hubo cierta evidencia que señala que tener diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de cáncer de mama ER- y TNBC, en el caso de tener diabetes tipo 2 y consumir metformina por más de 15 años disminuyó el riesgo de padecer cáncer de mama ER+, entonces sugieren que hay mecanismos diferentes que están involucrados en los subtipos de cáncer de mama. (32)

El metaanálisis de Lu es un estudio de casos y controles publicado en el año 2023, recopiló información de varios estudios publicados desde el 2010 hasta abril del 2021, donde las participantes tenían el diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2 y como tratamiento consumían metformina, dos investigadores YL y AH revisaron de forma detallada los estudios utilizando la escala de evaluación de Newcastle-Ottawa, seleccionaron y extrajeron la información más relevante, en este estudio se utilizaron gráficos de embudo junto a la prueba de Egger para evaluar posible sesgo de publicación con un valor de  $P < 0,05$ , de un total de 724 estudios, se encontraron 15 estudios relevantes, según la evaluación de Newcastle-Ottawa, 11 estudios fueron de alta calidad, no se observó evidencia de sesgo ya que el valor de  $p$  fue de 0,65, aunque sugiere un riesgo reducido (IC del 95 %: 0,60–1,12), los autores sugieren que los estudios limitados impiden verificar mejor evidencia, la amplia variación indica que la relación podría depender de factores específicos no considerados uniformemente en los estudios observacionales incluidos, además mencionan que tener diabetes tipo 2 aumenta la probabilidad de tener cáncer de mama (RR 1,15; IC del 95 % 1,09-1,21), los autores concluyen que no se observaron resultados estadísticamente significativos de reducción de cáncer de mama en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban metformina, las limitaciones de este estudio indican que no se puede llegar a una dosis definitiva o duración del tratamiento para disminuir el riesgo de cáncer de mama, debido a que los estudios no proporcionan información sobre la dosificación y el tiempo de duración en detalle, los autores señalan que el diagnóstico de diabetes mellitus se asocia en mayor medida al cáncer de mama, mientras que el uso de la metformina no se asoció a una reducción significativa. (33)

Este estudio es una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Tang y colegas, publicado en el año 2018, se realizó siguiendo el manual Cochrane, con estudios recopilados desde noviembre de 2016 hasta el año 2018, se incluyeron estudios donde participaron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, trabajaron dos revisores (Tang y Satkunam), se utilizó la escala Newcastle Ottawa para evaluar riesgo de sesgo, con un total de 1171 estudios de base de datos, se identificaron 65 artículos, utilizando los criterios de inclusión y exclusión se incluyen 23 artículos para la síntesis cuantitativa, en el análisis se comparó pacientes que utilizan metformina contra pacientes que

utilizan sulfonilureas, insulina y otros GLM, además, se incluyó pacientes que no utilizaba ningún hipoglucemiante, un total de 7506 pacientes utilizaban metformina y 8724 pacientes no utilizaban metformina, de los pacientes que utilizan metformina, 1238 se les diagnosticó cáncer de mama, a diferencia de 1673 pacientes que no utilizaron metformina y fueron diagnosticados de cáncer de mama, en el caso de mortalidad por cáncer de mama un total de 3400 pacientes que utilizaban metformina hubo una mortalidad de 491 pacientes y de 2987 pacientes que no utilizaron metformina hubo mortalidad de 1220 pacientes, en un metaanálisis se agruparon 12 estudios en donde no demostró un efecto protector significativo de la metformina contra el cáncer de mama (OR 0.93; IC del 95% 0.85-1.03), sin embargo, este estudio no demuestra validez externa por su índice de IC, en el caso de recibir metformina por más de 3 años se observó una protección significativa (OR 0.95; IC del 95% 0.91-0.99), no hay estudios que demostraron que existe una disminución significativa en pacientes que utilizaron metformina en comparación con aquellos pacientes que utilizaron sulfonilureas o insulina, en el grupo que se mostró un efecto protector significativo fue en aquellos pacientes que utilizaron metformina frente al grupo que no utilizó metformina (OR 0.85; IC del 95% 0.74-0.97), en conclusión los autores sugieren que la interpretación debe considerar posibles diferencias entre los estudios observacionales incluidos, este estudio arroja resultados con información limitante por la naturaleza observacional de los estudios y por el riesgo de sesgo, no se observa un efecto significativo en la incidencia de cáncer de mama, se necesita más estudios para corroborar resultados, no se observó efecto protector significativo de la metformina contra el cáncer de mama.(34) (34)

En el estudio experimental de Bin Shi Xinyu Hu Huimin He Wenzheng Fang, publicado en el año 2021, recopiló un total de 63 mujeres en edades comprendidas entre 38 y 78 años (edad media  $\pm$  de 50,5  $\pm$  6,7 años), desde enero de 2016 y diciembre de 2018, se realizó resección quirúrgica de muestras en el Hospital Chnghai y en el Hospital Kunshan, de las pacientes de este estudio se extrajeron muestras de tumor y tejido normal adyacente de pacientes con cáncer de mama, se estudió los niveles de expresión de las proteínas de señalización AMPK/COX - 2/mTOR, se trataron células cancerígenas MCF7 y 4T1 con concentraciones diferentes de metformina y se estudió la viabilidad celular en diferentes tiempos (

0-144 horas), en las muestras de tejido tumoral obtenidas de las 63 pacientes de este estudio se demostró que hay una reducción de la expresión de p – AMPK y un aumento de la expresión de COX – 2, en comparación con los tejidos sanos, con el uso de la metformina disminuyó la proliferación celular dependiente de la dosis y el tiempo en las dos líneas celulares, con una dosis máxima de metformina y a mayor tiempo se bloqueó casi por completo la proliferación celular de la tumorigénesis, con una concentración de 20 mM de metformina disminuyó la formación de colonias de células MCF7 y 4T1 en un 60 por ciento, pero con una dosis de 50 mM de metformina inhibió la formación de colonias en un 100 por ciento, estos datos analizados nos indican que la metformina inhibió la proliferación de células de cáncer en vitro, en este estudio se quería demostrar también que la metformina activa la AMPK e inhibe la COX2, en las muestras obtenidas se midió los niveles de p-AMPK en Thr -172, en dichos experimentos demuestran que el uso de metformina aumenta los niveles de pAMPK de manera dependiente de la dosis, además señala que disminuye los niveles de COX 2 y por ende disminuye los niveles de PGE2 en células de cáncer de mama, estos resultados dependieron de la dosis y el tiempo de exposición con la metformina, en conclusión, los autores indica que la metformina, un medicamento ampliamente utilizado para la diabetes tipo 2, ejerce un impacto considerable en la reducción del crecimiento de células de cáncer de mama, este efecto se obtiene principalmente al inhibir la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima crucial en los procesos de inflamación y oncogénesis, al bloquear la COX-2, la metformina disminuye la proliferación de células cancerosas y favorece la apoptosis o muerte programada de estas células malignas, estos resultados sugieren que la metformina podría ser una alternativa terapéutica eficaz y accesible para tratar el cáncer de mama, especialmente en pacientes con altos niveles de COX-2, además, este hallazgo abre nuevas posibilidades para investigar el uso de la metformina en otros tipos de cáncer donde la COX-2 también tenga un papel relevante. (35)

En este estudio observacional de ensayos clínicos realizado en 2019 en Estados Unidos por Annet Bens y Rikke Langballe, se basó en datos de dos estudios, en donde proporciona datos de pacientes que tenían diagnóstico de cáncer de mama superado con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el primero de Oppomg y otros, realizado en Estados Unidos con una población de 141 pacientes, 57 pacientes

utilizaron metformina, estos pacientes debían haber consumido metformina por lo menos una vez dentro de los 6 meses anteriores al inicio del estudio y 47 pacientes no utilizaron metformina, el estudio fue con una media de seguimiento de 7.3 años, en este estudio informaron una incidencia menor de cáncer de mama en pacientes que utilizaron metformina y pacientes que no utilizaron metformina, pero los autores de este estudio refirieron que por el número reducido de participantes no se puede llegar a datos confirmatorios del uso de metformina en relación al cáncer de mama, el segundo estudio es de Calip y otros, realizado en Estados Unidos con una población de 4.216, con seguimiento de una media de 6.3 años, con HR 1.52 (0.58 – 3.98, ), en este estudio no demostró una asociación causal significativa del uso de metformina, el IC radica que no hay validez externa en los resultados de este estudio, la terapia farmacológica preventiva ha demostrado ser una estrategia efectiva para reducir la incidencia de cáncer de mama contralateral, en pacientes con antecedentes de cáncer de mama los ensayos clínicos y estudios observacionales revisados proporcionan evidencia sólida de que medicamentos como el tamoxifeno, los inhibidores de la aromataasa y otros agentes quimiopreventivos, pueden disminuir significativamente el riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama, en conclusión la evidencia disponible apoya firmemente el uso de terapia farmacológica preventiva como una medida eficaz para reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral, esta estrategia debe ser considerada en el contexto de un plan de tratamiento individualizado teniendo en cuenta las características y preferencias de cada paciente.(4) Aunque la mayoría de los estudios respalda la hipótesis de que la metformina tiene un impacto positivo en la prevención del cáncer, la variabilidad en los resultados subraya la complejidad inherente a esta relación. Factores específicos del paciente, como la presencia de diabetes tipo 2, la adherencia al tratamiento y las características biológicas individuales, así como las particularidades de diseño de cada estudio, pueden influir en la dirección y magnitud de la asociación observada. En consecuencia, se destaca la necesidad de abordar esta complejidad al interpretar y aplicar los hallazgos de estos estudios en la práctica clínica y en la formulación de políticas de salud pública. (4)

## CONCLUSIÓN

Este análisis exhaustivo de la literatura científica proporciona una visión integral sobre la relación entre la metformina y la prevención del cáncer de mama, destacando resultados significativos que indican un impacto positivo de este medicamento en la salud mamaria, especialmente en mujeres con diabetes tipo 2, los mecanismos de acción propuestos de la metformina en el contexto del cáncer de mama, como la modulación de la inflamación, la reducción de citoquinas proinflamatorias y la posible influencia en las células madre cancerosas, ofrecen una base biológica sólida para su potencial terapéutico. Estos mecanismos sugieren que la metformina no solo puede ser un agente preventivo, sino también un componente valioso en estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama.

Los resultados obtenidos en el estudio realizado por Yifan Lu, se concluye que en respecto a la subclasificación de cáncer de mama, no se observó una asociación significativa entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de cáncer de mama en general, pero hubo cierta evidencia que señala que tener diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de cáncer mama ER- y TNBC, en el caso de tener diabetes tipo 2 y además el consumir metformina por más de 15 años disminuyó el riesgo de padecer cáncer de mama ER+, entonces sugieren que hay mecanismos diferentes que están involucrados en los subtipos de cáncer de mama.

Aunque se observa cierta variabilidad en los resultados y se destacan la necesidad de investigaciones adicionales, la convergencia de múltiples estudios refuerza la validez de considerar la metformina como una herramienta prometedora en la prevención y tratamiento del cáncer de mama, este análisis aborda la importancia de investigaciones futuras centradas en factores genéticos, la respuesta al tratamiento y otros elementos que puedan modular la eficacia de la metformina en poblaciones específicas. En última instancia, la metformina emerge como un candidato prometedor que podría contribuir significativamente a las estrategias integrales de salud mamaria, con implicaciones importantes para la salud pública y la atención clínica.

Aunque los resultados iniciales son alentadores, es fundamental que haya más estudios de investigación para disminuir el rango de sesgo y obtener mejor evidencia científica, la investigación sobre el uso de la metformina en el cáncer de

mama sigue en desarrollo, es esencial mantenerse al día con los avances científicos y estar al tanto de los nuevos descubrimientos que puedan surgir, la metformina tiene un potencial prometedor para reducir el riesgo y tratar el cáncer de mama, pero es necesario realizar más estudios para confirmar estos beneficios y comprender mejor los mecanismos subyacentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz-Betancourt BS, González-León M, Nájera N, Ceballos G, Ovalle O, López-Reyna JCB, et al. Cáncer de mama, el riesgo atribuible a diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(2):141-50.
2. SOLCA. Día Internacional de la Lucha contra el Cáncer de Mama (19 de octubre). 2022.
3. Ministerio E, Ministerio E, Nacional AS, Ministerio E, Nacional S. Cifras de Ecuador - Cáncer de Mama. :3-5. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>
4. Bens A, Langballe R, Bernstein JL, Cronin-Fenton D, Friis S, Mellekjaer L. Preventive drug therapy and contralateral breast cancer: summary of the evidence of clinical trials and observational studies. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2 de noviembre de 2019;58(11):1581-93. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1643915>. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1643915. ISSN: 0284-186X
5. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2020;17(11):687-705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0388-9>. DOI: 10.1038/s41571-020-0388-9. ISSN: 17594782
6. Cabezas-Zabala CC, Hernández-Torres BC, Vargas-Zárate M. Sugars added in food: Health effects and global regulation. *Rev Fac Med.* 2016;64(2):319-29. . DOI: 10.15446/revfacmed.v64n2.52143. ISSN: 01200011
7. Conget I. Diagnóstico , clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2023;55(5):118-25.
8. World Health Organization. ¿Qué es la diabetes? *Am Diabetes Assoc.* 2021;1-5.
9. Maltagliatti D, Buso C, Adad A, Cela C, Croxatto E, Figueroa J, et al. Diabetes y cáncer de mama, relación peligrosa de dos entidades con alta prevalencia. *Actual en Nutr.* 2019;20(2):63-8.
10. Cañarte-Baque GC, Neira-Escobar LC, Gárate-Campoverde MB, Samaniego-León LD, TupacYupanqui-Mera JC, Andrade-Ponce SS. La diabetes como afectación grave se presenta con complicaciones típicas. *Dominio las Ciencias* [Internet]. 18 de enero de 2019;5(1):160. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/856>. DOI: 10.23857/dc.v5i1.856. ISSN: 2477-8818

11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de enero de 2023;46(Supplement\_1):S19-40. Disponible en: [https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes). DOI: 10.2337/dc23-S002. ISSN: 0149-5992
12. Pan American Health Organization. Diabetes. Diabetes. 2021.
13. Park YMM, Sandler DP. Making sense of associations between type 2 diabetes, metformin, and breast cancer risk. *Br J Cancer* [Internet]. 2021;125(7):909-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-021-01372-3>. DOI: 10.1038/s41416-021-01372-3. ISSN: 15321827
14. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci* [Internet]. 28 de febrero de 2022;23(5):2705. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2705>. DOI: 10.3390/ijms23052705. ISSN: 1422-0067
15. De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2020;44(1):1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2019.06.003>. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2019.06.003. ISSN: 15356345
16. Bellerba F, Chatziioannou AC, Jasbi P, Robinot N, Keski-Rahkonen P, Trolat A, et al. Metabolomic profiles of metformin in breast cancer survivors: a pooled analysis of plasmas from two randomized placebo-controlled trials. *J Transl Med* [Internet]. 2022;20(1):1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03809-6>. DOI: 10.1186/s12967-022-03809-6. ISSN: 14795876
17. Ayala-Yáñez R, Martínez-Ruiz M, de Mendieta MA, Cassis-Bendeck DM, Frade-Flores R. Metformin: Cellular and molecular interactions and its' impact in obstetrics. Literature review. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020;88(3):161-75. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v88n3/0300-9041-gom-88-03-161.pdf>. ISSN: 03009041
18. Lamoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* [Internet]. 2021;42(1):77-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846086/>. DOI: 10.1210/edrev/bnaa023. ISSN: 19457189
19. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res* [Internet]. abril de 2019;Volume 11:3295-313. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-beneficial-effects-of-metformin-on-cancer-prevention-and-therapy-a-peer-reviewed-article-CMAR>. DOI: 10.2147/CMAR.S200059. ISSN: 1179-1322
20. Díaz E, Salazar V, Anchundia A, Montenegro D, Altamirano M, Molina J, et al. Más allá de la diabetes mellitus Metformin: beyond diabetes mellitus. 2020; Disponible en: [www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

21. De Vicente Aguilera II, Osejo Betancourt M, Alfredo Rodríguez L, Rodas Gallardo SB, Ramos Guifarro MA, Ávila Turcios DM. Metformina: Uso clínico y actualización. *Rev Med Hondur.* 2019;87(1):28-32. DOI: 10.5377/rmh.v87i1.11935. ISSN: 1995-7068
22. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism [Internet].* 2022;133(May):155223. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155223. ISSN: 15328600
23. Lu Y, Hajjar A, Cryns VL, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Heckman-Stoddard BM, et al. Breast cancer risk for women with diabetes and the impact of metformin: A meta-analysis. *Cancer Med [Internet].* 19 de diciembre de 2022;(December):1-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.5545>. DOI: 10.1002/cam4.5545. ISSN: 2045-7634
24. Fresques T, Zirbes A, Shalabi S, Samson S, Preto S, Stampfer MR, et al. Breast Tissue Biology Expands the Possibilities for Prevention of Age-Related Breast Cancers. *Front Cell Dev Biol [Internet].* 2019;7(August):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722426/pdf/fcell-07-00174.pdf>. DOI: 10.3389/fcell.2019.00174. ISSN: 2296634X
25. Duan LJ, Wang Q, Zhang C, Yang DX, Zhang XY, Oh S, et al. Metformin and an insulin/IGF1-receptor inhibitor are synergistic in blocking growth of triple-negative breast cancer. *Mol Cancer [Internet].* 2022;20(1):1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.03.002><https://doi.org/10.1007/s13273-021-00171-4><https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.11.009><https://doi.org/10.1007/s40005-022-00569-9><https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.034><http://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05927-5>. Metformin. ISSN: 15250024
26. Zhang ZJ, Yuan J, Bi Y, Wang C, Liu Y. The effect of metformin on biomarkers and survivals for breast cancer- a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res [Internet].* 2019;141:551-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.036>. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.036. ISSN: 10961186
27. Jones VC, Dietze EC, Jovanovic-Talisman T, McCune JS, Seewaldt VL. Metformin and Chemoprevention: Potential for Heart-Healthy Targeting of Biologically Aggressive Breast Cancer. *Front Public Heal [Internet].* 29 de octubre de 2020;8(October):1-15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.509714/full>. DOI: 10.3389/fpubh.2020.509714. ISSN: 2296-2565
28. Samuel S, Varghese E, Kubatka P, Triggler C, Büsselberg D. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules [Internet].* 9

- de diciembre de 2019;9(12):846. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/12/846>. DOI: 10.3390/biom9120846. ISSN: 2218-273X
29. Chen J, Qin C, Zhou Y, Chen Y, Mao M, Yang J. Metformin may induce ferroptosis by inhibiting autophagy via lncRNA H19 in breast cancer. *FEBS Open Bio* [Internet]. 27 de enero de 2022;12(1):146-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.13314>. DOI: 10.1002/2211-5463.13314. ISSN: 2211-5463
  30. Sung J, Ho J, Lam A, Yau S, Tsoi K. Use of metformin and aspirin is associated with delayed cancer incidence. *Cancer Epidemiol*. 2020;69. . DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101808>
  31. Bashraheel SS, Kheraldine H, Khalaf S, Moustafa AE Al. Metformin and HER2-positive breast cancer: Mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023;162:114676. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114676>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114676. ISSN: 19506007
  32. Park YMM, Bookwalter DB, O'Brien KM, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. A prospective study of type 2 diabetes, metformin use, and risk of breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32(3):351-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.008>. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.008. ISSN: 15698041
  33. Lu Y, Hajjar A, Cryns VL, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Heckman-Stoddard BM, et al. Breast cancer risk for women with diabetes and the impact of metformin: A meta-analysis. *Cancer Med* [Internet]. 19 de mayo de 2023;12(10):11703-18. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.5545>. DOI: 10.1002/cam4.5545. ISSN: 2045-7634
  34. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, Steinberg GR, Blandino G, Schünemann HJ, et al. Association of Metformin with Breast Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type II Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1 de junio de 2018;27(6):627-35. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebip/article/27/6/627/71589/Association-of-Metformin-with-Breast-Cancer>. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0936. ISSN: 1055-9965
  35. Shi B, Hu X, He H, Fang W. Metformin suppresses breast cancer growth via inhibition of cyclooxygenase-2. *Oncol Lett* [Internet]. 23 de junio de 2021;22(2):615. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2021.12876>. DOI: 10.3892/ol.2021.12876. ISSN: 1792-1074
  36. Bashraheel SS, Kheraldine H, Khalaf S, Moustafa AE Al. Metformin and HER2-positive breast cancer: Mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother*. 2023;162:114676. . DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114676. ISSN: 19506007

**Conflicto de intereses**

Los autores indican que esta investigación no tiene conflicto de intereses y, por tanto, acepta las normativas de la publicación en esta revista.

**Con certificación de:**

