

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

7005

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

"EFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS NO INSULINO  
DEPENDIENTES CON FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A :**  
**DR. JOSE LUIS BARRIOS PEÑA**

ASESOR: DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA.



**IMSS**

MEXICO, D. F.

0270854

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

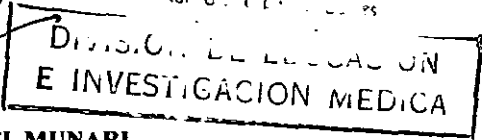
**“ EFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO  
INSULINO DEPENDIENTES CON FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES “**

NUM. DE REGISTRO DEFINITIVO DEL PROTOCOLO: 98-690-0001



**DR. ARTURO ROBLES PARAMO.**

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA



**DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI.**

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA

**DR. JOSE LUIS BARRIOS PEÑA.**

RESIDENTE DE 4° AÑO DE MEDICINA INTERNA

## **AGRADECIMIENTOS**

**DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA.**

**JEFE DE DEPTO. MEDICINA INTERNA HECMR  
(ASESOR DE TESIS)**

**DRA. MARIA ASUNCION NORMANDIA ALMEIDA**

**JEFA DE DEPTO. MEDICINA NUCLEAR HECMR  
(COLABORADOR)**

**DR. LEONCIO MIGUEL RODRIGUEZ GUZMAN**

**EPIDEMIOLOGO DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA, SSA  
(COLABORADOR)**

**DR. GERARDO SANCHEZ MEJORADA**

**JEFE DE INVESTIGACION SANOFI-WINTHROP**

## DEDICATORIAS

◊

A mis padres JOSE LUIS Y YOLANDA: A quienes debo todo lo que soy ya que son un motivo fundamental en mi vida y con quien comparto esta felicidad, espero estén orgullosos de mi como yo lo estoy de ustedes.

A mis hermanos CARLOS Y BERTHA YOLANDA: Hermanos como ustedes pocos en el mundo, que el ejemplo que me dan se los pueda devolver algún día.

A mi esposa LULU: Por haberte encontrado, por tu amor y paciencia (sobre todo), por el tiempo que me espera a tu lado, gracias. Te amo.

A mi cuñada y sobrinos BETZABETH, KARLA Y CARLOS: Pronto estaremos cerca y seré un cuñado y tío más real.

A mis maestros, especialmente al DR. ALFARO: No pongo el nombre completo por lo impersonal que suena al referirse a un amigo.

A mis amigos: RAFAEL (PEREZ Y AULIS), CARLOS, LEONCIO, ALBERTO, RODOLFO, MARGARITA Y LAURA: Parece que hemos llegado, felicidades.  
ROBERTO: No te desesperes, pronto llegarás.

A LA VIDA Y A DIOS POR PERMITIRME EL GOZO QUE SIENTO AHORA.  
( 4 de marzo de 1998 15:36 hrs)

## RESUMEN

“ Efecto de Cloroquina en Pacientes con Diabetes Mellitus no Insulinodependientes (DMNID) con Falla Secundaria a Hipoglucemiantes Orales “

**OBJETIVO:** Determinar el efecto de cloroquina en los parámetros de control metabólico en pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.

**MATERIAL Y METODOS:** Pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales (glibenclamida), glucosa plasmática 200-300mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA1c) igual ó mayor 8.5%. Distribución aleatoria en 2 grupos: Grupo experimental recibió glibenclamida+cloroquina 150mg/día y grupo control recibió glibenclamida+placebo. Periodo de estudio de 8 semanas con determinación de glucosa basal, 2, 4, 6, 8 semanas y de HbA1c, insulina, y péptido C basal, 4 y 8 semanas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 17 pacientes; 6 en el grupo experimental y 11 en el grupo control. HbA1c fué de  $11.3 \pm 1.9\%$  en el grupo experimental y  $11.32 \pm 2.2\%$  ( $p=0.97$ ). A las 4 semanas de tratamiento: La glucosa plasmática disminuyó de  $230.7 \pm 24.7\text{mg/dl}$  a  $210 \pm 59.5\text{mg/dl}$  en el grupo experimental ( $p=0.41$ ) y de  $250.6 \pm 38.4\text{mg/dl}$  a  $221 \pm 56.5\text{mg/dl}$  en el grupo control ( $p=0.05$ ), la comparación entre ambos grupos  $p=0.71$ . La insulina plasmática disminuyó de  $17.1 \pm 5.4\text{mUI/ml}$  a  $16.9 \pm 5.5\text{mUI/ml}$  en el grupo experimental ( $p=0.92$ ) y se incrementó de  $23.6 \pm 10.7\text{mUI/ml}$  a  $30.8 \pm 17\text{mUI/ml}$  en el grupo control ( $p=0.08$ ), la comparación entre ambos grupos  $p=0.09$ . El péptido C plasmático se incrementó de  $2.54 \pm 1.19\text{ng/ml}$  a  $2.9 \pm 1\text{ng/ml}$  en el grupo experimental ( $p=0.17$ ) y de  $2.76 \pm 1.2\text{ng/ml}$  a  $3.66 \pm 1.2\text{ng/ml}$  en el grupo control ( $p=0.0003$ ), la comparación entre ambos grupos  $p=0.20$ .

**CONCLUSION:** La cloroquina no modificó los parámetros de control metabólico en pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes Mellitus, Glibenclamida, Cloroquina.

## SUMMARY

“ Effect of Chloroquine in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) with Secondary Failure to Oral Hypoglycemic Agents. “

**OBJECTIVE:** To determinate the effect of chloroquine in the metabolic control parameters in patients with NIDDM and secondary failure to oral hypoglycemic agents.

**PATIENTS AND METHODS:** Patients with NIDDM and secondary failure to oral hypoglycemic agents (glibenclamide), plasma glucose 200-300mg/dl, HbA1c equal or bigger 8.5%. Randomly-assigned in two groups: Experimental group received glibenclamide+chloroquine 150mg/day and the control group received glibenclamide+placebo. The study period was of 8 weeks with plasma glucose baseline, 2, 4, 6, 8 weeks and HbA1c, insulin, C-peptide baseline, 4 and 8 weeks.

**RESULTS:** 17 patients was included; 6 in the experimental group and 11 in the control group. HbA1c baseline was  $11.3 \pm 1.9\%$  in the experimental group and  $11.32 \pm 2.2\%$  in the control group ( $p=0.97$ ). To 4 weeks of treatment: Plasma glucose decreased of  $230.7 \pm 24.7$ mg/dl to  $210 \pm 59.5$ mg/dl in the experimental group ( $p=0.41$ ) and  $250.6 \pm 38.4$ mg/dl to  $221 \pm 56.5$ mg/dl in the control group ( $p=0.05$ ), the comparison between both groups  $p=0.71$ . Plasma insulin decreased of  $17.1 \pm 5.4$ mUI/ml to  $16.9 \pm 5.5$ mUI/ml in the experimental group ( $p=0.92$ ) and increased of  $23.6 \pm 10.7$ mUI/ml to  $30.8 \pm 17$ mUI/ml in the control group ( $p=0.08$ ), the comparison between both groups  $p=0.09$ . Plasma C-peptide increased of  $2.54 \pm 1.19$ ng/ml to  $2.9 \pm 1$ ng/ml in the experimental group ( $p=0.17$ ) and  $2.76 \pm 1.2$ ng/ml to  $3.66 \pm 1.2$ ng/ml in the control group ( $p=0.0003$ ), the comparison between both groups  $p=0.20$ .

**CONCLUSION:** The chloroquine not modified the metabolic control parameters in patients with NIDDM and secondary failure to oral hypoglycemic agents.

**KEY WORDS:** Diabetes Mellitus, Glibenclamide, Chloroquine.

## INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) es un problema de salud pública en México, tal como lo demuestra la encuesta nacional de enfermedades crónicas que informa una prevalencia del 8.2 % de la población de 20-69 años. <sup>1</sup>

El estudio sobre control de la diabetes y su relación con secuelas de microangiopatía (DCCT) demostró que la hiperglucemia condiciona mayor daño orgánico y que el control glucémico retarda las complicaciones tardías de la DMNID. <sup>2</sup>

La resistencia a la insulina comunmente, si no siempre, es encontrada en pacientes con DMNID y ha sido atribuida a defectos en la acción de la insulina, principalmente a nivel postreceptorial. <sup>3</sup>

El tratamiento de la DMNID es complejo y de intervención múltiple; inicialmente responde a hipoglucemiantes orales pero con frecuencia se asocia a falla secundaria, esta condición se presenta en 20-30% de los pacientes llegando a ser hasta del 50% a 10 años después de haber iniciado el tratamiento. <sup>4</sup>

Para esto se han planteado varias estrategias terapéuticas que incluyen reforzar medidas generales, utilizar insulina, combinación de insulina más hipoglucemiantes orales, recientemente antihiperglucemiantes y medicamentos que mejoran la acción de la insulina. Sin embargo, no se ha definido cuál es el mejor de estos tratamientos.

La cloroquina, una 4-aminoquinolina, ha sido utilizada extensamente por más de 40 años para profilaxis y tratamiento de paludismo. Recientemente se ha enfocado la atención en sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina. <sup>5</sup> Incidentalmente se le ha relacionado, al igual que otros antipalúdicos, como causa de hipoglucemia durante el tratamiento de pacientes con paludismo. <sup>6-9</sup>

Se han informado casos de hipoglucemia severa en intoxicaciones por cloroquina, <sup>10</sup> adicionalmente existen informes de algunos pacientes con severa resistencia a insulina que mostraron un dramático decremento en los requerimientos de insulina. <sup>11,12</sup>



Otros estudios han demostrado algunos efectos benéficos en la homeostasis de la glucosa en una serie limitada de pacientes con DMNID tratados con cloroquina o hidroxicloroquina.

Smith y cols. evaluaron el efecto de cloroquina en la homeostasis de la insulina y la glucosa, comparando un grupo de 6 sujetos normales y 6 portadores de DMNID tratados con una dosis total de 1.5 gr. de cloroquina durante dos días y medio. Los sujetos sanos no mostraron modificaciones significativas en la curva de tolerancia de la glucosa por vía oral ni en las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C; sin embargo, en los pacientes con DMNID mejoró significativamente la curva de tolerancia a la glucosa oral mostrando una diferencia altamente significativa con relación a los sujetos normales ( $p = 0.0036$ ), la concentración plasmática de insulina mostró un incremento con relación al control ( $p = 0.031$ ), la concentración de péptido C prácticamente no tuvo modificación.<sup>5</sup>

Powrie y cols. valoraron el efecto de cloroquina en comparación con el placebo en 20 pacientes con DMNID seleccionados en forma aleatoria, la dosis total recibida fué 1.8 gr. durante un periodo de 3 días. Además intentaron definir el mecanismo de acción mediante la realización de "pinza euglicémica" en combinación con infusión continua de glucosa marcada isotópicamente para valorar la producción hepática y utilización periférica de la glucosa. La glucosa plasmática disminuyó de  $199 \pm 8.6$  a  $165 \pm 7.6$  mg/dl ( $p < 0.01$ ), el aclaramiento de la insulina disminuyó un 39 % ; con diferencia entre ambos grupos ( $p < 0.01$ ), la secreción de péptido C se incrementó en 17 %.<sup>13</sup>

Quatraro y cols. en un ensayo clínico controlado evaluaron el efecto y seguridad de hidroxicloroquina en pacientes con DMNID refractarios a tratamiento con insulina e hipoglucemiantes orales. Se demostró mejoría significativa en el perfil glucémico y en HbA1c en los pacientes que recibieron insulina más hidroxicloroquina, en relación a los que recibieron insulina más placebo ( $p = 0.001$ ), los requerimientos de insulina disminuyeron en 30 %. Resultados similares se observaron en el grupo de hipoglucemiante oral más cloroquina en relación al grupo de hipoglucemiante oral más placebo. Las concentraciones plasmáticas de péptido C no se modificaron en los 4 grupos de estudio. A pesar de que sólo incluyó 38 pacientes, es a la fecha el estudio de tipo experimental que ha incluido al mayor número de

pacientes con la combinación de hidroxiclороquina más insulina e hipoglucemiantes orales, que además se comparó con el placebo y llevó el seguimiento a más largo plazo.<sup>14</sup>

En ninguno de estos tres estudios existió toxicidad retiniana, previamente Johnson y cols. reportaron una baja frecuencia de retinopatía por hidroxiclороquina en pacientes que recibieron dosis masivas acumuladas en rangos de 1054 gr. a 3923 gr.<sup>15</sup>

Existe alguna evidencia que sugiere que el efecto de la cloroquina en pacientes con DMNID es proporcional a la severidad de la resistencia a la insulina, haciendo notar que no parece tener efecto en sujetos sin DMNID.<sup>5</sup> Ericsson y cols. evaluaron 10 pacientes con artritis reumatoide que recibían cloroquina 150 mg. por día sin encontrar cambios significativos en la curva de tolerancia a la glucosa oral ni en las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C.<sup>16</sup>

El mecanismo de acción de la cloroquina en la DMNID ha sido objeto de debate. Existe evidencia *in vivo*<sup>11</sup> e *in vitro*<sup>17</sup> que es reducida la degradación de la insulina mediada por el receptor, lo que ayudaría a vencer el defecto postreceptor responsable de la resistencia a la insulina. Hasta el momento la mayoría de los informes sugieren que no existe un incremento en la secreción de insulina,<sup>5,14,18</sup> aunque Powrie y cols. sugirieron ocurre en un bajo porcentaje.<sup>13</sup>

Finalmente, se ha sugerido que la cloroquina interfiere con el metabolismo del colesterol *in vitro*, quizás por inhibición de actividad enzimática lisosomal o reducción de síntesis intracelular de colesterol. Estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide que recibían cloroquina o hidroxiclороquina han mostrado reducción en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL).<sup>19,20</sup>

El efecto de cloroquina en pacientes con DMNID y dislipidemia fué evaluado por Powrie y cols. durante un periodo de tres días con dosis total de 1.8 gr. mostrando una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol, LDL-colesterol y apolipoproteínas B.<sup>21</sup>

## MATERIAL Y METODOS

Pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales atendidos en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" que aceptaron participar en el estudio mediante consentimiento informado. El diseño del estudio es un ensayo clínico controlado que cumple con los criterios de ética e investigación de la OMS y de la declaración de Helsinki además de haber sido aprobado por el Comité local de investigación.

Los criterios de inclusión fueron: Dieta de 35 Kcal/ kg de peso ideal por día (Carbohidratos=50%, grasas 30%, proteínas 20%), ejercicio aeróbico por 30 minutos al día (trotar, correr, nadar, etc.), con dosis de glibenclamida mayores de 15mg /día, niveles plasmáticos de glucosa mayor de 200mg/dl en dos determinaciones consecutivas con intervalo de un mes, niveles de hemoglobina glucosilada A1C (HbA1C) igual ó mayor de 8.5 %, sin uso de hipolipemiantes.

Los criterios de no inclusión fueron: Niveles plasmáticos de glucosa igual ó mayor de 300mg/dl, retinopatía avanzada (Grado III-IV), infección concomitante grave, tratamiento concomitante que modifique el metabolismo de la glucosa, embarazo, enfermedad hepática, hematológica, neurológica, renal, gastrointestinal grave.

Los criterios de exclusión fueron: Presencia de estado hiperosmolar no cetósico ó cetoacidosis diabética, infección grave durante el periodo de estudio, efectos colaterales graves.

Los pacientes seleccionados fueron incluidos aleatoriamente en dos grupos :

El grupo experimental recibió glibenclamida más cloroquina base 150 mg. por día.

El grupo control recibió glibenclamida más placebo.

Se estableció un procedimiento doble-ciego, donde el investigador y el paciente desconocían el medicamento recibido. La presentación de la tableta y su envase fueron similares. El periodo de estudio fué de 8 semanas durante las cuales se mantuvo la dosis de glibenclamida utilizada al ingreso. El cumplimiento del tratamiento se validó en cada visita mediante una hoja de control y conteo de medicamento.

Se realizó valoración oftalmológica mediante fundoscopia directa, medición de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) al inicio y final del estudio.

Se obtuvieron muestras sanguíneas con un periodo de ayuno de 8 horas para la determinación de niveles plasmáticos de:

- a.- Glucosa basal, 2, 4, 6 y 8 semanas. Determinación con técnica de oxigenasa, procesada en equipo automatizado Instrumental Laboratory Diagnostic IL 1800.
- b.- HbA1c basal, 4 y 8 semanas. Determinación con técnica de Paragón, procesada en Densitometer System Beckman Apopraise.
- c.- Insulina basal, 4 y 8 semanas. Determinación por radioinmunoensayo con kit Coat - A - Count Insulin de Diagnostic Products Corporation, procesada en gammacontador Riastar Packard Acanberra Company.
- d.- Péptido C basal, 4 y 8 semanas. Determinación por radioinmunoensayo con kit C - PEP - CT2 de CIS bio international, procesado en gamma contador Riastar Packard Acanberra Company.
- e.- Colesterol basal, 4 y 8 semanas. Determinación con técnica de colinesterasa, procesado en equipo automatizado Instrumental Laboratory Diagnostic IL 1800.
- f.- Triglicéridos basal, 4 y 8 semanas. Determinación por método enzimático colorimétrico, procesado en equipo automatizado Instrumental Laboratory Diagnostic IL 1800

El laboratorio de rutina incluyó biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 hrs.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias simples, t de Student pareada y no pareada, suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney), rangos señalados de Wilcoxon. Para variables cualitativas o nominales Chi cuadrada y en caso de valores esperados menores de 5 o menores del 25% prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia aceptado fué igual ó menor de 0.05.

## RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes; 6 en el grupo experimental y 11 en el grupo control. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, IMC, y tiempo de evolución de DMNID (Tabla 1).

La dosis promedio de glibenclamida/día fué en promedio de  $22.5 \pm 4.2$  mg en el grupo experimental y de  $25.9 \pm 4.9$  mg en el grupo control ( $p=0.17$ ). Las complicaciones tardías en el grupo experimental incluyeron retinopatía grado II ( $n= 1$ , 17%) y nefropatía Mogensen IV ( $n= 1$ , 17%); en el grupo control con neuropatía periférica ( $n= 2$ , 18%), nefropatía Mogensen I ( $n=2$ , 18%) y Mogensen IV ( $n=2$ , 18%). El promedio de depuración de creatinina en orina de 24 hrs en el grupo experimental fué de  $82.2 \pm 15.7$  ml/min y de  $96.6 \pm 35.7$  ml/min en el grupo control ( $p=0.62$ ). Las enfermedades concomitantes en el grupo experimental comprendían hipertensión arterial sistémica (HAS) ( $n=2$ , 33%) y en el grupo control con HAS ( $n=3$ , 27.1%), hernia abdominal gigante no complicada ( $n=1$ , 9.3%), enfermedad ácido péptica ( $n=1$ , 9.3%), osteoartritis ( $n=1$ , 9.3%). El uso concomitante de medicamentos en el grupo experimental incluyó nifedipina ( $n=1$ , 16.5%) y captopril ( $n=1$ , 16.5%); en el grupo control metoprolol ( $n= 2$ , 18%), AINES ( $n= 2$ , 18%) y ranitidina ( $n=1$ , 9.5%).

La glucosa plasmática basal en el grupo experimental fué en promedio de  $230.7 \pm 24.7$  mg/dl y  $250.6 \pm 38.4$  mg/dl en el grupo control ( $p=0.31$ ); a las 4 semanas de tratamiento de  $210 \pm 59.5$  mg/dl ( $p=0.41$ ) y  $221 \pm 59.5$  mg/dl respectivamente ( $p=0.05$ ), la comparación entre ambos grupos en este periodo de tiempo fué  $p=0.71$  (Tabla 2, gráfica 1). La insulina plasmática basal en el grupo experimental fué en promedio de  $17.1 \pm 5.4$  mUI/ml y  $23.6 \pm 10.7$  mUI/ml en el grupo control ( $p=0.18$ ); a las 4 semanas de tratamiento de  $16.9 \pm 5.5$  mUI/ml ( $p=0.92$ ) y  $30.8 \pm 17$  mUI/ml respectivamente ( $p=0.08$ ), la comparación entre ambos grupos en este periodo de tiempo fué  $p=0.09$  (Tabla 3, gráfica 2). El péptido C plasmático basal en el grupo experimental fué en promedio de  $2.54 \pm 1.19$  ng/ml y  $2.76 \pm 1.2$  ng/ml en el grupo control ( $p=0.72$ ); a las 4 semanas de tratamiento de  $2.9 \pm 1$  ng/ml ( $p=0.17$ ) y  $3.66 \pm 1.2$  ng/ml respectivamente ( $p=0.0003$ ), la comparación entre ambos grupos en este periodo de tiempo fué  $p=0.20$  (Tabla 4, gráfica 3). El nivel de HbA1c basal en el grupo experimental fué en promedio de  $11.3 \pm 1.9\%$  y  $11.32 \pm 2.2\%$  en el grupo control ( $p=0.47$ ). El colesterol plasmático basal en el grupo

experimental fué en promedio de  $221 \pm 54.4 \text{mg/dl}$  y  $242 \pm 51.5 \text{mg/dl}$  en el grupo control ( $p=0.44$ ); a las 4 semanas de tratamiento de  $200.5 \pm 32.7 \text{mg/dl}$  ( $p=0.24$ ) y  $238.1 \pm 54.4 \text{mg/dl}$  respectivamente ( $p=0.57$ ), la comparación entre ambos grupos en este periodo de tiempo fué  $p=0.1$ . Los triglicéridos plasmáticos basales en el grupo experimental fueron en promedio de  $218.5 \pm 151.3 \text{mg/dl}$  y  $201.8 \pm 110.1 \text{mg/dl}$  en el grupo control ( $p=0.68$ ); a las 4 semanas de tratamiento de  $184.8 \pm 107.5 \text{mg/dl}$  ( $p=0.27$ ) y  $194.6 \pm 74.3 \text{mg/dl}$  respectivamente ( $p>0.05$ ), la comparación entre ambos grupos durante este periodo de tiempo fué  $p=0.72$ . La biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina fueron normales en todos los pacientes en ambos grupos.

Los efectos secundarios observados durante el periodo de tratamiento en el grupo experimental fueron alteraciones del gusto ( $n=1$ , 17%), cefalea ( $n=1$ , 17%), pirosis ( $n=1$ , 17%), visión borrosa transitoria sin evidencia de maculopatía ( $n=1$ , 17%) y en el grupo control con cefalea ( $n=1$ , 9%), mareo ( $n=1$ , 9%), somnolencia ( $n=1$ , 9%). No hubo evidencia de toxicidad retiniana (Tabla 5). Las enfermedades intercurrentes durante el periodo de tratamiento en el grupo experimental fueron infección leve de vías urinarias ( $n=1$ , 17%) y en el grupo control con infección leve de vías urinarias ( $n=1$ , 9%), bartolinitis ( $n=1$ , 9%).

## DISCUSION

Los pacientes diabéticos que participaron en nuestro estudio mostraron una reserva funcional de células Beta pancreáticas normal manifestada por la presencia de niveles plasmáticos de Péptido C normales, sin hiperinsulinemia. Sin embargo; no tenían control glucémico a pesar de dieta, ejercicio, dosis máximas de hipoglucemiantes orales ni causas responsables de la descompensación metabólica. Estas características indican casos reales de falla secundaria a hipoglucemiantes orales, condición que ocurre en 20-30% de los pacientes con DMNID<sup>4</sup>.

Los grupos de estudio fueron comparables entre sí en todas las variables analizadas, ya que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los resultados preliminares a las 4 semanas de tratamiento en el grupo de glibenclamida+cloroquina no mostraron disminución significativa en los niveles de glucosa plasmática ni incremento en los de insulina y péptido C, colesterol y triglicéridos tampoco fueron modificados significativamente; el grupo de glibenclamida+placebo en cambio, mostró disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e incremento en los de péptido C de manera significativa sin modificación en los parámetros restantes.

Nuestros resultados contrastan con los previamente reportados en la literatura mundial: Smith y cols. evaluaron el efecto de cloroquina con dosis 1.5gr. en un periodo de 2.5 días en 6 pacientes con DMNID encontrando mejoría significativa en la curva de tolerancia oral a la glucosa ( $p=0.0036$ ) con un incremento significativo de los niveles plasmáticos de insulina ( $p=0.031$ ), sin modificación en los niveles plasmáticos de péptido C.<sup>5</sup> Powrie y cols. estudió de 20 pacientes diabéticos aleatorizados en 2 grupos recibiendo cloroquina con dosis 1.8gr en un periodo de 3 días y comparándolo con el placebo encontrando una disminución significativa de los niveles plasmáticos de glucosa ( $p<0.01$ ) con disminución del aclaramiento de la insulina hipotéticamente a nivel hepático y mostrando un incremento en los niveles plasmáticos de péptido C del 17%.<sup>13</sup>

Quatraro y cols. en un ensayo clínico controlado a 6 meses con 38 pacientes diabéticos que recibieron hidroxiclороquina más insulina (n=11) ó glibenclamida (n=8) y comparados con placebo

(n= 11 y 8 respectivamente) mostró mejoría significativa en los niveles plasmáticos de glucosa y HbA1c (p=0.001), sin incremento en los niveles plasmáticos de péptido C en los 4 grupos estudiados y con una disminución de los requerimientos de insulina exógena del 30%.<sup>14</sup>

De manera similar, los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos no mostraron cambios significativos, resultados que también contrastan con los de Powrie y cols. que encontraron una disminución significativa en el perfil de lípidos con dosis de 1.8grs. y en un periodo de 3 días de tratamiento.<sup>19,20</sup>

Los resultados de laboratorio de rutina y los efectos secundarios encontrados parecen indicar que el uso de cloroquina en pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales es seguro y bien tolerado.

A diferencia de los estudios con cloroquina previamente descritos donde se utilizaron dosis muy elevadas en un corto periodo de tiempo; nuestro estudio es el primero, a la luz de nuestro conocimiento, en utilizarlo en pacientes diabéticos con una dosis más segura, con seguimiento a mediano plazo y en combinación con hipoglucemiantes orales y falla secundaria, además de ser el segundo que combina el uso de un antipalúdico con hipoglucemiantes orales. La explicación de nuestros resultados tal vez dependan de la dosis y tiempo de administración utilizados.

El presente estudio plantea la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos con un mayor número de pacientes, dosis y tiempo de administración para aclarar el verdadero rol de la cloroquina en el tratamiento de los pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales, además de evaluar su seguridad a largo plazo.



## CONCLUSIONES

- 1.- Cloroquina no modifica los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, péptido C, colesterol y triglicéridos en pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.
- 2.- La falla de cloroquina para mejorar los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, péptido C, colesterol y triglicéridos puede depender de la dosis y el tiempo de administración.
- 3.- Cloroquina es seguro y bien tolerado a mediano plazo en pacientes con DMNID y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Norma Oficial Mexicana NOM - 015 - SSA 2 - 1994 para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus en la atención primaria a la salud.
- 2.- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long - term complications in insulin - dependent diabetes. *N Engl J Med* . 1993; 329:977-986
- 3.- Kahn CR. Insulin resistance: a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1986; 315:252-254
- 4.- Groop L, Pelkonen R. Treatment failures: a common problem in the management of patients with type-2 diabetes. *Acta Endocrinol*. 1984; 105(Suppl 262):131-135
- 5.- Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J*. 1987; 294:465-467
- 6.- Fisher CWS. Clinical curio: acidosis and hypoglycaemia in malaria. *Br Med J*. 1983; 286:1261
- 7.- White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, et.al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in Falciparum Malaria. *N Engl J Med*. 1983; 309:61-66
- 8.- Harats N, Ackerman Z, Shalit M. Quinine-related hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1984; 310:1331

- 9.- Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, Chanthavanich P, Karbwang J, Supanaranond, et.al. Hypoglycemia and antimalarial drugs: quinidine and release of insulin. *Br Med J.* 1986; 292:1319-1321
- 10.- Bamber MG, Redpath A. Chloroquine and hypoglycemia. *Lancet.* 1987; 316:1211
- 11.- Blazar BR, Whitley ChB, Kitabchi AE, Tsai MY, Santiago J, White N, et.al. In vivo chloroquine induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patient with severe insulin resistance. *Diabetes.* 1984; 33:1133-1137
- 12.- Rees RG, Smith MJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. (Letter). *Br Med J.* 1987; 294:900-901
- 13.- Powrie JK, Smith GD, Shojaee-Moradie F, Sönksen PH, Jones RH. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol.* 1991; 260:E897-E904
- 14.- Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et.al. Hydroxychloroquine in descompensated, treatment-refractory non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1990; 112:678-681
- 15.- Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthal.* 1987; 104:139-144
- 16.- Ericsson VB, Almer LO, Wollheim FA. Glucose tolerance, plasma insulin and C-peptide during chloroquine treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J clin Lab Invest.* 1981; 41:691-694

17.- Opara E, van Haefen T. Use of chloroquine in adipocyte insulin binding experiments: improved estimation of insulin internalization and receptor bound insulin with linearization of the Scatchard plot. *Diabetes*. 1987; 26(Suppl 1):160<sup>a</sup>

18.- Hovorka R, Powrie JK, Smith GD, Sönksen PH, Carson ER, Jones RH. Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM. *Am J Physiol*. 1993; 265:E162-E175

19.- Svenson KLG, Lithell H, Hällgren R, Vesshy B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arch Intern Med*. 1987; 147:1917-1920

20.- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990; 89:322-326

21.- Powrie JK, Shojaee-Moradie F, Watts GF, Smith GD, Sönksen PH, Jones RH. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993; 42:415-419

## EFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE Y FALLA SECUNDARIA A HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Tabla No 1  
Distribución de la edad, sexo, índice de masa corporal y tiempo de evolución por grupo de tratamiento

| VARIABLE                            | GLIBENCLAMIDA<br>CLOROQUINA | GLIBENCLAMIDA<br>PLACEBO | VALORES DE P |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| Tamaño de la muestra                | 6                           | 11                       |              |
| Edad<br>(media y ds)                | 48.3 ± 9.6                  | 52 ± 7.5                 | 0.6          |
| Sexo<br>(H/M)                       | 2 / 4                       | 2 / 9                    | 0.6          |
| IMC<br>(media y ds)                 | 29 ± 5.6                    | 31.6 ± 4.5               | 0.3          |
| Tiempo de evolución<br>(media y ds) | 7.5 ± 6.8                   | 6.1 ± 5.1                | 0.76         |

**EFFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE Y FALLA SECUNDARIA  
A HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Tabla No 2  
Niveles de glucosa plasmática por grupo de tratamiento

| <b>VARIABLE<br/>Glucosa<br/>(mg/dL)</b> | <b>GLIBENCLAMIDA<br/>CLOROQUINA</b> | <b>GLIBENCLAMIDA<br/>PLACEBO</b> | <b>VALORES DE P</b> |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Glucosa basal<br>(media y ds)           | 230 ± 24.7                          | 250 ± 38.4                       | 0.31                |
| Glucosa 2 semana<br>(media y ds)        | 195 ± 56                            | 211 ± 54.6                       |                     |
| Glucosa 4 semana<br>(media y ds)        | 210 ± 59.5                          | 221 ± 56.5                       | 0.71                |

**EFFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE Y FALLA SECUNDARIA  
A HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Tabla No 3  
Niveles de insulina plasmática por grupo de tratamiento

| <b>VARIABLE</b><br>Insulina<br>(mUI/mL) | <b>GLIBENCLAMIDA</b><br><b>CLOROQUINA</b> | <b>GLIBENCLAMIDA</b><br><b>PLACEBO</b> | <b>VALORES DE P</b> |
|---|---|--|---------------------|
| Insulina Basal<br>(media y ds)          | 17.1 ± 5.4                                | 23.6 ± 10.7                            | 0.18                |
| Insulina 4 semana<br>(media y ds)       | 16.9 ± 5.5                                | 30.8 ± 17                              | 0.09                |

**ESTA TESIS NO DEBE  
SER DE LA BIBLIOTECA**

**EFFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE Y FALLA SECUNDARIA  
A HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Tabla No 4  
Niveles de peptido C plasmático por grupo de tratamiento

| <b>VARIABLE</b><br>Peptido C<br>(ng/mL) | <b>GLIBENCLAMIDA</b><br><b>CLOROQUINA</b> | <b>GLIBENCLAMIDA</b><br><b>PLACEBO</b> | <b>VALORES DE P</b> |
|---|---|--|---------------------|
| Peptido C Basal<br>(media y ds)         | 2.54 ± 1.2                                | 2.8 ± 1.2                              | 0.72                |
| Peptido C 4 semana<br>(media y ds)      | 2.9 ± 1                                   | 3.7 ± 1.2                              | 0.20                |



**EFFECTO DE CLOROQUINA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE Y FALLA SECUNDARIA  
A HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

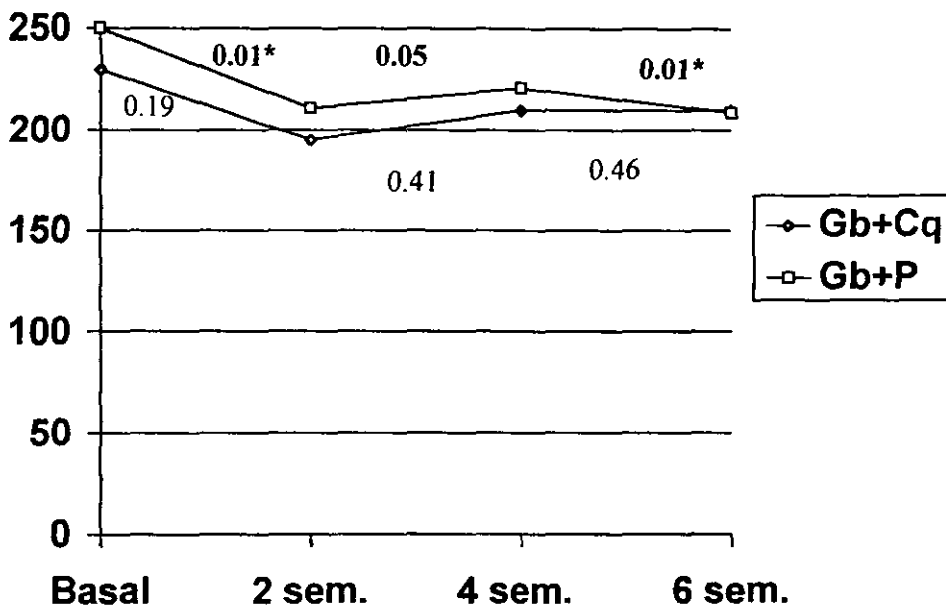
Tabla No 5  
Efectos adversos observados por grupo de tratamiento

| <b>VARIABLE</b>           | <b>GLIBENCLAMIDA<br/>CLOROQUINA</b> | <b>GLIBENCLAMIDA<br/>PLACEBO</b> |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Sin efectos adversos      | 2 (32%)                             | 8 (73%)                          |
| Alteraciones del<br>gusto | 1 (17%)                             | 0                                |
| Cefalea                   | 1 (17%)                             | 1 (9%)                           |
| Pirosis                   | 1 (17%)                             | 0                                |
| Visión borrosa            | 1 (17%)                             | 0                                |
| Mareo                     | 0                                   | 1 (9%)                           |
| Somnolencia               | 0                                   | 1 (9%)                           |

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA GLIBENCLAMIDA MAS CLOROQUINA COMPARADA CON GLIBENCLAMIDA MAS PLACEBO.

Gráfica No. 1

Niveles de glucosa plasmática comparando el nivel basal y seguimiento, por grupo

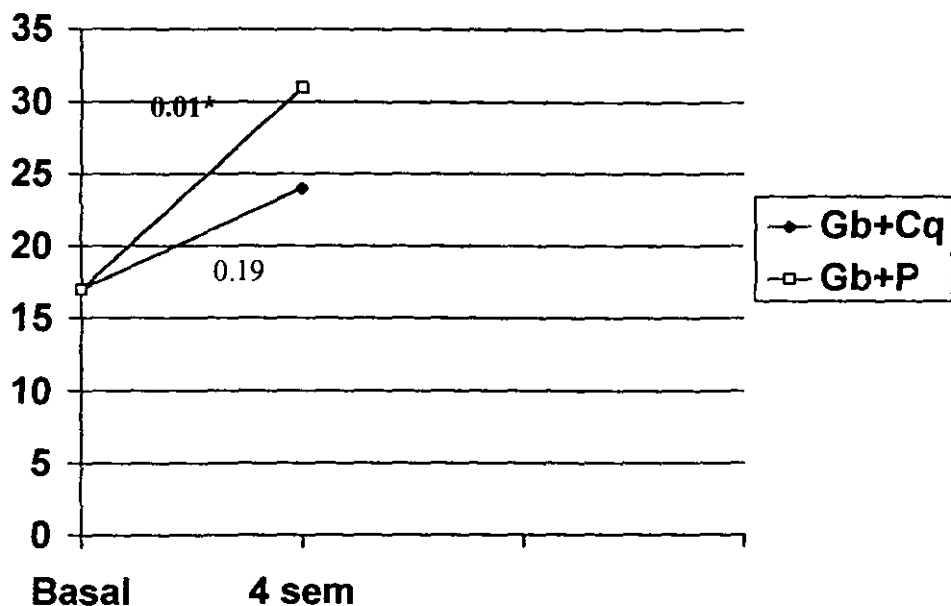


\* Significativo estadísticamente  
T de Student pareada

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA GLIBENCLAMIDA MAS CLOROQUINA COMPARADA CON GLIBENCLAMIDA MAS PLACEBO.

Gráfica No. 2

Niveles de insulina plasmática comparando el nivel basal y seguimiento, por grupo

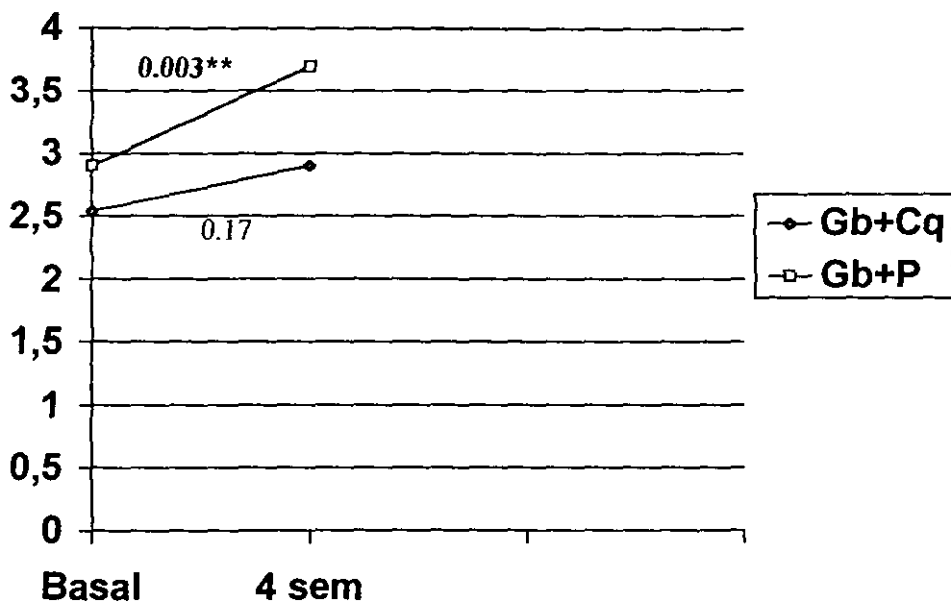


\* Significativo estadísticamente  
T de Student pareada

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA GLIBENCLAMIDA MAS CLOROQUINA COMPARADA CON GLIBENCLAMIDA MAS PLACEBO.

Gráfica No. 3

Niveles de peptido C plasmático comparando el nivel basal y seguimiento, por grupo



\* Significativo estadísticamente  
T de Student pareada