

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## El tratamiento de la diabetes mellitus con mezclas de hipoglucemiantes orales\*

RICARDO QUIBRERA,†¶  
MANUEL NAVA,†¶ y  
JUANA INÉS GRIMALDO,¶

*Las mezclas de sulfonilureas y biguanidas son útiles en el manejo del diabético adulto que no responde adecuadamente a una sulfonilurea sola. Cuando estas mezclas se utilizan en diabetes moderada, la respuesta es favorable en 96 por ciento de los casos. En general la tolerancia a estas mezclas es satisfactoria.*

Las combinaciones de sulfonilureas y biguanidas se han venido utilizando para mejorar el control metabólico de la diabetes mellitus desde hace aproximadamente diez años. El diferente mecanismo de acción de las drogas explica que mejore la respuesta cuando el paciente está descontrolado por falla secundaria o bien, por difícil control, asociado o no, a obesidad y a transgresiones dietéticas. El motivo del presente trabajo es mostrar la experiencia de los autores con el uso de diferentes mezclas en pacientes diabéticos con descontrol.

### Material y métodos

Se seleccionaron 168 pacientes (cuadro 1) (143 mujeres y 25 hombres) que para fines de su tratamiento se dividieron en cuatro grupos:

A. Cloropropamida-metformín (43 casos); B. Gli-

benclamida-fenformín (40 casos); C. Glibornurida-fenformín (50 casos) y D. Glibornurida-buformín (35 casos). La edad promedio fue de alrededor de 50 años; la duración aparente de la diabetes había sido de cinco años. A todos los pacientes se le elaboró historia clínica completa y se determinó glucemia de ayunas y glucemia postprandial a las dos horas (salvo en el grupo B); glucosuria de 24 horas; y colesterol y triglicéridos (salvo en el grupo C). Evaluación clínica se hizo al ingresar los pacientes al estudio y después mensualmente durante seis meses; glucemia y glucosuria se midieron cada mes, el colesterol y triglicéridos sólo al inicio y al final.

La glucemia se midió con la técnica de glucosa-oxidasa, la glucosuria con la de Somogy-Nelson, el colesterol con el procedimiento de Lieberman-Buchard y Watson y los triglicéridos con el de Vanhandel-Zilvermit y Tri-25 (DADE). La dosis de medicamentos utilizadas fueron: cloropropamida-metformín: 125-400 mg.; glibenclamida-fenformín: 2.5-25 mg.; glibornurida-fenformín: 25-50 mg. y glibornurida-buformín: 25-100 mg; se administraron de una a tres veces al día, según el caso, hasta alcanzar un buen control.

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina presentado por el doctor Ricardo Quibrera en la sesión ordinaria de la Corporación celebrada el 19 de julio de 1978. Presentado en parte en el III Congreso Latinoamericano de Diabetes. Lima, mayo de 1977.

† Académico correspondiente.

¶ Departamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Cuadro 1. Mezclas de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Grupos	No. pacientes	Sexo		Edad promedio (años)	Duración de la diabetes (promedio)
		Masc.	Fem.		
A Cloropropamida-metformín	43	5	38	49.0 (30 - 66)	4.0 (1 - 10)
B Glibenclamida-fenformín	40	5	35	51.0 (38 - 70)	4.5 (1 - 12)
C Glibornurida-fenformín	50	11	39	49.3 (32 - 70)	4.7 (1 - 10)
D Glibornurida-buformín	35	4	31	49.9 (30 - 67)	6.6 (1 - 22)

El criterio de evaluación fue el presentado en el cuadro 2.

#### Resultados

En el cuadro 3 se analizan los resultados. Como puede observarse, se obtuvo respuesta excelente en 11.6 por ciento de los casos del grupo A; en 38.7 por ciento de los del B; en 10.0 por ciento del C y en 23.33 por ciento del D. La respuesta fue buena en 30.2 por ciento del grupo A; en 38.7 por ciento del B; en 17.5 por ciento del C y en 20 por ciento del D. Resultado regular lo hubo en 23.2 por ciento del grupo A; en 6.45 por ciento del B; en 22.5 por ciento del C y en 6.66 por ciento del D. Tomando en cuenta que todos los casos eran fallas al ingresar al estudio, se clasificaron como resultado malo cuando no hubo mejoría sobre las cifras iniciales; no hubo empeoramiento del control en ninguno. Los resultados malos, en el grupo A, se obtuvieron en 35 por ciento; en el B, en 16.11 por ciento; en el C, en 50.0 por ciento y en el D, en 49.99 por ciento. Los casos no tabulados fueron

pacientes que abandonaron el estudio.

Al analizar, en el cuadro 4, las glucemias y glucosurias al inicio y al final del estudio, pero de cada grupo en total, destaca que todas las mezclas son efectivas para reducir la glucemia y la glucosuria en forma muy aceptable. Se nota cierta ventaja con las mezclas cloropropamida-metformín y glibenclamida-fenformín, aunque en términos generales todas las mezclas se pueden considerar como efectivas. En la figura 1 se observa la respuesta para la glucemia en ayunas; en la figura 2, la glucemia dos horas después del desayuno y en la figura 3, las glucosurias de 24 horas. La figura 4 presenta los datos relativos al colesterol en los grupos A, B y D; siempre hubo disminución, aunque estadísticamente no significativa. En cuanto a los triglicéridos, el grupo A mostraba cifras normales al iniciarse el estudio y estas no variaron al final. Para el grupo B, se seleccionaron pacientes con hipertriglicéidemia y la respuesta fue muy satisfactoria. En el grupo D, la respuesta no fue suficiente, aunque sí se notó disminución (figura 5).

Cuadro 2. Criterio de evaluación de resultados.

Control	Glucemia ayunas mg./dl.	Glucemia post-prandial mg./dl.	Glucosuria g./24 hs.
Excelente	< 110	< 130	< 1.0
Bueno	111 - 130	131 - 150	1.1 - 5.0
Regular	131 - 150	151 - 180	5.1 - 20.0
Malo	> 150	> 180	> 20.0

Cuadro 3. Resultados. Mezclas de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Grupos	A		B		C		D	
	%	No. pacientes	%	No. pacientes	%	No. pacientes	%	No. pacientes
Excelente	11.6	5	38.7	12	10.0	4	23.33	7
Bueno	30.2	13	38.7	12	17.5	7	20.00	6
Regular	23.2	10	6.45	2	22.5	9	6.66	2
Malos	35.0	15	16.11	5	50.0	20	49.99	15
Abandonos (no tabulados)	—	0	—	9	—	10	—	5

Posteriormente, se estudiaron las mezclas A y B en otro pequeño grupo tratado con una sulfonilurea, cuyo control no era satisfactorio y en otro de diabéticos obesos que no habían respondido a dieta sola y a quienes inicialmente no se había juzgado conveniente someterlos a tratamiento con drogas hipoglucemiantes. Se observó que la respuesta mejoró en 95 por ciento de los casos; sólo un caso de cada grupo no mostró mejoría (cuadro 5). Estas mezclas también son útiles en el diabético estable obeso, porque se mejora notablemente el control comparado con cuando reciben una sulfonilurea aislada, además de requerirse una dosis menor.

### Discusión

Los resultados obtenidos en esta serie han sido ya parcialmente publicados;<sup>1-6</sup> ahora se presentan los hallazgos finales del estudio. Las cuatro mezclas son útiles para controlar al diabético que no responde al tratamiento con una sulfonilurea. La respuesta es favorable en 50 a 84 por ciento de los casos, según la mezcla. La asociación glibenclamida-fen-

formín resultó ser la más potente, pero la de cloropropamida-metformín también los produjo muy favorables, con 95.6 por ciento de éxito cuando se usó en diabéticos menos graves, que recibían sólo una sulfonilurea y que no se controlaban con dieta exclusivamente. En este grupo, con diabetes no grave, la respuesta a glibenclamida-fenformín fue similar a la obtenida con cloropropamida-metformín.<sup>7</sup>

En los grupos C y D, de glibornurida con fenformín y buformín respectivamente, destaca una respuesta muy buena (50 por ciento para cada grupo), aunque menor que con las mezclas A y B. Lo anterior se explica porque en gran parte de estos pacientes estaba fracasando la glibornurida. A pesar de que el buformín es una biguanida menos potente que el fenformín y el metformín, con la mezcla glibornurida-buformín se logra un control muy aceptable desde el primer mes de tratamiento, que se mantiene durante todo el periodo experimental.

Con todas las mezclas se logró controlar la hiperlipemia; esto fue más notable en el grupo B que

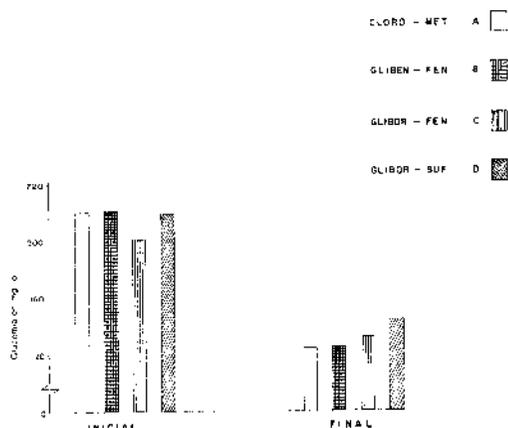


Fig. 1. Resultados de la glucemia en ayunas con diferentes mezclas hipoglucemiantes orales.

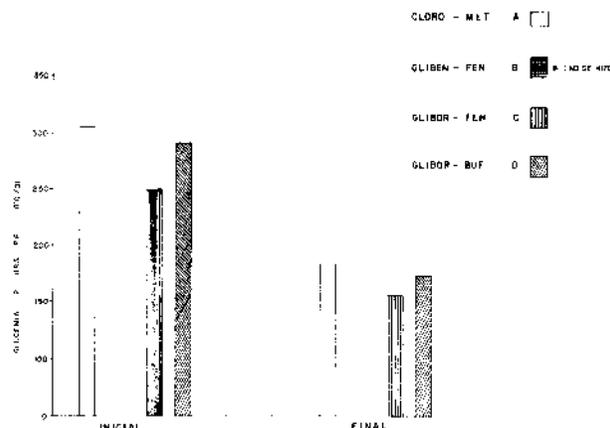


Fig. 2. Resultados de la glucemia postprandial con diferentes mezclas de hipoglucemiantes orales.

Cuadro 4. Resultados de glucemia y glucosuria. Mezclas de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Grupo	Glucemia en mg./dl. (promedio $\pm$ error estándar)				Glucosuria g./24 hs. (promedio $\pm$ error estándar)	
	Ayunas		2 hs. postprandial		Control	Mezcla
	Control	Mezcla	Control	Mezcla		
A	209.0 $\pm$ 7.53	123.0 $\pm$ 5.69	306.0 $\pm$ 14.46	184.0 $\pm$ 10.0	30.6 $\pm$ 3.38	4.5 $\pm$ 3.38
B	211.0 $\pm$ 6.4	126.0 $\pm$ 6.13	—	—	22.5 $\pm$ 5.4	2.07 $\pm$ 0.61
C*	201.0	132.0	250.0	156.0	28.4	5.4
D	208.0 $\pm$ 8.9	143.0 $\pm$ 7.9	291.0 $\pm$ 15.0	173.0 $\pm$ 8.0	10.2 $\pm$ 2.4	0.34 $\pm$ 1.9

\* Análisis estadístico.  
Con el método de Wilcoxon.

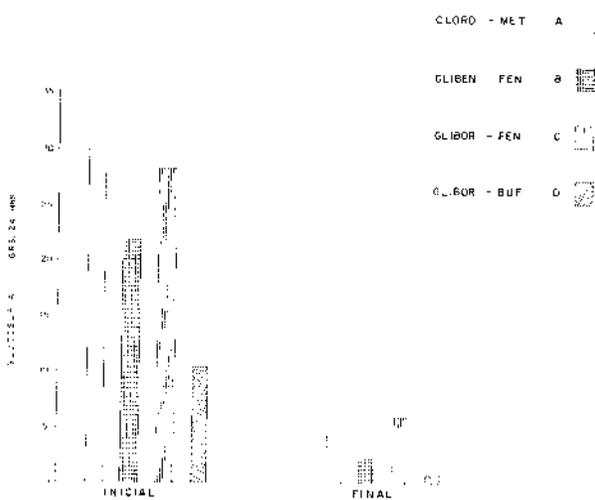


Fig. 3. Resultados de glucosuria de 24 hrs. con diferentes mezclas de hipoglucemiantes orales.

Cuadro 5. Mezclas de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Pacientes diabéticos obesos que no respondían a dieta exclusivamente o a una sulfonilurea aislada.

	A		B	
	No.	%	No.	%
Excelentes	5	22.72	0	—
Buenos	10	45.45	9	56.87
Regulares	6	27.27	6	37.50
Malos	1	4.54	1	6.25

incluía pacientes con hipertrigliceridemia. Posiblemente tal efecto esté en relación con el control metabólico de la diabetes, aunque no es posible descartar una acción directa de los medicamentos sobre los lípidos.

En términos generales, no se encontraron reacciones secundarias, aunque ocasionalmente los pacientes se quejaron de náusea, dolor epigástrico y sabor metálico. Ningún paciente desarrolló acidosis láctica. Siempre se insistió con los pacientes que respetaran la dieta indicada, pero esto no fue posible, dadas las condiciones socioeconómicas del grupo estudiado. Generalmente, el porcentaje de carbohidratos en la dieta era elevado (70-80%). A los pacientes del grupo C, se les tomó electrocardiograma antes y después del tratamiento; no se encontró ningún cambio de importancia.

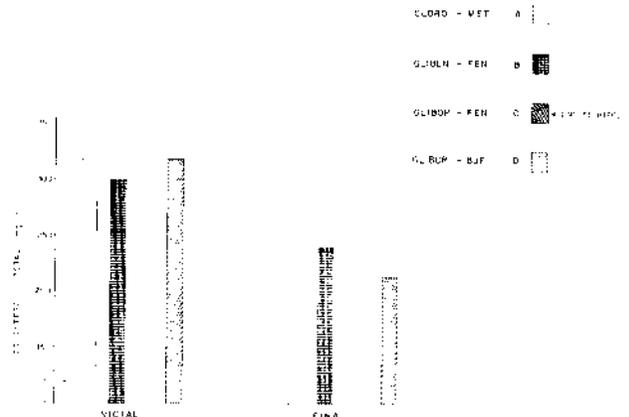


Fig. 4. Resultados de colesterol con diferentes mezclas de hipoglucemiantes orales.

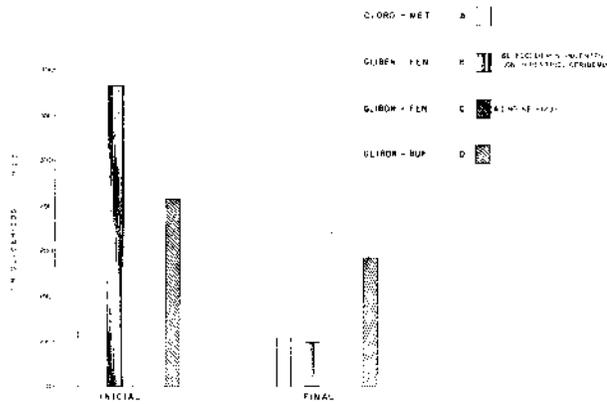


Fig. 5. Resultados de triglicéridos con mezcla de hipoglucemiantes orales.

El doctor Ricardo Quibrera Infante es egresado de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Efectuó su adiestramiento hospitalario en medicina interna y más tarde en diabetología, en el Instituto Nacional de la Nutrición. Posteriormente, cursó una residencia en endocrinología en la Universidad de Michigan. Es profesor de endocrinología y de propedéutica en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, así como de numerosos cursos breves. Su producción científica se refiere fundamentalmente al campo de la diabetología.

## COMENTARIO OFICIAL

CÉSAR CHAVARRÍA-BONTEQUI\*

Me complace que la directiva de la Academia me haya invitado a comentar el trabajo de ingreso del doctor Ricardo Quibrera, pues he tenido el gusto de tratarlo desde hace varios años y lo considero un amigo.

El doctor Quibrera nos presenta su experiencia con el empleo de mezclas de medicamentos que se administran por vía bucal, para el tratamiento de la diabetes mellitus. Como los resultados de otras investigaciones todavía no dejan satisfechos a la generalidad de los especialistas, es conveniente que se disponga de más amplia información al respecto.

Probablemente, por lo reducido del tiempo de que dispone, el doctor Quibrera no menciona los criterios que utilizó para distribuir a los enfermos en los distintos grupos, por lo que ignoro si son estrictamente comparables. Me llama la atención que en el grupo D haya cuando menos un individuo con 22 años de evo-

La Academia Nacional de Medicina lo admitió como socio correspondiente, el día 28 de junio de 1978.

## REFERENCIAS

1. Quibrera, R. y Nava, M.: *Ro6-4563 y fenformín en diabéticos adultos*. Presentado en XI Reunión Anual, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Acapulco, 1971.
2. Nava, M.; Quibrera, R. y Pérez-Arocha, N.: *Long-term treatment of diabetes mellitus with glibornuride. A new hypoglycemic agent*. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)* 25: 169, 1973.
3. Nava, M.; Quibrera, R. y Gómez, C. A.: *Cloropropamida-metformín en pacientes con diabetes mellitus severa*. *Med. Clin. M. C.* 137: 1, 1973.
4. Quibrera, R.; Nava, M.; Arriola, C. y Vidales, M.: *Efecto de una combinación de glibenclamida-fenformín sobre lípidos y glucemia en pacientes diabéticos*. XVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. San Luis Potosí, 1975.
5. Nava, M.; Quibrera, R. y Vidales, M.: *Estudio comparativo de dos mezclas de hipoglucemiantes*. *Invest. Med. Intern.* 2: 106, 1975.
6. Quibrera, R.; Nava, M.; López-Carrillo, M. y Sifuentes, J.: *Acción de la glibornurida-butilbiguanida en diabéticos de difícil control*. *Invest. Med. Intern.* 4: 473, 1977.
7. Quibrera, R.; Nava, M. y Grimaldo, J. L.: *Estudio de diferentes mezclas de sulfonilureas y biguanidas en el tratamiento de la diabetes mellitus con descontrol severo*. III Congreso Latino-Americano de Diabetes. Lima, 1977.

lución de la diabetes, sin sujetos de curso tan prolongado en los otros grupos. Ya en el capítulo de resultados, comenta que para el grupo B se seleccionaron pacientes con hipertrigliceridemia, lo que hace difícil una estricta comparación con los que recibieron otros tratamientos.

De la lectura cuidadosa del trabajo, no me queda una idea clara de si las glucemias que obtenían cada mes sirvieron para la clasificación de las respuestas o sólo para ajustar las dosis de medicamentos. En el capítulo de material y métodos establece que la evaluación se hizo al ingresar al estudio y cada mes durante seis meses. Renglones más adelante, se indica que las mezclas de fármacos se administraron una a tres veces al día, según el caso, hasta alcanzar buen control. En los resultados se analizan las glucemias y glucosurias al inicio y al fin del estudio.

En el párrafo final, se dice que no fue posible que los pacientes siguieran la dieta prescrita; en consecuen-

\* Académico numerario. Hospital Infantil de México.

cia, no me explico cómo puede expresarse que el grupo incluido al último no respondía a la dieta.

Se dice que en los tres grupos estudiados el colesterol no disminuyó significativamente, que el grupo A tenía cifras normales de triglicéridos y que en el grupo D la respuesta no fue suficiente. Me sorprende pues que en la discusión se diga que con todas las mezclas se controló la hiperlipemia.

Estoy seguro de que más adelante el doctor Quibrera tendrá la amabilidad de aclararme, con facilidad, las

pequeñas dudas que he planteado acerca de su meritorio trabajo.

La presentación de hoy es una condensación del esfuerzo de muchos años, por lo que se ve precisado a seleccionar los datos que juzga más valiosos y necesariamente omite otros, que motivaron mis preguntas.

La calidad profesional y humana del doctor Ricardo Quibrera es indiscutible, por lo que es muy merecido su ingreso a nuestra Corporación. Me honro en darle la más cordial bienvenida.