

Tolerabilidad de miglitol en pauta posológica progresiva en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

F. Sánchez Sánchez^a, A. Gimeno Marqués^b, M.J. Andrés Talens^c, R. Belenguer Prieto^d, J. Ferrando Cano^e, H. Martín Valles^e y E. Talens Rodenas^f

Médicos de Familia. ^aCentro de Salud de Rotglá. ^bCentro de Salud de L'Alcudia de Carlet. ^cCentro de Salud de Carcaixent. ^dCentro de Salud de Algemesi. ^eCentro de Salud de Alzira. ^fCentro de Salud de L'Eliana. Valencia.

OBJETIVOS. El objetivo primario fue evaluar la tolerabilidad del inicio de tratamiento con miglitol según una pauta posológica progresiva. El objetivo secundario era valorar el cumplimiento terapéutico.

MÉTODOS. Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico que incluyó 1.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tratados con miglitol en pauta posológica progresiva durante tres meses.

RESULTADOS. La incidencia de reacciones adversas fue disminuyendo a lo largo del estudio, desde un 19% (341/1.745) al mes de tratamiento hasta un 9,1% (155/1.708) tras completar los tres meses. Los efectos secundarios fueron en su mayoría de intensidad leve y de aparición ocasional y relacionados con el mecanismo de acción del fármaco. Sólo un 1,8% de los pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo. El cumplimiento de la pauta se situó en torno al 90%.

CONCLUSIONES. Miglitol es un fármaco que, al igual que otros inhibidores de las alfa-glucosidasas, presenta un perfil de reacciones adversas relacionadas con su mecanismo de acción.

La incidencia de reacciones adversas de miglitol puede disminuir si el tratamiento se inicia con dosis bajas y se aumenta la pauta progresivamente, mejorando la tolerabilidad a lo largo de las semanas de tratamiento.

El cumplimiento por parte de los pacientes de la pauta progresiva de miglitol prescrita por el médico se sitúa aproximadamente en el 90%.

Palabras clave: miglitol, diabetes mellitus tipo 2, tolerabilidad, pauta progresiva.

OBJECTIVES. The primary objective was to assess tolerability of the onset of treatment with miglitol according to a progressive posological regime. The secondary objective was to assess therapeutic compliance.

METHODS. Prospective, observational and multicenter study that includes 1,795 patients with type 2 diabetes mellitus, treated with miglitol in progressive posological regime for 3 months.

RESULTS. The incidence of adverse reactions decreased during the study from 19% (341/1,745) at one month of treatment to 9.1% (155/1,708) after completing 3 months. The side effects were mostly of mild intensity and occasional appearance and related with the drug action mechanism. Only 1.8% of the patients dropped out of the treatment for this reason. Regime compliance was at about 90%.

CONCLUSIONS. Miglitol is a drug which, like other alpha-glucosidase inhibitors, presents an adverse reaction profile related with its action mechanism.

The incidence of adverse reactions of miglitol can decrease if the treatment is initiated with low doses and the regime progressively increased, improving tolerability during the weeks of treatment.

Compliance by the patients of the progressive regime of miglitol prescribed by the physician is at about 90%.

Key words: miglitol, type 2 diabetes mellitus, tolerability, progressive regime.

Correspondencia:
F. Sánchez Sánchez.
C/ Maulets, 3, 8º-16.
46800 Xàtiva. Valencia.
Correo electrónico: fsanchezs@semergen.es

Recibido el 22-07-2002; aceptado para su publicación el 13-02-2002.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una disfunción crónica y progresiva caracterizada por una resistencia a la insulina y una alteración en la secreción de la misma por el páncreas, que afecta generalmente a individuos mayores de 40 años con sobrepeso, hipertensión arterial y altos niveles de lípidos en sangre¹.

Al inicio, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden no presentar sintomatología durante algunos años y la primera manifestación objetivable de dicha patología suele ser un aumento de los niveles de glucosa en sangre. No obstante, las evidencias sugieren que en este momento ya se han iniciado las complicaciones crónicas de la diabetes, micro y macrovasculares¹.

Por todo ello, es necesario instaurar junto a la dieta y en el menor tiempo posible un tratamiento eficaz de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a normalizar los niveles de glucosa en sangre². Entre estos tratamientos farmacológicos destaca el miglitol, un inhibidor reversible de las alfa-glucosidasas intestinales³ que retrasa de forma dosis-dependiente la digestión de carbohidratos complejos en monosacáridos absorbibles en el intestino delgado, consiguiendo una reducción de la hiperglucemia postprandial y suavizando las fluctuaciones del perfil diario de glucemia. También disminuye la glucemia en ayunas y reduce las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} y HbA_{1c}) sin estimular la secreción de insulina pancreática ni afectar la absorción de glucosa administrada por vía oral. Todos estos efectos han sido ya ampliamente demostrados mediante múltiples ensayos clínicos previos a la comercialización del fármaco⁴⁻⁷.

Al igual que otros inhibidores de las enzimas alfa-glucosidasas, y como resultado de su mecanismo de acción que da lugar a un aumento de la formación de gas intestinal, los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales como flatulencia, diarrea y dolor abdominal⁸. Sin embargo estas reacciones adversas pueden ser disminuidas con una pauta posológica progresiva de miglitol y con el uso continuado del mismo^{1,6,7}.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la tasa de reacciones adversas en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2 con miglitol y si la incidencia de efectos adversos gastrointestinales se podía reducir al iniciar el tratamiento según una pauta posológica progresiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, realizado entre enero de 2000 y mayo de 2001, y en el que participaron 355 investigadores que incluyeron un total de 1.795 pacientes procedentes de consultas de Atención Primaria de todo el territorio español.

El cálculo de la muestra necesaria para nuestro objetivo se realizó a partir de la proporción de pacientes que, basándonos en la bibliografía, presentarían reacciones adversas. Utilizando la fórmula de estimación de una proporción en un sondeo de población infinita y estableciendo que la proporción esperada de reacciones adversas sería del 50% (próxima a la situación más desfavorable según algunos de los estudios publicados⁶), un riesgo α de 0,01 y un error estándar del 2%, el resultado fue de 4.160 pacientes. No obstante la muestra obtenida fue inferior, lo que nos obligó a comprobar si esta población era suficiente para nuestro objetivo. Partiendo del hecho de que la tasa de reacciones

adversas observada no alcanzó el 20% (sensiblemente inferior al 50% establecido inicialmente), comprobamos que con la muestra obtenida se podía alcanzar el objetivo fijado, es decir, conocer la tasa real de reacciones adversas de miglitol en una población grande, con un riesgo alfa de 0,01 y un error estándar inferior al 2,5%.

Pacientes

Para la inclusión de los pacientes se utilizó la técnica del muestreo consecutivo, es decir, los médicos reclutaban a los pacientes a medida que acudían a la consulta, seleccionando aquellos que cumplían los criterios de paciente mayor de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y que a criterio del médico eran susceptibles de recibir tratamiento con miglitol.

Se excluyeron todos aquellos enfermos con hipersensibilidad a miglitol o a cualquiera de sus excipientes, pacientes con enfermedades intestinales o con patología que pudiera empeorar como resultado de un aumento de la formación de gas intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera colónica, obstrucción intestinal parcial, enfermedades intestinales crónicas asociadas con alteraciones importantes de la digestión o de la absorción y pacientes predispuestos a la obstrucción intestinal), pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min) y mujeres embarazadas o madres lactantes o mujeres en edad fértil que no utilizaran un método anticonceptivo fiable.

Con el fin de minimizar posibles sesgos introducidos por el investigador a la hora de incluir pacientes, se optó por repartir al máximo los pacientes entre un gran número de investigadores repartidos por todo el país, de forma que cada investigador incluyese como máximo 5 pacientes.

En el momento de ser incluidos, aunque no fue preciso solicitar el consentimiento informado por escrito (no se trataba de ninguna intervención diferente de la conducta médica habitual), todos los pacientes fueron informados de su participación en el estudio, explicándoles el significado y la importancia del estudio, el calendario de visitas a realizar, las características del tratamiento y cualquier malestar previsible, así como la libertad para abandonar el estudio e interrumpir su tratamiento en cualquier momento, por decisión propia y sin ningún tipo de perjuicio.

Tratamiento

A todos los pacientes se les instauró una pauta progresiva de miglitol que consistió en: 50 mg/día en una sola toma la primera semana, 100 mg/día (dos tomas de 50 mg) la segunda semana, 150 mg/día (50 mg tres veces al día) la tercera semana y 300 mg/día (100 mg tres veces al día) a partir de la cuarta semana y hasta completar los tres meses de tratamiento. En todos los casos en que los pacientes seguían tratamiento con otros fármacos en el momento de ser incluidos, fue el médico quien, a su criterio, decidió si el paciente debía seguir una terapia combinada (el tratamiento previo asociado a miglitol) o debía sustituir el tratamiento previo por miglitol en monoterapia.

Mediciones

Los pacientes siguieron el tratamiento durante 12 semanas y fueron controlados en dos visitas (a las 4 y a las 12 semanas). En la visita inicial se recogieron los datos demográficos, antecedentes del paciente, criterios de inclusión y exclusión, tiempo de evolución de la diabetes, datos analíticos de glucemia en ayunas, glucemia postprandial y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} y HbA_1), se interrogó al paciente sobre sus conocimientos de la diabetes mellitus mediante tres preguntas (si la diabetes es una enfermedad para toda la vida, si es posible controlarla con dieta y medicación y qué órganos se pueden afectar por la enfermedad), se recogieron los tratamientos previos y si el paciente continuaría o no con su medicación previa durante el estudio. En la visita de seguimiento a las 4 semanas sólo se registraron el peso, la pauta de miglitol prescrita y los datos de cumplimiento terapéutico y reacciones adversas. En la visita final a los tres meses, se recogieron el peso, los datos analíticos de glucemia en ayunas, glucemia postprandial y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} y HbA_1), el cumplimiento terapéutico, las reacciones adversas y la impresión clínica global del médico sobre la efectividad y seguridad de miglitol.

El grado de cumplimiento de la pauta prescrita se valoró mediante entrevista al paciente en la que se preguntaba si había seguido la pauta de miglitol (y el motivo si no lo había hecho), si había seguido dieta y si acudía a consulta el día indicado. A su vez el médico hacía una valoración sobre si el paciente había seguido sus instrucciones totalmente, parcialmente o en absoluto.

En cada visita de control se registraba si el paciente había presentado alguna reacción adversa y su descripción (síntoma, fechas de inicio y resolución, intensidad, frecuencia, causalidad, gravedad e impacto sobre la medicación en estudio).

Procedimientos del análisis estadístico

Para garantizar la calidad de los datos a la hora de analizar los resultados y dado que no había sido factible la monitorización *in situ* dada la dispersión de la muestra, se establecieron otros sistemas de depuración de datos basados en filtros, detección de valores fuera de rangos, utilización de algoritmos para garantizar que los datos cumplían normas de homogeneidad y coherencia (por ejemplo, la relación entre variables antropométricas y edad y sexo, la relación de los valores de las glucemias con los valores de control diabético) y la correlación entre todos aquellos datos que consistían en medidas repetidas (pruebas de correlación de Pearson).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas de la muestra.

Para evaluar la tolerabilidad se analizó la aparición de reacciones adversas y las características de éstas durante las visitas de seguimiento y la visita final.

Para el estudio inferencial del cumplimiento terapéutico se realizaron comparaciones entre los subgrupos de pacientes estratificados según el nivel de conocimiento de la diabetes y se utilizó la prueba estadística del χ^2 para hallar

las diferencias significativas entre los grupos establecidos a partir de las preguntas sobre la enfermedad que se hicieron en la primera visita (¿la diabetes es una enfermedad para toda la vida?, ¿la diabetes se puede controlar con dieta?). Se consideró que el paciente tenía el conocimiento suficiente de la enfermedad cuando respondía afirmativamente a las dos preguntas y que su conocimiento de la enfermedad era insuficiente cuando respondía negativamente a alguna de ellas.

Para evaluar la efectividad de miglitol se compararon las cifras de las glucemias en ayunas y postprandiales y de las hemoglobinas glucosiladas en la visita inicial y en la visita final a los tres meses, mediante pruebas T de comparación de medias para muestras relacionadas.

Del mismo modo, para evaluar la evolución del peso de los pacientes a lo largo de las tres visitas se utilizaron también pruebas T de comparación de medias para muestras relacionadas, y para evaluar la clasificación inicial y final del índice de masa corporal (IMC) se utilizó la prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 1.795 pacientes (48,5% hombres y 51,5% mujeres) con una media de edad de 61,20 (desviación típica [DT]:10,41) años. El 77,8% de los pacientes habían sido diagnosticados de diabetes mellitus previamente a su inclusión en el estudio, con una media de 3,83 (DT: 4,64) años de evolución. Poco más de la mitad de la muestra (51,1%) ya había realizado algún tratamiento previo para su diabetes, siendo los más frecuentes el tratamiento con sulfonilureas (64,9%) y con biguanidas (10,3%); y un 40,6% de los pacientes siguieron con dicho tratamiento previo durante el estudio.

El 36,8% de los hombres y el 42,3% de las mujeres eran hipertensos y hasta un 43,4% presentaban además otras enfermedades concomitantes (tabla 1).

El resultado de la encuesta sobre el conocimiento que los enfermos tenían sobre la diabetes evidenció que más del 90% de los enfermos sabía que la diabetes es una enfermedad para toda la vida y que se puede controlar con dieta y medicación. La mayoría de los pacientes identificaron el sistema circulatorio como uno de los órganos que se afectan por la diabetes mellitus.

Efectividad

Los controles analíticos a las 12 semanas mostraron una disminución de un 21,3% \pm 13,2 (desviación estándar [DE]) de la glucemia postprandial previa (pasando de una media de 12,1 [DT: 2,45] mmol/l a una media de 9,47 [DT: 2,02] mmol/l) y una disminución de un 20,9% [DT: 11,8] de la glucemia en ayunas previa (pasando de una media de 9,62 [DT: 2,08] mmol/l a una media de 7,54 [DT: 1,56] mmol/l), tras completar tres meses de tratamiento. En ambos casos este descenso fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (fig. 1). En una pequeña muestra de pacientes se pudieron controlar también los niveles de HbA_{1c} ($n = 403$) y HbA_1 ($n = 290$). La HbA_{1c} disminu-

Tabla 1. Características de la muestra

	Hombres	Mujeres
Edad (años)		
Media ± DE	60,48 ± 10,99	62,35 ± 10,35
(mínimo-máximo)	19-90	24-94
Peso (kg)		
Media ± DE	79,77 ± 10,58	73,09 ± 10,91
(mínimo-máximo)	49-139	41-134
Estatura (cm)		
Media ± DE	169,14 ± 6,67	159,76 ± 6,5
(mínimo-máximo)	140-190	139-181
Índice de masa corporal		
Media ± DE	27,88 ± 3,43	28,66 ± 4,62
(mínimo-máximo)	18-48	17-56
Fumador (%)	43,8	8,2
Hipertensión arterial (%)	36,8	42,3
Otras enfermedades concomitantes (%)	40,3	46,6
Evolución de la diabetes mellitus (años)		
Media ± DE	3,83 ± 4,64	
Tratamiento farmacológico previo (%)	51,1	
Sulfonilureas (%)	64,9	
Biguanidas (%)	10,3	
Inhibidores de alfa-glucosidasas (%)	8,9	
Sulfonilureas + biguanidas (%)	4,6	
Insulina (%)	3,4	
Sulfonilureas + inhibidores de las alfa-glucosidasas (%)	3,2	
Otros (%)	3,1	
Insulina + otros (%)	1,6	

DE: desviación estándar.

yó un 0,9% (DT: 0,9), pasando de una media de 7,54% (DT: 1,3) a una media de 6,7% (DT: 3,4) y siendo este decremento estadísticamente significativo ($p < 0,001$). La HbA_{1c} también disminuyó un 0,9% (DT: 0,9), pasando de 7,77% (DT: 3,3) a 7,25% (DT: 5,3), pero este decremento no alcanzó la significación estadística (fig. 2).

Se analizó también la evolución del peso y del IMC de los pacientes tratados con miglitol, observándose una disminución significativa ($p < 0,001$) de la media del peso tanto en hombres como en mujeres y una disminución del porcentaje de pacientes que presentaban obesidad moderada, severa o mórbida (fig. 3 y tabla 2).

Tolerabilidad

Respecto a la tolerabilidad de miglitol con esta pauta progresiva, en la primera visita de control a las 4 semanas, un total de 341 pacientes (19%) afirmaron haber presentado reacciones adversas, aunque sólo 327 pacientes las describieron. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con el aumento de la formación de gas intestinal (45,79% flatulencia, 13,46% distensión abdominal, 11,96% meteorismo y 4,67% sensación de plenitud), el dolor abdominal (8,79%) y diarrea (8,60%). Menos frecuentes fueron las heces blandas (2,99%), la dispepsia (1,5%), las náuseas (0,93%) o el estreñimiento (0,2%). Sólo se presentó un caso de hipoglucemia, que fue de intensidad moderada y que no requirió medidas especiales de tratamiento.

Tras 12 semanas de tratamiento, la incidencia de reacciones adversas disminuyó hasta un 9% de pacientes ($n = 161$)

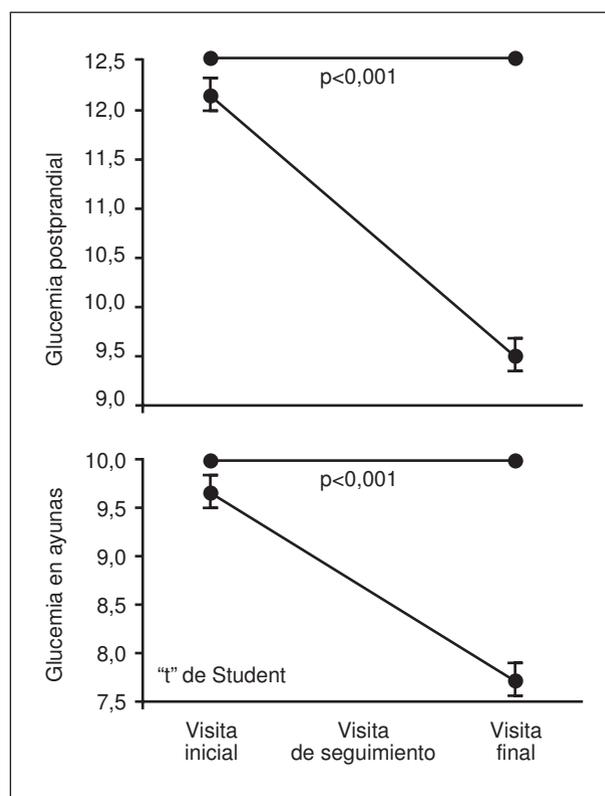


Figura 1. Evolución de la glucemia.

que describieron un total de 217 reacciones. El tipo de reacciones adversas fue similar a las presentadas al inicio del tratamiento, predominando las derivadas del mecanismo de acción del fármaco: flatulencia (51,2%), meteorismo (13,82%) y distensión abdominal (11,06%) (tabla 3).

Cumplimiento terapéutico

El análisis del seguimiento por parte de los investigadores de las pautas posológicas de miglitol recomendadas en el estudio mostró que la mayoría de ellos habían prescrito la dosis semanal recomendada.

Por su parte, los pacientes cumplieron la pauta posológica de miglitol prescrita por el médico en torno al 90% de los casos: un 90,9% (índice de confianza al 95% [IC 95%] = 89,4% - 92,2%) en las primeras 4 semanas y un 89,7% (IC 95% = 88,3% - 91,1%) a los tres meses.

Entre las causas referidas por los pacientes para el mal cumplimiento de la pauta, el motivo más frecuente fue una inadecuada tolerabilidad, que provocó incumplimiento de la pauta de 59 pacientes en la visita de seguimiento y de 36 pacientes en la visita final.

Al estudiar el cumplimiento terapéutico y el seguimiento de las instrucciones del médico respecto a la dieta y al día que debía acudir para el control, en relación con el conocimiento de la enfermedad, el resultado fue que los pacientes con mejor conocimiento de la enfermedad, es decir aquellos pacientes que sabían que la diabetes es una enfermedad para toda la vida y que se puede controlar con dieta y medicación, cumplieron las instrucciones con mayor frecuencia que los que no la conocían bien, siendo es-

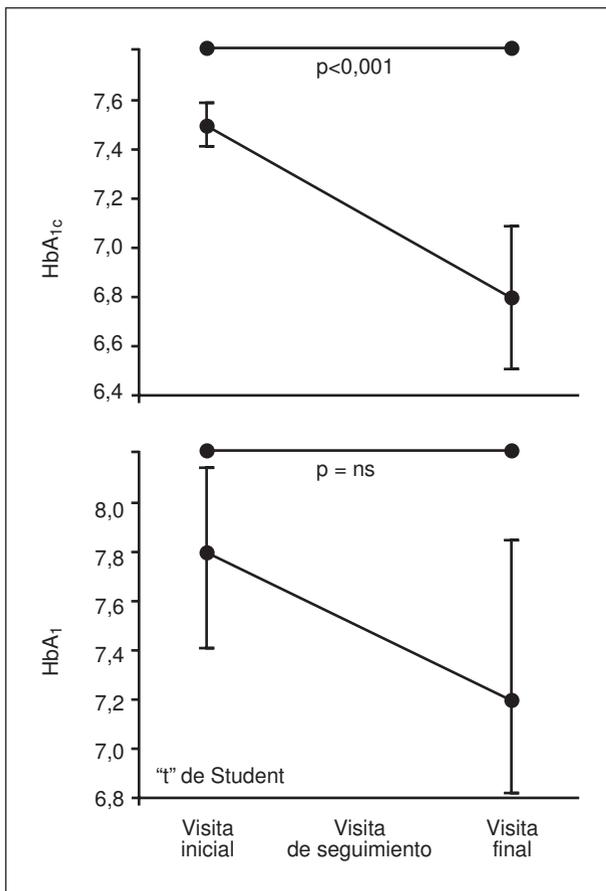


Figura 2. Evolución de la hemoglobina glucosilada. ns: no significativo.

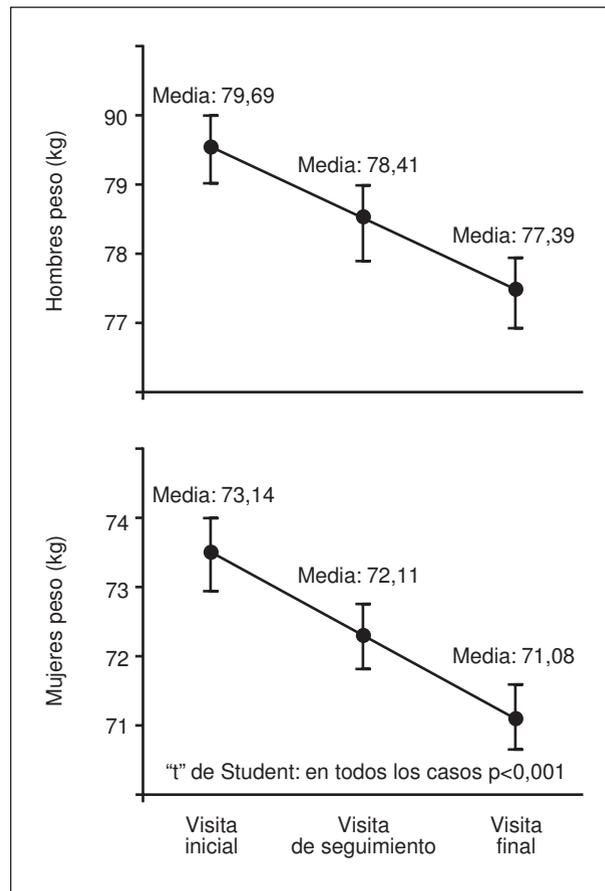


Figura 3. Evolución del peso.

ta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en las primeras semanas de tratamiento (74,7% frente a 50,6% a las 4 semanas).

Sólo un 6,35% (114/1.795) de los pacientes abandonaron el estudio antes de finalizar los tres meses, de los cuales 13 no acudieron a la última visita y sólo 81 de los pacientes restantes especificaron las causas de abandono (34 refirieron abandonar el tratamiento por tolerabilidad inadecuada, 35 por ineficacia, 10 por presencia de enfermedades concomitantes y 2 por aparición de algún criterio de exclusión del estudio).

Respecto a la valoración global del médico al finalizar el estudio el 92% de los médicos se mostraron satisfechos o muy satisfechos con la eficacia del tratamiento y más del 95% consideró que la tolerancia que había mostrado era satisfactoria o muy satisfactoria.

DISCUSIÓN

Este estudio se ha realizado con una muestra de pacientes diabéticos repartidos por todo el territorio español, obtenida por un gran número de investigadores de Atención Primaria, lo que garantiza suficientemente la aleatorización de las posibles diferencias o sesgos debidos al reclutamiento de los pacientes. Esto, junto con el resultado del

análisis descriptivo de las características de los pacientes (proporción equilibrada por sexos ligeramente decantada a mujeres, la media de edad, el alto porcentaje de individuos con obesidad o el porcentaje de pacientes con hipertensión) hace pensar que la muestra es representativa del grupo de diabéticos tipo 2 de la población general⁹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe una fuente de sesgos derivada del hecho de que los pacientes debían ser diabéticos de diagnóstico reciente: esto hizo que la elección de los pacientes fuese más difícil y que la proporción de pacientes que no conocían su diabetes y que, por lo

Tabla 2. Evolución del índice de masa corporal

Índice de masa corporal	Visita inicial		Visita final	
	n	%	n	%
Infrapeso (< 20)	7	0,44	11	0,69
Normal (20-< 25)	285	17,89	420	26,37
Ligeramente elevado (25-< 27)	373	23,41	404	25,36
Obesidad moderada (27-< 30)	474	29,76	418	26,24
Obesidad severa (30-40)	433	27,18	324	20,34
Obesidad mórbida (> 40)	21	1,32	16	1
Total	1.593	100	1.593	100

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon ($p < 0,001$).

Tabla 3. Reacciones adversas

Síntomas	Visita de seguimiento (%)	Visita final (%)
Flatulencia	13,7	6,18
Diarrea	4,07	1,67
Dolor abdominal	3,57	1,34
Distensión abdominal	2,67	0,72
Heces blandas	2,62	0,72
Meteorismo	1,45	0,67
Sensación de plenitud	0,89	0,45
Náuseas	0,45	0,22
Estreñimiento	0,28	0,11
Dispepsia	0,28	0,0
Hipoglucemia	0,06	0,0
Otros	0,06	0,06

Visita de seguimiento: 4 semanas de tratamiento.
Visita final: 12 semanas de tratamiento.

tanto, eran de diagnóstico nuevo y no se habían tratado ni controlado previamente fuese elevada (22%).

La principal limitación de este estudio se debe a su carácter observacional, abierto y no controlado, cuyo diseño no permite afirmar con certeza que la disminución de las reacciones adversas observada en relación con otros estudios se deba a la pauta progresiva de miglitol. Sin embargo, el hecho de haber podido demostrar un nivel de efectividad para disminuir los niveles de la glucemia postprandial y la HbA_{1c} aceptable (comparable con la efectividad hallada en otros estudios) nos asegura que los pacientes han tomado el tratamiento y a dosis adecuadas. Asimismo, el registro de algunas variables que, de forma indirecta, miden el cumplimiento del paciente y que correlacionan con la efectividad del fármaco (variables relacionadas con el efecto del fármaco como la disminución de peso y otras medidas de la conducta del paciente como la observancia de las indicaciones del médico en las distintas visitas), confirma que los pacientes han seguido el tratamiento indicado y, en consecuencia, esto permite afirmar que realmente los resultados de seguridad obtenidos corresponden a las reacciones adversas del fármaco en estudio y que la mejoría en la tolerabilidad puede deberse al hecho de iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente a lo largo de las semanas.

Dado que la efectividad no era uno de los objetivos principales de este estudio y que sólo se necesitaba alguna medida de efectividad como control de la toma de la medicación (cumplimiento terapéutico), se optó por escoger las variables que habitualmente se usan para valorar la eficacia de los tratamientos antidiabéticos y no otros tipos de parámetros relacionados con la evolución de la enfermedad como pueden ser el nivel de lípidos, la función renal o la microalbuminuria.

Únicamente se solicitaron la glucemia en ayunas y la glucemia postprandial, dando opción a recoger dos fracciones diferentes de hemoglobinas glucosiladas (HbA₁ y HbA_{1c}) a aquellos investigadores que dispusieran de las mismas. Aunque actualmente no existen dudas sobre el hecho de que la hemoglobina HbA_{1c} es el mejor parámetro

para valorar el control de la diabetes mellitus, en el momento en que se diseñó este estudio ni la valoración mediante la hemoglobina glucosilada era una práctica universal en Atención Primaria ni, cuando se hacía, era igual en todos los centros, ya que en ocasiones los médicos de forma rutinaria sólo disponían de la HbA₁ y en otras, podían obtener la HbA_{1c}. Y aunque los resultados demuestran que sólo se debía haber solicitado la HbA_{1c} (ya que la HbA₁ es una mezcla de distintas fracciones, incluida la HbA_{1c}) en aquel momento se dio la opción para que cada uno registrase el parámetro del que dispusiera.

Los resultados muestran que, en un estudio observacional, abierto y no controlado como el nuestro, en condiciones de práctica médica habitual, la efectividad de miglitol para disminuir las cifras de glucemia postprandial en un 21,3% y de HbA_{1c} en un 0,9% es similar a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en otros estudios controlados^{1,6,7,10}.

Aunque en menor grado, miglitol también tiene un efecto dosis-dependiente sobre la disminución de la glucemia en ayunas. Sin embargo, el efecto observado en nuestro estudio (disminución de un 20,9% respecto a la basal) fue superior a lo esperable según la literatura^{1,3}, a pesar de que ciertas condiciones básicas como las dosis de miglitol (300 mg/día), la media de las cifras de glucemia en ayunas de los pacientes a su inclusión en el estudio (9,62 [DT:2,0] mmol/l) y el tiempo de observación (12 semanas) fueron similares a los de otros estudios^{5,11}. Una de las causas de esta disminución podría ser algún tipo de "efecto estudio" como el que se describe a continuación. Aunque la dieta es la medida fundamental para el tratamiento y control de la diabetes tipo 2 y constituye, en muchas ocasiones, el único tratamiento necesario para controlar los niveles de glucemia, no siempre es fácil conseguir que el paciente cumpla con el tratamiento dietético⁹. Es posible que, por el hecho de participar en el estudio, muchos de los pacientes que tenían pautada una dieta pero que no la seguían correctamente fuesen mucho más estrictos con su ingesta al saber que iban a estar más controlados por su médico. Este cambio, junto con el efecto propio del fármaco, podría justificar una disminución tan marcada de la glucemia en ayunas.

La incidencia de reacciones adversas fue baja. El análisis de tolerabilidad se realizó con la muestra por intención de tratar, sin eliminar a los pacientes que abandonaron el estudio por voluntad propia o del médico, ya que en los casos en los que la causa era la aparición de reacciones adversas se comprobaban que éstas estuvieran registradas y documentadas en el cuaderno de recogida de datos.

La proporción de pacientes que refirieron reacciones adversas fue de un 19% tras un mes de tratamiento, cifra sensiblemente inferior a la obtenida en la mayoría de los estudios publicados con miglitol y acarbose que sitúan la incidencia de reacciones adversas por encima del 20%-30%, incluso llegando hasta un 75% de los pacientes tratados^{3,7,12,13}. Cabría pensar que un motivo podría ser la falta de cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, existen indicadores indirectos de que los pacientes han segui-

do el tratamiento como es el buen nivel de efectividad del fármaco, que nos asegura que los pacientes han tomado el tratamiento y a las dosis adecuadas, o la información obtenida a partir de variables que medían de forma indirecta el cumplimiento del paciente y que correlacionan con la efectividad (como es el peso).

Aunque la gran aceptación de la pauta progresiva, tanto por el paciente como por el médico, impidió la formación natural de grupos comparables que permitieran comprobar que la baja tasa de reacciones adversas fuese atribuible a la pauta progresiva, todo indica que la baja incidencia de reacciones adversas probablemente sea debida a la pauta progresiva iniciada con dosis bajas, como ya se había sugerido por otros autores¹¹, aunque no se puede afirmar por ser un estudio observacional.

Por otro lado, tal y como se ha demostrado previamente en ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas en los pacientes tratados con miglitol disminuye a medida que aumenta el tiempo de tratamiento^{3,6,10}.

Coincidiendo con lo descrito en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo intestinal y están vinculadas al mecanismo de acción del fármaco³. La reacción adversa descrita con más frecuencia fue la flatulencia, tanto en la visita de seguimiento al mes de tratamiento (45,8%) como en la visita final a los tres meses (51,2%). Menos frecuentes fueron la distensión abdominal, el meteorismo, el dolor abdominal y la diarrea, con una incidencia del 13,5%, 12%, 8,8% y 8,6% respectivamente en la visita de seguimiento, y del 11,1%, 13,8%, 5,5% y 6% respectivamente en la visita final.

En todas las reacciones adversas recogidas se produjo recuperación total o completa del paciente, incluso en los casos en que no fue necesario suspender el tratamiento.

A diferencia de otros fármacos antidiabéticos, diferentes estudios controlados demuestran que miglitol, utilizado en monoterapia, no se asocia con un aumento de la incidencia de hipoglucemia en comparación con pacientes diabéticos tratados con placebo⁴. Así pues, se trata de una reacción adversa poco frecuente y sólo en un caso se describió hipoglucemia transitoria sin que fuera necesario instaurar medidas especiales de tratamiento.

De los 114 pacientes que abandonaron el estudio, sólo 34 lo hicieron por problemas de tolerancia (1,8%), menos que en otros estudios^{1,5,12}, pero parece lógico si tenemos en cuenta que la cantidad de reacciones adversas también fue inferior.

El elevado cumplimiento de la pauta de miglitol (alrededor del 90%) concuerda con lo publicado en otros es-

tudios¹³. Asimismo, el hecho de que el cumplimiento sea mayor en los pacientes con mayor conocimiento de la enfermedad confirma la importancia de la información y la educación del paciente respecto a su enfermedad para mejorar los resultados obtenidos en la Atención Primaria⁹.

Como conclusiones de este estudio, diremos que al igual que en los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas de miglitol observadas en situaciones similares a la práctica médica habitual son las derivadas de su mecanismo de acción.

Es probable que se pueda disminuir la cifra de reacciones adversas si se inicia el tratamiento con una dosis más baja y se incrementa progresivamente a lo largo de varias semanas⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott LJ, Spencer CM. Miglitol. A review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;59:521-49.
2. Neyrolles N, Blicklé JF, Brogard JM. New therapies in type 2 diabetes. *Ann Endocrinol* 1998;59:67-77.
3. Lebovitz HE. α -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:132-45.
4. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetics patients. *J Clin Endocrinol* 1998;83:1515-22.
5. Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, Krol A, Kelley DE, Mooradian AD. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 1998;21:416-22.
6. Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, Krol A, Davidson JA, Haffner SM. Long term titrated-dose alpha-glucosidase inhibition in non-insulin-requiring Hispanic NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:409-15.
7. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzina D, Berlin C. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;20:687-91.
8. Reuser AJJ, Wisselaar HA. An evaluation of the potential side-effects of α -glucosidase inhibitors used for the management of diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1994;24:19-24.
9. Diabetes mellitus tipo 2: tratamiento. CADIME, Escuela Andaluza de Salud Pública. *Boletín Terapéutico Andaluz*, 1999;15.
10. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs* 1999;57:19-29.
11. Pagano G, Marena S, Corgiat-Mansin L, Cravero F, Giorda C, Bozza M, Rossi CM. Comparison of miglitol and glibenclamide in diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes and Metabolism* 1995;21:162-7.
12. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:20-9.
13. Holman RR, Steemson J, Turner RC. Post-prandial glycaemic reduction by an alpha-glucosidase inhibitor in type 2 diabetic patients with therapeutically attained basal normoglycaemia. *Diabetes Research* 1991;18:149-53.