



**resumen** **Objetivo:** Examinar en profundidad los hallazgos del ensayo EMPA-REG OUTCOME, describiendo los factores decisivos que pueden ayudar a establecer un adecuado lugar en la terapéutica del antidiabético empagliflozina. **Métodos:** Se analiza la información contenida en el artículo principal, apéndice suplementario y sucesivas versiones del protocolo, publicados en *The New England Journal of Medicine*, así como documentos públicos de las principales agencias reguladoras. Se solicitó el *Clinical Study Report* al laboratorio fabricante y a la Agencia Europea del Medicamento, sin éxito. **Resultados:** Es preciso tener en cuenta una serie de factores relacionados con el desarrollo del ensayo para contextualizar adecuadamente la superioridad de empagliflozina invocada por los investigadores del ensayo. Destacan las relevantes modificaciones tardías al protocolo y su plan estadístico, la quiebra de la confidencialidad de los datos intermedios y los importantes conflictos de interés constatados. Por otro lado, parece depositarse una excesiva confianza en variables meramente exploratorias, se magnifica la importancia clínica de una superioridad estadística poco robusta y se verifica una llamativa ausencia de efecto en los participantes de Europa y Norteamérica, cuestionándose seriamente la aplicabilidad del estudio en nuestro medio. **Conclusiones:** En pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida, no se ha demostrado adecuadamente que la empagliflozina presente un balance superior a placebo en la prevención de complicaciones macrovasculares. Antes de ampliar sus indicaciones en base al ensayo EMPA-REG OUTCOME, deberían clarificarse los aspectos que ponen en cuestión sus resultados y llevarse a cabo un segundo ensayo confirmatorio.

## Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina)

### El poder de la verdad, la verdad del poder

LUIS CARLOS SAIZ FERNÁNDEZ  
Farmacéutico. Coordinador de Investigación en Farmacoterapia  
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea



«The power of true.»

ESLOGAN DE FLEISHMAN-HILLARD GROUP

«La verdad es la verdad, dígala Agamenón o su porquero.

Agamenón:

—Conforme.

El porquero:

—No me convence.»

ANTONIO MACHADO / JUAN DE MAIRENA

## Introducción

La diabetes mellitus se caracteriza por la incapacidad del páncreas para producir insulina (tipo 1) o por no responder adecuadamente el organismo a su acción (tipo 2). Junto a otros factores, el desequilibrio del control glucémico puede provocar a largo plazo complicaciones microvasculares (a nivel renal, neurológico, ocular) y macrovasculares (principalmente ictus, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica). Se trata de un problema de salud con importancia creciente y que concentra cuantiosos esfuerzos de investigación.

Más del 90% de los pacientes pertenecen a la categoría de diabetes tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>. Cuando la actividad física y una dieta equilibrada no son suficientes para mantener el control glucémico, se plantea la utilización de fármacos antidiabéticos orales (ADO). Metformina sigue considerándose de primera elección en la gran mayoría de pacientes debido a la reducción de morbi-mortalidad mostrada en el ensayo UKPDS, así como un perfil de reacciones adversas bien conocido y globalmente aceptable<sup>2</sup>.

En la última década se han incorporado al arsenal terapéutico nuevas familias de antidiabéticos<sup>3</sup>, como son los análogos del receptor GLP-1, los inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). A este último grupo pertenece empagliflozina, autorizado en España en junio de 2014 tras la aprobación de dapagliflozina (noviembre de 2012) y canagliflozina (mayo de 2014). Todos ellos contribuyen a mejorar el control glucémico reduciendo la reabsorción renal de glucosa, lo que aumenta sensiblemente su excreción urinaria<sup>4</sup>.

## Eficacia y uso de empagliflozina

Según la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>, más de 400 millones de personas sufren diabetes en el mundo, lo que supone una prevalencia del 8,5% en población adulta y 1,5 millones de muertes anuales directamente atribuibles. En Navarra, la estrategia de atención integrada a pacientes crónicos y pluripatológicos<sup>6</sup> ha identificado 36.000 diabéticos. Algo más de la mitad de ellos recibía en abril de 2016 al menos un ADO. El uso de inhibidores del SGLT2,

aunque minoritario (3% del total de diabéticos), presenta una tendencia creciente.

El análisis de la eficacia de empagliflozina se ha centrado en explorar los cambios de hemoglobina glicosilada (HbA1c). En diez estudios con duración entre 24 y 78 semanas, en monoterapia o combinación, y que incluyeron un total de 11.250 pacientes, se han observado reducciones medias frente a placebo de entre un 0,38% y 0,85%. En términos comparativos con otros ADO, el único estudio disponible hasta la fecha ha concluido su no inferioridad frente a glimepirida en esta misma variable intermedia<sup>7</sup>. Como se puede observar, el dossier clínico resumido hasta ahora contiene información y resultados poco llamativos, situando a empagliflozina lejos de ofrecer un perfil destacable o diferencial en el campo de la diabetes.

## Justificación del Ensayo EMPA-REG OUTCOME

Diez años después de la aparición de los estudios UKPDS 33 y 34, que impulsaron el control intensivo de la glucemia para reducir eventos microvasculares y el uso prioritario de metformina, se contaba con un amplio arsenal de nuevos hipoglucemiantes donde elegir. Sin embargo se habían ido dando precedentes (como muestra, tolbutamida) que alertaban sobre la seguridad cardiovascular de algunas de estas moléculas. Finalmente, en 2007 se publicaron los primeros datos que relacionaban el uso de rosiglitazona con un mayor riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular, hecho que a la postre motivó en 2010 la suspensión de su comercialización en Europa. Este hecho provocó una comprensible preocupación en clínicos y reguladores, ya que no parecía aceptable comercializar fármacos destinados a prevenir eventos cardiovasculares cuando, por el contrario, eran capaces de provocarlos.

La Food and Drug Administration estadounidense (FDA) publicó en 2008 una directriz sobre ensayos clínicos relacionados con la diabetes<sup>8</sup>, completado meses después con un segundo informe dedicado específicamente a la evaluación del riesgo cardiovascular en estos fármacos<sup>9</sup>. En estos documentos se reconoce que la relación entre el buen control de la HbA1c y la menor aparición de eventos microvasculares posee mayor respaldo empírico que en el caso de los eventos macrovasculares.<sup>8,10</sup>

Por ello, a partir de los mencionados informes, para que un nuevo antidiabético pueda recibir la autorización inicial, se deberá realizar un estudio (o metanálisis de ensayos en fases II y III) que compare la incidencia de eventos cardiovasculares importantes entre el nuevo fármaco y un grupo control, garantizando que el límite superior del intervalo de confianza al 95% (IC95%) del riesgo relativo estimado sea inferior a 1,8. Una vez autorizado el fármaco, en una segunda fase, se acreditará con un estudio post-autorización que dicho riesgo relativo era en realidad, con una confianza del 95%, inferior a 1,3. En otras palabras, se admite la permanencia en el mercado de fármacos antidiabéticos que puedan incrementar el riesgo cardiovascular hasta en un 30% frente al grupo control. Un margen más que generoso para con los nuevos candidatos a antidiabético. Bajo este esquema se ha informado de que saxagliptina, alogliptina o sitagliptina no incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares y liraglutida podría incluso llegar a reducirlos<sup>3</sup>.

El ensayo EMPA-REG OUTCOME<sup>11</sup>, en adelante EMPA-REG y técnicamente denominado BI-1245.25, es un ejemplo de 'diseño adaptativo' que, con el permiso de la FDA, integra estas dos fases en un único estudio. De esta forma, el ensayo se planificó para realizar un análisis intermedio que, junto a los datos procedentes de otros estudios previos, pudiera servir para autorizar la molécula<sup>12</sup>. El ensayo continuaría posteriormente hasta su final previsto, confirmándose o no con los datos finales la decisión inicial.

Estamos, pues, ante un estudio de seguridad que como objetivo principal trata de descartar un daño, no afirmar un beneficio. El objetivo del presente artículo es examinar en profundidad los llamativos hallazgos del ensayo EMPA-REG, describiendo los factores decisivos que pueden ayudar a establecer un adecuado lugar en la terapéutica del antidiabético empagliflozina.

## Método

La información básica para la realización de este informe procede de la publicación principal del ensayo EMPA-REG en *The New England Journal of Medicine* (NEJM), el 17 de septiembre de 2015, donde se facilitaba el informe principal de resultados, información suplementaria y las distintas versiones del protocolo del estudio<sup>11</sup>. Así mismo se tuvo en consideración el resumen del protocolo publicado en la revista *Cardiovascular Diabetology*<sup>12</sup>.

El Clinical Study Report (CSR) es el extenso informe principal sobre un ensayo clínico que el promotor debe remitir a la autoridad reguladora para su examen detallado<sup>13</sup>. El 23 de septiembre de 2015 se contactó con Boehringer Ingelheim (BI), fabricante de Jardiance® (Empagliflozina), a través de la plataforma [www.ClinicalStudyDataRequest.com](http://www.ClinicalStudyDataRequest.com), para solicitar el CSR y datos individuales del ensayo que permitieran realizar un reanálisis independiente de los datos. La compañía farmacéutica respondió una semana más tarde rechazando nuestro requerimiento y emplazan-

do a solicitar nuevamente la información en noviembre de 2016. Actualmente, 15 meses después de la finalización del ensayo, la citada plataforma de cesión de datos ofrece únicamente un resumen de sus resultados<sup>14</sup>.

Paralelamente, en octubre de 2015 se solicitó a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) toda la información relacionada con dicho ensayo que obrara en su poder, con especial énfasis en disponer del CSR. La EMA facilitó diferentes documentos relativos a la autorización de empagliflozina, entre los que se encuentra el informe del metanálisis con datos intermedios del ensayo 1245.25, utilizado en la aprobación del medicamento. Por el contrario denegó el acceso al CSR completo del estudio, aduciendo que su entrega interferiría en la decisión que la EMA tiene que tomar acerca de un procedimiento regulatorio abierto en la actualidad (probablemente una ampliación de las indicaciones del fármaco) y que no encontraba un interés público extraordinario para conceder una excepción. En esta ocasión se nos ha invitado a solicitar nuevamente el documento en otoño de 2016.

## Descripción del ensayo EMPA-REG OUTCOME

### Pregunta principal de investigación

En pacientes diabéticos tipo 2 con mal control glucémico y enfermedad cardiovascular establecida, ¿es seguro desde un punto de vista cardiovascular añadir empagliflozina al tratamiento antidiabético habitual?<sup>15</sup>

### Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, con una duración prevista de 6 a 8 años para registrar un mínimo de 691 eventos de la variable principal.

### Emplazamiento

590 centros de 42 países. En orden decreciente por número de pacientes incluidos, participaron centros de Europa, Norteamérica (más Australia y Nueva Zelanda), Asia, Latinoamérica y África.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se reclutaron pacientes adultos con DM2, control glucémico insuficiente (entre 7%-9% de HbA1c para aquellos sin medicación antidiabética previa o entre 7%-10% para los pacientes tratados) y enfermedad cardiovascular establecida (infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, angina inestable, enfermedad arterial periférica oclusiva o enfermedad coronaria).

Entre las principales razones de exclusión se definieron la tasa de filtrado glomerular  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, enfermedad hepática, hiperglucemia no controlada o evento cardiovascular reciente.

### Intervención

Se aleatorizaron 7.028 pacientes a tres brazos de tratamiento, de los cuales 7.020 recibieron al menos una dosis de tratamiento: empagliflozina 10mg (n=2.345), empagliflozina 25mg (n=2.342) o placebo (n=2.333), en todos los casos con posología de una vez al día. Este proceso se estratificó en función de la HbA1c basal, índice de masa corporal, función renal y región geográfica.

La terapia antidiabética previa debía permanecer estable al menos durante las primeras 12 semanas posteriores a la aleatorización, salvo glucemias superiores a 240mg/dl. A partir de este momento se daba libertad para ajustar la medicación antidiabética y tratar otros factores de riesgo cardiovascular, de acuerdo con las guías clínicas locales.

### Variables de resultado

El protocolo del estudio contempla las siguientes variables en orden decreciente de importancia.

#### Variable principal

Variable combinada de mortalidad de origen cardiovascular, IAM no fatal (excluyendo IAM silente) e ictus no fatal.

#### Variable secundaria clave

Variable combinada que incluye la variable principal más la hospitalización por angina inestable.

#### Variables secundarias adicionales

IAM silente, hospitalización por insuficiencia cardíaca y otras variables a nivel microvascular. La variable IAM silente se definió exclusivamente a partir de alteraciones del electrocardiograma.

#### Otras variables de carácter exploratorio

Mortalidad global, mortalidad de origen cardiovascular y otras variables a nivel macrovascular o microvascular.

También se recogió información sobre efectos adversos graves, además de monitorizar potenciales eventos renales, hepáticos, del tracto génito-urinario, fracturas óseas, episodios trombo-embólicos y de hipoglucemia.

### Análisis estadístico

Se planificó un análisis secuencial. La hipótesis principal a comprobar fue la no inferioridad de empagliflozina frente a placebo en la variable principal, analizadas conjuntamente ambas dosis de 10mg y 25mg. Esta no inferioridad, como

---

## Tanto el laboratorio como la EMA han denegado el acceso al Clinical Study Report del ensayo, retrasando la posibilidad del análisis independiente de los datos

---

se ha explicado previamente, se conseguía si el límite superior del IC95% del *hazard ratio* (HR) entre empagliflozina y placebo era  $<1,3$ , es decir, tras descartar un incremento de riesgo de los eventos de la variable principal del 30% superior en empagliflozina frente al grupo placebo.

Una vez establecida la no inferioridad se procedía a valorar la superioridad de empagliflozina. Para ello, el nuevo y único requisito para el límite superior del IC95% era ser  $<1$ , de modo que se exige acreditar superioridad estadística pero no clínica. El análisis principal escogido fue por intención de tratar modificado, incluyendo los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio.

### Resultados

Se alcanzaron 772 eventos de la variable principal en los 7.020 pacientes tratados, mucho antes de lo esperado, tras una mediana de 2,6 años de tratamiento y 3,1 años de observación. El 25% de los pacientes abandonó prematuramente el tratamiento. Los principales resultados del estudio relacionados con la seguridad cardiovascular se resumen en la Tabla 1.

En cuanto a la variación de HbA1c, la diferencia entre los grupos de empagliflozina y placebo fue máxima a las 12 semanas (0,60%) y mínima al final del estudio (0,24%), coincidiendo este menor impacto en la HbA1c con el momento de mayor diferencia en variables duras, de acuerdo con la Figura 1 publicada en el artículo principal. También se produjeron pequeñas disminuciones a favor de empagliflozina en parámetros tales como el peso, perímetro abdominal, tensión sistólica y ácido úrico, así como pequeños aumentos en c-LDL y c-HDL.

## Conclusión de los autores

En palabras de los autores, el ensayo proporcionaría datos que apoyan el uso a largo plazo de empagliflozina, mostrando una "fuerte evidencia" de reducción en el riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular que recibieron empagliflozina añadida al tratamiento habitual, en comparación a placebo, alcanzaron una menor tasa de eventos cardiovasculares en la variable principal y menor mortalidad global.

## Evaluación crítica del ensayo EMPA-REG OUTCOME

### Elección de un diseño adaptativo

El ensayo EMPA-REG constituye uno de los primeros ejemplos de ensayo clínico con diseño adaptativo que concierne a terapias de uso habitual en atención primaria. Actualmente existe un debate de gran calado que tiene por protagonista al ensayo clínico tradicional. Su papel como principal generador de evidencia científica se cuestiona desde instancias académicas<sup>16</sup> y autoridades reguladoras<sup>17</sup> argumentando que su estructura no es eficiente ni sus resultados fácilmente extrapolables a la situación de pacientes reales.

Por desgracia, la solución planteada no salvaguarda la principal fortaleza del ensayo clínico, esto es, la elevada confianza que procede de su alta validez interna. En su lugar se proponen ensayos con diseños adaptativos,

flexibles y posibilitadores de un acceso rápido a nuevos fármacos, pero que inevitablemente transfieren a la población el riesgo de una mayor incertidumbre sobre su eficacia y seguridad.

Los ensayos clásicos presentan limitaciones que es preciso minimizar. Sin embargo, la utilización de medicamentos en fases tempranas de su desarrollo que defiende el enfoque adaptativo presenta significativas debilidades a tener muy en cuenta<sup>18</sup>. Entre ellas se ha descrito el hecho de que una autorización prematura puede conllevar más problemas de farmacovigilancia en el futuro, se abusa de variables subrogadas comprometiendo el juicio sobre la eficacia, buena parte de los estudios post-autorización exigidos finalmente no se realizan, el rápido acceso no garantiza mejores terapias y, en suma, dista mucho de fomentarse la verdadera innovación<sup>19</sup>. Por todo ello, existe un riesgo real de situar el interés empresarial por encima de la protección de la salud de los ciudadanos.

### Conflictos de interés en la publicación

El ensayo EMPA-REG ha sido cofinanciado entre BI, compañía fabricante de empagliflozina, y Lilly. De los doce autores firmantes, siete son empleados de BI y el resto son clínicos relacionados con distintas universidades. Estos últimos declaran, entre otros aspectos, haber recibido remuneración de BI por servicios de consultoría<sup>12</sup> y por pertenecer al propio Steering Committee (o comité ejecutivo) del ensayo EMPA-REG<sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Resultados principales del ensayo EMPA-REG OUTCOME.

	Nº pacientes (%)		Hazard ratio (IC 95%)	RAR (%) (IC 95%)	NNT (IC 95%)
	Placebo (N=2333)	Empagliflozina (N=4687)			
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>					
Muerte cardiovascular + IAM no fatal + Ictus no fatal	282 (12,1)	490 (10,5)	0,86 (0,74-0,99)	1,63 (0,05 a 3,22)	61 (31 a 2152)
<b>VARIABLE SECUNDARIA CLAVE</b>					
Muerte cardiovascular + IAM no fatal + Ictus no fatal + Hospitalización por angina inestable	333 (14,3)	599 (12,8)	0,89 (0,78-1,01)	1,49 (-0,22 a 3,20)	67 (31 a -459)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS ADICIONALES</b>					
IAM silente	15 (0,6)	38 (0,8)	1,28 (0,70-2,33)	-0,17 (-0,58 a 0,25)	-596 (406 a -171)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	95 (4,1)	126 (2,7)	0,65 (0,50-0,85)	1,38 (0,46 a 2,31)	72 (43 a 219)
<b>VARIABLES DE CARÁCTER EXPLORATORIO</b>					
Mortalidad global	194 (8,3)	269 (5,7)	0,68 (0,57-0,82)	2,58 (1,27 a 3,88)	39 (26 a 79)
Mortalidad cardiovascular	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62 (0,49-0,77)	2,20 (1,11 a 3,30)	45 (30 a 90)
IAM fatal y no fatal (excluyendo silentes)	121 (5,2)	213 (4,5)	0,87 (0,70-1,09)	0,64 (-0,44 a 1,72)	156 (58 a -228)
Ictus fatal y no fatal	69 (3,0)	164 (3,5)	1,18 (0,89-1,56)	-0,54 (-1,41 a 0,32)	-185 (308 a -71)

En este mismo sentido, la persona que presidió el *Data Monitoring Committee*, organismo a priori independiente con periódico acceso a los datos que va generando el ensayo<sup>20</sup>, percibió de BI en concepto de consultoría y otros aspectos alrededor de 40.000 dólares entre 2013 y 2015, mientras el ensayo EMPA-REG aún estaba en marcha<sup>21</sup>.

Por último, el estudio se ha publicado en *The New England Journal of Medicine*, la revista de mayor impacto entre las médicas de carácter general<sup>22</sup>. Para escribir el manuscrito, los autores contaron con el apoyo de una agencia de comunicación y marketing, Fleishman-Hillard Group<sup>23</sup>, contratada directamente por BI. Algunos autores han llamado la atención sobre el reciente intento de redefinir el concepto de *ghostwriting* ('autoría fantasma') por parte de la industria farmacéutica, empleando denominaciones ambiguas y 'letra pequeña' al servicio de la promoción de medicamentos<sup>24</sup>.

### Datos intermedios y confidencialidad

La aprobación de empagliflozina por parte de la FDA requirió la previa realización de un metanálisis, llevado a cabo por el propio fabricante, que integrara toda la información disponible sobre su seguridad cardiovascular. Se incluyeron varios estudios, aunque la mayor parte de los eventos (74%) procedieron de un análisis intermedio del estudio EMPA-REG.

La validez de este tipo de análisis descansa en el mantenimiento de una estricta confidencialidad de los datos, de forma que los resultados intermedios no influyan en el desarrollo posterior del ensayo<sup>25</sup>. Sin embargo, este objetivo no parece realista cuando alrededor de 230 personas, en su mayoría empleados de BI, tuvieron en algún momento acceso a resultados confidenciales<sup>26</sup>. De hecho, dicha confidencialidad fue claramente vulnerada por dos empleados de Lilly, hecho reconocido por BI y recogido en el correspondiente informe estadístico de la FDA<sup>27</sup>. Pese a que se desconoce la fecha exacta del acceso irregular a los datos, éste se produjo en todo caso con anterioridad a la publicación de la 4ª enmienda del protocolo, en octubre de 2013, la cual introdujo significativos cambios que serán descritos más adelante.

La quiebra de confidencialidad en el ensayo EMPA-REG no supone el primer caso descrito en la literatura científica. Recientemente se han publicado los pormenores del ensayo LIGHT, que evaluaba la seguridad cardiovascular de naltrexona-bupropion como tratamiento antiobesidad. Fue interrumpido prematuramente, revelando un caso de mala praxis aún más grave<sup>28</sup>. Parece, pues, necesaria una revisión a fondo del uso que se da a los datos intermedios de los ensayos<sup>29</sup>.

### Modificaciones al protocolo original

El desarrollo completo del ensayo EMPA-REG abarcó casi 5 años, desde su inicio en mayo de 2010 hasta su publicación en septiembre de 2015 (Tabla 2). El protocolo original evolucionó ofreciendo cinco versiones en total, de acuerdo con el material que acompaña al artículo principal<sup>30</sup>.

La versión original y la 1ª enmienda son previas al inicio del reclutamiento de sujetos y, junto a la 2ª enmienda, de abril 2011, no presentan cambios relevantes.

La 3ª enmienda del protocolo, publicada más de un año después del inicio del reclutamiento, anuncia la exclusión de los IAM silentes de la variable compuesta principal (página 113 de 165), a la vez que sí los incluye en la variable individual 'IAM no fatal' (página 118 de 165), mostrando una falta de coherencia grave entre ambas. Una posible razón para esta exclusión residiría en el propio diseño del ensayo, enfocado a descartar problemas de seguridad en vez de demostrar eficacia<sup>26</sup>. Este aspecto es muy relevante, pues la inclusión de los infartos silentes en la variable principal habría supuesto la pérdida de superioridad estadística<sup>26</sup>.

La 4ª y última enmienda del protocolo se publicó en octubre de 2013, tres años después de iniciado el reclutamiento y tras realizarse el análisis intermedio con los problemas mencionados de confidencialidad. En la anterior versión, el análisis estadístico previsto establecía detener el ensayo al alcanzar la cifra de 691 eventos en la variable principal, suficientes para demostrar el margen de no inferioridad solicitado (<1,3) con una potencia del 90%.

Sin embargo, esta nueva versión modifica el texto ampliándolo a "un mínimo de 691 eventos" (páginas 162-163 de 165). Con los datos disponibles en el análisis intermedio, el resultado de la variable principal se acercaba a la superioridad estadística de empagliflozina sin lograrla: [HR = 0,74 (IC95% 0,53-1,03)]. Finalmente se evaluaron 772 eventos y el resultado definitivo de la variable principal mostró una superioridad en el límite de lo estadísticamente significativo [HR = 0,86 (IC95% 0,74-0,99)]. A la luz de las circunstancias ya expuestas no deja de ser plausible la hipótesis de que se buscara a posteriori una mayor muestra que, más allá de la no inferioridad, permitiera invocar una superioridad, cuando menos estadística, en reducción de eventos macrovasculares, logro prácticamente inédito entre los fármacos antidiabéticos. Precedentes de esta sistemática ya se han documentado previamente<sup>31</sup>.

Por último, si llamativos son los cambios tardíos al protocolo, aún lo son más los cambios al Plan de Análisis Estadístico, cuya revisión final se produjo en mayo de 2015, con el estudio ya finalizado y a punto de publicar. Además de reflejar muchos de los cambios al protocolo ya señalados, también se permite ahora la adición de nuevas variables post-hoc que posteriormente sustentarán la publicación de nuevos artículos centrados en la insuficiencia cardíaca<sup>32</sup> o los efectos renales<sup>33</sup>.

**Tabla 2.** Principales hitos del ensayo EMPA-REG OUTCOME.

<b>2010 Mayo</b>	Versión original del protocolo.
<b>2010 Septiembre</b>	Primer sujeto aleatorizado.
<b>2011 Diciembre</b>	<b>Tercera enmienda al protocolo:</b> a) Se excluyen los infartos silentes de la variable principal. b) Objetivo de 691 eventos en la variable principal.
<b>2012 Junio</b>	Fecha de corte para análisis intermedio y metanálisis.
<b>2012 Agosto</b>	Plan de análisis estadístico final.
<b>2013 Marzo</b>	Solicitud de comercialización de empagliflozina a la FDA y EMA.
<b>2013 Abril</b>	Último sujeto aleatorizado.
<b>2013 Octubre</b>	La FDA constata problemas de confidencialidad en datos intermedios.
	<b>Cuarta enmienda al protocolo:</b> a) Objetivo ampliado a un mínimo de 691 eventos en la variable principal. b) Se abre la puerta a definir más variables en el plan de análisis estadístico.
<b>2014 Mayo</b>	La EMA aprueba la comercialización de empagliflozina.
<b>2014 Agosto</b>	La FDA aprueba la comercialización de empagliflozina.
<b>2015 Abril</b>	Última visita del último sujeto activo.
<b>2015 Mayo</b>	Revisión del plan de análisis estadístico 'final': a) Se añaden nuevas variables cardiovasculares y renales. b) Se modifica la forma de analizar las variables de mortalidad.
<b>2015 Septiembre</b>	Publicación del ensayo en <i>The New England Journal of Medicine</i> .

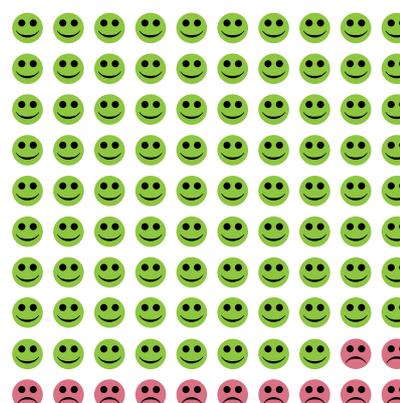
FDA: Food and Drug Administration. EMA: European Medicines Agency.

### Superioridad clínica vs superioridad estadística

De acuerdo con la hipótesis principal y el margen delta preespecificado, los datos publicados sugieren que empagliflozina, combinando sus grupos de dosis, resultó no inferior a placebo en la variable principal estimada. Pero, ¿es posible afirmar que empagliflozina fue también superior?

Los resultados del ensayo EMPA-REG muestran una superioridad desde el punto de vista estadístico que no se traduce con claridad en beneficio clínico. El porcentaje de eventos de la variable principal en el grupo control fue de un 12% (Figura 1).

**Figura 1.** Porcentaje de eventos de la variable principal (en rojo) observados en el grupo control.



- Resultado positivo
- Resultado negativo
- Margen no inferioridad
- Mejor con empagliflozina

Por su parte, para superar la prueba de no inferioridad se concedía a empagliflozina un generoso margen del 30% en términos relativos (4% en términos absolutos) con respecto al grupo control (Figura 2). Sin embargo, ese mismo margen de confianza para admitir no inferioridad debería también aplicarse al comparador, en este caso placebo<sup>34</sup>. Dado que en el ensayo clínico la diferencia en el porcentaje de eventos a favor de empagliflozina fue alrededor del 2% (Figura 3), la magnitud del beneficio resulta mucho menor que el margen de no inferioridad establecido y, por tanto, la superioridad clínica no puede considerarse demostrada.

Desde otra perspectiva, la guía NICE de hipertensión<sup>35</sup> ha establecido entre un 10%-15% la mínima diferencia clínicamente relevante cuando se comparan intervenciones que miden mortalidad, ictus, IAM o eventos combinados. En el estudio EMPA-REG las diferencias estimadas oscilaron entre un 1% y un 26% [0,86 (IC95% 0,74-0,99)], lejos por tanto de ser concluyentes. Por otro lado, un dato destacable es el hecho de que el abstract de la publicación sólo menciona los resultados de superioridad, obviando la hipótesis principal del estudio de no inferioridad.

### Variables exploratorias con rango de principales

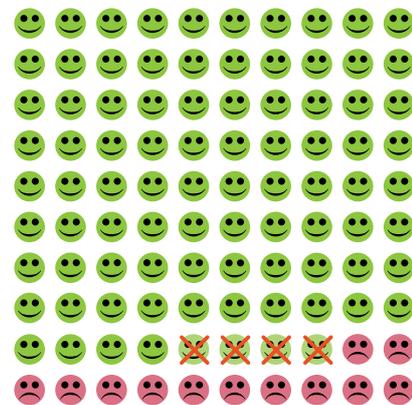
Las variables de mortalidad global y mortalidad de origen cardiovascular, valoradas individualmente, fueron concebidas como variables terciarias y luego renombradas como variables 'adicionales'. En cualquier caso presentan un carácter meramente exploratorio, sin las correcciones estadísticas para hipótesis múltiples apropiadas en el caso de una variable principal. Sin embargo, este dato fundamental no es advertido en el artículo del NEJM al presentar la reducción en mortalidad como un hallazgo de primera magnitud, mencionándolo en el título, discusión y conclusiones al mismo nivel que el de la variable principal, sin matices<sup>11</sup>.

Esta poco prudente valoración de los datos también se aprecia en el último informe de la FDA, a raíz de la solicitud de BI de una indicación adicional para empagliflozina donde se refleje su efecto en la disminución de la mortalidad cardiovascular<sup>26</sup>. La FDA reconoce que la mortalidad no pertenece a la estrategia principal de análisis, que el 40% de las muertes calificadas como cardiovasculares tienen un origen incierto, el mecanismo del presunto beneficio es desconocido y que lo habitual sería pedir dos ensayos confirmatorios. Sin embargo, dado que los análisis de sensibilidad de estas variables son positivos, recomiendan a pesar de todo conceder la indicación solicitada<sup>26</sup>.

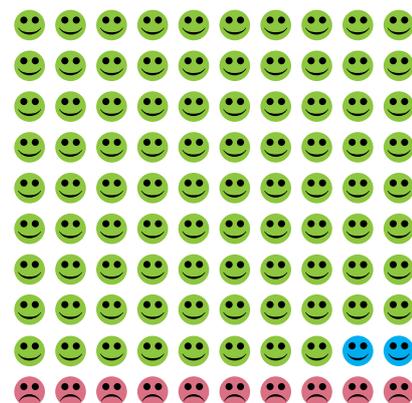
No obstante, es curioso que en el mismo documento se rechace la pretensión de una nueva indicación relacionada con la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca al estimarse su carácter exploratorio. También lo es la mortalidad cardiovascular, con todas sus limitaciones, sin que el hecho de participar en la variable combinada principal mejore su estatus individual.

## La ausencia de efecto registrado en Europa y Norteamérica cuestiona seriamente la aplicabilidad del estudio en nuestro medio

**Figura 2.** Exceso de eventos en la variable principal (caras tachadas) que se permite para concluir la "no inferioridad" de empagliflozina.



**Figura 3.** Porcentaje de eventos evitados de la variable principal (en azul) con empagliflozina.



-  Resultado positivo
-  Resultado negativo
-  Margen no inferioridad
-  Mejor con empagliflozina

**Tabla 3.** Resultados de diferentes análisis de sensibilidad sobre la variable principal del Ensayo EMPA-REG OUTCOME.

Variable principal (Muerte cardiovascular + IAM no fatal + lotus no fatal)	Hazard ratio (IC 95%)	Observaciones
Análisis principal	0,86 (0,74-0,99)	Se escogió un análisis por intención-de-tratar modificado.
Análisis por protocolo	0,86 (0,75-1,00)	Análisis más adecuado en estudios de no inferioridad.
Análisis que incluye los IAM silentes	0,92 (0,79-1,06)	Datos basados en los 4.052 pacientes con información disponible.
Análisis que excluye las muertes 'no evaluables'	0,90 (0,77-1,06)	Las muertes 'no evaluables' (27% del total) se asumieron de origen cardiovascular.
Análisis que incluye eventos hasta 30 días tras última dosis	0,87 (0,74-1,02)	La publicación informa erróneamente de que el resultado es consistente con el análisis principal.

IAM = Infarto agudo de miocardio. Información obtenida de la referencia 11 y 26.

### Análisis de sensibilidad no confirmatorios

Los análisis de sensibilidad se utilizan para determinar la robustez de una valoración, investigando en qué grado los resultados se ven afectados por cambios en la metodología inicialmente escogida para el estudio. Los distintos análisis de sensibilidad publicados de la variable principal conllevan la pérdida de la superioridad estadística, indicando que el beneficio obtenido presenta un carácter inestable y poco robusto. La FDA también llevó a cabo análisis adicionales con el mismo resultado no confirmatorio (Tabla 3).

### Diferencias entre subgrupos geográficos

Los ensayos clínicos de la esfera cardiovascular tienden a incluir cada vez más frecuentemente poblaciones de distintas regiones geográficas, lo que ha motivado una preocupación acerca de la calidad ética y técnica de aquellos escenarios con menor experiencia e infraestructura<sup>36</sup>.

En el ensayo EMPA-REG, a pesar de no hallarse una interacción significativa entre las distintas regiones para la variable principal, destacan con fuerza los mejores resultados de Latinoamérica y Asia (35% de la población total del ensayo) en comparación con Europa y Norteamérica. La agencia de evaluación de tecnologías sanitarias alemana (IQWiG) se hace eco de este dato<sup>37</sup>, señalando que la diferencia a favor de empagliflozina viene determinada por el beneficio en latinoamericanos y asiáticos, sin apreciarse diferencias en la región europea. En el mismo sentido, el informe de la FDA con motivo de la solicitud de una nueva indicación para empagliflozina constata que los resultados en el subgrupo de población de Estados Unidos también carecen de diferencias a favor de empagliflozina<sup>26</sup>. Los autores del artículo no proporcionan ninguna potencial explicación a este fenómeno que sin duda deja en el aire interrogantes sobre la generalización de sus conclusiones.

### Aleatorización y enmascaramiento

El procedimiento de aleatorización se realizó mediante un sistema electrónico validado que genera números de asignación no predecibles pero sí reproducibles. Aunque dicho procedimiento es rutinariamente utilizado en investigación y parece adecuado al minimizar la influencia del investigador, no es menos cierto que se encuentra totalmente controlado por el promotor del ensayo. Dado que se trata de un aspecto altamente sensible, podría estimarse más adecuada la gestión desde la propia agencia reguladora.

El protocolo del ensayo no informa sobre el modo en que se realizó el enmascaramiento. Por otro lado, no queda claro si los investigadores tuvieron acceso a las analíticas de sus pacientes, lo cual podría facilitar en la práctica la identificación del grupo de tratamiento asignado.

### Mecanismo de acción en busca y captura

La publicación del ensayo EMPA-REG está provocando numerosas especulaciones tratando de explicar unos resultados a todas luces inesperados, llamativos en lo que a mortalidad cardiovascular respecta pero neutros en lo que se refiere a ictus e IAM no fatales. Entre otras, se han postulado alteraciones en la reactividad vascular y la función cardio-renal<sup>38</sup>, vínculos con la albúmina y el ácido úrico<sup>38</sup>, e incluso cambios del metabolismo energético<sup>39</sup>.

La reducción de la HbA1c por parte de empagliflozina es demasiado modesta como para ser considerada el factor más determinante. Además, hay que tener en cuenta que a lo largo del ensayo no se cumplieron las expectativas de mejorar de forma homogénea el mal control glucémico basal<sup>26,37</sup>, manteniéndose diferencias a favor de los grupos con empagliflozina tanto en éste como en otros parámetros bioquímicos (peso, tensión arterial sistólica, perímetro abdominal, HDL-colesterol)<sup>11</sup>. Esta situación pudo condicionar el resultado y favorecer al nuevo antidiabético.

De acuerdo con lo que la comunidad científica ha enfatizado hasta ahora, la causa subyacente a la reducción de la mortalidad cardiovascular podría ser un efecto 'diurético' de empagliflozina en la insuficiencia cardíaca<sup>40</sup>. A favor de esta hipótesis se encuentra el resultado positivo de la variable secundaria 'hospitalización por insuficiencia cardíaca' y el hecho de que, entre las categorías de muerte cardiovascular, se diera con más frecuencia el 'empeoramiento de la insuficiencia cardíaca' en el grupo placebo.

Sin embargo hay datos que no son coherentes con esta visión: por un lado empagliflozina no modificó la mortalidad por shock cardiogénico, también ligada a la insuficiencia cardíaca, mientras que sí redujo la incidencia de muerte súbita, cuyo origen es ajeno a esta patología. Pero aún más importante, el diseño del ensayo no permite conocer ni la gravedad de la insuficiencia cardíaca basal de la población incluida ni el grado de adecuación de su tratamiento, dificultando la interpretación de los resultados<sup>26</sup>. En cualquier caso ésta sigue siendo la principal hipótesis que la compañía fabricante va a poner a prueba en breve mediante dos estudios específicos<sup>41</sup>.

### Reacciones adversas... ¿con efecto de clase?

El balance global de eventos adversos graves en el estudio EMPA-REG fue favorable al nuevo antidiabético, gracias fundamentalmente a la reducción de la mortalidad con origen cardiovascular<sup>11</sup>. En cuanto a la seguridad no cardiovascular, dicho informe no alertó sobre reacciones adversas de especial entidad, a excepción del caso de las infecciones en el aparato genital (6,4% con empagliflozina, 1,8% con placebo). Las infecciones urinarias, ya conocidas con empagliflozina a partir de estudios previos, no se han evidenciado en este caso más frecuentes que en el grupo control.

En el caso de los otros dos fármacos SGLT2 las alertas de seguridad han sido constantes. En la última de ellas, la FDA intensificaba la advertencia sobre posible insuficiencia renal aguda con canagliflozina y dapagliflozina<sup>42</sup>. Previamente las autoridades regulatorias ya habían informado acerca de casos de amputación no traumática en miembros inferiores con canagliflozina<sup>43</sup>, motivando la vigilancia también en el resto de SGLT2, y de cetoacidosis en todas las moléculas del grupo<sup>44,45</sup>. Entre otros aspectos de interés, el Plan de Gestión de Riesgos de la EMA para empagliflozina incluye la recogida de datos sobre fracturas óseas.

Pese a que el ensayo EMPA-REG solo ha mostrado una mayor frecuencia de los eventos adversos renales con empagliflozina en los primeros tres meses del estudio<sup>26</sup>, luego normalizado, así como una tasa de cetoacidosis muy baja y sin diferencias entre grupos<sup>11</sup>, es preciso extremar la precaución con este nuevo fármaco. De hecho sí se apreció un aumento del hematocrito en el grupo empagliflozina ligado a la depleción del volumen plasmático<sup>40</sup>, factor que podría llegar a tener consecuencias clínicas.

### Otros factores de interés

Adicionalmente a los aspectos considerados en detalle en los apartados precedentes, existen algunas otras características del ensayo EMPA-REG que no deben olvidarse a la hora de enjuiciar su aportación al abordaje práctico del paciente diabético:

a) La superioridad estadística mostrada en la variable combinada principal se consiguió sumando la población de los dos grupos con distintas dosis de empagliflozina (10mg y 25mg). Cada dosis por separado no alcanzó dicha superioridad frente a placebo<sup>11</sup>.

b) El porcentaje de abandono de la medicación fue muy alto (23,4% con empagliflozina, 29,2% con placebo) y un 3% del total no completaron el estudio. Pese a recogerse el estatus vital en más del 99%, la pérdida de información sobre eventos afectó a la variable combinada principal<sup>26</sup>.

c) La Figura 1 y Figura 2 del artículo publicado en el NEJM merecen un comentario especial. En el primer caso, la escala del eje de ordenadas (% de pacientes con evento) no permite visualizar el 100% de los pacientes totales, amplificando artificialmente la diferencia entre los grupos de tratamiento. Así mismo, las curvas de supervivencia se separan llamativamente en los últimos meses a causa de una desproporcionada mayor incidencia de eventos en el grupo placebo no explicada por los autores. En el segundo, junto a los resultados por subgrupos de la variable principal (estudio predefinido) se ofrecen los de la variable exploratoria 'mortalidad de origen cardiovascular' (estudio post-hoc), que pueden dar una falsa impresión de mayor homogeneidad al tener unos intervalos de confianza sensiblemente más amplios.

## Conclusiones

**La empagliflozina ha demostrado ser no inferior a placebo en la variable combinada principal (mortalidad cardiovascular + infarto no fatal + ictus no fatal).**

**La superioridad invocada por los investigadores a favor de empagliflozina es cuestionable debido a las importantes debilidades del ensayo, como son las relevantes modificaciones tardías al protocolo y su plan estadístico, la quiebra de la confiabilidad de los datos intermedios, los importantes conflictos de interés, el excesivo valor otorgado a variables meramente exploratorias y la magnificación de la importancia clínica a partir de una exigua superioridad estadística.**

**Debe vigilarse estrechamente su potencial asociación con reacciones adversas de importancia, como insuficiencia renal, cetoacidosis y amputaciones, que ya se han observado en otros miembros de su familia farmacológica.**

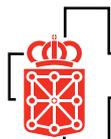
**La empagliflozina no ha demostrado adecuadamente presentar un balance favorable en la prevención de complicaciones macrovasculares de pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida.**

**Antes de conceder una nueva indicación específica basada en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, deberían clarificarse los aspectos que ponen en cuestión sus resultados y llevarse a cabo un segundo ensayo confirmatorio.**

## Bibliografía

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2016 Jun 19];6(6):850–67.
2. Lafita J, Áriz M. Tratamiento no insulínico de la diabetes tipo 2. Solución pendiente. *BIT Navarra*. 2009;17(2):13–28.
3. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and Renovascular Complications in Type 2 Diabetes. Is There Hope? *N Engl J Med*. 2016;375(4):380–2.
4. Jardiance: European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. 2014.
5. World Health Organization. Global Report on diabetes. Geneva; 2016.
6. Ibarrola C, Basterra G, Celorrio JJ, De la Fuente M, De la Rosa P, Escriche L, et al. Evaluación y Despliegue. Estrategia Navarra de atención integrada a pacientes crónicos y pluripatológicos. 2016.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance) [Internet]. 2016.
8. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention [Internet]. 2008.
9. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008.
10. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circ* [Internet]. 2016;133(24):2459–502.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(22):2117–28.
12. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2014;13:102.
13. Jefferson T. Qué hacer ante la desconfianza en los ensayos clínicos publicados. *BIT Navarra*. 2015;23(2):1–12.
14. Clinical Study Synopsis for Public Disclosure [Internet]. Consultado el 24/06/2016.
15. BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2010 [cited 2016 Aug 17].
16. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2016;375:65–74.
17. Eichler H-G, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;91(3):426–37.
18. Davis C, Lexchin J, Jefferson T, Gøtzsche P, McKee M. “Adaptive pathways” to drug authorisation: adapting to industry? *BMJ* [Internet]. 2016;4437(August):i4437.
19. A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients? [Internet]. 2015.
20. Marston L, McKenzie DR, Freemantle N. Pursuit of truly independent data monitoring committees in research. *BMJ* [Internet]. 2016;353:i2309.

21. U.S. Department of Health & Human Services. Open Payments [Internet]. [cited 2016 Jul 5].
22. The New England Journal of Medicine. Media Center Fact Sheet [Internet]. [cited 2016 Jun 28].
23. Fleishman-Hillard. The power of true [Internet]. [cited 2016 Jun 28].
24. Matheson A. Ghostwriting: the importance of definition and its place. *BMJ* [Internet]. 2016;4578(August):1-7.
25. Fleming TR. Protecting the Confidentiality of Interim Data: Addressing Current Challenges. *Clin Trials*. 2015;12(1):5-11.
26. FDA Briefing Document. Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting. June 28, 2016. [Internet]. 2016.
27. Charles JK. Empagliflozin: Statistical Review and Evaluation [Internet]. 2013.
28. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion A Study Interrupted. *JAMA* [Internet]. 2016;315(10):984-6.
29. Naci H, Lehman R, Wouters OJ, Goldacre B, Yudkin JS. Rethinking the Appraisal and Approval of Drugs for Type 2 Diabetes. *BMJ* [Internet]. 2015;351(October):h5260.
30. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Protocol for the EMPA-REG OUTCOME trial. *N Engl J Med*. 2016;297.
31. Erviti López J. Ensayo IMPROVE-IT (ezetimiba añadida a simvastatina en el síndrome coronario agudo). Una lectura crítica. *BIT Navarra* [Internet]. 2015;23(5):1-8.
32. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;ehv728-.
33. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M Von, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. 2016;1-12.
34. DiNubile MJ, Sklar P, Lupinacci RJ, Eron Jr JJ. Paradoxical interpretations of noninferiority studies: violating the excluded middle. *Future Virol*. 2012;7(11):1055-63.
35. Clinical Guideline 127. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults [Internet]. 2011.
36. Mentz RJ, Kaski JC, Dan GA, Goldstein S, Stockbridge N, Alonso-Garcia A, et al. Implications of geographical variation on clinical outcomes of cardiovascular trials. *Am Heart J*. 2012;164(3):303-12.
37. Empagliflozin – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V [Internet]. 2016.
38. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiovascular Risk and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2178-9.
39. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;(March):dc160542.
40. Empagliflozine: Diabète de type 2: pas d'emballage. *La Rev Prescrire*. 2016;36(389):168-73.
41. Jardiance (empagliflozin) to be studied for the treatment of people with chronic heart failure [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 11].
42. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [Internet]. 2016.
43. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores [Internet]. 2016.
44. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina [Internet]. 2016.
45. Farjo PD, Kidd KM, Reece JL. A Case of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Following Long-term Empagliflozin Therapy. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;(April):dc160728.



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**

---

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ EDITORIAL**

**PRESIDENTE**

Antonio López Andrés

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Javier Garjón Parra

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

**EDITOR**

Juan Erviti López