



## ORIGINAL

# Eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



Irene Romera<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier Ampudia-Blasco<sup>b</sup>, Antonio Pérez<sup>c</sup>, Bernat Ariño<sup>d</sup>, Egon Pfarr<sup>e</sup>, Sanja Giljanovic Kis<sup>f</sup> y Ebrahim Naderali<sup>g,h</sup>

<sup>a</sup> Eli Lilly and Company España, Alcobendas, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., España, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

<sup>e</sup> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania

<sup>f</sup> Eli Lilly (Suisse) SA Representative Office, Croatia, Zagreb, Croacia

<sup>g</sup> Eli Lilly and Company, UK, Basingstoke, Reino Unido

<sup>h</sup> Faculty of Science, Liverpool Hope University, Liverpool, Reino Unido

Recibido el 13 de mayo de 2016; aceptado el 16 de junio de 2016

Disponible en Internet el 28 de agosto de 2016

### PALABRAS CLAVE

Empagliflozina;  
Diabetes mellitus  
tipo 2;  
Inhibidores de  
transportador sodio  
glucosa tipo 2

### Resumen

**Introducción:** Analizar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Métodos:** Análisis de 3 ensayos fase III en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=1.801) que recibieron placebo, empagliflozina 10 o 25 mg, una vez al día, durante 24 semanas, en combinación con metformina, metformina + sulfonilurea o pioglitazona ± metformina.

**Resultados:** Empagliflozina redujo significativamente la HbA1c (reducción media ajustada vs. placebo con empagliflozina 10 mg: -0,58% [IC 95%: -0,66; -0,49]; p < 0,0001 y con empagliflozina 25 mg -0,62% [IC 95%: -0,70; -0,53], p < 0,0001), el peso (reducción media ajustada vs. placebo con empagliflozina 10 mg: -1,77 kg [IC 95%: -2,05; -1,48]; p < 0,0001 y con empagliflozina 25 mg: -1,96 kg [IC 95%: -2,24; -1,67], p < 0,0001) y la presión arterial sistólica y diastólica. La frecuencia de efectos adversos fue del 64% con placebo, del 63,9% con empagliflozina 10 mg y del 60,9% con empagliflozina 25 mg. Las hipoglucemias confirmadas ( $\leq 70$  mg/dl y/o requiriendo asistencia) ocurrieron en un 3,9% de los pacientes con placebo, un 6,9% con empagliflozina 10 mg y un 5,3% con empagliflozina 25 mg. Las infecciones del tracto urinario acontecieron en un 9,4% con placebo, un 10,2% con empagliflozina 10 mg y un 8,3% con empagliflozina 25 mg. Las infecciones genitales se comunicaron en un 1,0% de los pacientes con placebo, un 4,6% con empagliflozina 10 mg y un 3,5% con empagliflozina 25 mg.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romera@lilly.com (I. Romera).

**KEYWORDS**

Empagliflozin;  
Type 2 diabetes  
mellitus;  
SGLT-2 inhibitors

**Conclusiones:** Empagliflozina en combinación con otros tratamientos orales vs. placebo disminuyó significativamente la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial sistólica/diastólica, con un buen perfil de seguridad y tolerancia.

© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Efficacy and safety of empagliflozin in combination with other oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus

**Abstract**

**Introduction:** To analyze the efficacy and safety of empagliflozin combined with other oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** Pooled analysis of three phase III trials in patients with type 2 diabetes mellitus (n=1,801) who received placebo or empagliflozin 10 or 25 mg once daily for 24 weeks, in combination with metformin, metformin + sulphonylurea or pioglitazone ± metformin.

**Results:** Empagliflozin significantly decreased HbA1c (adjusted mean reduction vs placebo with empagliflozin 10 mg: -0.58% [95% CI: -0.66; -0.49];  $P < .0001$ , and with empagliflozin 25 mg: -0.62% [95% CI: -0.70; -0.53],  $P < .0001$ ), weight (adjusted mean reduction vs placebo with empagliflozin 10 mg: -1.77 kg [95% CI: -2.05; -1.48];  $P < .0001$ , and with empagliflozin 25 mg: -1.96 kg [95% CI: -2.24; -1.67],  $P < .0001$ ), and systolic and diastolic blood pressure (SBP/DBP). Adverse effect rates were 64% with placebo, 63.9% with empagliflozin 10 mg, and 60.9% with empagliflozin 25 mg. Documented episodes of hypoglycemia ( $\leq 70$  mg/dL and/or requiring care) occurred in 3.9% of patients with placebo, 6.9% of patients with empagliflozin 10 mg, and 5.3% of patients with empagliflozin 25 mg. Urinary tract infections developed in 9.4% of patients with placebo, 10.2% of patients with empagliflozin 10 mg, and 8.3% of patients with empagliflozin 25 mg. Genital infections were reported in 1.0% of patients with placebo, 4.6% of patients with empagliflozin 10 mg, and 3.5% of patients with empagliflozin 25 mg.

**Conclusions:** Empagliflozin combined with other oral treatments decreased HbA1c, body weight, and SBP/DBP as compared to placebo, with a good safety and tolerability profile.

© 2016 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Para conseguir un control glucémico adecuado la metformina es el tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), en combinación con la terapia nutricional y el incremento de la actividad física<sup>1</sup>. Sin embargo, con el tiempo este tratamiento resulta insuficiente debido al deterioro progresivo de la secreción de insulina de las células  $\beta$ -pancreáticas. El estudio UKPDS demostró que, tras 2 años de tratamiento con metformina, el 40-50% de los pacientes no alcanzaba los objetivos terapéuticos<sup>2,3</sup>, llegando al 70% a los 3 años<sup>4</sup>. Las recomendaciones actuales indican utilizar doble e incluso triple terapia cuando no se consigue alcanzar o mantener los objetivos terapéuticos con metformina<sup>1</sup>. Aunque existen opciones farmacológicas de eficacia similar, estas presentan ciertas limitaciones como: riesgo de hipoglucemia, incremento de peso, edemas, efectos gastrointestinales, etc. y/o contraindicaciones específicas<sup>5</sup>. Adicionalmente, los agentes que estimulan la secreción de insulina pierden eficacia cuando esta resulta deficiente por la pérdida de la función  $\beta$ -pancreática con la progresión de la enfermedad<sup>6,7</sup>. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar agentes que disminuyan efectivamente la hiperglucemia a través de nuevos mecanismos de acción, independientes de la secreción de insulina y que no estén

asociados *per se* con un incremento de peso ni con el riesgo de hipoglucemia. Estos son algunos de los factores que contribuyen a que una proporción importante de pacientes con DMT2 no alcancen o mantengan los objetivos de control glucémico<sup>8</sup>.

Los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT2) representan una nueva familia de fármacos antihiperoglucemiantes en el tratamiento de la DMT2. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal, favoreciendo la eliminación urinaria de glucosa, independientemente de la secreción remanente de insulina. Estos fármacos tienen un riesgo bajo de hipoglucemia y se asocian con reducciones del peso corporal y la presión arterial<sup>9</sup>.

Empagliflozina es un inhibidor altamente selectivo del SGLT2<sup>10</sup>, con demostrada eficacia en la reducción de la HbA1c mediante la disminución de la glucosa plasmática en ayunas y posprandial, y con descensos significativos del peso corporal y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Empagliflozina es eficaz tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo la insulina<sup>9,11-13</sup>.

El objetivo del presente análisis *post-hoc* fue evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con otros agentes orales, en pacientes con DMT2 e insuficiente control glucémico en monoterapia o doble terapia.

## Materiales y métodos

### Diseño

Análisis *post-hoc* de 3 ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo<sup>9,12,13</sup>. En todos ellos se comparó la eficacia y la seguridad en pacientes con DMT2 de empagliflozina (10 mg/día o 25 mg/día) frente a placebo, en terapia combinada y durante 24 semanas. El diseño y la metodología de los estudios fueron descritos en los manuscritos originales<sup>9,12,13</sup>. Los pacientes incluidos en los estudios recibieron tratamiento previo a la inclusión con metformina<sup>12</sup>, metformina + sulfonilurea<sup>13</sup> o pioglitazona ± metformina<sup>9</sup>, durante al menos las 12 semanas prealeatorización. Los pacientes mantuvieron el tratamiento inicial y fueron asignados aleatoriamente a una dosis diaria de placebo, empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg.

Todos los ensayos clínicos se desarrollaron de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, fueron consistentes con las buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios pertinentes. Todos ellos recibieron la aprobación de las instituciones regulatorias correspondientes y de comités éticos independientes. Los pacientes incluidos fueron informados adecuadamente, formularon sus dudas libremente y firmaron la hoja de consentimiento informado previamente a su participación en los ensayos.

### Población en estudio

Todos los pacientes incluidos en el presente análisis cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, tal como se encuentra especificado en cada ensayo clínico<sup>9,12,13</sup>. Se reclutaron pacientes ≥ 18 años, con DMT2 no controlada (HbA1c 7-10%) a pesar de la dieta, ejercicio físico y un régimen estable de tratamiento hipoglucemiante durante más de 12 semanas, y con un IMC ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>. Los principales criterios de exclusión fueron hiperglucemia no controlada (glucemia en ayunas > 240 mg/dl, confirmada mediante una segunda medición), síndrome coronario agudo, infarto o accidente isquémico transitorio durante los 3 meses previos al consentimiento e insuficiencia renal o hepática, entre otros.

### VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal de todos los estudios fue el cambio observado en los niveles de HbA1c, desde la visita basal hasta la semana 24 de tratamiento. Además, se evaluaron los cambios de peso corporal y de PAS y PAD, desde el inicio del estudio hasta las 24 semanas de tratamiento. También se evaluó el porcentaje de pacientes que, después de 24 semanas de tratamiento, alcanzaron una HbA1c inferior al 7%.

La seguridad y la tolerabilidad de empagliflozina se analizó a partir de los efectos adversos (EA) reportados durante el estudio y hasta 7 días después de la última dosis (según el *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* versión 15.0). También se registraron diversas pruebas de laboratorio, electrocardiogramas y constantes vitales. Asimismo, se evaluó la incidencia de ciertos EA de

interés como hipoglucemia confirmada (glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl y/o con necesidad de asistencia), infecciones del tracto urinario (ITU) e infecciones genitales.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de eficacia se realizó sobre aquellos pacientes aleatorizados que habían recibido una o más dosis de la medicación en estudio y que contaban con una medición basal de la HbA1c (grupo completo de análisis). El análisis principal de eficacia, definido como el cambio de los niveles de HbA1c tras 24 semanas de tratamiento, fue realizado mediante el análisis de la covarianza, utilizando la HbA1c basal como covariable lineal. La tasa de filtrado glomerular basal estimada calculada según la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*, la región geográfica y el tratamiento se consideraron efectos fijos en el modelo. Para el resto de variables continuas se utilizó el mismo modelo, considerando el valor basal de cada variable como covariable lineal adicional. En la comparación entre los grupos de tratamiento con empagliflozina (10 y 25 mg) y el grupo placebo se calcularon los intervalos de confianza al 95% y los valores de p; con la excepción de la comparación para el porcentaje de pacientes con una HbA1c basal ≥ 7,0%, que consiguen alcanzar una HbA1c < 7,0% a las 24 semanas de tratamiento, donde se consideró un análisis descriptivo. Los pacientes que no completaron el estudio fueron considerados como fracaso terapéutico.

En el análisis de seguridad se consideraron todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación de estudio (población tratada) y los resultados se expresaron en valores absolutos y frecuencia de aparición.

## Resultados

### Características de los pacientes

El número de pacientes incluidos en el análisis *post-hoc* fue de 1.801 (596 con placebo, 606 con empagliflozina 10 mg y 599 con empagliflozina 25 mg). De estos 1.656 completaron el estudio.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos fueron similares en todos los grupos de tratamiento (tabla 1). El 52,2% de la población total fueron varones, siendo la edad media de 55,9 ± 9,7 años (media ± DE; rango: 19-85) y la HbA1c basal media de 8,03 ± 0,85%. La mayoría de los pacientes recibieron metformina como tratamiento de base, bien en monoterapia (35,1%; n = 632), en combinación con una sulfonilurea (37,3%, n = 671), bien en combinación con pioglitazona (20,9%; n = 376). Un 60,2% de los pacientes (n = 1.084) había sido diagnosticado de DMT2 al menos 5 años antes de la inclusión en el estudio.

### Eficacia

Entre la visita basal y las 24 semanas de tratamiento se observó una reducción estadísticamente significativa en ambos brazos de tratamiento de los niveles de HbA1c con empagliflozina (10 y 25 mg) frente a placebo (fig. 1A). La

**Tabla 1** Características demográficas y basales de la población incluida (GCA)

Características	Placebo (n=597)	EMPA 10 mg (n=607)	EMPA 25 mg (n=597)	Total (n=1.801)
Edad (años), M ( $\pm$ DE)	56,0 ( $\pm$ 9,8)	55,8 ( $\pm$ 9,7)	55,9 ( $\pm$ 9,6)	55,9 ( $\pm$ 9,7)
Sexo, n (%)				
Hombre	301 (50,4)	321 (52,9)	319 (53,4)	941 (52,2)
Mujer	296 (49,6)	286 (47,1)	278 (46,6)	860 (47,8)
Raza, n (%)				
Nativo americano	4 (0,7)	7 (1,2)	5 (0,8)	16 (0,9)
Asiático	322 (53,9)	319 (52,6)	317 (53,1)	958 (53,2)
Afroamericano	10 (1,7)	11 (1,8)	9 (1,5)	30 (1,7)
Hawaiano/pacífico	0	0	0	0
Caucásico	261 (43,7)	270 (44,5)	266 (44,6)	797 (44,3)
Región, n (%)				
Europa	135 (22,6)	142 (23,4)	139 (23,3)	416 (23,1)
Norteamérica	131 (21,9)	135 (22,2)	137 (22,9)	403 (22,4)
América Latina	23 (3,9)	25 (4,1)	23 (3,9)	71 (3,9)
Asia	308 (51,6)	305 (50,2)	298 (49,9)	911 (50,6)
Tratamiento para la DMT2, n (%)				
Glitazona $\pm$ insulina	41 (6,9)	40 (6,6)	41 (6,9)	122 (6,8)
Metformina + glitazona	124 (20,8)	125 (20,6)	127 (21,3)	376 (20,9)
Metformina + sulfonilurea + insulina	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Metformina + sulfonilurea	227 (38,0)	227 (37,4)	216 (36,2)	670 (37,2)
Metformina monoterapia	205 (34,3)	214 (35,3)	213 (35,7)	632 (35,1)
HbA1c (%), M ( $\pm$ DE)	8,07 ( $\pm$ 0,88)	8,02 ( $\pm$ 0,83)	8,00 ( $\pm$ 0,85)	8,03 ( $\pm$ 0,85)
Glucemia en ayunas (mg/dl), M ( $\pm$ DE)	153,3 (36,0)	152,6 (35,2)	152,7 (33,8)	152,8 (35,0)
Tiempo hasta el diagnóstico de DMT2 (años), n (%)				
Un año o menos	40 (6,7)	52 (8,6)	43 (7,2)	135 (7,5)
Uno a 5 años	197 (33,0)	197 (32,5)	188 (31,5)	582 (32,3)
5-10 años	201 (37,7)	187 (30,8)	201 (33,7)	589 (32,7)
Más de 10 años	159 (26,6)	171 (28,2)	165 (27,6)	495 (27,5)
Peso (kg), M ( $\pm$ DE)	77,96 ( $\pm$ 18,43)	78,93 ( $\pm$ 18,70)	79,58 ( $\pm$ 19,38)	78,83 ( $\pm$ 18,84)
Perímetro abdominal (cm), M ( $\pm$ DE)	98,1 ( $\pm$ 13,5)	98,2 ( $\pm$ 13,2)	98,7 ( $\pm$ 14,0)	98,3 ( $\pm$ 13,6)
TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> , M ( $\pm$ DE)	87,48 ( $\pm$ 20,59)	86,95 ( $\pm$ 20,87)	87,86 ( $\pm$ 21,98)	87,43 ( $\pm$ 21,15)
PAS (mm Hg), M ( $\pm$ DE)	127,9 ( $\pm$ 13,9)	128,4 ( $\pm$ 13,9)	128,6 ( $\pm$ 14,5)	128,3 ( $\pm$ 14,1)
PAD (mm Hg), M ( $\pm$ DE)	77,7 ( $\pm$ 8,4)	78,5 ( $\pm$ 8,8)	78,3 ( $\pm$ 8,3)	78,2 ( $\pm$ 8,5)
Colesterol-HDL (mmol/l), M ( $\pm$ DE)	1,26 ( $\pm$ 0,31)	1,27 ( $\pm$ 0,32)	1,28 ( $\pm$ 0,33)	1,27 ( $\pm$ 0,32)
Colesterol-LDL (mmol/l), M ( $\pm$ DE)	2,52 ( $\pm$ 0,90)	2,45 ( $\pm$ 0,86)	2,50 ( $\pm$ 0,87)	2,49 ( $\pm$ 0,88)
Triglicéridos (mmol/l), M ( $\pm$ DE)	1,79 ( $\pm$ 1,19)	1,90 ( $\pm$ 1,44)	1,81 ( $\pm$ 1,32)	1,84 ( $\pm$ 1,32)

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EMPA: empagliflozina; DE: desviación estándar; GCA: grupo completo de análisis; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; M: media; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

<sup>a</sup> Calculado mediante la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*.

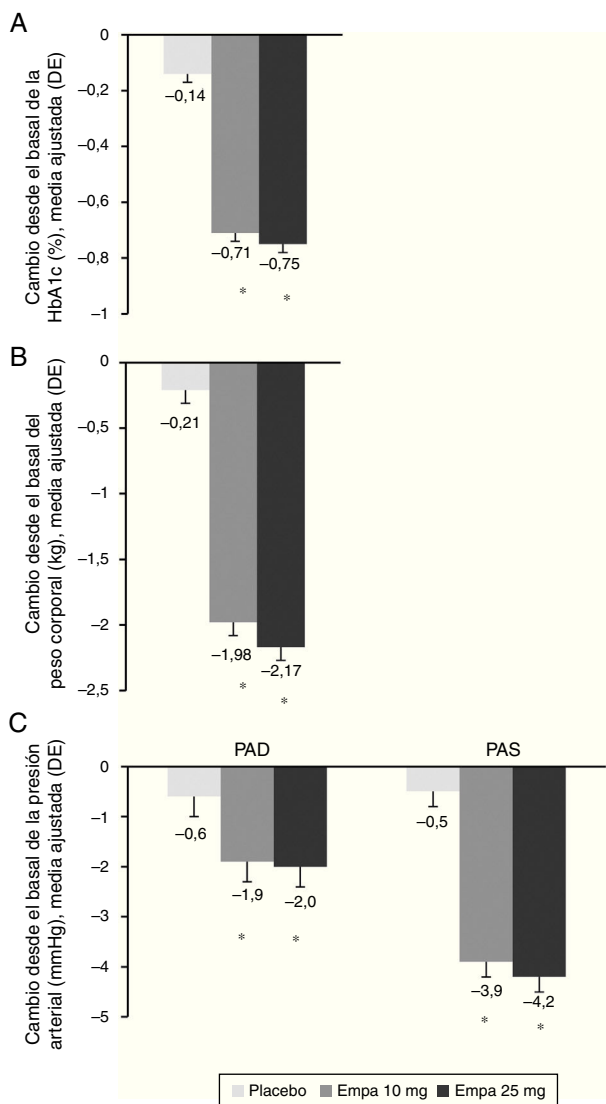
diferencia del valor medio ajustado entre placebo y empagliflozina 10 mg fue de  $-0,58\%$  ([IC 95%:  $-0,66$ ;  $-0,49$ ],  $p < 0,0001$ ) y de  $-0,62\%$  ([IC 95%:  $-0,70$ ;  $-0,53$ ],  $p < 0,0001$ ) con la dosis de 25 mg de empagliflozina. Entre los pacientes con HbA1c basal igual o mayor al 7% el porcentaje que logró reducirla por debajo del 7% fue mayor con empagliflozina 10 mg y 25 mg (27,3% y 31,3%, respectivamente) que con placebo (9,2%) (fig. 2).

Al comparar ambas dosis de empagliflozina con placebo se observó una reducción estadísticamente significativa del peso corporal (fig. 1 B), la PAS y la PAD (fig. 1 C). La diferencia en el valor medio de peso ajustado comparado con placebo fue de  $-1,77$  kg ([IC 95%:  $-2,05$ ;  $-1,48$ ],  $p < 0,0001$ ) con empagliflozina 10 mg y de  $-1,96$  kg ([IC 95%:  $-2,24$ ;

$-1,67$ ],  $p < 0,0001$ ) con empagliflozina 25 mg. La reducción del valor medio de PAS ajustado frente a placebo fue de 3,5 mm Hg con 10 mg de empagliflozina ([IC 95%:  $-4,7$ ;  $-2,3$ ],  $p < 0,0001$ ) y de 3,8 mm Hg ([IC 95%:  $-5,0$ ;  $-2,6$ ],  $p < 0,0001$ ) con 25 mg de empagliflozina. Respecto a la reducción del valor medio de la PAD frente a placebo, esta fue de 1,3 mm Hg con 10 mg de empagliflozina ([IC 95%:  $-2,1$ ;  $-0,5$ ],  $p < 0,001$ ) y de 1,4 mm Hg con 25 mg de empagliflozina ([IC 95%:  $-2,1$ ;  $-0,6$ ],  $p < 0,001$ ).

## Seguridad

En el presente estudio la incidencia de uno o más EA fue similar en los 3 brazos de tratamiento (tabla 2). El porcentaje de



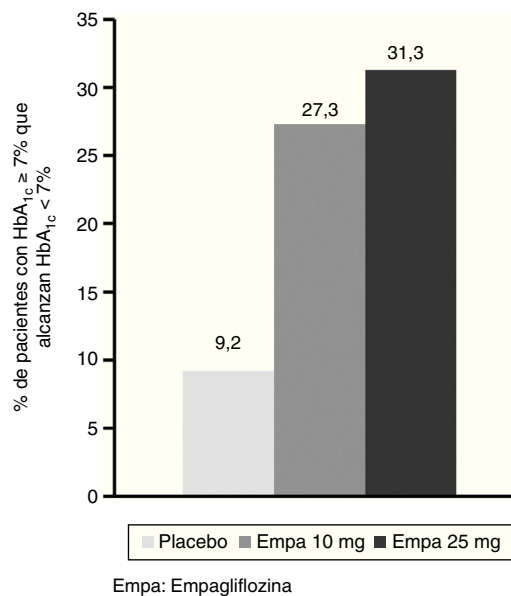
**Figura 1** Cambio en el porcentaje de HbA1c (A), el peso (B) y la PAS y la PAD (C) a las 24 semanas respecto al inicio del estudio y en toda la población. Los resultados se muestran como el cambio en la media ajustada (ANCOVA) junto a la desviación estándar y el cálculo del p-valor.

Empa: empagliflozina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

\* $p < 0,001$  (diferencia vs. placebo).

pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de un EA fue ligeramente menor con empagliflozina 10 mg (1,7%) que con empagliflozina 25 mg (2,8%) o placebo (3,2%).

La incidencia de ITU fue similar entre placebo y 25 mg de empagliflozina (6,9% y 7,0% respectivamente), aunque superior en los pacientes tratados con 10 mg de empagliflozina (8,9%). En los 3 brazos de tratamiento la proporción de ITU fue mayor en mujeres que en hombres, y también fue mayor en aquellos pacientes con ITU crónica o recurrente frente a los que no referían ITU previa. La gran mayoría de las ITU registradas fueron de carácter leve. Solo 2 pacientes con placebo y uno con empagliflozina 10 mg reportaron ITU de carácter grave.



**Figura 2** Porcentaje de pacientes con una HbA1c basal  $\geq 7,0\%$  que consiguen alcanzar una HbA1c  $< 7,0\%$  a las 24 semanas de tratamiento.

Empa: empagliflozina.

El porcentaje de pacientes que presentaron infecciones genitales fue mayor con empagliflozina 10 mg y 25 mg que con placebo (4,6% y 3,5% vs. 1%). El número de mujeres tratadas con empagliflozina en las que se notificaron infecciones genitales fue mayor que en el de hombres (7,0% y 2,5% para empagliflozina 10 mg, respectivamente; 6,5% y 0,9%, para empagliflozina 25 mg, respectivamente). Todos los eventos fueron de intensidad leve o moderada y en la mayoría de casos el fármaco no fue discontinuado. La frecuencia de hipoglucemias confirmadas fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina que en los que recibieron placebo (6,9%, 5,3% y 3,9% con empagliflozina 10 mg, 25 mg y placebo; respectivamente) y ocurrieron predominantemente en pacientes tratados con sulfonilureas. No se registró ningún episodio de carácter grave o que necesitara asistencia.

Los efectos sobre el perfil lipídico se resumen en la [tabla 3](#). Para el colesterol-HDL el porcentaje medio ajustado de cambio desde el valor inicial fue de +5,57% con empagliflozina 10 mg, +4,35% con empagliflozina 25 mg y +0,11% con placebo ( $p < 0,0001$ ), mientras que para el colesterol-LDL fue de +6,75% y +7,76%, con empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, frente a +4,21% con placebo ( $p = 0,031$  para empagliflozina 25 mg vs. placebo). No se observaron cambios significativos en los valores medios ajustados frente a placebo de la ratio colesterol LDL/HDL, ni en el nivel de triglicéridos.

## Discusión

Este análisis *post-hoc* basado en 3 estudios en fase III demuestra que empagliflozina, en combinación con otros hipoglucemiantes orales, es eficaz en la reducción de la HbA1c en pacientes con DMT2 tratados previamente con monoterapia o doble terapia e insuficiente control



**Tabla 2** Resumen de los efectos adversos (PT)

Pacientes, n (%)	Placebo (n = 596)	EMPA 10 mg (n = 606)	EMPA 25 mg (n = 599)
<i>Un EA o más</i>	<b>382 (64,1)</b>	<b>387 (63,9)</b>	<b>365 (60,9)</b>
<i>Uno o más EA relacionados con la medicación en estudio<sup>a</sup></i>	<b>90 (15,1)</b>	<b>113 (18,6)</b>	<b>101 (16,9)</b>
<i>EA que conllevan discontinuación del tratamiento</i>	<b>19 (3,2)</b>	<b>10 (1,7)</b>	<b>17 (2,8)</b>
<i>EA severos</i>	<b>28 (4,7)</b>	<b>25 (4,1)</b>	<b>12 (2,0)</b>
Muertes	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,3)
<i>EA con frecuencia ≥ 5% en alguno de los brazos de tratamiento</i>			
ITU	41 (6,9)	54 (8,9)	42 (7,0)
Nasofaringitis	33 (5,5)	36 (5,9)	32 (5,3)
Hiperglucemia	77 (12,9)	19 (3,1)	11 (1,8)
Hipoglucemia	27 (4,5)	45 (7,4)	39 (6,5)
<i>Categorías de especial interés</i>			
Hipoglucemia confirmada <sup>b</sup>	23 (3,9)	42 (6,9)	32 (5,3)
Hipoglucemia que requirió asistencia	0	0	0
<i>Depleción de volumen</i>	<b>1 (0,2)</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>0</b>
<i>Eventos consistentes en ITU</i>	<b>56 (9,4)</b>	<b>62 (10,2)</b>	<b>50 (8,3)</b>
Varón (ITU/total varones [%])	13/300 (4,3)	6/321 (1,9)	3/320 (0,9)
Mujer (ITU/total mujeres [%])	43/296 (14,5)	56/285 (19,6)	47/279 (16,8)
ITU crónica o recurrente (ITU/total ITU crónica [%])	9/40 (22,5)	9/32 (28,1)	11/32 (34,4)
Sin ITU anterior (ITU/total ITU anterior [%])	47/556 (8,5)	53/574 (9,2)	39/567 (6,9)
ITU de carácter grave	2 (0,3)	1(0,2)	0
<i>Eventos consistentes en infecciones genitales</i>	<b>6 (1,0)</b>	<b>28 (4,6)</b>	<b>21 (3,5)</b>
Varón	2 (0,7)	8 (2,5)	3 (0,9)
Mujer	4 (1,4)	20 (7,0)	18 (6,5)

EA: efecto adverso; EMPA: empagliflozina; ITU: infecciones del tracto urinario; PT: población tratada.

<sup>a</sup> Según definición del investigador.

<sup>b</sup> Glucosa plasmática  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l) y/o que requirió asistencia.

glucémico. Asimismo, el tratamiento con empagliflozina se asoció con una reducción del peso corporal y de la presión arterial, y todo ello con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Estos hechos hacen que empagliflozina

se consolide como una opción terapéutica adecuada, en segunda o tercera línea, en el tratamiento de la DMT2.

En el presente análisis el tratamiento con empagliflozina redujo la HbA1c entre el 0,57% y el 0,61%, y el peso de entre

**Tabla 3** Cambios en los parámetros lipídicos con empagliflozina respecto a placebo (PT)

Tratamiento	Cambio desde el valor inicial		% de cambio desde el valor inicial	
	(Diferencia frente a placebo) Media ajustada (DE)	IC (95%)	(Diferencia frente a Placebo) Media ajustada (DE)	IC (95%)
<i>Colesterol-HDL (mmol/l)</i>				
EMPA 10 mg	0,07 (0,01) <sup>a</sup>	(0,05, 0,09)	5,46 (0,87) <sup>a</sup>	(3,75, 7,17)
EMPA 25 mg	0,05 (0,01) <sup>a</sup>	(0,03, 0,08)	4,24 (0,87) <sup>a</sup>	(2,53, 5,94)
<i>Colesterol-LDL (mmol/l)</i>				
EMPA 10 mg	0,07 (0,03) <sup>b</sup>	(0,00, 0,14)	2,54 (1,65)	(-0,70, 5,78)
EMPA 25 mg	0,08 (0,03) <sup>b</sup>	(0,01, 0,15)	3,56 (1,65) <sup>b</sup>	(0,32, 6,79)
<i>Relación colesterol LDL/HDL</i>				
EMPA 10 mg	-0,04 (0,03)	(-0,10, 0,02)	-	-
EMPA 25 mg	-0,01 (0,03)	(-0,07, 0,05)	-	-
<i>Triglicéridos (mmol/l)</i>				
EMPA 10 mg	-0,11 (0,07)	(-0,24, 0,02)	-6,18 (2,78) <sup>b</sup>	(-11,63, -0,72)
EMPA 25 mg	-0,02 (0,07)	(-0,15, 0,11)	-1,83 (2,78)	(-7,28, 3,62)

DE: desviación estándar; EMPA: empagliflozina; HDL: *high density lipoprotein*; IC: intervalo de confianza; LDL: *low density lipoprotein*.

<sup>a</sup> p-valor < 0,0001.

<sup>b</sup> p-valor < 0,05.

1,77 kg y 1,96 kg; así como también la PAS y la PAD, en comparación con placebo. Estos hallazgos son consistentes con los descritos previamente con los inhibidores del SGLT2<sup>14-17</sup>.

El mecanismo de acción antihiperoglucemiante de la empagliflozina es la reducción de la reabsorción de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo es dependiente de los niveles de glucemia, lo que condiciona una mayor excreción urinaria de glucosa en aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas de glucosa más elevadas<sup>18</sup>. Ello justifica que las reducciones de la HbA1c más pronunciadas se observen en los pacientes peor controlados<sup>11</sup>. Por otro lado, en el 60% de los pacientes que tenían un tiempo de evolución de la DMT2 de  $\geq 5$  años, y en consecuencia una mayor disfunción  $\beta$ -pancreática<sup>6</sup>, la eficacia de la empagliflozina no disminuyó. El mecanismo de acción independiente de la secreción de la insulina justificaría la persistencia de la eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina en las etapas más evolucionadas de la DMT2, lo que representa un aspecto diferenciador frente a otras familias de fármacos hipoglucemiantes.

Confirmando los datos de otros estudios, el perfil de seguridad y la tolerancia de la empagliflozina fueron buenos. La frecuencia de EA fue similar entre los brazos de tratamiento con placebo, empagliflozina 10 mg y 25 mg. Como era de esperar, las infecciones genitales fueron más frecuentes en los pacientes tratados con empagliflozina, siendo más prevalentes en mujeres y en pacientes con historia previa de candidiasis recurrente<sup>19,20</sup>. Las ITU registradas fueron en su mayoría de carácter leve y su incidencia fue solo ligeramente superior con el tratamiento de empagliflozina 10 mg, pero similar entre los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo. Aunque los inhibidores de SGLT2 no causan intrínsecamente hipoglucemia<sup>9,16,17</sup>, la incidencia de los episodios de hipoglucemia puede incrementarse al optimizar el control glucémico, en particular cuando se asocian con sulfonilureas u otros fármacos que inducen hipoglucemia<sup>21-23</sup>. Sin embargo, en el presente análisis no se registraron episodios de hipoglucemia grave o que requiriesen asistencia. Finalmente, el aumento del colesterol-HDL y, en menor medida, del colesterol-LDL observado con el tratamiento con empagliflozina, concuerda con los descritos en estudios previos con los inhibidores de SGLT2<sup>24,25</sup>. La fisiopatología de estas modificaciones no se conoce y su significado clínico también está por definir, pero no modifican el índice aterogénico de colesterol LDL/HDL.

Entre las limitaciones de este análisis se ha de destacar que se trata de un análisis *post-hoc*. Asimismo, la aplicabilidad de los resultados queda circunscrita a las características de la población de pacientes incluida en los ensayos clínicos en los que está basado. En este sentido, sería interesante contrastar los efectos derivados de la adición de empagliflozina al tratamiento en pacientes con DMT2 con menos restricciones. También se debe considerar que los estudios son de solo 24 semanas de duración, por lo que la durabilidad de los efectos descritos podría no ser extrapolable. Cabe destacar que el gran tamaño muestral de este análisis confiere mayor solidez a sus conclusiones.

En la actualidad, en la mayoría de pacientes con DMT2, el fracaso de la monoterapia con metformina<sup>2-4</sup> obliga a la progresión de la terapia hacia un tratamiento doble e incluso triple<sup>1</sup> que puede resultar, dependiendo del agente elegido, en un riesgo adicional de hipoglucemia o asociarse con un

incremento del peso corporal<sup>5</sup>. En este sentido, los resultados descritos en este estudio confirman la eficacia del tratamiento con empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en la reducción de la HbA1c, del peso corporal y de la presión arterial con un buen perfil general de seguridad y tolerabilidad.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales en investigación

Los autores declaran que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos en los estudios referenciados cumplían los reglamentos del comité ético de investigación clínica responsable y de Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

### Protección de datos de pacientes

No aplica.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** No aplica.

## Financiación

Con respecto a los estudios parentales contenidos en este análisis, la participación de Boehringer Ingelheim incluyó el diseño del estudio, la colección de datos y su análisis. La involucración de Eli Lilly and Company se limitó a la cofinanciación de estos estudios. Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company se implicaron en los análisis y la preparación del presente manuscrito.

## Autoría

La Dra. Irene Romera, el Dr. Bernat Ariño, el Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco y el Dr. Antonio Pérez han participado en la concepción y diseño del manuscrito e interpretación de los datos. Egon Pfarr, la Dra. Sanja Giljanovic Kis y el Dr. Ebrahim Naderali han participado en el análisis e interpretación de los resultados. Todos los autores han participado en la redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido.

## Conflicto de intereses

Irene Romera, Sanja Giljanovic Kis y Ebrahim Naderali son empleados a tiempo completo en Eli Lilly and Company. Bernat Ariño y Egon Pfarr son empleados a tiempo completo en Boehringer Ingelheim. Francisco Javier Ampudia-Blasco y Antonio Pérez han recibido honorarios por parte de Boehringer-Ingelheim y Eli Lilly and Company por tareas de consultoría y conferencias.

## Agradecimientos

A BCNscience, S.L. por la asistencia en la redacción médica.

## Bibliografía

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–9.
2. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*. 2010;33:501–6.
3. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*. 2007;24:350–8.
4. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005–12.
5. Piya MK, Tahrani AA, Barnett AH. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:631–44.
6. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009;49 Suppl 1:S10–5.
7. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med*. 1998;15:297–303.
8. Perez A, Mediavilla JJ, Minambres I, Gonzalez-Segura D. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. *Rev Clin Esp*. 2014;214:429–36.
9. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:147–58.
10. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:83–90.
11. JARDIANCE® Summary of product characteristics, December 2014 [consultado 4 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000285/WC500021386.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf).
12. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1650–9.
13. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36:3396–404.
14. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.
15. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:38–47.
16. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4:e004619.
17. Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1149–58.
18. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:208–19.
19. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: An active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4015–21.
20. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:721–8.
21. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: A nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2086–91.
22. Ng JM, Mellor DD, Masson EA, Allan BJ. Sulphonyurea as a cause of severe hypoglycaemia in the community. *Prim Care Diabetes*. 2010;4:61–3.
23. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410–8.
24. Halimi S, Verges B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014;40 6 Suppl 1:S28–34.
25. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:763–75.