

Guía de práctica clínica para el manejo farmacológico de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2

 *Versión corta*

GPC N° 81

Diciembre 2025

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

RESOLUCIÓN N° 000363-IETSI-ESSALUD-2025

Lima, 23 de Diciembre del 2025

VISTOS:

El Informe N° 000048-FHR-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2025, y Nota N° 000129-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2025 de la Dirección de Guías de Práctica Clínica Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de IETSI del 22 de diciembre del 2025;

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 203 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual, en el inciso j) del artículo 5, establece como una de sus funciones la de evaluar y aprobar guías de práctica clínica - GPC, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD;

Que, el artículo 8 del mismo Reglamento establece que la Dirección del Instituto tiene la función de aprobar, entre otros, la elaboración de guías de práctica clínica, así como el establecimiento o modificación de guías de práctica clínica;

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: **L4ZUU53**.



EsSalud

Firmado digitalmente por
ZUMARAN ALVITEZ Victor Rodolfo
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 23.12.2025 15:59:57-0500



EsSalud

Firmado digitalmente por
HUAROTO RAMIREZ Fabiola
Mercedes FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 23.12.2025 15:30:20-0500



EsSalud

Firmado digitalmente por
GARAVITO FARRO Hector Miguel
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 23.12.2025 15:29:18-0500

Que, el artículo 16 del citado Reglamento establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - DGPCFYT es el órgano de línea encargado de evaluar y proponer la incorporación, uso, salida o cambio de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD, basados en evidencia científica, para el máximo beneficio de la población asegurada y la sostenibilidad financiera;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, en su literal c), establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en EsSalud, en base a la normatividad y metodologías aprobadas;

Que, mediante el Informe de vistos, la DGPCFYT informa que *“De acuerdo al literal c) del artículo 16 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación (IETSI), corresponde a la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (DGPCFYT), el proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en ESSALUD, en base a la normatividad y metodologías aprobadas. Asimismo, el literal f) del referido artículo, señala como función, el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas.”*, añadiendo la DGPCFYT que *“Respecto a la normatividad y metodologías aprobadas para la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas, el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia del IETSI”, estandariza la metodología de desarrollo y elaboración de guías de práctica clínica por IETSI-EsSalud y establece que una de las modalidades para la priorización para desarrollar una GPC es que “La alta Dirección del IETSI, en coordinación con las unidades de organización competentes, aprueba las condiciones clínicas priorizadas para la elaboración de GPC institucionales mediante acto resolutivo”. La condición clínica “Diabetes mellitus tipo 2” corresponde a una condición clínica priorizada para la elaboración de una GPC, de acuerdo a lo señalado en la Resolución N° 000050 - IETSI - ESSALUD – 2024 del 28 de noviembre de 2024.”*, y se señala a continuación que *“Mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 000055-IETSI/ESSALUD-2025, se conformó el grupo elaborador para esta guía de práctica clínica. Siguiendo lo establecido en el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia del IETSI”, el grupo elaborador conformado ha desarrollado la “Guía de Práctica Clínica para el manejo farmacológico de personas adultas con Diabetes Mellitus Tipo 2”;*

Que, asimismo, la DGPCFYT informa que *“Precisar que se desarrolló la etapa de validación de la Guía de Práctica Clínica con: 1) participación de expertos clínicos de las Redes Asistenciales, Redes Prestacionales de Essalud, que no participaron en la elaboración de la GPC y 2) representantes de la Gerencia Central de Operaciones, Gerencia Central de Prestaciones de Salud y la Gerencia Central de*

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: L4ZUU53.

Seguros y Prestaciones Económicas. Asimismo, la GPC fue objeto de evaluación por dos Revisores clínicos externos, así como por una revisora metodológica.” y que “De acuerdo a la evaluación efectuada mediante el Instrumento de Evaluación de GPC (...), la presente GPC reúne los criterios de Pertinencia de la GPC, Estructura de presentación del documento de GPC, Rigurosidad en la Elaboración de GPC, Calidad Metodológica de la GPC y Uso de Tecnologías Sanitarias en la GPC”;

Que, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, a través del Informe de vistos y su Nota de vistos, brinda el sustento correspondiente, por lo que resulta pertinente proceder a aprobar la antes citada Guía de Práctica Clínica, propuesta por la citada Dirección;

Con el visado de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Oficina de Asesoría Jurídica del IETSI;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. APROBAR la "Guía de Práctica Clínica para el manejo farmacológico de personas adultas con Diabetes Mellitus Tipo 2", en sus versiones extensa, corta, y anexos, que forman parte integrante de la presente Resolución.

2. DISPONER que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Firmado digitalmente por
DAYSÍ ZULEMA DIAZ OBREGON

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ESSALUD

DZDO/HMGF/FMHR/VRZA
EXP. 0013020250000856

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: **L4ZUU53**.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

GUÍA EN VERSIÓN CORTA



Firmado digitalmente por
HUAROTO RAMIREZ Fabiola Mercedes
FAU 20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 22.12.2025 16:56:15-0500


EsSalud
Firmado digitalmente por
GARAVITO FARRO Hector Miguel
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 22.12.2025 17:02:21 -05:00

IETSI
EsSalud | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

GPC N° 81

Diciembre 2025



SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Segundo Cecilio Acho Mego

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Martín Freddy Colca Ccahuana

Gerente General (e), EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Daysi Zulema Díaz Obregón

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Silvana Yanire Sam Zavala

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Miguel Ángel Paco Fernández

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Paz Ibarra, José Luis
 - Médico endocrinólogo
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú
- Arredondo Nontol, Rodolfo Felrrod
 - Médico internista
 - Hospital I Tumbes “Carlos Alberto Cortez Jiménez”, Red Asistencial Tumbes, EsSalud, Tumbes, Perú
- Marcilla Truyenque, Rosa Laurie
 - Médico endocrinóloga
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú
- Cervera Farfán, Carola Enriqueta
 - Médico internista
 - Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa, Perú
- Soto Molina, Brissette Gloria
 - Médico familiar
 - Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa, Perú
- Achahui Acurio, Carmen Luisa
 - Médico endocrinóloga
 - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú
- Quiroa Alfaro, Carmen Cecilia
 - Médico endocrinóloga
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú
- Huayllazo Merel, Kelvin George
 - Médico internista
 - Hospital I Edmundo Escomel, Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa, Perú
- Solari Yokota, Jorge Luis
 - Médico internista
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú
- Pérez Chaves, Eduardo
 - Médico asistencial, Coordinador de la Estrategia Sanitaria de Daños No transmisibles de la Gerencia I y II de la Red Prestacional Sabogal
 - CAP III Puente Piedra, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú
- Larios Mendoza, Javier Iván
 - Médico internista
 - Hospital II Jaén, Red Asistencial Jaén, EsSalud, Cajamarca, Perú
- Brañez Condorena, Ana Lida
 - Metodóloga
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Alcántara Díaz, Ana Lucía

- Metodóloga
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Romero Robles, Milton Antonio
 - Metodólogo
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan
 - Coordinadora del grupo elaborador
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes
 - Encargada de guías de práctica clínica
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Selección de las recomendaciones trazadoras

- Sánchez Villogas, Jelsy
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico externo

- Pinedo Torres, Isabel Angélica
 - Médico endocrinóloga
 - Responsable de Investigación de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
- Arbañil Huamán, Hugo César
 - Médico endocrinólogo
 - Médico asistente del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

Revisora metodológica

- Delgado Flores, Carolina Jaqueline
 - Maestra en Ciencias en Investigación Epidemiológica
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo Farmacológico de Personas Adultas con Diabetes Mellitus tipo 2: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2025”

Agradecimientos

Agradecemos a Taype Rondán, Alvaro Renzo (Universidad San Ignacio de Loyola) por su contribución metodológica en la formulación, desarrollo y revisión de las preguntas 2 y 4 que

incorporaron comparaciones múltiples mediante metanálisis en red. Asimismo, expresamos nuestro agradecimiento a Medina Ramírez, Sebastián André y Cahuapaza Gutiérrez, Nelson Luis por su apoyo en las preguntas 1.2 y 4, respectivamente; así como a Challapa Mamani, Mabel Roxana por su apoyo en la búsqueda y selección de guías de práctica clínica.

Datos de contacto

Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Correo electrónico: gpcdireccion.ietesi@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Cómo usar esta guía de práctica clínica.....	8
II.	Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	9
	<i>Tabla 1. Características de los fármacos hipoglucemiantes orales de uso inicial en EsSalud: presentaciones, dosis, efectos adversos y consideraciones de uso.....</i>	<i>21</i>
	Tabla 2. Niveles de hipoglucemia y factores asociados al mayor riesgo de hipoglucemia.	22
	<i>Tabla 3. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de iSGLT2 en personas con DM2.</i>	<i>23</i>
	Tabla 4. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de liraglutida en personas con DM2.24	
III.	Flujogramas.....	25
	<i>Flujograma 1. Manejo farmacológico inicial en personas con diagnóstico reciente de DM2 .25</i>	
	<i>Flujograma 2. Intensificación del tratamiento farmacológico en personas sin ERC/ECV/alto riesgo CV, con terapia previa y que no alcanzan la meta de HbA1c.....</i>	<i>26</i>
	<i>Flujograma 3. Intensificación del tratamiento farmacológico en personas con ERC/ECV/alto riesgo CV, con terapia previa y que no alcanzan la meta de HbA1c.....</i>	<i>27</i>
IV.	Generalidades	28
	<i>Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía.....</i>	<i>28</i>
	<i>Objetivo y población de la GPC</i>	<i>28</i>
	<i>Usuarios y ámbito de la GPC.....</i>	<i>29</i>
	<i>Documentos institucionales complementarios para el manejo integral del paciente con DM229</i>	
	<i>Proceso o procedimiento a estandarizar</i>	<i>30</i>
V.	Metodología.....	31
	<i>Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG).....</i>	<i>31</i>
	<i>Formulación de preguntas</i>	<i>31</i>
	<i>Búsqueda y selección de la evidencia</i>	<i>31</i>
	<i>Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos.....</i>	<i>31</i>
	<i>Evaluación del riesgo de sesgo y diferencia mínimamente importante (DMI)</i>	<i>31</i>
	<i>Formulación de las recomendaciones.....</i>	<i>31</i>
	<i>Selección de recomendaciones y BPC trazadoras</i>	<i>32</i>
	<i>Revisión por expertos externos</i>	<i>32</i>
VI.	Recomendaciones.....	33
A.	<i>Metas objetivo de control glucémico.....</i>	<i>33</i>
	Pregunta 1. En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ¿se debería alcanzar como meta objetivo un control glucémico intensivo en comparación con un control glucémico convencional?.....	33
B.	<i>Inicio de tratamiento con antidiabéticos orales</i>	<i>35</i>

Pregunta 2. En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), ¿se debería utilizar metformina como tratamiento inicial en comparación con otras alternativas de ADOs?	35
<i>C. Inicio de tratamiento con insulina</i>	<i>38</i>
Pregunta 3. En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c \geq 9% o glucosa en ayunas \geq 300 mg/dl, ¿se debería iniciar tratamiento con insulina basal en comparación con un antidiabético oral?	38
<i>D. Intensificación del tratamiento farmacológico.....</i>	<i>41</i>
Pregunta 4. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, ¿se debería añadir sulfonilurea o pioglitazona en lugar de mantener monoterapia?	41
Pregunta 5. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble con ADOs, ¿se debería añadir un tercer antidiabético oral en lugar de iniciar insulina basal?	42
<i>E. Adición de otros fármacos en escenarios específicos</i>	<i>45</i>
Pregunta 6. En personas adultas con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC) asociada a diabetes, enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o alto riesgo cardiovascular (CV), ¿se debería añadir un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) al tratamiento farmacológico?	45
Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?	48
<i>Uso de finerenona en personas con DM2 y ERC</i>	<i>49</i>
VII. Referencias	49

I. Cómo usar esta guía de práctica clínica



Esta guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias está diseñada para brindar enunciados que faciliten la toma de decisiones en el cuidado de la salud. Ha sido elaborada usando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A continuación, se explica cómo interpretar los términos clave utilizados en los enunciados de la GPC.

Interpretación de la certeza y de la fuerza de la recomendación

Término	Significado
Tipos de enunciados	
Recomendación	Premisa accionable sobre la elección entre dos o más opciones en una población específica y en un entorno específico cuando sea relevante. El curso de acción se acompaña de una fuerza (fuerte o condicional) y de la calificación de la certeza de la evidencia que la respalda. Las recomendaciones surgen de una pregunta, para la cual se realiza la búsqueda, síntesis y contextualización de la evidencia.
Buena práctica clínica (BPC) 💡	Enunciado accionable que brinda orientación acerca de una práctica cuyos beneficios superan ampliamente a los potenciales daños, pero sólo existe evidencia indirecta disponible para respaldarla. Para su formulación no se efectúa una síntesis formal de la evidencia.
Consideración	Es una nota o comentario adicional que complementa una recomendación o una BPC. Su objetivo es aclarar el contexto, resaltar aspectos importantes o proporcionar detalles específicos.
Certeza de la recomendación	
(⊕⊕⊕⊕) Alta	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
(⊕⊕⊕○) Moderada	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
(⊕⊕○○) Baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
(⊕○○○) Muy baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Fuerte (a favor ✅ o en contra ❌)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término “ Recomendamos ”
Condicional (a favor ✅ o en contra ❌)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término “ Sugerimos ”

En las secciones siguientes se presentan, respectivamente, los enunciados de esta GPC y sus flujogramas.

II. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

N°	Enunciado	Tipo						
Metas de control glucémico								
Pregunta 1. En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ¿se debería alcanzar como meta objetivo un control glucémico intensivo en comparación con un control glucémico convencional?								
1.1	En personas adultas de 18 a 64 años con DM2, sugerimos alcanzar un control glucémico intensivo como meta objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c).							
	Consideraciones:							
	1. El control glucémico es una estrategia que implica el uso temprano y ajustado de tratamiento farmacológico intensivo en el marco de un programa integral y multidisciplinario de manejo, que puede incluir combinaciones de antidiabéticos orales (ADOs), inicio precoz de insulina y un mayor número de controles o consultas médicas.							
	2. El control glucémico intensivo debe plantearse como una estrategia individualizada, orientada a alcanzar metas específicas de HbA1c según las características clínicas del paciente. Esta decisión debe basarse en una evaluación integral que considere el tiempo desde el diagnóstico de la DM2, la presencia y gravedad de comorbilidades relevantes (enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular establecida, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular), antecedentes de hipoglucemia severa y las opciones de tratamiento disponibles.							
	En todo momento, se debe priorizar la seguridad (especialmente la prevención de hipoglucemia) y la calidad de vida del paciente. Tener en cuenta los siguientes escenarios orientativos:	Fuerza de la recomendación: Condicional 						
	<table><tr><th>Meta de HbA1c</th><th>Características del paciente</th></tr><tr><td>≤ 6.5%</td><td>Duración de la DM2 < 10 años, sin comorbilidades relevantes* y/o sin antecedentes de hipoglucemia severa (episodio que requiera asistencia de otra persona para corregir la hipoglucemia).</td></tr><tr><td>≤ 7%</td><td>Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.</td></tr></table>	Meta de HbA1c	Características del paciente	≤ 6.5%	Duración de la DM2 < 10 años, sin comorbilidades relevantes* y/o sin antecedentes de hipoglucemia severa (episodio que requiera asistencia de otra persona para corregir la hipoglucemia).	≤ 7%	Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.	Certeza de la evidencia: Baja 
Meta de HbA1c	Características del paciente							
≤ 6.5%	Duración de la DM2 < 10 años, sin comorbilidades relevantes* y/o sin antecedentes de hipoglucemia severa (episodio que requiera asistencia de otra persona para corregir la hipoglucemia).							
≤ 7%	Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.							
	*Enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (CV).							
	3. Existen situaciones clínicas que pueden alterar la adecuada determinación de la HbA1c, lo que limita su interpretación como indicador del control glucémico. Esto incluye condiciones que modifican la vida media de los glóbulos rojos, tales como anemias hemolíticas, otras anemias graves (por ejemplo: anemia ferropénica severa), variantes de hemoglobina o hemoglobinopatías, ERC en estadio avanzado, transfusiones recientes, pérdidas sanguíneas agudas o el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis. En estos escenarios, la HbA1c puede no reflejar con precisión el nivel real de control glucémico, por lo que se debe considerar la interpretación cuidadosa de los resultados y, cuando sea necesario, utilizar métodos complementarios para evaluar el control glucémico.							

Nº	Enunciado	Tipo									
1.2	En personas adultas de 65 años o más con DM2, sugerimos mantener un control glucémico convencional con metas individualizadas de HbA1c.										
	Consideraciones:										
	1. El control glucémico convencional implica metas de HbA1c más flexibles, generalmente superiores a 7%, individualizadas según edad, estado funcional, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia, función cognitiva, autonomía en actividades diarias y esperanza de vida.										
	2. Escenarios clínicos orientativos:										
	<table><tr><th>Meta de HbA1c</th><th>Características del paciente</th></tr><tr><td>≤ 7.5%</td><td>Buen estado funcional, sin fragilidad, con pocas comorbilidades coexistentes o comorbilidades clínicamente estables*, función cognitiva conservada, autonomía en actividades diarias y/o esperanza de vida prolongada.</td></tr><tr><td>≤ 8%</td><td>Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve, presencia de comorbilidades que requieran mayor vigilancia* y/o cierta dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria.</td></tr><tr><td>≤ 8.5%</td><td>Fragilidad, deterioro cognitivo moderado, comorbilidades graves* y/o dependencia funcional marcada.</td></tr><tr><td>Sin meta específica</td><td>Enfermedades crónicas en fase terminal*, deterioro cognitivo moderado-severo, esperanza de vida limitada, y/o dependencia en actividades básicas de la vida diaria. En estos casos, priorizar evitar hipoglucemias y síntomas de hiperglucemia.</td></tr></table>	Meta de HbA1c	Características del paciente	≤ 7.5%	Buen estado funcional, sin fragilidad, con pocas comorbilidades coexistentes o comorbilidades clínicamente estables*, función cognitiva conservada, autonomía en actividades diarias y/o esperanza de vida prolongada.	≤ 8%	Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve, presencia de comorbilidades que requieran mayor vigilancia* y/o cierta dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria.	≤ 8.5%	Fragilidad, deterioro cognitivo moderado, comorbilidades graves* y/o dependencia funcional marcada.	Sin meta específica	Enfermedades crónicas en fase terminal*, deterioro cognitivo moderado-severo, esperanza de vida limitada, y/o dependencia en actividades básicas de la vida diaria. En estos casos, priorizar evitar hipoglucemias y síntomas de hiperglucemia.
Meta de HbA1c	Características del paciente										
≤ 7.5%	Buen estado funcional, sin fragilidad, con pocas comorbilidades coexistentes o comorbilidades clínicamente estables*, función cognitiva conservada, autonomía en actividades diarias y/o esperanza de vida prolongada.										
≤ 8%	Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve, presencia de comorbilidades que requieran mayor vigilancia* y/o cierta dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria.										
≤ 8.5%	Fragilidad, deterioro cognitivo moderado, comorbilidades graves* y/o dependencia funcional marcada.										
Sin meta específica	Enfermedades crónicas en fase terminal*, deterioro cognitivo moderado-severo, esperanza de vida limitada, y/o dependencia en actividades básicas de la vida diaria. En estos casos, priorizar evitar hipoglucemias y síntomas de hiperglucemia.										
	*Clínicamente estables: Enfermedades crónicas controladas, con bajo riesgo de complicaciones agudas y poco impacto en la vida diaria. Requieren mayor vigilancia: Aunque estén controladas, aumentan riesgo si se intensifica el tratamiento. Graves: Enfermedades crónicas descompensadas, inestables o con alto riesgo de complicaciones agudas. En fase terminal: Con pronóstico limitado de vida, independientemente del órgano afectado.										
	3. Tener en cuenta las situaciones clínicas mencionadas anteriormente que pueden afectar la interpretación de la HbA1c.										
1.3	Realizar el seguimiento de HbA1c cada 3 meses en personas que aún no alcanzan las metas de control glucémico. En quienes mantienen la meta glucémica y un esquema terapéutico estable, realizar el control al menos cada 6 meses. El clínico puede ajustar la frecuencia según la situación individual del paciente, siempre asegurando reevaluación periódica de la respuesta y ajustes del tratamiento para evitar inercia terapéutica.										
	Consideraciones:										
	1. La inercia terapéutica se refiere a la falta de ajuste oportuno del tratamiento cuando no se alcanzan las metas establecidas. En el manejo clínico de la DM2, implica retrasar la adición o modificación del plan terapéutico cuando la HbA1c permanece por encima del objetivo.	<div>BPC </div>									
Manejo inicial											
Pregunta 2. En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), ¿se debería utilizar metformina como tratamiento inicial en comparación con otras alternativas de ADOs?											
2.1	En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para el inicio de ADOs y presentan HbA1c <8%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina.	<div>Fuerza de la recomendación:</div>									

N°	Enunciado	Tipo
☆	<p>Consideraciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> El tratamiento farmacológico debe formar parte del manejo integral de la persona con DM2, el cual incorpora estilos de vida y conductas saludables, como alimentación saludable, actividad física y educación en autocuidado, y debe ajustarse según la evolución clínica del paciente. Los criterios para el inicio de tratamiento con ADOs incluyen que el paciente se encuentre clínicamente estable, es decir, sin descompensación metabólica (hiperglucemia marcada, cetosis, estado hiperosmolar o pérdida de peso relacionada con la hiperglucemia) y/o sin hiperglucemia sintomática grave (poliuria, polidipsia o visión borrosa). Tomar en cuenta las contraindicaciones, precauciones, efectos adversos y demás características del fármaco detalladas en la Tabla 1. 	<p>Condicional ✓</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>
2.2	<p>En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de ADOs y presentan HbA1c <8%, pero tienen contraindicación o intolerancia a la metformina, sugerimos iniciar monoterapia con una sulfonilurea o pioglitazona, considerando el perfil clínico y los posibles efectos adversos.</p> <p>Consideraciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> Las características de los fármacos hipoglucemiantes orales de uso inicial disponibles en EsSalud, sus dosis, efectos adversos y consideraciones de uso, se detallan en la Tabla 1. En el contexto institucional, el uso de sulfonilureas o pioglitazona dependen de las disposiciones del petitorio farmacológico vigente. Antes de iniciar sulfonilureas, tener en cuenta la definición de hipoglucemia y los factores asociados a mayor riesgo, según se presenta en la Tabla 2, para orientar la identificación de personas con riesgo elevado. Dentro de las sulfonilureas: <ul style="list-style-type: none"> Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia. Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada. 	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional ✓</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>
2.3	<p>En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de ADOs y presentan HbA1c entre 8% y <9%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina o terapia doble que incluya metformina, según el criterio clínico, las características individuales del paciente y el contexto de atención.</p> <p>Consideraciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> La monoterapia con metformina puede considerarse en personas con HbA1c entre 8.0% y 8.5%, sin síntomas de hiperglucemia y con buen estado funcional. La terapia doble (metformina + pioglitazona o metformina + sulfonilurea) puede ser una opción apropiada si la HbA1c se encuentra entre 8.6% y <9.0% o si existen factores que orientan el inicio de tratamiento combinado, al reflejar una mayor carga metabólica y un mayor riesgo de deterioro glucémico, como: <ul style="list-style-type: none"> Incremento de HbA1c ≥1% en el último año. Glucosa en ayunas persistentemente >200 mg/dl. Markada resistencia a la insulina (puede identificarse mediante el índice de resistencia a la insulina [HOMA-IR] elevado, hiperinsulinemia u otros marcadores clínicos/metabólicos). Obesidad marcada (IMC ≥35 kg/m²). Diagnóstico de DM2 en edad temprana (<40–45 años). Antecedente familiar de inicio precoz o curso severo de DM2. 	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional ✓</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

N°	Enunciado	Tipo						
	<ul style="list-style-type: none">• Presencia de complicaciones tempranas (ejemplo: retinopatía incipiente, microalbuminuria). <p>3. La decisión terapéutica debe individualizarse, integrando factores clínicos (riesgo de hipoglucemia, comorbilidades, fragilidad), contextuales (disponibilidad de medicamentos, acceso a seguimiento) y las preferencias del paciente.</p> <p>4. Antes de iniciar sulfonilureas como parte de la terapia doble, tener en cuenta la definición de hipoglucemia y los factores asociados a mayor riesgo, según la Tabla 2.</p> <p>5. Dentro de las sulfonilureas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.• Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada. <p>6. Las dosis iniciales y la titulación progresiva de los fármacos se detallan en la Tabla 1.</p> <p>7. Al emplear la terapia combinada, tener en cuenta lo siguiente:</p> <table><tr><th>Combinación</th><th>Consideraciones</th></tr><tr><td>Metformina + sulfonilurea (gliclazida/glibenclamida)</td><td><ul style="list-style-type: none">• Puede considerarse cuando se busca una reducción relativamente rápida de HbA1c.• Mayor riesgo de hipoglucemia (más con glibenclamida).• Requiere vigilancia frecuente de glucosa capilar, sobre todo al inicio o tras cambios de dosis.</td></tr><tr><td>Metformina + pioglitazona</td><td><ul style="list-style-type: none">• Útil cuando se quiere evitar hipoglucemias o hay resistencia a la insulina marcada.• Riesgo de aumento de peso y edema.• Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de retención de líquidos.• Revisar control periódico de peso, evaluación clínica de edemas y pruebas de función hepática.</td></tr></table>	Combinación	Consideraciones	Metformina + sulfonilurea (gliclazida/glibenclamida)	<ul style="list-style-type: none">• Puede considerarse cuando se busca una reducción relativamente rápida de HbA1c.• Mayor riesgo de hipoglucemia (más con glibenclamida).• Requiere vigilancia frecuente de glucosa capilar, sobre todo al inicio o tras cambios de dosis.	Metformina + pioglitazona	<ul style="list-style-type: none">• Útil cuando se quiere evitar hipoglucemias o hay resistencia a la insulina marcada.• Riesgo de aumento de peso y edema.• Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de retención de líquidos.• Revisar control periódico de peso, evaluación clínica de edemas y pruebas de función hepática.	
Combinación	Consideraciones							
Metformina + sulfonilurea (gliclazida/glibenclamida)	<ul style="list-style-type: none">• Puede considerarse cuando se busca una reducción relativamente rápida de HbA1c.• Mayor riesgo de hipoglucemia (más con glibenclamida).• Requiere vigilancia frecuente de glucosa capilar, sobre todo al inicio o tras cambios de dosis.							
Metformina + pioglitazona	<ul style="list-style-type: none">• Útil cuando se quiere evitar hipoglucemias o hay resistencia a la insulina marcada.• Riesgo de aumento de peso y edema.• Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de retención de líquidos.• Revisar control periódico de peso, evaluación clínica de edemas y pruebas de función hepática.							

Pregunta 3. En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, ¿se debería iniciar tratamiento con insulina basal en comparación con un antidiabético oral?

En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, iniciar insulina basal.

Consideraciones:

- Es importante tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia descrito en la **Tabla 2**, con el fin de orientar la identificación de personas con riesgo elevado y ajustar la titulación de forma segura.
- La insulina basal de uso habitual en el contexto nacional es la insulina Isófana Humana (NPH) administrada por vía subcutánea. A continuación, se presenta el esquema propuesto de inicio y titulación:

Aspecto	Esquema
Dosis inicial	Dosis fija de 10 UI/día, o en dosis basada en peso de 0.1–0.2 UI/kg/día, según el contexto clínico y considerando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
Horario de administración	Puede utilizarse una dosis nocturna ("bedtime") de insulina NPH como esquema de inicio, ajustando el horario de administración según glucemia, riesgo de

3.1
★












BPC 

N°	Enunciado	Tipo
	<p>hipoglucemia y tolerancia, y considerando las condiciones de vida de la persona.</p> <p>Titulación</p> <p>Ajustar la titulación cada 3–7 días, basándose en el promedio de ≥ 3 mediciones consecutivas de glucemia capilar en ayunas y según criterio clínico, hasta lograr un esquema estable:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ >180 mg/dl: considerar un incremento de la dosis de hasta 4 UI. ○ >130–180 mg/dl (y ningún valor <90 mg/dl): aumentar la dosis en 2 UI. ○ 90–130 mg/dl: mantener la dosis actual (control en rango objetivo). ○ <90 mg/dl o hipoglucemia: reducir la dosis en 4 UI. <p>Dosis máxima habitual</p> <p>0.5 UI/kg/día. Si se requiere más sin alcanzar metas, considerar esquema intensificado.</p> <p>Precauciones y consideraciones clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vigilar glucosa nocturna, postprandial y episodios de hipoglucemia. ○ Monitorizar glucosa capilar en ayunas y HbA1c como parte del seguimiento continuo durante el tratamiento con insulina. La frecuencia del monitoreo debe individualizarse según la situación clínica, riesgo de hipoglucemia, respuesta al tratamiento y comorbilidades. En personas con ERC, este monitoreo debe ser más estrecho debido a la variabilidad en la farmacocinética de la insulina. ○ Evitar incrementos excesivos de insulina basal. ○ Ajustar la dosis total diaria según la TFGe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >60 mL/min/1.73 m²: no es necesario reducir la dosis. ▪ 15–60 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis en un 25%. ▪ <15 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis en un 50%. <p>Contraindicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipersensibilidad a la insulina NPH o a cualquiera de sus componentes. ○ Durante episodios de hipoglucemia. <p>Efectos adversos más frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoglucemia. ○ Aumento de peso. ○ Reacciones en el sitio de inyección (eritema, edema local, lipodistrofia si no se rota correctamente el sitio). 	
	<p>3. Antes de iniciar con insulina, resulta relevante considerar una evaluación clínica integral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En personas con hiperglucemia marcada ($\text{HbA1c} \geq 9\%$ o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl) o con síntomas catabólicos (pérdida de peso, poliuria, polifagia, polidipsia o fatiga), la verificación de cetonuria forma parte de la valoración inicial. • La presencia de cetonuria positiva implica la necesidad de derivación inmediata a un establecimiento de mayor complejidad para descartar cetoacidosis diabética e iniciar el manejo especializado correspondiente. • Cuando la hiperglucemia marcada se acompaña de deshidratación, alteración del sensorio o compromiso hemodinámico, estas manifestaciones corresponden a un cuadro compatible con estado 	

N°	Enunciado	Tipo
	<p>hiperosmolar hiperglucémico, situación que requiere derivación urgente para atención especializada.</p> <ul style="list-style-type: none"> La evaluación clínica integral incluye la anamnesis completa, el examen físico, la revisión de antecedentes, la valoración de la función renal y hepática y la identificación de tratamientos concomitantes que puedan modificar la acción o el metabolismo de la insulina. <p>4. Educación y seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> La elección del momento de administración de la insulina se determina de manera individualizada, considerando las condiciones de vida de la persona, el esquema terapéutico y el patrón glucémico. Educación a la persona sobre la verificación de la insulina correcta, el uso exclusivo de jeringas, la técnica correcta de inyección, la rotación de sitios de aplicación, el almacenamiento adecuado de la insulina y tiempo de duración del producto una vez abierto. Educación al paciente y familiares sobre la detección temprana de hipoglucemia. Así como, evaluar y corregir causas modificables de hipoglucemia: ingesta de carbohidratos, horarios de comidas, actividad física, sitios de inyección e interacciones farmacológicas. <p>5. En pacientes que alcanzan estabilidad clínica y glucémica, la dosis de insulina puede reducirse progresivamente o suspenderse, siempre bajo criterio clínico.</p> <p>6. Si no existen contraindicaciones, puede mantenerse o iniciarse metformina como coadyuvante, incluso al iniciar insulina basal.</p>	
3.2	<p>Cuando la administración de insulina no sea posible (por falta de disponibilidad, limitaciones del paciente o rechazo a su uso), iniciar el tratamiento con una sulfonilurea en combinación con metformina a dosis máximas toleradas.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Antes de iniciar la combinación de sulfonilurea con metformina, tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia según se detalla en la Tabla 2, con el fin de orientar la identificación de personas con riesgo elevado. Dentro de las sulfonilureas: <ul style="list-style-type: none"> Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia. Glibenclámda puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada. Las dosis iniciales y la titulación progresiva de ambos fármacos se detallan en la Tabla 1. La evaluación temprana de la glucemia capilar en ayunas a los 3–5 días del inicio del tratamiento con sulfonilurea y metformina forma parte del seguimiento inicial para valorar la respuesta y la seguridad del esquema. Esta combinación constituye una alternativa de uso temporal cuando no es posible iniciar insulina, reconociendo que la insulina sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con hiperglucemia marcada. 	BPC 💡
3.3	<p>En personas adultas con DM2 que inician insulina basal en el primer nivel de atención, derivar al médico con competencias en insulinoterapia, ya sea médico general capacitado o especialista (Endocrinología, Medicina Interna, Geriatría o Medicina Familiar) para su evaluación.</p>	BPC 💡

Intensificación del tratamiento farmacológico

Pregunta 4. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, ¿se debería añadir sulfonilurea o pioglitazona en lugar de mantener monoterapia?

N°	Enunciado	Tipo
4.1	<p>En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, sugerimos añadir sulfonilurea o pioglitazona, seleccionando el agente según el perfil clínico y de seguridad.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El control inadecuado es cuando, a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida, no se alcanzan los objetivos glucémicos individualizados tras 3 a 6 meses de iniciado el esquema terapéutico, o cuando se pierde el control posteriormente. 2. Las dosis iniciales y la titulación progresiva se detallan en la Tabla 1. 3. Antes de añadir sulfonilurea, tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia que se detalla en la Tabla 2, con el fin de identificar personas con riesgo elevado. 4. Tener en cuenta las consideraciones ya descritas para la terapia combinada con metformina. 5. Dentro de las sulfonilureas: <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia. • Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤ 60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada. 	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja    </p>
Pregunta 5. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble con ADOs, ¿se debería añadir un tercer antidiabético oral en lugar de iniciar insulina basal?		
5.1	<p>En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble, sugerimos añadir un tercer antidiabético oral o insulina basal, mediante una decisión individualizada.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La decisión debe individualizarse considerando las características clínicas, el objetivo glucémico, el riesgo de hipoglucemia (Tabla 2), las comorbilidades, el impacto en el peso, el perfil de seguridad, la disponibilidad y las preferencias de la persona. 2. Si se opta por terapia triple oral o por utilizar estos fármacos en combinación con insulina, tener en cuenta las consideraciones para su uso en la Tabla 1. 3. Si se opta por añadir insulina basal, la de uso habitual en el contexto nacional es la insulina NPH. En este escenario, es útil considerar: <ul style="list-style-type: none"> • La posibilidad de reducir o suspender la sulfonilurea, según el contexto clínico, para disminuir el riesgo de hipoglucemia (Tabla 2). • La necesidad de usar con precaución la pioglitazona debido al riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca. • El monitoreo del peso corporal durante el tratamiento. • Las consideraciones detalladas para el inicio y la titulación de insulina basal descritas en la sección correspondiente. 	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja    </p>
5.2	<p>En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado, que reciben terapia dual con sulfonilurea y pioglitazona y además no se les puede añadir metformina (por contraindicación o intolerancia), iniciar tratamiento con insulina basal.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La reducción o suspensión de la sulfonilurea al iniciar insulina suele evaluarse en función del contexto clínico y del esquema de titulación definido por el médico, dado que esta medida contribuye a disminuir el riesgo de hipoglucemia (Tabla 2). 2. Si se mantiene pioglitazona tras iniciar insulina basal, usarla con precaución debido al riesgo de retención de líquidos, posible edema periférico o descompensación cardíaca. 	<p>BPC </p>

Nº	Enunciado	Tipo						
5.3	En personas adultas con DM2 con terapia triple oral que persisten con control glucémico inadecuado, derivar al especialista para realizar la transición a insulina basal (Endocrinología, Medicina Interna, Medicina Familiar o Geriatria).	BPC💡						
5.4	En personas con alto riesgo de hipoglucemia severa, puede considerarse insulina glargina como alternativa a NPH. <i>Consideraciones:</i> 1. La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente. 2. Considerar los factores de alto riesgo de hipoglucemia severa, según criterio clínico, detallados en la Tabla 2 .	BPC💡						
5.5	Si no se alcanza el control glucémico con insulina basal titulada, intensificar a un esquema que combine insulina basal con insulina preprandial (basal-plus o basal-bolo). <i>Consideraciones:</i> 1. Antes de intensificar el esquema con insulina preprandial (basal-plus o basal-bolo), tener en cuenta los factores asociados a alto riesgo de hipoglucemia, según criterio clínico, que se detallan en la Tabla 2 . Esto permitirá ajustar la titulación de manera segura. 2. La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente. 3. El esquema basal-plus consiste en añadir una dosis de insulina preprandial antes de una de las comidas principales, manteniendo la insulina basal, mientras que el esquema basal-bolo implica administrar insulina preprandial antes de cada comida principal, junto con la insulina basal para cubrir los requerimientos entre comidas y durante la noche. La elección entre ambos dependerá del grado de descontrol glucémico, la capacidad de autocuidado del paciente y la disponibilidad de recursos. 4. La insulina Lispro puede emplearse en pacientes que, a pesar del uso de insulina regular, presenten hipoglucemias postprandiales frecuentes (≥ 2 episodios por semana) o hiperglicemias postprandiales persistentes (en ≥50% de las comidas durante 1 a 2 semanas consecutivas). 5. Tener en cuenta lo siguiente, según criterio clínico:	BPC💡						
<table><tr><th>Combinación</th><th>Esquema/titulación propuesta</th></tr><tr><td>NPH + Regular</td><td><ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es).• Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias:<ul style="list-style-type: none">○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas.○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial, definida como la medición realizada 2 horas después de iniciar la ingesta de la comida.• Pueden mezclarse en la misma jeringa.</td></tr><tr><td>NPH + Lispro*</td><td><ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).</td></tr></table>			Combinación	Esquema/titulación propuesta	NPH + Regular	<ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es).• Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias:<ul style="list-style-type: none">○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas.○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial, definida como la medición realizada 2 horas después de iniciar la ingesta de la comida.• Pueden mezclarse en la misma jeringa.	NPH + Lispro*	<ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).
Combinación	Esquema/titulación propuesta							
NPH + Regular	<ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es).• Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias:<ul style="list-style-type: none">○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas.○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial, definida como la medición realizada 2 horas después de iniciar la ingesta de la comida.• Pueden mezclarse en la misma jeringa.							
NPH + Lispro*	<ul style="list-style-type: none">• Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día.<ul style="list-style-type: none">○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna).							

N°	Enunciado	Tipo
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como Lispro: dividido en 2–3 dosis inmediatamente antes de comida(s) principal(es). ● Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial. 	
	Glargina* + Regular <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como Glargina: 1 dosis diaria (misma hora, preferible nocturna). ○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es). ● Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial. 	
	Glargina* + Lispro* <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como Glargina: 1 dosis diaria (misma hora) ○ 50% como Lispro: dividido en 2–3 dosis inmediatamente antes de comida(s) principal(es) ● Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial. 	

*Insulina Glargina e Insulina Lispro según uso autorizado en petitorio farmacológico institucional vigente.






Adición de otros fármacos en escenarios específicos

Pregunta 6. En personas adultas con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC) asociada a diabetes, enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o alto riesgo cardiovascular (CV), ¿se debería añadir un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) al tratamiento farmacológico?

6.1 ★	<p>En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar*.</p> <p>*Corresponde al esquema terapéutico recibido por el paciente, que puede incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), así como hipoglucemiantes para el manejo de la DM2.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La indicación de un iSGLT2 se basa en su perfil cardiorrenal y cardiovascular y no depende de la HbA1c. Cada condición clínica relevante (ERC, ECV establecida o alto riesgo CV) constituye una indicación independiente para su uso y puede presentarse en cualquier momento a lo largo de la evolución de la DM2, por lo que el médico debe identificarla oportunamente. 2. Criterios para iniciar iSGLT2: <ul style="list-style-type: none"> ● Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 20 mL/min/1.73 m² y relación albúmina creatinina (RAC) ≥ 200 mg/g, o ● TFGe 20 a < 45 mL/min/1.73 m², independientemente de la albuminuria. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Para el cálculo de la TFGe, considerar utilizar la fórmula de CKD-EPI 2021 (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>):</p> $TFGe \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 142 \times \min(Cr_s/K, 1)^{\alpha} \times \max(Cr_s/K, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{edad}} \times (1.012 \text{ si es mujer})$ <p>Donde:</p> </div>	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional ✓</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>
----------	---	--

Nº	Enunciado	Tipo						
	<div><ul style="list-style-type: none">• Crs: creatinina sérica (mg/dL)• K: 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres• α: −0.241 para mujeres y −0.302 para hombres• min y max: indican el valor mínimo y máximo entre el cociente y 1</div> <div>Para el cálculo de RAC, emplear la fórmula estandarizada:</div> <div><ul style="list-style-type: none">• RAC (mg/g) = [Albuminuria (mg/L) / Creatinina (g/L)], o• RAC (mg/g) = [Albuminuria (mg/dL) / Creatinina (g/dL)] x 1000.</div> <div>3. Las pautas de dosificación empleadas para los iSGLT2 son:</div> <div><ul style="list-style-type: none">• Dapaglifozina 10 mg/día, administrado por vía oral.• Empaglifozina 10 mg/día (dosis mínima), 25 mg/día (dosis máxima), administrado por vía oral.</div> <div>4. Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de los iSGLT2 mencionados en la Tabla 3.</div>							
6.2 ☆	<div>En personas adultas con DM2 y ECV establecida, recomendamos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.</div> <div>Consideraciones:</div> <div>1. Se considera que un adulto con DM2 presenta ECV establecida (≈ASCVD: <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>) cuando presenta diagnóstico previo documentado de alguna de las siguientes condiciones:</div> <table><thead><tr><th>Condiciones</th></tr></thead><tbody><tr><td>Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, <i>stent</i> o <i>bypass</i>), evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en angiografía o imagen.</td></tr><tr><td>Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico previo, ataque isquémico transitorio con evidencia de aterosclerosis.</td></tr><tr><td>Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, revascularización periférica, amputación de origen vascular, aneurisma de aorta.</td></tr><tr><td>Insuficiencia cardíaca: con fracción de eyección reducida, levemente reducida o preservada, atribuida a enfermedad cardiovascular.</td></tr><tr><td>Arritmias mayores de origen cardiovascular: fibrilación auricular atribuida a cardiopatía estructural o aterosclerosis.</td></tr></tbody></table> <div>2. En personas con DM2 y ECV establecida, se verifica que el tratamiento recibido sea adecuado con la condición cardiovascular diagnosticada. Cuando se identifican elementos que requieren evaluación adicional, se deriva para evaluación especializada complementaria, de acuerdo con las guías de práctica clínica disponibles en la institución.</div> <div>3. En pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca crónica (ICC), considerar el manejo en conjunto con Cardiología, y tener en cuenta las recomendaciones emitidas en la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica” que aborda el uso de los iSGLT2 para esta condición.</div> <div>4. La administración de iSGLT2 se realiza conforme a la pauta de dosificación descrita previamente, tomando en cuenta los criterios de seguridad incluidos en la Tabla 3.</div>	Condiciones	Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, <i>stent</i> o <i>bypass</i>), evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en angiografía o imagen.	Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico previo, ataque isquémico transitorio con evidencia de aterosclerosis.	Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, revascularización periférica, amputación de origen vascular, aneurisma de aorta.	Insuficiencia cardíaca: con fracción de eyección reducida, levemente reducida o preservada, atribuida a enfermedad cardiovascular.	Arritmias mayores de origen cardiovascular: fibrilación auricular atribuida a cardiopatía estructural o aterosclerosis.	<div>Fuerza de la recomendación: Fuerte ✓</div> <div>Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○</div>
Condiciones								
Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, <i>stent</i> o <i>bypass</i>), evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en angiografía o imagen.								
Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico previo, ataque isquémico transitorio con evidencia de aterosclerosis.								
Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, revascularización periférica, amputación de origen vascular, aneurisma de aorta.								
Insuficiencia cardíaca: con fracción de eyección reducida, levemente reducida o preservada, atribuida a enfermedad cardiovascular.								
Arritmias mayores de origen cardiovascular: fibrilación auricular atribuida a cardiopatía estructural o aterosclerosis.								
6.3	<div>En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.</div> <div>Consideraciones:</div>	<div>Fuerza de la recomendación: Condicional ✓</div>						

N°	Enunciado	Tipo				
	<p>1. Para la indicación de iSGLT2, se considera alto riesgo cardiovascular en todo adulto con DM2 sin diagnóstico previo de ECV establecida o ICC, que presenten las siguientes características: evidenciar daño de órgano diana o ≥ a 3 factores de riesgo CV, los cuales se describen en la siguiente tabla:</p> <table><tr><th>Evidenciar daño de órgano diana</th><th>≥ a 3 factores de riesgo CV</th></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiogramaRetinopatía diabética</td><td><ul style="list-style-type: none">Edad (≥ 55 años)HipertensiónTabaquismoDislipidemiaObesidadDiabetes de larga evolución (>10 años)</td></tr></table> <p>Hipertensión: se define como presión arterial sistólica ≥130 mmHg o presión arterial diastólica ≥80 mmHg, en al menos dos mediciones en diferentes días (1).</p> <p>Tabaquismo: se define como el consumo actual de cualquier producto de tabaco en cualquiera de sus formas, ya sea de manera diaria u ocasional, que expone a la persona a la nicotina y otras sustancias nocivas (2,3).</p> <p>Dislipidemias: se define como la presencia de una o más alteraciones en el perfil lipídico, ya sea en ayunas o no, según los siguientes puntos de corte: colesterol LDL ≥70 mg/dL en personas con diabetes; colesterol HDL: <40 mg/dL (hombres) y <50 mg/dL (mujeres); triglicéridos: ≥150 mg/dL. También se considera dislipidemias si el paciente recibe estatinas y otros fármacos para reducir lípidos, independientemente de los valores actuales (4).</p> <p>Obesidad: se define como IMC ≥30 kg/m² o, alternativamente, una circunferencia abdominal ≥94 cm en hombres y ≥90 cm en mujeres latinoamericanos (5).</p> <p>2. Se verifica que el paciente con alto riesgo CV cuente con un plan de manejo adecuado. En caso no esté recibéndolo, se deriva a los especialistas correspondientes para su evaluación y tratamiento, conforme a los documentos normativos y guías de práctica clínica disponibles en la institución.</p> <p>3. La administración de iSGLT2 se realiza conforme a la pauta de dosificación descrita previamente, tomando en cuenta los criterios de seguridad incluidos en la Tabla 3.</p>	Evidenciar daño de órgano diana	≥ a 3 factores de riesgo CV	<ul style="list-style-type: none">Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiogramaRetinopatía diabética	<ul style="list-style-type: none">Edad (≥ 55 años)HipertensiónTabaquismoDislipidemiaObesidadDiabetes de larga evolución (>10 años)	<p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>
Evidenciar daño de órgano diana	≥ a 3 factores de riesgo CV					
<ul style="list-style-type: none">Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiogramaRetinopatía diabética	<ul style="list-style-type: none">Edad (≥ 55 años)HipertensiónTabaquismoDislipidemiaObesidadDiabetes de larga evolución (>10 años)					
Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?						
7.1	<p>En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, sugerimos añadir liraglutida una vez al día por vía subcutánea.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <p>1. La administración de liraglutida debe realizarse de acuerdo con las condiciones de uso establecidas según el dictamen de evaluación de tecnología sanitaria vigente del IETSI.</p> <p>2. La presentación, dosis y esquema de escalamiento de liraglutida debe seguir las especificaciones técnicas y la tolerancia del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none">Presentación: Solución inyectable en lapicero prellenada, 6 mg/mL (0.6 mg/dosis).Inicio: 0.6 mg vía subcutánea (SC) una vez al día durante 1 semana.Escalamiento: Incrementar en 0.6 mg cada ≥1 semana, según tolerancia.Dosis usual de mantenimiento: 1.2 mg SC/día.Dosis máxima: 1.8 mg SC/día. <p>3. Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de la liraglutida mencionados en la Tabla 4.</p>	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional ✓</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>				
Uso de finerenona en personas con DM2 y ERC						

N°	Enunciado	Tipo
8.1	<p>En personas adultas con DM2 y ERC en estadios G3–G4 (TFGe: 25 a 60 mL/min/1.73 m²), con albuminuria persistente (RAC ≥30 mg/g) a pesar de la terapia estándar, sugerimos añadir finerenona*.</p> <p><i>Consideraciones*:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brindar finerenona conforme a las condiciones de uso establecidas en el dictamen de evaluación de tecnologías sanitarias vigente emitido por IETSI. 2. Considerar la siguiente pauta de dosificación: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 10 mg una vez al día. • Mantener 10 mg/día cuando el potasio sérico esté entre >4.8 a 5.5 mmol/L • Considerar aumento a 20 mg/día después de ≥ 4 semanas de tratamiento, solo si: <ul style="list-style-type: none"> ○ El potasio sérico es ≤ 4.8 mmol/L, y ○ La TFGe se mantiene estable. 3. Suspender temporalmente la finerenona si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. 4. Reintroducir cuando el potasio sea < 5.0 mmol/L, reiniciando con 10 mg/día. 5. La decisión de mantener o aumentar la dosis debe basarse en el criterio clínico, priorizando la seguridad (riesgo de hiperkalemia e hipotensión) y el beneficio cardiorrenal esperado. <p><i>Consideración adicional†:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. La terapia estándar incluye el manejo hipoglucemiante, así como al menos 3 meses de tratamiento farmacológico dirigido a reducir la progresión de la ERC, que comprende el uso de IECA o ARA II e iSGLT2, según tolerancia. <p>*Los enunciados fueron establecidos en la Guía de práctica clínica para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica.</p> <p>†Enunciado agregado por el GEG de la presente guía.</p>	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Baja    </p>

BPC: Buenas prácticas clínicas

☆: Recomendaciones trazadoras.

Tabla 1. Características de los fármacos hipoglucemiantes orales de uso inicial en EsSalud: presentaciones, dosis, efectos adversos y consideraciones de uso.

Grupo farmacológico	Fármaco	Presentación (Petitorio EsSalud 2025)	Dosis mínima	Dosis máxima*	Titulación	Efectos adversos	Contraindicaciones	Precauciones
Biguanidas	Metformina clorhidrato	Tableta 500 mg† (liberación inmediata)	500 mg/día	2000 a 2550 mg/día	Probar tolerancia: iniciar con 500 mg una vez al día durante el primer mes. Si se tolera, aumentar a 500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día, luego a 850 mg dos veces al día y finalmente a 850 mg tres veces al día, ajustando según tolerancia y HbA1c.	Efectos gastrointestinales (Náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatulencias, vómitos), déficit de vitamina B12.	TFG <30 ml/min/1.73 m², insuficiencia hepática grave, acidosis metabólica aguda o crónica, hipersensibilidad a la metformina.	TFG 30–60 ml/min/1.73 m², riesgo de acidosis láctica, deshidratación, antecedente de hepatopatía, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o administración intraarterial de contraste yodado. Uso concomitante con insulina o sulfonilureas puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o sulfonilurea.
		Tableta 850 mg (liberación inmediata)						
Sulfonilureas	Glibenclamida‡	Tableta 5 mg (liberación inmediata)	2.5 mg/día	20 mg/día	Iniciar con 2.5 a 5 mg una vez al día, titular en incrementos de no más de 2.5 mg por semana según la respuesta glucémica, pudiendo aumentar hasta tres veces al día según necesidad y control glucémico.	Hipoglucemia, aumento de peso, náuseas, reacciones cutáneas, fotosensibilidad.	Cetoacidosis diabética, insuficiencia hepática grave, TFG <30 ml/min/1.73 m², hipersensibilidad a sulfonilureas, diabetes mellitus tipo 1, • Evitar glibenclamida en adultos mayores.	Personas con riesgo incrementado de hipoglucemia, TFG 30–60 ml/min/1.73 m², enfermedad hepática, periodos de estrés (infecciones, fiebre, trauma, cirugía, etc). • Suspender gliclazida si aparece ictericia colestásica, si se sospecha de perfigoide ampolloso y considerar suspender en contexto perioperatorio.
		Tableta 30 mg (liberación prolongada)						
	Gliclazida	Tableta 60 mg (liberación prolongada)	30 mg/día	120 mg/día	Iniciar con 30 mg una vez al día. Si no se alcanza el control deseado, aumentar a 60 mg una vez al día, según necesidad.	Además, en glibenclamida: Sensación de plenitud gástrica, acidez.		
Tiazolidinedionas	Pioglitazona †	Tableta 15 mg	15 mg/día	45 mg/día	Iniciar con 15 mg una vez al día. Se puede aumentar a 30 mg según respuesta clínica.	Retención de líquidos (edema periférico), edema macular, angioedema, aumento de peso, fracturas óseas, riesgo de insuficiencia cardíaca (monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas). El uso prolongado (más de 12 meses) y/o las dosis acumuladas altas: mayor riesgo de cáncer de vejiga.	Insuficiencia cardíaca (clases III y IV de la NYHA), antecedente de cáncer de vejiga, enfermedad hepática avanzada, hipersensibilidad a la pioglitazona.	Riesgo de edema, insuficiencia cardíaca congestiva clase I o II de la NYHA, antecedentes de fracturas óseas, resultados anormales en las pruebas de función hepática • Uso concomitante con insulina o sulfonilureas, reducir la dosis de insulina en un 10% a 25% o disminuir la dosis de la sulfonilurea. • Todos los pacientes deberían tener evaluada la función hepática antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona.

* La dosis máxima puede variar según tolerancia, función renal, efectos adversos y condiciones del paciente.

† Presentan restricciones de prescripción indicadas en el Petitorio Farmacológico vigente de EsSalud (6). Estas restricciones están sujetas a las actualizaciones periódicas del Petitorio, por lo que su vigencia depende de la versión disponible en cada momento.

‡ Uso no indicado para mayores de 60 años conforme al Petitorio Farmacológico vigente de EsSalud.

Fuente: Adaptado de la Vía de Abordaje HEARTS para Diabetes Mellitus-2 del Ministerio de Salud del Perú (7), American Diabetes Association 2025 (8), Diabetes Canadá 2024 (9), Departamento de Asuntos de los Veteranos (VA) y Departamento de Defensa (DoD) de Estados Unidos (10).

Tabla 2. Niveles de hipoglucemia y factores asociados al mayor riesgo de hipoglucemia.

Nivel de hipoglucemia	Definición
Nivel 1	Glucosa 54-69 mg/dL (3.0-3.9 mmol/L)
Nivel 2	Glucosa <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)
Nivel 3 (hipoglucemia severa)	Evento grave caracterizado por alteración del estado mental y/o físico que requiere asistencia de otra persona, independientemente del nivel de glucosa
Factores asociados al mayor riesgo de hipoglucemia	
Factores principales*	Otros factores
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de hipoglucemia nivel 2 o 3 en los últimos 3-6 meses (al menos un episodio) • Hipoglucemia inadvertida • Tratamiento intensivo con insulina† • Enfermedad renal en estadio terminal • Deterioro cognitivo o demencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples episodios recientes de hipoglucemia nivel 1 • Terapia con insulina basal† • Edad ≥75 años • Sexo femenino • Alta variabilidad glucémica • Polifarmacia • Enfermedad cardiovascular • Enfermedad renal crónica (TFGe <60 mL/min/1,73 m² o albuminuria) • Neuropatía • Retinopatía • Trastorno depresivo mayor • Enfermedad mental grave • Baja alfabetización en salud • Trastorno por consumo de alcohol o sustancias

*Factores que presentan una asociación consistente e independiente con un alto riesgo de hipoglucemia nivel 2 o 3 (hipoglucemia severa).

†Las tasas de hipoglucemia son más altas en personas que reciben tratamiento intensivo con insulina (por ejemplo, múltiples dosis diarias), seguidas de quienes reciben insulina basal y, posteriormente, sulfonilureas.

Definiciones:

- **Persona con alto riesgo de hipoglicemia:** a quienes presentan al menos un factor de riesgo principal o múltiples factores correspondientes a la categoría de otros factores de riesgo, identificados mediante criterio clínico (11).
- **Alta variabilidad glucémica:** se define como fluctuaciones significativas de glucosa en sangre a lo largo del día o entre días (11).
- **Hipoglucemia inadvertida:** se define como episodios de glucosa <70 mg/dl o <3.9 mmol/L detectados mediante medición objetiva en los cuales la persona no percibe síntomas de hipoglucemia (11).

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association 2025 (11)

Tabla 3. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de iSGLT2 en personas con DM2.

Consideraciones de seguridad
Eventos adversos frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> El uso de los iSGLT2 se asocia con un mayor riesgo de infecciones micóticas genitales, por lo que se debe realizar vigilancia clínica activa y educar al paciente sobre los síntomas iniciales y las medidas preventivas. Infecciones urinarias, poliuria/ aumento del volumen urinario, y nasofaringitis son eventos frecuentes generalmente leves y autolimitados.
Eventos adversos graves pero pocos frecuentes: vigilancia estricta
<ul style="list-style-type: none"> Existe un riesgo poco frecuente de cetoacidosis diabética en personas con DM2, que puede presentarse incluso con niveles normales de glucemia (<i>cetoacidosis diabética euglucémica</i>). Ante sospecha clínica, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata y referir a emergencias de un establecimiento de salud de mayor resolución. Tener en cuenta vigilar los factores predisponentes y reconocer los signos tempranos. Se han reportado casos raros de fascitis necrosante del periné (gangrena de Fournier). Ante sospecha, se debe suspender el fármaco e iniciar tratamiento de forma inmediata.
Depleción de volumen e interacción con diuréticos
<ul style="list-style-type: none"> Se debe vigilar la aparición de síntomas de depleción de volumen o hipotensión, especialmente en pacientes con riesgo de hipovolemia. Antes de iniciar un iSGLT2, considerar ajustar la dosis de diuréticos tiazídicos o de asa, ya que los iSGLT2 pueden potenciar su efecto diurético y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión. Reevaluar el estado del volumen después del inicio del tratamiento.
Uso concomitante con insulina y sulfonilureas
<ul style="list-style-type: none"> La insulina y los secretagogos (como las sulfonilureas) pueden producir hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una reducción en la dosis de insulina o del secretagogo al usarlos en combinación con iSGLT2 para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Situación de suspensión temporal del fármaco
<ul style="list-style-type: none"> Suspender temporalmente los iSGLT2 antes de procedimientos quirúrgicos programados (idealmente 3 a 4 días antes), durante enfermedades críticas o en situaciones de ayuno prolongado, para reducir el riesgo de cetoacidosis diabética.
Función renal
<ul style="list-style-type: none"> Tras el inicio del tratamiento con un iSGLT2, puede observarse una disminución reversible de la TFG. En este contexto, debe considerarse continuar el tratamiento, ya que una reducción de hasta un 30 % de la TFGe puede considerarse clínicamente aceptable, de acuerdo con el criterio clínico y la individualización del paciente, salvo que el fármaco no sea tolerado o el paciente inicie terapia de reemplazo renal (diálisis). Una vez instaurado el tratamiento con un iSGLT2, es razonable mantener su uso incluso si la TFGe desciende por debajo de 20 ml/min/1.73 m², siempre que la decisión se base en el criterio clínico y la individualización del paciente, excepto en los casos en que el medicamento no sea bien tolerado o se inicie terapia de reemplazo renal (diálisis).

Fuente: Adaptado de la GPC KDIGO 2022 para el manejo de la diabetes en la ERC (12), así como de las fichas técnicas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para dapagliflozina y empagliflozina (13,14)

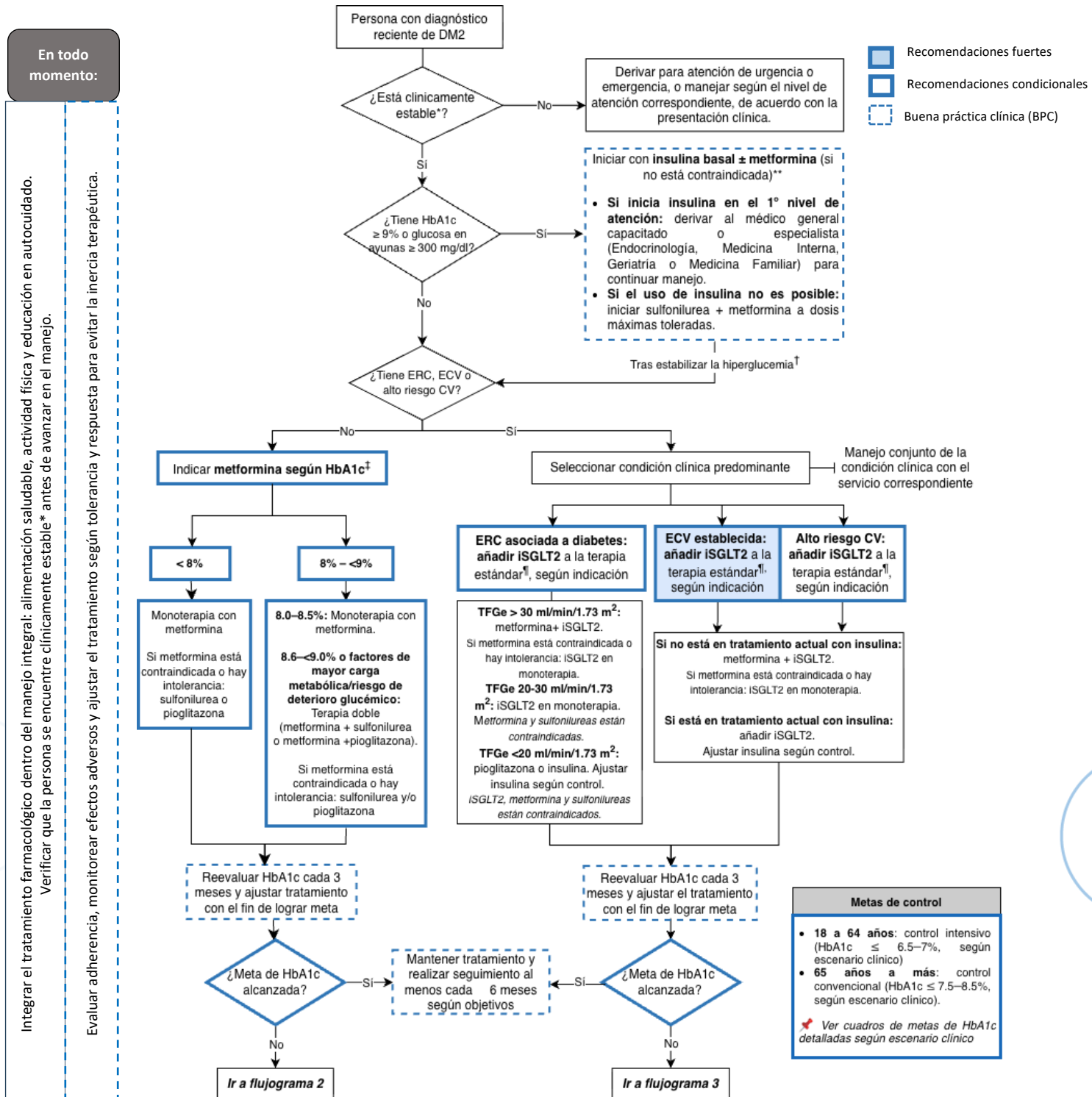
Tabla 4. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de liraglutida en personas con DM2.

Consideraciones de seguridad
Eventos adversos frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia y disminución del apetito son los eventos más frecuentes, suelen ser dosis-dependientes y tienden a disminuir con el tiempo. Cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior (como resfrío común) también pueden presentarse con frecuencia. Hipoglucemia puede ocurrir, especialmente cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas.
Eventos adversos menos frecuentes pero relevantes
<ul style="list-style-type: none"> Se ha descrito aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados, especialmente en el contexto de obesidad. En casos donde este aumento es persistente, el tratamiento suele interrumpirse.
Eventos adversos graves pero pocos frecuentes: vigilancia estricta
<ul style="list-style-type: none"> Se han reportado casos de pancreatitis aguda. Ante dolor abdominal severo persistente, suspender de inmediato y evaluar. Colelitiasis y colecistitis pueden presentarse, especialmente en el contexto de pérdida de peso rápida. Insuficiencia renal aguda puede ocurrir, particularmente en pacientes con vómitos o deshidratación secundaria a eventos gastrointestinales: monitorizar durante inicio y aumento de dosis. Conductas suicidas, en personas tratadas con liraglutida para obesidad. La vigilancia de síntomas psiquiátricos es esencial y el tratamiento debe suspenderse si aparecen pensamientos o conductas suicidas. Evitar su uso en personas con antecedentes de intentos de suicidio o con ideación suicida activa. Pacientes con calcitonina sérica elevada (>50 ng/L) o nódulos tiroideos deben ser evaluados de forma adicional. Liraglutida no se utiliza en presencia de gastroparesia grave, ya que puede exacerbar el retraso del vaciamiento gástrico.
Manejo perioperatorio
Se han reportado casos de aspiración pulmonar en procedimientos con anestesia general a pesar del ayuno preoperatorio. Considerar suspender temporalmente en procedimientos programados según criterio clínico y riesgo del paciente.
Uso concomitante con insulina
Se debe considerar reducir la dosis de insulina que se administra de forma concomitante a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario efectuar autocontroles de glucemia y ajustar las dosis de forma individualizada según los resultados.
Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides. Antecedentes personales o familiares de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). Hipersensibilidad severa a la liraglutida o a cualquiera de los componentes del medicamento, incluyendo anafilaxia y angioedema.
Seguridad del dispositivo (lapicero)
<ul style="list-style-type: none"> El lapicero de liraglutida es para uso individual. No debe compartirse para evitar la transmisión de patógenos.

Fuente: Adaptado de las fichas técnicas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para liraglutida (15,16) y las alertas de seguridad emitidas por agencias regulatorias internacionales como *European Medicines Agency* (EMA) (17,18) y *Food and Drug Administration* (FDA) (19,20).

III. Flujogramas

Flujograma 1. Manejo farmacológico inicial en personas con diagnóstico reciente de DM2



* **Clínicamente estable:** sin descompensación metabólica (hiperglucemia marcada, cetosis, estado hiperosmolar o pérdida de peso relacionada con la hiperglucemia) y/o sin hiperglucemia sintomática grave (poliuria, polidipsia o visión borrosa).

** Seguir las consideraciones para el inicio de **insulina basal habitual NPH**.

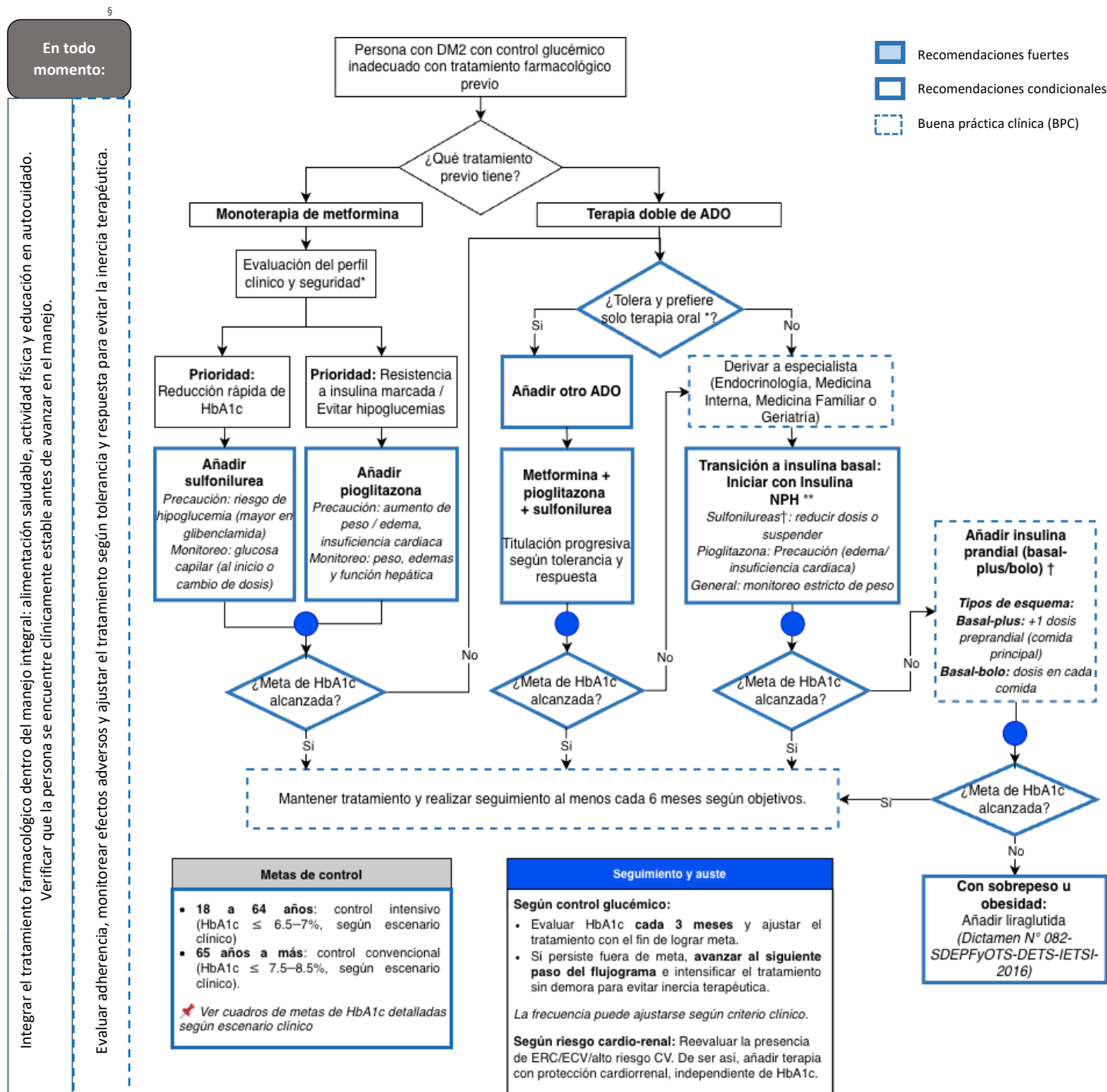
† En casos de hiperglucemia marcada, la insulina basal puede utilizarse de manera temporal. Tras estabilizar la hiperglucemia, reevaluar el esquema (reducirse o suspenderse, siempre bajo criterio clínico) y optimizar el tratamiento según el riesgo cardio-renal y cardiovascular.

‡ Considerar las características de los fármacos disponibles (Tabla 1). El uso de sulfonilureas o pioglitazona depende del petitorio farmacológico vigente.

¶ Tratamiento estándar: conjunto de terapias que la persona ya recibe para el manejo integral de sus condiciones crónicas, e incluye la medicación indicada para DM2, así como los fármacos recomendados para ERC, ECV establecida o alto riesgo CV (por ejemplo, IECA o ARA II, estatinas, antiplaquetarios, y otros según corresponda al perfil clínico).

DM2: diabetes mellitus tipo 2, **HbA1c:** hemoglobina glicosilada, **ERC:** enfermedad renal crónica, **ECV:** enfermedad cardiovascular, **CV:** cardiovascular, **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada

Flujograma 2. Intensificación del tratamiento farmacológico en personas sin ERC/ECV/alto riesgo CV, con terapia previa y que no alcanzan la meta de HbA1c



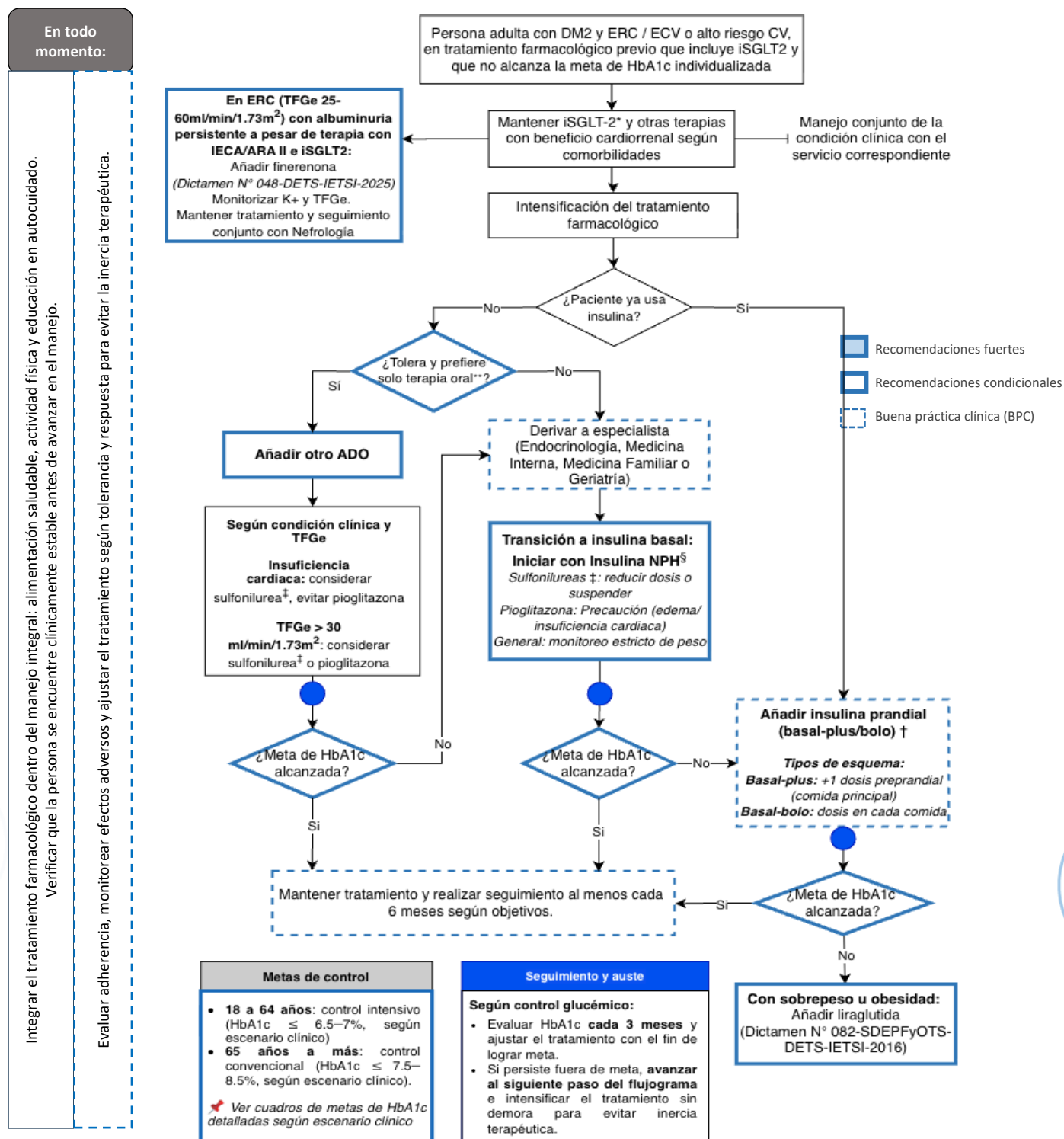
* Considerar las características de los fármacos disponibles (revisar Tabla 1). El uso de sulfonilureas o pioglitazona depende del petitorio farmacológico vigente.

** Seguir las consideraciones para el inicio de la **insulina basal habitual NPH**.

† Si presenta alto riesgo de hipoglucemia severa: Considerar cambio a insulina glargina. **Elección de insulina rápida:** Estándar: Insulina Regular. Considerar insulina Lispro si hipoglucemias postprandiales frecuentes o hiperglucemias persistentes con insulina Regular.

DM2: diabetes mellitus tipo 2, **HbA1c:** hemoglobina glicosilada, **ERC:** enfermedad renal crónica, **ECV:** enfermedad cardiovascular, **CV:** cardiovascular, **ADO:** antidiabético oral, **NPH:** insulina isófana humana

Flujograma 3. Intensificación del tratamiento farmacológico en personas con ERC/ECV/alto riesgo CV, con terapia previa y que no alcanzan la meta de HbA1c



* Si recibe iSGLT-2 y la TFGe desciende por debajo de 20ml/min/1.73 m²: Es posible mantener iSGLT2* si hay tolerancia y según criterio clínico. Suspender de iniciar terapia de reemplazo renal (diálisis).

** Considerar las características de los fármacos disponibles (Tabla 1). Metformina y Sulfonilureas están contraindicadas si TFGe < 30 ml/min/1.73 m²

‡ El uso de sulfonilureas o pioglitazona depende del petitorio farmacológico vigente.

§ Seguir las consideraciones para el inicio de la insulina basal habitual NPH.

† Si presenta alto riesgo de hipoglucemia severa: Considerar cambio a insulina glargina. Elección de insulina rápida: Estándar: Insulina Regular. Considerar insulina Lispro si hipoglucemias postprandiales frecuentes o hiperglucemias persistentes con insulina Regular.

DM2: diabetes mellitus tipo 2, **HbA1c:** hemoglobina glicosilada, **ERC:** enfermedad renal crónica, **ECV:** enfermedad cardiovascular, **CV:** cardiovascular, **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada, **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, **ARA II:** antagonistas de los receptores de angiotensina II, **K⁺:** Potasio.

IV. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una condición metabólica crónica caracterizada por resistencia a la insulina y un déficit progresivo en la función de las células β pancreáticas, que conduce a una hiperglicemia sostenida (21). Es la forma más frecuente de diabetes (21–23) y constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con el estudio Global Burden of Disease (GBD), en 2021 existían cerca de 509 millones de personas viviendo con DM2, lo que representó el 96% de todos los casos de diabetes y más del 95% de la carga de enfermedad y muertes atribuibles a esta condición (23). En América Latina y el Caribe, la prevalencia estandarizada de DM2 ya supera el 11% (23) con una tendencia creciente que anticipa un fuerte impacto en los sistemas de salud de la región y del Perú en particular.

En el Perú, la prevalencia de DM2 en personas adultas ha aumentado en las últimas décadas, pasando de 3% a 17% entre 2005 y 2018 (24). Esta tendencia se vincula estrechamente con el aumento del sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo, condiciones que afectan a más del 60% de la población adulta (24,25). Vivir con DM2 se asocia a una elevada carga de morbilidad y mortalidad por complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) (26,27) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica) (27,28).

El tratamiento farmacológico oportuno y adecuado constituye un pilar fundamental del manejo integral de las personas con DM2, pues permite alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida (8,9,21). Sin embargo, la gran variedad de fármacos disponibles, la necesidad de individualizar las decisiones terapéuticas y las diferencias en el acceso a medicamentos generan una práctica clínica heterogénea.

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) *de novo*, con el fin de proporcionar lineamientos basados en la mejor evidencia científica disponible para estandarizar la atención, optimizar los resultados clínicos y promover un uso racional de los recursos.

La elaboración de esta GPC fue conducida por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Cabe señalar que, dado que la GPC se centra en los fármacos disponibles en el petitorio de EsSalud, no se incluyen opciones que actualmente no estén disponibles en la institución. Esta limitación orienta la implementación práctica de las recomendaciones, aunque otras terapias farmacológicas efectivas pueden existir según la evidencia científica internacional.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el manejo farmacológico de personas adultas con DM2, con el fin de optimizar el control glucémico, reducir la morbilidad y

mortalidad asociada, mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Personas adultas (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de DM2 atendidas en el ámbito ambulatorio de los diferentes niveles de atención de EsSalud.
- **Aspectos excluidos del alcance de esta GPC:**
 - Mujeres con diabetes gestacional.
 - Personas con diabetes secundaria a otras enfermedades o condiciones (por ejemplo, enfermedades endocrinas, uso de fármacos).
 - Personas con complicaciones agudas o crónicas de la DM2 que requieren un manejo específico.
 - Personas hospitalizadas por descompensaciones o complicaciones de la DM2.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida principalmente a médicos generales, médicos de familia, internistas, endocrinólogos, geriatras, cardiólogos, nefrólogos y médicos residentes de especialidades afines, quienes son responsables de la prescripción y ajuste de la terapia farmacológica en personas adultas con DM2 en el ámbito ambulatorio.
 - También podrá servir como referencia para médicos gestores, y, de manera complementaria, para otros profesionales de salud involucrados en la educación del paciente, adherencia al tratamiento, monitoreo de la terapia farmacológica y seguridad del medicamento, tales como enfermería y químicos farmacéuticos, así como para estudiantes de ciencias de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - La presente GPC es aplicable al manejo ambulatorio de la DM2 en consulta externa y en todos los niveles de atención, incluyendo establecimientos de primer nivel (IPRESS), así como unidades especializadas (endocrinología, medicina interna, geriatría, medicina familiar, cardiología, nefrología), en lo que corresponda a cada nivel de atención.

Documentos institucionales complementarios para el manejo integral del paciente con DM2

Los enunciados de esta GPC deben aplicarse de manera articulada con los documentos normativos institucionales vigentes sobre el manejo integral de la diabetes en EsSalud, los cuales abordan temas como las intervenciones no farmacológicas, educación, monitoreo, seguimiento clínico y manejo nutricional, entre otros aspectos.

Entre estos documentos se incluyen, **de manera referencial y no limitativa**, los siguientes:

- Manual para el Cuidado Integral del Paciente con Diabetes Mellitus de EsSalud aprobado con Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N.º 026-GCPS-ESSALUD-2023 (29)

- Incluye diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y monitoreo, prevención de complicaciones, control, referencia y orientaciones para atención presencial o por teleconsulta.
- Guía de atención nutricional en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 aprobada con Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N.º 34-GCPS-ESSALUD-2019 (30)
 - Incluye proceso de atención nutricional, interacción fármaco-nutriente y recomendaciones para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la diabetes.

En caso de actualización o emisión de nuevos documentos normativos institucionales, relacionados con el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, deberá considerarse la versión vigente.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- Nombre y código CIE-10
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente (E11)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones renales (E11.2)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones oftálmicas (E11.3)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones neurológicas (E11.4)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones circulatorias periféricas (E11.5)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con otras complicaciones especificadas (E11.6)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones múltiples (E11.7)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones no especificadas (E11.8)
 - Diabetes mellitus no insulino dependiente sin mención de complicación (E11.9)

V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “inextenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (<https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/>).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos familiares, endocrinólogos, e internistas.

Formulación de preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló preguntas clínicas, cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia

Para cada pregunta PICO, durante febrero a setiembre del 2025, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y Biblioteca Cochrane) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (31,32).

Evaluación del riesgo de sesgo y diferencia mínimamente importante (DMI)

Para cada estudio primario incluido se evaluó el riesgo de sesgo con las herramientas validadas y las condiciones mencionadas en la versión extensa de la guía. Además, para evaluar la relevancia clínica de los efectos observados en cada desenlace, se estimaron las Diferencias Mínimas Importantes (DMI) (33). Las DMI se definieron a partir de la literatura y consenso del GEG; para ello, se asignaron valores de utilidad según el marco GRADE (34) Un efecto se consideró clínicamente importante solo si su efecto absoluto superaba el umbral de DMI establecido en las tablas de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF). Los valores de DMI por desenlace y la fecha de adopción de esta metodología se encuentran en la versión extensa de la guía.

Formulación de las recomendaciones

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (35,36). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3)

Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja).

Selección de recomendaciones y BPC trazadoras

Se valoró cada enunciado (recomendación y buena práctica clínica) de la guía utilizando cuatro criterios: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención, costos de implementación y tipo de enunciado. Los enunciados con mayor puntaje fueron seleccionados como trazadores.

Revisión por expertos externos

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas externos al grupo elaborador y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos clínicos externos para su revisión. Cuando correspondió, el GEG incorporó sus aportes y observaciones en los enunciados formulados.

VI. Recomendaciones

La presente GPC abordó 7 preguntas clínicas, y se formularon 12 recomendaciones (1 fuerte y 11 condicionales), 8 BPC, y 2 flujogramas (**Figuras 1 al 2**).

A. Metas objetivo de control glucémico

Pregunta 1. En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ¿se debería alcanzar como meta objetivo un control glucémico intensivo en comparación con un control glucémico convencional?

Recomendaciones:

1.1. En personas adultas de 18 a 64 años con DM2, sugerimos alcanzar un control glucémico intensivo como meta objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

(Recomendación condicional ✅, certeza baja ⊕⊕○○ de la evidencia)

Consideraciones:

- El control glucémico es una estrategia que implica el uso temprano y ajustado de tratamiento farmacológico intensivo en el marco de un programa integral y multidisciplinario de manejo, que puede incluir combinaciones de antidiabéticos orales (ADOs), inicio precoz de insulina y un mayor número de controles o consultas médicas.
- El control glucémico intensivo debe plantearse como una estrategia individualizada, orientada a alcanzar metas específicas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) según las características clínicas del paciente. Esta decisión debe basarse en una evaluación integral que considere el tiempo desde el diagnóstico de la DM2, la presencia y gravedad de comorbilidades relevantes (enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular establecida, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular), antecedentes de hipoglicemia severa y las opciones de tratamiento disponibles.

En todo momento, se debe priorizar la seguridad (especialmente la prevención de hipoglicemia) y la calidad de vida del paciente. Tener en cuenta los siguientes escenarios orientativos:

Meta de HbA1c	Características del paciente
$\leq 6.5\%$	Duración de la DM2 < 10 años, sin comorbilidades relevantes* y/o sin antecedentes de hipoglicemia severa (episodio que requiera asistencia de otra persona para corregir la hipoglicemia).
$\leq 7\%$	Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglicemia severa.

*Enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (CV).

- Existen situaciones clínicas que pueden alterar la adecuada determinación de la HbA1c, lo que limita su interpretación como indicador del control glucémico. Esto incluye condiciones que modifican la vida media de los glóbulos rojos, tales como anemias hemolíticas, otras anemias graves (por ejemplo: anemia ferropénica severa), variantes de hemoglobina o hemoglobinopatías, ERC en estadio avanzado, transfusiones recientes, pérdidas sanguíneas agudas o el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis. En estos escenarios, la HbA1c puede no reflejar con precisión el nivel real de control glucémico, por lo que se debe considerar la interpretación cuidadosa de los resultados y, cuando sea necesario, utilizar métodos complementarios para evaluar el control glucémico.

1.2. En personas adultas de 65 años o más con DM2, sugerimos mantener un control glucémico convencional con metas individualizadas.

(Recomendación condicional ✅, certeza baja ⊕⊕○○ de la evidencia)

Consideraciones:

- El control glucémico convencional implica metas de HbA1c más flexibles, generalmente superiores a 7%, individualizadas según edad, estado funcional, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia, función cognitiva, autonomía en actividades diarias y esperanza de vida.
- Escenarios clínicos orientativos:

Meta de HbA1c	Características del paciente
≤ 7.5%	Buen estado funcional, sin fragilidad, con pocas comorbilidades coexistentes o comorbilidades clínicamente estables*, función cognitiva conservada, autonomía en actividades diarias y/o esperanza de vida prolongada.
≤ 8%	Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve, presencia de comorbilidades que requieran mayor vigilancia* y/o cierta dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria.
≤ 8.5%	Fragilidad, deterioro cognitivo moderado, comorbilidades graves* y/o dependencia funcional marcada.
Sin meta específica	Enfermedades crónicas en fase terminal*, deterioro cognitivo moderado-severo, esperanza de vida limitada, y/o dependencia en actividades básicas de la vida diaria. En estos casos, priorizar evitar hipoglucemias y síntomas de hiperglucemia.

***Clínicamente estables:** Enfermedades crónicas controladas, con bajo riesgo de complicaciones agudas y poco impacto en la vida diaria.

Requieren mayor vigilancia: Aunque estén controladas, aumentan riesgo si se intensifica el tratamiento.

Graves: Enfermedades crónicas descompensadas, inestables o con alto riesgo de complicaciones agudas.

En fase terminal: Con pronóstico limitado de vida, independientemente del órgano afectado.

- Tener en cuenta las situaciones clínicas mencionadas anteriormente que pueden afectar la interpretación de la HbA1c.

BPC:

- 1.3. Realizar el seguimiento de HbA1c cada 3 meses en personas que aún no alcanzan las metas de control glucémico. En quienes mantienen la meta glucémica y un esquema terapéutico estable, realizar el control al menos cada 6 meses. El clínico puede ajustar la frecuencia según la situación individual del paciente, siempre asegurando reevaluación periódica de la respuesta y ajustes del tratamiento para evitar inercia terapéutica.

Consideración:

- La inercia terapéutica se refiere a la falta de ajuste oportuno del tratamiento cuando no se alcanzan las metas establecidas. En el manejo clínico de la DM2, implica retrasar la adición o modificación del plan terapéutico cuando la HbA1c permanece por encima del objetivo.

Personas adultas de 18 a 64 años con DM2

Se tomaron como referencia las RS de Kunutsor 2024 (37), Sinha 2021 (38), He 2023 (39), Hasan 2016 (40) y Zhang 2015 (41). Se encontró que, en personas adultas de 18 a 64 años con DM2, por cada 100 personas que sigan un control glucémico intensivo en lugar de un control convencional, probablemente se evitarán 2 casos de retinopatía (IC95%: -3 a -1). Podría ser que también se eviten 0.5 amputaciones (IC95%: -0.7 a -0.1), 0.5 infartos de miocardio (IC95%: -0.7 a -0.1) y 2 casos de nefropatía (IC95%: -3 a -1). Es posible que el control intensivo no tenga un efecto importante sobre la mortalidad por todas las causas, y podría no modificar el riesgo de accidente cerebrovascular; asimismo, probablemente no modifique la insuficiencia cardíaca, la neuropatía ni la pérdida severa de visión o ceguera. La evidencia es muy incierta respecto a su efecto en la enfermedad renal en etapa terminal y no se identificó evidencia sobre calidad de vida. Finalmente, podría aumentar en 2 casos la hipoglucemia severa (IC95%: +1 a +5), aunque la evidencia también es muy incierta.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del control glucémico intensivo. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Personas adultas de 65 años o más con DM2

Se tomó como referencia la RS de Crabtree 2022 (42). Se encontró que, en personas adultas de 18 a 64 años con DM2, por cada 100 personas que sigan un control glucémico intensivo en lugar de un control convencional, probablemente no se observará un efecto importante sobre la nefropatía, retinopatía ni la mortalidad por todas las causas. La evidencia sobre complicaciones macrovasculares y caídas es muy incierta, y no se encontró información sobre amputaciones, calidad de vida, insuficiencia cardíaca ni neuropatía. Es posible que el control glucémico intensivo aumente de manera importante 3.9 casos de hipoglucemia severa (IC95%: +2.7 a +5.3), mientras que probablemente no tenga un efecto importante sobre el deterioro cognitivo ni la demencia.

Por ello, en personas adultas de 65 años a más se emitió una recomendación **a favor** del control glucémico convencional. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Justificación de la BPC relevante:

- 1.3 El seguimiento de HbA1c cada 3 meses en personas con DM2 que no alcanzan las metas de control glucémico, y al menos cada 6 meses en quienes mantienen metas con un esquema estable, permite evaluar oportunamente el efecto de cambios terapéuticos y ajustar el tratamiento, evitando la inercia terapéutica. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen diferentes intervalos, esta práctica se respalda en consenso de expertos, guías internacionales (8,43,44) y documentos nacionales de referencia (29). Es una estrategia clara, accionable y eficiente en el uso de recursos, concentrando controles frecuentes en pacientes inestables y reduciendo pruebas innecesarias en pacientes estables, y su implementación es factible en la mayoría de los centros de atención, con flexibilidad según disponibilidad de laboratorio y contexto local. En conjunto, contribuye a la detección temprana de descontrol glucémico y a una gestión efectiva de la terapia en personas con DM2.

B. Inicio de tratamiento con antidiabéticos orales

Pregunta 2. En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), ¿se debería utilizar metformina como tratamiento inicial en comparación con otras alternativas de ADOs?

Recomendaciones:

- 2.1 En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para el inicio de ADOs y presentan HbA1c <8%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina.

(Recomendación condicional ✅, certeza baja ⊕⊕○○ de la evidencia)

Consideraciones:

- El tratamiento farmacológico debe formar parte del manejo integral de la persona con DM2, el cual incorpora estilos de vida y conductas saludables, como alimentación saludable, actividad física y educación en autocuidado, y debe ajustarse según la evolución clínica del paciente.
- Los criterios para el inicio de tratamiento con ADOs incluyen que el paciente se encuentre clínicamente estable, es decir, sin descompensación metabólica (hiperglucemia marcada, cetosis, estado hiperosmolar o pérdida de peso relacionada con la hiperglucemia) y/o sin hiperglucemia sintomática grave (poliuria, polidipsia o visión borrosa).

- Tomar en cuenta las contraindicaciones, precauciones, efectos adversos y demás características del fármaco detalladas en la **Tabla 1**.


2.2 En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de ADOs y HbA1c <8%, pero tienen contraindicación o intolerancia a la metformina, sugerimos iniciar monoterapia con una sulfonilurea o pioglitazona, considerando el perfil clínico y los posibles efectos adversos.

(Recomendación condicional , certeza baja  de la evidencia)

Consideraciones:

- Las características de los fármacos hipoglucemiantes orales de uso inicial disponibles en EsSalud, sus dosis, efectos adversos y consideraciones de uso, se detallan en la **Tabla 1**. En el contexto institucional, el uso de sulfonilureas o pioglitazona dependen de las disposiciones del petitorio farmacológico vigente.
- Antes de iniciar sulfonilureas, tener en cuenta la definición de hipoglucemia y los factores asociados a mayor riesgo, según se presenta en la **Tabla 2**, para orientar la identificación de personas con riesgo elevado.
- Dentro de las sulfonilureas:
 - Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.
 - Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada.

2.3 En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de ADOs y presentan HbA1c entre 8% y <9%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina o terapia doble que incluya metformina, según el criterio clínico, las características individuales del paciente y el contexto de atención.

(Recomendación condicional , certeza muy baja  de la evidencia)

Consideraciones:

- La monoterapia con metformina puede considerarse en personas con HbA1c entre 8.0% y 8.5%, sin síntomas de hiperglucemia y con buen estado funcional.
- La terapia doble (metformina + pioglitazona o metformina + sulfonilurea) puede ser una opción apropiada si la HbA1c se encuentra entre 8.6% y <9.0% o si existen factores que orientan el inicio de tratamiento combinado, al reflejar una mayor carga metabólica y un mayor riesgo de deterioro glucémico, como:
 - Incremento de HbA1c ≥1% en el último año.
 - Glucosa en ayunas persistentemente >200 mg/dl.
 - Marcada resistencia a la insulina (puede identificarse mediante el índice de resistencia a la insulina [HOMA-IR] elevado, hiperinsulinemia u otros marcadores clínicos/metabólicos).
 - Obesidad marcada (IMC ≥35 kg/m²).
 - Diagnóstico de DM2 en edad temprana (<40–45 años).
 - Antecedente familiar de inicio precoz o curso severo de DM2.
 - Presencia de complicaciones tempranas (ejemplo: retinopatía incipiente, microalbuminuria).
- La decisión terapéutica debe individualizarse, integrando factores clínicos (riesgo de hipoglucemia, comorbilidades, fragilidad), contextuales (disponibilidad de medicamentos, acceso a seguimiento) y las preferencias del paciente.
- Antes de iniciar sulfonilureas como parte de terapia doble, tener en cuenta la definición de hipoglucemia y los factores asociados a mayor riesgo, según la **Tabla 2**.
- Dentro de las sulfonilureas:
 - Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.
 - Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada.
- Las dosis iniciales y la titulación progresiva de los fármacos se detallan en la **Tabla 1**.
- Al emplear la terapia combinada, tener en cuenta lo siguiente:

Combinación	Consideraciones
Metformina + sulfonilurea (gliclazida/glibenclamida)	<ul style="list-style-type: none"> • Puede considerarse cuando se busca una reducción relativamente rápida de HbA1c. • Mayor riesgo de hipoglucemia (más con glibenclamida). • Requiere vigilancia frecuente de glucosa capilar, sobre todo al inicio o tras cambios de dosis.
Metformina + pioglitazona	<ul style="list-style-type: none"> • Útil cuando se quiere evitar hipoglucemias o hay resistencia a la insulina marcada. • Riesgo de aumento de peso y edema. • Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de retención de líquidos. • Revisar control periódico de peso, evaluación clínica de edemas y pruebas de función hepática.

Personas adultas con DM2 y HbA1c <8%

Se tomó como referencia las RS de Palmer 2016 (45), Gu 2022 (46), GPC Australia 2023 (47), NICE 2022 (43). Se encontró que, en adultos con DM2 sin tratamiento previo con ADOs y con HbA1c <8%, **metformina** probablemente reduce la hemoglobina glicosilada en el corto y mediano plazo: a los 3 meses en 0.91% (IC 95%: -1.05 a -0.77) y a los 6 meses en 1.04% (IC 95%: -1.18 a -0.89). Podría reducir la hemoglobina glicosilada a los 12 meses en 0.83% (IC 95%: -1.33 a -0.36) y el peso corporal a los 24 meses en 3.76 kg (IC 95%: -5.34 a -2.19). Asimismo, por cada 100 personas tratadas, podría aumentar la tasa de discontinuación por eventos adversos en 1 caso (IC 95%: 0 a +3). No se observaron diferencias sobre el peso a los 12 meses, riesgo de hipoglucemia, eventos adversos serios, mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni nefropatía. No se identificó evidencia sobre hipoglucemia severa, calidad de vida, retinopatía ni neuropatía.

Las **sulfonilureas** probablemente reducen la hemoglobina glicosilada en el corto y largo plazo: a los 3 meses en 1.03% (IC 95%: -1.20 a -0.87), a los 6 meses en 1.12% (IC 95%: -1.29 a -0.96) y a los 24 meses en 0.79% (IC 95%: -1.17 a -0.42). Podrían reducir la hemoglobina glicosilada a los 12 meses en 0.68% (IC 95%: -1.17 a -0.23) y podrían aumentar el peso corporal a los 12 meses en 3.64 kg (IC 95%: +0.32 a +6.55). Asimismo, por cada 100 personas tratadas, las sulfonilureas podrían aumentar la tasa de discontinuación por eventos adversos en 2 casos (IC 95%: +1 a +4), podrían aumentar el riesgo de hipoglucemia en 3 casos (IC 95%: +2 a +5). No se observaron diferencias sobre el peso en 24 meses, hipoglucemia severa, eventos adversos serios, mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio ni accidente cerebrovascular. No se identificó evidencia sobre calidad de vida, insuficiencia cardíaca, retinopatía ni neuropatía.

Pioglitazona también probablemente reduce la hemoglobina glicosilada en el corto y largo plazo: a los 3 meses en 0.76% (IC 95%: -0.94 a -0.59), a los 6 meses en 0.97% (IC 95%: -1.16 a 0.79) y a los 24 meses en 1.08% (IC 95%: -1.51 a -0.66). Podría reducir la hemoglobina glicosilada a los 12 meses en 0.79% (IC 95%: -1.33 a 0.31), sin posiblemente afectar el peso corporal a los 12 y 24 meses. Además, por cada 100 personas tratadas, podría aumentar la tasa de discontinuación por eventos adversos en 2 casos (IC 95%: 0 a +4), pero no se observaron diferencias en el riesgo de hipoglucemia, hipoglucemia severa, eventos adversos serios, mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni nefropatía. No se identificó evidencia sobre calidad de vida, retinopatía ni neuropatía.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la monoterapia con metformina. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

En escenarios donde la metformina está contraindicada o no es tolerada, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la monoterapia con sulfonilureas o pioglitazona. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Personas adultas con DM2 y HbA1c entre 8% y <9%

Se tomaron como referencia las RS de la GPC Australia 2023 (47), Palmer 2016 (45), Cai 2018 (48) y Hung 2022 (49). Se encontró que, en adultos con DM2 sin tratamiento previo con ADOs y con HbA1c $\geq 8\%$, **la combinación de metformina con sulfonilureas**, en comparación con monoterapia de metformina, probablemente produce una reducción importante de HbA1c en -0.8% (IC 95%: -0.3 a -0.77) a las 24 semanas, y podría hacerlo desde las 12 semanas en -0.68 (IC 95%: -0.86 a -0.50). Esta combinación, en 100 personas tratadas, probablemente aumenta los casos de hipoglucemia severa a los 9.6 meses en 8.4 casos y podría incrementar el riesgo de hipoglucemia en general desde las 12 semanas en 100 casos (IC 95%: $+17$ a $+100$), aunque la evidencia es más incierta. Probablemente no tiene un efecto importante sobre eventos adversos severos ni sobre el peso después de 12 semanas, y no se observaron diferencias en mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio ni accidente cerebrovascular. No se encontró evidencia sobre insuficiencia cardíaca, calidad de vida, discontinuación por eventos adversos ni complicaciones microvasculares.

La combinación de metformina con pioglitazona, frente a monoterapia de metformina, probablemente reduce de manera importante la HbA1c a las 24 semanas en 0.84% (IC 95%: -1.02 a -0.66), aunque la evidencia es muy incierta para ≥ 12 semanas. En 100 personas tratadas, podría aumentar los casos de hospitalización por insuficiencia cardíaca según riesgo cardiovascular (muy bajo: $+0.3$, bajo: $+1.5$, moderado: $+4.7$, alto: $+6.0$, muy alto: $+14$) e hipoglucemia en 3 casos (IC 95%: 0 a $+7$), pero la evidencia es muy incierta. La información disponible sobre eventos adversos severos, discontinuación por eventos adversos, hipoglucemia y cambios en el peso corporal es muy incierta, y no se encontró evidencia sobre hipoglucemia severa, calidad de vida, insuficiencia cardíaca ni complicaciones microvasculares.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención o el comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

C. Inicio de tratamiento con insulina

Pregunta 3. En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, ¿se debería iniciar tratamiento con insulina basal en comparación con un antidiabético oral?

BPC:

3.1 En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, iniciar insulina basal.

Consideraciones:

- Es importante tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia descrito en la **Tabla 2**, con el fin de orientar la identificación de personas con riesgo elevado y ajustar la titulación de forma segura.
- La insulina basal de uso habitual en el contexto nacional es la insulina Isófana Humana (NPH) administrada por vía subcutánea. A continuación, se presenta el esquema sugerido de inicio y titulación:

Aspecto	Esquema
---------	---------

Dosis inicial	Dosis fija de 10 UI/día, o en dosis basada en peso de 0.1–0.2 UI/kg/día, según el contexto clínico y considerando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
Horario de administración	Puede utilizarse una dosis nocturna (“bedtime”) de insulina NPH como esquema de inicio, ajustando el horario de administración según glucemia, riesgo de hipoglucemia y tolerancia, y considerando las condiciones de vida de la persona.
Titulación	Ajustar la titulación cada 3–7 días, basándose en el promedio de ≥ 3 mediciones consecutivas de glucemia capilar en ayunas y según criterio clínico, hasta lograr un esquema estable: <ul style="list-style-type: none"> ○ >180 mg/dl: considerar un incremento de la dosis de hasta 4 UI. ○ >130–180 mg/dl (y ningún valor <90 mg/dl): aumentar la dosis en 2 UI. ○ 90–130 mg/dl: mantener la dosis actual (control en rango objetivo). ○ <90 mg/dl o hipoglucemia: reducir la dosis en 4 UI.
Dosis máxima habitual	0.5 UI/kg/día. Si se requiere más sin alcanzar metas, considerar esquema intensificado.
Precauciones y consideraciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vigilar glucosa nocturna, postprandial y episodios de hipoglucemia. ○ Monitorizar glucosa capilar en ayunas y HbA1c como parte del seguimiento continuo durante el tratamiento con insulina. La frecuencia del monitoreo debe individualizarse según la situación clínica, riesgo de hipoglucemia, respuesta al tratamiento y comorbilidades. En personas con ERC, este monitoreo debe ser más estrecho debido a la variabilidad en la farmacocinética de la insulina. ○ Evitar incrementos excesivos de insulina basal. ○ Ajustar la dosis total diaria según la TFGe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >60 mL/min/1.73 m²: no es necesario reducir la dosis. ▪ 15–60 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis en un 25%. ▪ <15 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis en un 50%.
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hipersensibilidad a la insulina NPH o a cualquiera de sus componentes. ○ Durante episodios de hipoglucemia.
Efectos adversos más frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoglucemia. ○ Aumento de peso. ○ Reacciones en el sitio de inyección (eritema, edema local, lipodistrofia si no se rota correctamente el sitio).

- Antes de iniciar con insulina, resulta relevante considerar una evaluación clínica integral:
 - En personas con hiperglucemia marcada (HbA1c $\geq 9\%$ o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl) o con síntomas catabólicos (pérdida de peso, poliuria, polifagia, polidipsia o fatiga), la verificación de cetonuria forma parte de la valoración inicial.

- La presencia de cetonuria positiva implica la necesidad de derivación inmediata a un establecimiento de mayor complejidad para descartar cetoacidosis diabética e iniciar el manejo especializado correspondiente.
 - Cuando la hiperglucemia marcada se acompaña de deshidratación, alteración del sensorio o compromiso hemodinámico, estas manifestaciones corresponden a un cuadro compatible con estado hiperosmolar hiperglucémico, situación que requiere derivación urgente para atención especializada.
 - La evaluación clínica integral incluye la anamnesis completa, el examen físico, la revisión de antecedentes, la valoración de la función renal y hepática y la identificación de tratamientos concomitantes que puedan modificar la acción o el metabolismo de la insulina.
 - Educación y seguridad:
 - La elección del momento de administración de la insulina se determina de manera individualizada, considerando las condiciones de vida de la persona, el esquema terapéutico y el patrón glucémico.
 - Educar a la persona sobre la verificación de la insulina correcta, el uso exclusivo de jeringas, la técnica correcta de inyección, la rotación de sitios de aplicación, el almacenamiento adecuado de la insulina y tiempo de duración del producto una vez abierto.
 - Educar al paciente y familiares sobre la detección temprana de hipoglucemia. Así como, evaluar y corregir causas modificables de hipoglucemia: ingesta de carbohidratos, horarios de comidas, actividad física, sitios de inyección e interacciones farmacológicas.
 - En pacientes que alcanzan estabilidad clínica y glucémica, la dosis de insulina puede reducirse progresivamente o suspenderse, siempre bajo criterio clínico.
 - Si no existen contraindicaciones, puede mantenerse o iniciarse metformina como coadyuvante, incluso al iniciar insulina basal.
- 3.2 Cuando la administración de insulina no sea posible (por falta de disponibilidad, limitaciones del paciente o rechazo a su uso), iniciar el tratamiento con una sulfonilurea en combinación con metformina a dosis máximas toleradas.
- Consideraciones:**
- Antes de iniciar la combinación de sulfonilurea con metformina, tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia según se detalla en la **Tabla 2**, con el fin de orientar la identificación de personas con riesgo elevado.
 - Dentro de las sulfonilureas:
 - Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.
 - Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada.
 - Las dosis iniciales y la titulación progresiva de ambos fármacos se detallan en la **Tabla 1**.
 - La evaluación temprana de la glucemia capilar en ayunas a los 3–5 días del inicio del tratamiento con sulfonilurea y metformina forma parte del seguimiento inicial para valorar la respuesta y la seguridad del esquema.
 - Esta combinación constituye una alternativa de uso temporal cuando no es posible iniciar insulina, reconociendo que la insulina sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con hiperglucemia marcada.
- 3.3 En personas adultas con DM2 que inician insulina basal en el primer nivel de atención, derivar al médico con competencias en insulino terapia, ya sea médico general capacitado o especialista (Endocrinología, Medicina Interna, Geriátrica o Medicina Familiar) para su evaluación.

Justificación de las BPC relevantes:

3.1 Se tomó como referencia el ECA de Nathan 1988 (50). Se encontró que en personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo, la evidencia sobre el uso de insulina frente a ADOs es muy incierta respecto a su efecto sobre peso, hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. No se encontró información disponible sobre mortalidad, calidad de vida, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni complicaciones microvasculares, ni sobre hipoglucemia severa, eventos adversos graves o discontinuación por eventos adversos. Es por ello que no se consideró viable emitir una recomendación, pero relevante emitir la siguiente BPC.

La BPC se basa en el consenso clínico y la práctica consolidada, reflejada en diversas guías internacionales (8,43,44) que recomiendan considerar el inicio de insulina basal en personas con hiperglucemia marcada o síntomas catabólicos al diagnóstico. La acción es clara y específica, dirigida a adultos recién diagnosticados, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento previo, permitiendo estabilizar la glucemia y reducir el riesgo de complicaciones agudas como cetoacidosis o síndrome hiperosmolar hiperglucémico. Aunque los costos y la disponibilidad de insumos pueden variar según el contexto, la intervención es factible en la mayoría de los establecimientos con capacitación del personal y acceso a material de autocontrol. En conjunto, la BPC representa una práctica clínica relevante para mejorar la seguridad y eficacia del manejo inicial en pacientes con DM2 e hiperglucemia marcada.

3.2 Esta estrategia está respaldada por protocolos como HEARTS-D (51) y refleja consenso sobre la práctica segura y efectiva en adultos recién diagnosticados con DM2, clínicamente estables y con hiperglucemia marcada. La intervención es clara y accionable, con beneficios que superan los daños: permite el control glucémico sin requerir condiciones logísticas complejas ni infraestructura especializada, y los riesgos de hipoglucemia son comparables a los de insulina, aunque con alta imprecisión (50,52). Además, los medicamentos involucrados son de bajo costo y la implementación es factible en distintos niveles de atención. En conjunto, esta opción asegura un manejo oportuno y seguro cuando la insulina no está disponible o no puede administrarse.



3.3 Es una práctica estándar respaldada por guías internacionales (8,43) y protocolos como HEARTS-D (51). Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la derivación con el manejo exclusivo en atención primaria, se indica que esta medida garantiza un inicio seguro de la insulina, permite una titulación adecuada, mejora la educación del paciente y reduce el riesgo de hipoglucemia y errores de administración. La intervención es clara, accionable y factible en el contexto peruano, requiere un uso moderado de recursos y se alinea con los modelos de atención escalonada existentes.

D. Intensificación del tratamiento farmacológico

Pregunta 4. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, ¿se debería añadir sulfonilurea o pioglitazona en lugar de mantener monoterapia?

Recomendaciones:

4.1 En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, sugerimos añadir sulfonilurea o pioglitazona, seleccionando el agente según el perfil clínico y de seguridad.

(Recomendación condicional , certeza muy baja  de la evidencia)

Consideraciones:

- El control inadecuado es cuando, a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida, no se alcanzan los objetivos glucémicos individualizados tras 3 a 6 meses de iniciado el esquema terapéutico, o cuando se pierde el control posteriormente.
- Las dosis iniciales y el ajuste progresivo se detallan en la **Tabla 1**.
- Antes de añadir sulfonilurea, tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia que se detalla en la **Tabla 2**, con el fin de identificar personas con riesgo elevado.
- Tener en cuenta las consideraciones ya descritas para la terapia combinada con metformina.
- Dentro de las sulfonilureas:
 - Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.
 - Glibenclamida puede considerarse en personas de ≤ 60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada.

Se tomaron como referencia la RS Zheng 2022 (53), Madsen 2019 (54), Mearns 2015 (55) y Qian 2018 (56). En adultos con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, la **combinación de metformina con sulfonilureas** podría reducir de manera importante la hemoglobina glicosilada en los primeros 6 meses en 0.68% (IC 95%: -0.78 a -0.57), sin afectar de manera importante el peso corporal, los eventos adversos serios ni la discontinuación por efectos adversos. En 100 personas tratadas, podría aumentar la incidencia de hipoglucemia severa en 4.9 casos (IC 95%: +1.8 a +10.3), aunque la evidencia es incierta, y su efecto sobre insuficiencia cardíaca es también incierto.

Por su parte, la **combinación de metformina con pioglitazona** podría reducir la hemoglobina glicosilada en ≤ 6 meses en 0.69% (IC 95%: -0.83 a -0.55), probablemente sin efecto importante en el peso corporal ni en la discontinuación por eventos adversos. En 100 personas tratadas, podría no afectar la mortalidad por todas las causas, pero podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca en 1.7 casos (IC 95%: +0.3 a +5.8), con evidencia incierta sobre este desenlace y sobre la hipoglucemia severa.


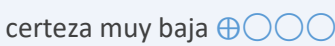
La evidencia disponible es muy incierta respecto a accidente cerebrovascular fatal, infarto de miocardio, complicaciones microvasculares y calidad de vida para ambas combinaciones.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de las terapias combinadas con metformina. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 5. En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble con ADOs, ¿se debería añadir un tercer antidiabético oral en lugar de iniciar insulina basal?

Recomendaciones:

5.1 En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble, sugerimos añadir un tercer antidiabético oral o insulina basal, mediante una decisión individualizada.

(Recomendación condicional , certeza muy baja  de la evidencia)

Consideraciones:

- La decisión debe individualizarse considerando las características clínicas, el objetivo glucémico, el riesgo de hipoglucemia (**Tabla 2**), las comorbilidades, el impacto en el peso, el perfil de seguridad, la disponibilidad y las preferencias de la persona.
- Si se opta por terapia triple oral o por utilizar estos fármacos en combinación con insulina, tener en cuenta las consideraciones para su uso en la **Tabla 1**.
- Si se opta por añadir insulina basal, la de uso habitual en el contexto nacional es la insulina NPH. En este escenario, es útil considerar:

- La posibilidad de reducir o suspender la sulfonilurea, según el contexto clínico, para disminuir el riesgo de hipoglucemia (**Tabla 2**).
- La necesidad de usar con precaución la pioglitazona debido al riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.
- El monitoreo del peso corporal durante el tratamiento.
- Las consideraciones detalladas para el inicio y la titulación de insulina basal descritas en la sección correspondiente.

BPC:

5.2 En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado, que reciben terapia dual con sulfonilurea y pioglitazona y además no se les puede añadir metformina (por contraindicación o intolerancia), iniciar tratamiento con insulina basal.

Consideraciones:

- La reducción o suspensión de la sulfonilurea al iniciar insulina suele evaluarse en función del contexto clínico y del esquema de titulación definido por el médico, dado que esta medida contribuye a disminuir el riesgo de hipoglucemia (**Tabla 2**).
- Si se mantiene pioglitazona tras iniciar insulina basal, usarla con precaución debido al riesgo de retención de líquidos, posible edema periférico o descompensación cardíaca.

5.3 En personas adultas con DM2 con terapia triple oral que persisten con control glucémico inadecuado, derivar al especialista para realizar la transición a insulina basal (Endocrinología, Medicina Interna, Medicina Familiar o Geriátrica).

5.4 En personas con alto riesgo de hipoglucemia severa, puede considerarse insulina glargina como alternativa a NPH.

Consideraciones:

- La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente.
- Considerar los factores de alto riesgo de hipoglucemia severa, según criterio clínico, detallados en la **Tabla 2**.

5.5 Si no se alcanza el control glucémico con insulina basal titulada, intensificar a un esquema que combine insulina basal con insulina preprandial (basal-plus o basal-bolo).

Consideraciones:

- Antes de intensificar el esquema con insulina preprandial (basal-plus o basal-bolo), tener en cuenta los factores asociados a alto riesgo de hipoglucemia, según criterio clínico, que se detallan en la **Tabla 2**. Esto permitirá ajustar la titulación de manera segura.
- La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente.
- El esquema basal-plus consiste en añadir una dosis de insulina preprandial antes de una de las comidas principales, manteniendo la insulina basal, mientras que el esquema basal-bolo implica administrar insulina preprandial antes de cada comida principal, junto con la insulina basal para cubrir los requerimientos entre comidas y durante la noche. La elección entre ambos dependerá del grado de descontrol glucémico, la capacidad de autocuidado del paciente y la disponibilidad de recursos.
- La insulina Lispro puede emplearse en pacientes que, a pesar del uso de insulina regular, presenten hipoglucemias postprandiales frecuentes (≥ 2 episodios por semana) o hiperglicemias postprandiales persistentes (en $\geq 50\%$ de las comidas durante 1 a 2 semanas consecutivas).
- Tener en cuenta lo siguiente, según criterio clínico:

Combinación	Esquema/titulación propuesta
NPH + Regular	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna). ○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es).

	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial, definida como la medición realizada 2 horas después de iniciar la ingesta de la comida. • Pueden mezclarse en la misma jeringa.
NPH + Lispro*	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como NPH: 1–2 dosis (nocturna o matutina+nocturna). ○ 50% como Lispro: dividido en 2–3 dosis inmediatamente antes de comida(s) principal(es). • Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial.
Glargina* + Regular	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como Glargina: 1 dosis diaria (misma hora, preferible nocturna). ○ 50% como Regular: dividido en 2–3 dosis, administradas 30 min antes de la(s) comida(s) principal(es). • Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial.
Glargina* + Lispro*	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis total inicial: 0.3–0.5 UI/kg/día. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% como Glargina: 1 dosis diaria (misma hora) ○ 50% como Lispro: dividido en 2–3 dosis inmediatamente antes de comida(s) principal(es) • Ajuste de dosis: en pasos de 2–4 UI según glucemias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina basal: ajustar según glucosa en ayunas. ○ Insulina posprandial: ajustar según glucosa posprandial.

*Insulina Glargina e Insulina Lispro según uso autorizado en petitorio farmacológico institucional vigente.

Se tomó como referencia la RS de **GPC NICE 2022 (43)**. Se encontró que, en personas adultas de 18 años o más con DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO, por cada 100 personas a las que se añade un tercer ADO en lugar de iniciar insulina NPH, probablemente no se produce un efecto importante sobre hipoglucemia ni cambio de peso corporal, mientras que la evidencia es muy incierta respecto a hemoglobina glicosilada y discontinuación por eventos adversos. No se encontró evidencia sobre hipoglucemia severa,

mortalidad por todas las causas, calidad de vida, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía).

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención o el comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

Justificación de las BPC relevantes:

5.2 Se fundamenta en la guía NICE 2022 (43), que indica que en adultos con DM2, cuando la metformina está contraindicada o no se tolera y la terapia dual con fármacos orales no logra mantener la HbA1c por debajo del objetivo individualizado, se debe considerar el inicio de insulina basal. Esta intervención permite alcanzar un control glucémico individualizado y disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, mientras que los posibles efectos adversos, como hipoglucemia o aumento de peso, pueden ser manejados mediante seguimiento y titulación adecuados. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen específicamente esta secuencia terapéutica, la recomendación es clara, accionable y factible de implementar.

5.3 Se basa en guías internacionales (8,43) donde se indica iniciar insulina basal cuando la combinación de tres antidiabéticos orales no logra un control glucémico adecuado, asegurando la individualización del tratamiento según riesgos y comorbilidades. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen directamente esta transición, la BPC es clara, accionable y factible de implementar, considerando la disponibilidad de insulina basal y personal capacitado.

5.4 Se basa en guías internacionales como la Argentina 2019 (44), que muestran que la glargina tiene eficacia similar a la NPH en control glucémico, pero probablemente reduce la hipoglucemia sintomática y nocturna (57,58), aunque no hay evidencia clara de reducción de hipoglucemia severa. La intervención es clara y accionable, dirigida a pacientes seleccionados bajo prescripción especializada según el petitorio institucional (6), y su implementación es factible dentro del contexto institucional. Aunque implica un mayor costo, su uso está justificado por la reducción de eventos adversos serios y su aplicación está alineada con la práctica clínica.

5.5 Se basa en estándares internacionales (8,9,43), que muestran que los esquemas intensificados permiten mejorar el control glucémico y reducir HbA1c, mientras que los riesgos de hipoglucemia son manejables mediante titulación individualizada y seguimiento adecuado (59,60). La intervención es clara, accionable y factible, requiere recursos adicionales y capacitación del personal, pero su implementación está respaldada por la práctica clínica y evidencia indirecta.

E. Adición de otros fármacos en escenarios específicos

Pregunta 6. En personas adultas con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC) asociada a diabetes, enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o alto riesgo cardiovascular (CV), ¿se debería añadir un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) al tratamiento farmacológico?

Recomendaciones:

6.1 En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar*.

(Recomendación condicional 🟢, certeza baja ⊕⊕○○ de la evidencia)

*Corresponde al esquema terapéutico recibido por el paciente, que puede incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), así como hipoglucemiantes para el manejo de la DM2.

Consideraciones:

- La indicación de un iSGLT2 se basa en su perfil cardiorrenal y cardiovascular y no depende de la HbA1c. Cada condición clínica relevante (ERC, ECV establecida o alto riesgo CV) constituye una indicación independiente para su uso y puede presentarse en cualquier momento a lo largo de la evolución de la DM2, por lo que el médico debe identificarla oportunamente.
- Criterios para iniciar iSGLT2:
 - Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 20 mL/min/1.73 m² y relación albúmina creatinina (RAC) ≥ 200 mg/g, o
 - TFGe 20 a < 45 mL/min/1.73 m², independientemente de la albuminuria.

Para el cálculo de la TFGe, considerar utilizar la fórmula de CKD-EPI 2021 (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*):

$$TFGe \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 142 \times \min(Crs/K, 1)^\alpha \times \max(Crs/K, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{edad} \times (1.012 \text{ si es mujer})$$

Donde:

- Crs: creatinina sérica (mg/dL)
- K: 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres
- α : -0.241 para mujeres y -0.302 para hombres
- min y max: indican el valor mínimo y máximo entre el cociente y 1

Para el cálculo de RAC, emplear la fórmula estandarizada:

- **RAC (mg/g)** = [Albuminuria (mg/L) / Creatinina (g/L)], o
- **RAC (mg/g)** = [Albuminuria (mg/dL) / Creatinina (g/dL)] x 1000.

- Las pautas de dosificación empleadas para los iSGLT2 son:
 - Dapaglifozina 10 mg/día, administrado por vía oral.
 - Empaglifozina 10 mg/día (dosis mínima), 25 mg/día (dosis máxima), administrado por vía oral.
- Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de los iSGLT2 mencionados en la **Tabla 3**.

6.2 En personas adultas con DM2 y ECV establecida, recomendamos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.

(Recomendación fuerte 🟢, certeza moderada ⊕⊕⊕○ de la evidencia)

Consideraciones:

- Se considera que un adulto con DM2 presenta ECV establecida (\approx ASCVD: *atherosclerotic cardiovascular disease*) cuando presenta diagnóstico previo documentado de alguna de las siguientes condiciones:

Condiciones
Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, <i>stent</i> o <i>bypass</i>), evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en angiografía o imagen.
Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico previo, ataque isquémico transitorio con evidencia de aterosclerosis.
Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, revascularización periférica, amputación de origen vascular, aneurisma de aorta.
Insuficiencia cardíaca: con fracción de eyección reducida, levemente reducida o preservada, atribuida a enfermedad cardiovascular.
Arritmias mayores de origen cardiovascular: fibrilación auricular atribuida a cardiopatía estructural o aterosclerosis.

- En personas con DM2 y ECV establecida, se verifica que el tratamiento recibido sea adecuado con la condición cardiovascular diagnosticada. Cuando se identifican elementos que requieren evaluación adicional, se deriva para evaluación especializada complementaria, de acuerdo con las guías de práctica clínica disponibles en la institución.

- En pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca crónica (ICC), considerar el manejo en conjunto con Cardiología, y tener en cuenta las recomendaciones emitidas en la *“Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica”* que aborda el uso de los iSGLT2 para esta condición.
- La administración de iSGLT2 se realiza conforme a la pauta de dosificación descrita previamente, tomando en cuenta los criterios de seguridad incluidos en la **Tabla 3**.

6.3 En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.

(Recomendación condicional , certeza baja  de la evidencia)

Consideraciones:

- Para la indicación de iSGLT2, se considera alto riesgo cardiovascular en todo adulto con DM2 sin diagnóstico previo de ECV establecida o ICC, que presenten las siguientes características: evidenciar daño de órgano diana o \geq a 3 factores de riesgo CV, los cuales se describen en la siguiente tabla:

Evidenciar daño de órgano diana	\geq a 3 factores de riesgo CV
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiograma • Retinopatía diabética 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (\geq 55 años) • Hipertensión • Tabaquismo • Dislipidemia • Obesidad • Diabetes de larga evolución (>10 años)

Hipertensión: se define como presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg, en al menos dos mediciones en diferentes días (1).

Tabaquismo: se define como el consumo actual de cualquier producto de tabaco en cualquiera de sus formas, ya sea de manera diaria u ocasional, que expone a la persona a la nicotina y otras sustancias nocivas (2,3).

Dislipidemias: se define como la presencia de una o más alteraciones en el perfil lipídico, ya sea en ayunas o no, según los siguientes puntos de corte: colesterol LDL ≥ 190 mg/dL, o LDL ≥ 70 mg/dL en personas con alto riesgo cardiovascular (incluida diabetes); colesterol HDL: <40 mg/dL (hombres) y <50 mg/dL (mujeres); triglicéridos: ≥ 150 mg/dL. También se considera dislipidemias si el paciente recibe estatinas y otros fármacos para reducir lípidos, independientemente de los valores actuales (4).

Obesidad: se define como IMC ≥ 30 kg/m² o, alternativamente, una circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres latinoamericanos (5)

- Se verifica que el paciente con alto riesgo CV cuente con un plan de manejo adecuado. En caso no esté recibiendo, se deriva a los especialistas correspondientes para su evaluación y tratamiento, conforme a los documentos normativos y guías de práctica clínica disponibles en la institución.
- La administración de iSGLT2 se realiza conforme a la pauta de dosificación descrita previamente, tomando en cuenta los criterios de seguridad incluidos en la **Tabla 3**.

Personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes

Se tomaron como referencia las RS de Natale 2024 (61) y GPC NICE 2022 (43). En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar de 100 personas en lugar de no añadirlo, podría causar una disminución importante de 1 caso (IC 95%: -1.5 a -0.4) en la mortalidad por todas las causas y de 2.3 casos (IC 95%: -1.4 a -3.1) en la progresión a enfermedad renal en etapa terminal, mientras que probablemente no genera un efecto importante en la hipoglucemia severa, amputación, discontinuación por eventos adversos, insuficiencia renal aguda, fracturas ni infecciones genitales. Podría no causar un efecto importante en cetoadicidosis diabética ni en accidente cerebrovascular fatal o no fatal, y probablemente no tiene un efecto importante en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La evidencia es muy incierta respecto a

cambios en hemoglobina glicosilada y al infarto de miocardio fatal o no fatal, y no se encontró información sobre calidad de vida.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Personas adultas con DM2 y ECV establecida

Se tomaron como referencia las RS de la GPC BMJ 2025 (62) y Nong 2025 (53). En personas adultas con DM2 y ECV establecida, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar de 100 personas en lugar de no añadirlo, probablemente cause una disminución importante de 2.3 casos (IC 95%: -3.2 a -1.1) en la mortalidad por todas las causas, de 8 casos (IC 95%: -9.5 a -6) en la hospitalización por insuficiencia cardíaca y de 3 casos (IC 95%: -4 a -1.6) en la insuficiencia renal, mientras que probablemente no genera un efecto importante en la calidad de vida, hipoglucemia severa, fracturas osteoporóticas ni infecciones del tracto urinario. Podría no causar un efecto importante en infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, cetoacidosis diabética, amputación, caídas o demencia, aunque la evidencia es muy incierta respecto a estos desenlaces. Probablemente cause un aumento importante de 12.8 casos (IC 95%: +10.8 a +15) en infecciones genitales, y la evidencia es muy incierta sobre efectos en retinopatía y neuropatía.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención. Debido a que la certeza general de la evidencia fue moderada, esta recomendación fue **fuerte**.

Personas adultas con DM2 y alto riesgo CV

Se tomaron como referencia las RS de la GPC BMJ 2025 (62) y Nong 2025 (53). En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar de 100 personas en lugar de no añadirlo, podría causar una disminución importante de 0.7 casos (IC 95%: -1 a -0.3) en la mortalidad por todas las causas, mientras que probablemente no genera un efecto importante en la calidad de vida, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular no fatal, hipoglucemia severa, fracturas osteoporóticas ni infecciones del tracto urinario. Podría no causar un efecto importante en infarto de miocardio no fatal, cetoacidosis diabética, amputación, caídas o demencia, aunque la evidencia es muy incierta respecto a estos desenlaces. Probablemente cause un aumento importante de 12.8 casos (IC 95%: +10.8 a +15) en infecciones genitales, y la evidencia es muy incierta sobre efectos en retinopatía y neuropatía.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?

Recomendaciones:

7.1. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, sugerimos añadir liraglutida una vez al día por vía subcutánea. (Recomendación condicional ✓, certeza muy baja ⊕○○○ de la evidencia)

Consideraciones:

- La administración de liraglutida debe realizarse de acuerdo con las condiciones de uso establecidas según el dictamen de evaluación de tecnología sanitaria vigente del IETSI.

- La presentación, dosis y esquema de escalamiento de liraglutida debe seguir las especificaciones técnicas y la tolerancia del paciente:
 - **Presentación:** Solución inyectable en lapicero prellenada, 6 mg/mL (0.6 mg/dosis).
 - **Inicio:** 0.6 mg vía subcutánea (SC) una vez al día durante 1 semana.
 - **Escalamiento:** Incrementar en 0.6 mg cada ≥ 1 semana, según tolerancia.
 - **Dosis usual de mantenimiento:** 1.2 mg SC/día.
 - **Dosis máxima:** 1.8 mg SC/día.
- Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de la liraglutida mencionados en la **Tabla 4**.

Se tomaron como referencia las RS Nong 2025 (53), Huthmacher 2020 (63) y Shibuki 2022 (64). Se encontró que, si añadimos liraglutida en lugar de no añadirla, podría disminuir la mortalidad por todas las causas, con 2.4 muertes menos por cada 100 personas tratadas (IC 95%: -3.4 a -1.5), mientras que probablemente no genera un efecto importante en la calidad de vida, infarto de miocardio no fatal, hipoglucemia severa, cetoacidosis diabética, neuropatía, discontinuación por eventos adversos ni en el peso corporal. Podría causar una disminución importante de la hemoglobina glicosilada, con 1% menos (IC 95%: -1.21 a -0.78). La evidencia es muy incierta respecto a accidente cerebrovascular no fatal, insuficiencia renal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, amputación, pérdida visual severa, hipoglucemia total y eventos gastrointestinales graves, aunque en este último podría aumentar con 4 casos más por cada 100 personas tratadas (IC 95%: +1.9 a +6.7).

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la liraglutida según las condiciones de uso establecidas en el dictamen vigente emitido por el IETSI (65). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

Uso de finerenona en personas con DM2 y ERC

El desarrollo de esta pregunta clínica se encuentra detallado en la Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica del IETSI – EsSalud. El GEG consideró relevante añadir una consideración sobre la definición de la terapia estándar en este escenario según las condiciones de uso establecidas en el [Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 048-DETS-IETSI-2025](#) (66).

VII. Referencias

1. Writing Committee Members*, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. octubre de 2025 [citado 19 de octubre de 2025];82(10). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000249>
2. World Health Organization. Tobacco [Internet]. [citado 19 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
3. PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Tobacco Use - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 19 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/enlace/tobacco-use>

4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. junio de 2019;73(24):e285-350.
5. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. Diabetes Res Clin Pract. agosto de 2011;93(2):243-7.
6. Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI EsSalud. Petitorio Farmacologico Essalud – IETSI [Internet]. [citado 19 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>
7. Ministerio de Salud. La Vía de Abordaje Hearts para la Diabetes Mellitus 2 [Internet]. [citado 22 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/7085308-la-via-de-abordaje-hearts-para-la-diabetes-mellitus-2?utm_source=chatgpt.com
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S181-206.
9. Shah BR, Bajaj HS, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Jain R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults---2024 Update. Can J Diabetes. octubre de 2024;48(7):415-24.
10. Department of Veterans Affairs (VA) and Department of Defense (DoD). VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS [Internet]. 2023 [citado 22 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/diabetes/>
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S128-45.
12. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. noviembre de 2022;102(5):S1-127.
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Ministerio de Salud del Perú. Jardiance® Empagliflozina Comprimido Recubierto. Ficha Técnica EE00878_FT_V01 [Internet]. DIGEMID, Ministerio de Salud del Perú; 2019 [citado 19 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE00878_FT_V01.pdf
14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Ministerio de Salud del Perú. Forxiga 5 mg & 10 mg (dapagliflozina). Ficha Técnica EE04998_FT_V01 [Internet]. DIGEMID, Ministerio de Salud del Perú; 2022 [citado 19 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE04998_FT_V01.pdf

15. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Ministerio de Salud del Perú– Ministerio de Salud, Perú. Saxenda 6 mg/mL solución inyectable (Liraglutida) Ficha técnica FT_PB_BE01254_V01. [Internet]. DIGEMID, Ministerio de Salud del Perú; 2022. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01254_V01.pdf
16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Ministerio de Salud del Perú. Victoza 6 mg/ml solución inyectable en dispositivo prellenado (liraglutida) Ficha técnica FT_PB_BE00965_V01 [Internet]. DIGEMID, Ministerio de Salud del Perú; 2021. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01254_V01.pdf?utm_source=chatgpt.com
17. European Medicines Agency. Saxenda [Internet]. 2018 [citado 21 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda>
18. European Medicines Agency. Victoza [Internet]. 2017 [citado 21 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza>
19. U.S. Food and Drug Administration. VICTOZA® (liraglutide) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2010 [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/022341s044lbl.pdf?utm_source=chatgpt.com
20. U.S. Food and Drug Administration. SAXENDA (liraglutide) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2010 [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/206321s020lbl.pdf?utm_source=chatgpt.com
21. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primer. 23 de julio de 2015;1(1):15019.
22. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2024 [citado 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
23. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet. julio de 2023;402(10397):203-34.
24. Vera-Ponce VJ, Zuzunaga-Montoya FE, Vásquez-Romero LEM, Loayza-Castro JA, Vigil-Ventura E, Ramos W. Prevalence of diabetes and prediabetes in Peru: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 11 de julio de 2025;17(1):260.
25. Organización Panamericana de la Salud. Las ENT de un vistazo 2025. Vigilancia y monitoreo de las ENT: Mortalidad por enfermedades no transmisibles y prevalencia de sus factores de riesgo en la Región de las Américas [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; [citado 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/67703>
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care:

Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S252-65.

27. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* septiembre de 2022;18(9):525-39.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S207-38.
29. Seguro Social de Salud – EsSalud. Manual para el cuidado integral del paciente con diabetes mellitus. Lima, Perú: EsSalud; 2023. Report No.: Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N.º 026-GCPS-EsSalud-2023.
30. Seguro Social de Salud – EsSalud. Guía de atención nutricional en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Lima, Perú: EsSalud; 2019. Report No.: Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N.º 34-GCPS-EsSalud-2019. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12959/5069>
31. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* julio de 2013;66(7):719-25.
32. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ.* 27 de junio de 2023;e074495.
33. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Siemieniuk RAC, Santesso N, Traversy G, et al. GRADE guidelines 32: GRADE offers guidance on choosing targets of GRADE certainty of evidence ratings. *J Clin Epidemiol.* septiembre de 2021;137:163-75.
34. Morgano GP, Wiercioch W, Piovani D, Neumann I, Nieuwlaat R, Piggott T, et al. Defining decision thresholds for judgments on health benefits and harms using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) evidence to decision (EtD) frameworks: a randomized methodological study (GRADE-THRESHOLD). *J Clin Epidemiol.* marzo de 2025;179:111639.
35. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 28 de junio de 2016;i2016.
36. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 30 de junio de 2016;i2089.
37. Kunutsor SK, Balasubramanian VG, Zaccardi F, Gillies CL, Aroda VR, Seidu S, et al. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* junio de 2024;26(6):2069-81.

38. Sinha B, Ghosal S. A Target HbA1c Between 7 and 7.7% Reduces Microvascular and Macrovascular Events in T2D Regardless of Duration of Diabetes: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther.* junio de 2021;12(6):1661-76.
39. He J, Xi Y, Lam H, Du K, Chen D, Dong Z, et al. Effect of Intensive Glycemic Control on Myocardial Infarction Outcome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sasso FC, editor. *J Diabetes Res.* 24 de febrero de 2023;2023:1-11.
40. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg.* febrero de 2016;63(2):22S-28S.e2.
41. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine.* mayo de 2015;49(1):78-89.
42. Crabtree T, Ogendo JJ, Vinogradova Y, Gordon J, Idris I. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥ 60 years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 4 de mayo de 2022;17(3):255-67.
43. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Report No.: NG28. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/>
44. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
45. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 19 de julio de 2016;316(3):313.
46. Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, et al. Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 30 de noviembre de 2022;11(23):7094.
47. Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Disponible en: <https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf>
48. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther.* octubre de 2018;9(5):1995-2014.
49. Hung WT, Chen YJ, Cheng CY, Ovbiagele B, Lee M, Hsu CY. Metformin plus a low hypoglycemic risk antidiabetic drug vs. metformin monotherapy for untreated type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* julio de 2022;189:109937.

50. Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or Insulin for Metabolic Control in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. *Ann Intern Med.* 1 de marzo de 1988;108(3):334-40.
51. World Health Organization. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 abr. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/331710>
52. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 18 de agosto de 2020;173(4):278-86.
53. Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, et al. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 14 de agosto de 2025;390:e083039.
54. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 18 de abril de 2019 [citado 22 de septiembre de 2025]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012368.pub2>
55. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. Wu WCH, editor. *PLOS ONE.* 28 de abril de 2015;10(4):e0125879.
56. Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, et al. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* octubre de 2018;9(5):1945-58.
57. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine. *Diabetes Care.* 1 de abril de 2005;28(4):950-5.
58. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* agosto de 2015;52(4):649-62.
59. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care.* 1 de septiembre de 2007;30(9):2181-6.
60. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized Study Comparing a Basal-Bolus With a Basal Plus Correction Insulin Regimen for the Hospital Management of Medical and Surgical Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de agosto de 2013;36(8):2169-74.
61. Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 21 de mayo de 2024 [citado 19 de septiembre de 2025];2024(5). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015588.pub2>

62. Agarwal A, Mustafa R, Manja V, Agoritsas T, Macdonald H, Li S, et al. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. BMJ. 14 de agosto de 2025;390:e082071.
63. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Diabetes Care. 1 de septiembre de 2020;43(9):2303-12.
64. Shibuki K, Shimada S, Aoyama T. Meta-analysis of seven heterogeneous studies on liraglutide add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. abril de 2022;16(4):102474.
65. Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI EsSalud. DICTAMEN N° 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SOBREPESO, SIN CONTROL METABOLICO ADECUADO (SEGÚN HBA1C) A PESAR DE TRATAMIENTO BOLO-BASAL CON DOSIS ALTAS DE INSULINA [Internet]. EsSalud, IETSI; 2016. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_082_SDEPFYOTS_DETS.pdf
66. Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI EsSalud. DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 048-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FINERENONA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ESTADIO 3 Y 4) CON ALBUMINURIA ASOCIADA A DIABETES A TIPO 2 QUE ESTÉN UTILIZANDO IECA O ARA-II A DOSIS MÁXIMAS TOLERABLE E INHIBIDORES SGLT2 [Internet]. EsSalud, IETSI; 2025. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2025/11/Dict-n-048-DETS-25.-Finerenona-003VFVF.pdf>