

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

 *Versión extensa*

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 EXTENSA

GPC N° 81

Diciembre 2025



Firmado digitalmente por
HUAROTO RAMIREZ Fabiola Mercedes
FAU 20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 22.12.2025 16:55:31 -0500



Firmado digitalmente por
GARAVITO FARRO Hector Miguel
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 22.12.2025 16:58:37 -05:00

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



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

Revisores clínicos externos

- Pinedo Torres, Isabel Angélica
 - Médico endocrinólogo
 - 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 Extensa. 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 otros enunciados	9
	Tabla 1. Características de los fármacos hipoglucemiantes orales de uso inicial en EsSalud: presentaciones, dosis, efectos adversos y consideraciones de uso.....	21
	Tabla 2. Niveles de hipoglucemia y factores asociados al mayor riesgo de hipoglucemia.....	22
	Tabla 3. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de iSGLT2 en personas con DM2. ...	23
	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</i>	25
	<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>	26
	<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>	27
IV.	Generalidades	28
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	28
	Objetivo y población de la GPC	28
	Usuarios y ámbito de la GPC	29
	Documentos institucionales complementarios para el manejo integral del paciente con DM2	29
V.	Métodos	30
a.	Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	30
b.	Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	31
c.	Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	32
d.	Búsqueda de GPC previas.....	32
e.	Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	33
i.	Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	34
ii.	Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	34
iii.	Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	35
f.	Evaluación del riesgo de sesgo, diferencia clínica mínimamente importante y de la certeza de la evidencia.....	36
i.	Evaluación de riesgo de sesgo.....	36
ii.	Evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante.....	36
iii.	Evaluación de la certeza de la evidencia	38
g.	Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	39
h.	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	40

i.	Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:	43
j.	Revisión externa al GEG.	44
k.	Adopción de recomendaciones externas	44
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	45
	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?	45
	PICO 1.1: En personas adultas de 18 a 64 años a más con DM2	49
	PICO 1.2: En personas adultas de 65 años a más con DM2	68
	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?	84
	PICO 2.1: Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)	89
	Tabla 2. Niveles de hipoglucemia y factores asociados al mayor riesgo de hipoglucemia...	112
	PICO 2.2: Terapia doble de metformina: con sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) o tiazolidinedionas (pioglitazona) vs monoterapia con metformina	113
	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?	135
	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?	158
	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?	179
	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?	205
	PICO 6.1. Personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes	212
	PICO 6.2. y 6.3. Personas adultas con DM2 y ECV establecida/alto riesgo CV	235
	Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?	268
	Uso de finerenona en personas con DM2 y ERC	293
VII.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica	295
VIII.	Referencias	295

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:

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 los capítulos siguientes, se presentan los enunciados y flujogramas emitidos por esta GPC. Más adelante, se describe en detalle la metodología utilizada para su desarrollo.

II. Lista completa de recomendaciones y otros enunciados

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:							
	<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.	<div>Fuerza de la recomendación: Condicional </div> <div>Certeza de la evidencia: Baja </div>
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.										
	<p>*Clínicamente estables: Enfermedades crónicas controladas, con bajo riesgo de complicaciones agudas y poco impacto en la vida diaria.</p> <p>Requieren mayor vigilancia: Aunque estén controladas, aumentan riesgo si se intensifica el tratamiento.</p> <p>Graves: Enfermedades crónicas descompensadas, inestables o con alto riesgo de complicaciones agudas.</p> <p>En fase terminal: Con pronóstico limitado de vida, independientemente del órgano afectado.</p>										
	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"> 1. 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. 2. 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). 3. 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"> 1. 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. 2. 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. 3. 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"> 1. 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. 2. 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. • 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. 	<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). <ol style="list-style-type: none">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 la terapia doble, tener en cuenta la definición de hipoglucemia y los factores asociados a mayor riesgo, según la Tabla 2.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.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: <table><thead><tr><th>Combinación</th><th>Consideraciones</th></tr></thead><tbody><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></tbody></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?								
3.1	<p>En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, iniciar insulina basal.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none">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: <table><thead><tr><th>Aspecto</th><th>Esquema</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dosis inicial</td><td>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).</td></tr><tr><td>Horario de administración</td><td>Puede utilizarse una dosis nocturna (“bedtime”) de insulina NPH como esquema de inicio, ajustando el horario de administración según glucemia, riesgo de</td></tr></tbody></table>	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	BPC 
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							

N°	Enunciado		Tipo
		hipoglucemia y tolerancia, y considerando las condiciones de vida de la persona.	
	Titulación	<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. 	
	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 TFG: <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). 	
	<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. 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. 	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 insulino terapia, 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>

N°	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: <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).	BPC💡
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 peticorio 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?

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

*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:

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:
 - 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:

Fuerza de la recomendación:
Condicional ✓



Certeza de la evidencia:
Baja ⊕⊕○○

6.1



N°	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)					
<p>Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?</p>						
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>				
<p>Uso de finerenona en personas con DM2 y ERC</p>						

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. Además, en glibenclamida: Sensación de plenitud gástrica, acidez.	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 penfigoide 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.			
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 TFG 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 TFG 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).

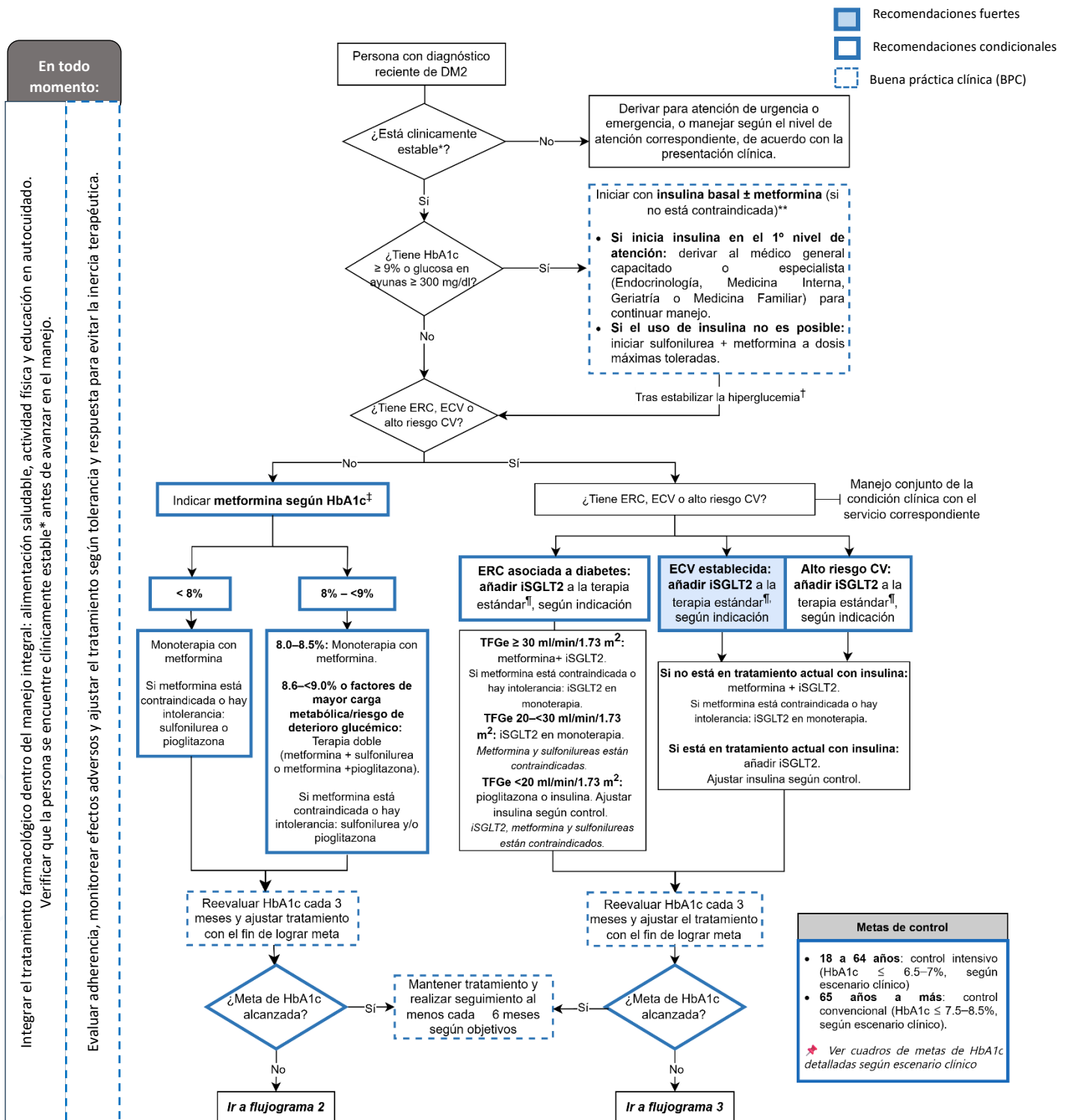
Tabla 4. Consideraciones de seguridad asociadas al uso de liraglutida en personas con DM2.

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. Flujoigramas

Flujoigrama 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 NPH**.

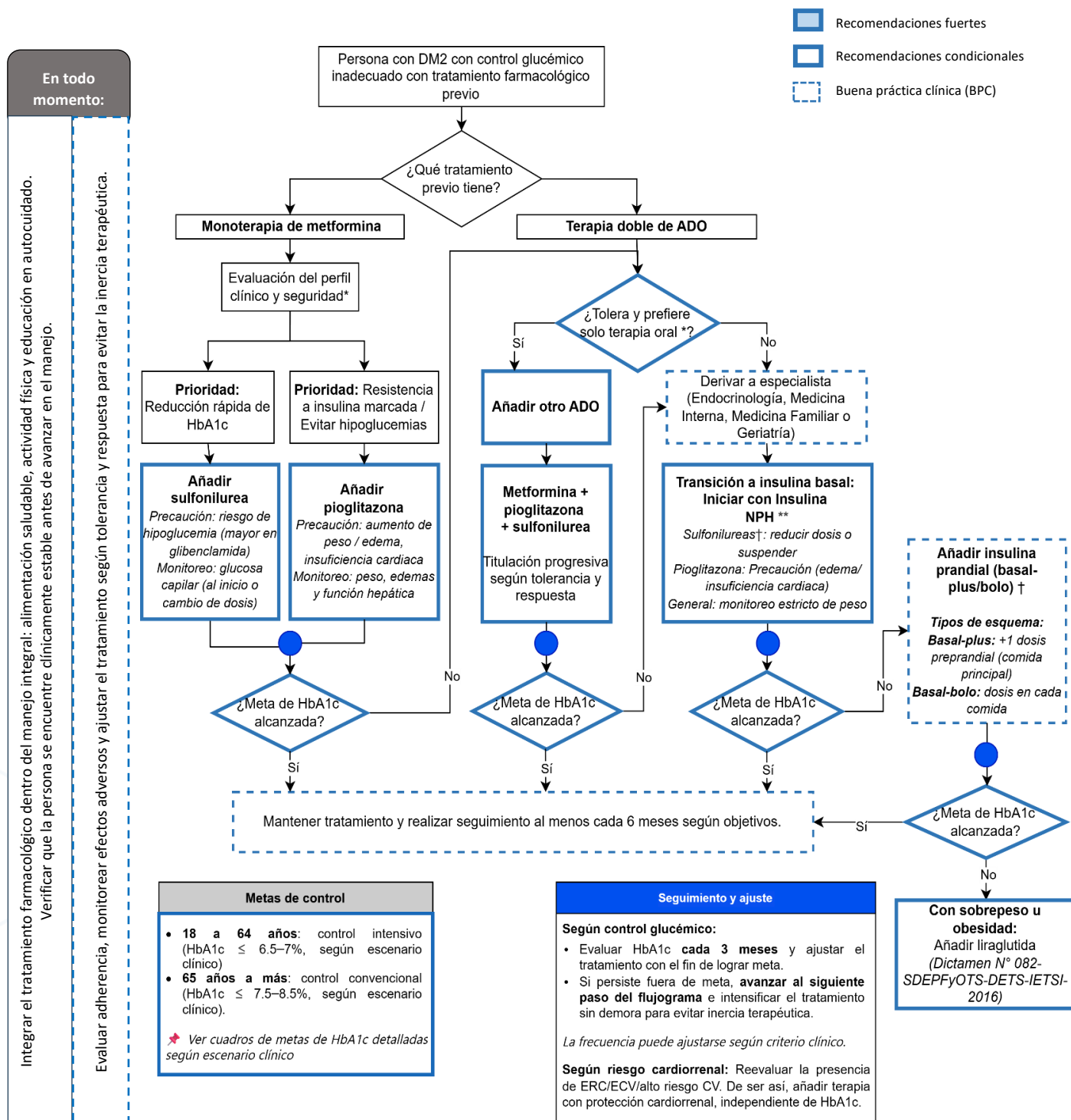
† En casos de hiperglucemia marcada, la insulina basal puede utilizarse de manera temporal. Tras estabilizar la hiperglucemia, reevaluar el esquema (reducirse o suspenderse, siempre bajo criterio clínico) y optimizar el tratamiento según el riesgo cardiorenal y cardiovascular.

‡ 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



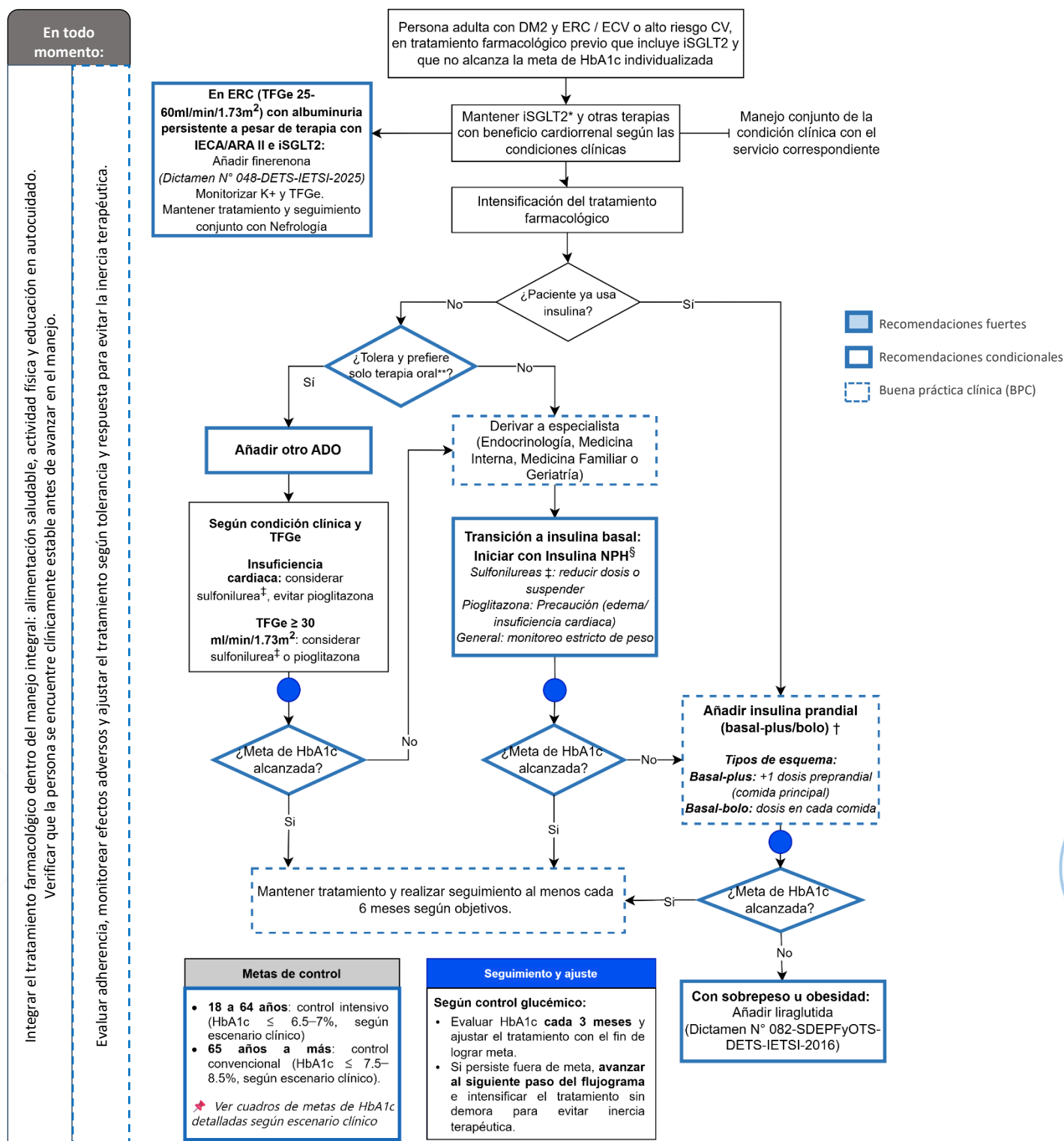
* Considerar las características de los fármacos disponibles (revisar Tabla 1). El uso de sulfonilureas o pioglitazona depende del petitorio farmacológico vigente.

** Seguir las consideraciones para el inicio de la **insulina basal 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 iSGLT2 y la TFGe desciende por debajo de 20ml/min/1.73 m²: Es posible mantener iSGLT2* si hay tolerancia y según criterio clínico. Suspender si se inicia 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 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.

V. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en el tema de la GPC.

El GEG se conformó con fecha de 4 de abril del 2025 y mediante Resolución de IETSI N° 000055–IETSI-ESSALUD-2025.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Paz Ibarra, José Luis	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, Lima, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – Médico endocrinólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Arredondo Nontol, Rodolfo Felrrod	Hospital I Tumbes “Carlos Alberto Cortez Jimenez”, Red Asistencial Tumbes, Tumbes, EsSalud	Especialista Clínico – Médico internista	
Marcilla Truyenque, Rosa Laurie	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico endocrinóloga	
Cervera Farfán, Carola Enriqueta	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Red Asistencial Arequipa, Arequipa, EsSalud	Especialista Clínico – Médico internista	
Soto Molina, Brisette Gloria	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Red Asistencial Arequipa, Arequipa, EsSalud	Especialista Clínico – Médico familiar	
Achahui Acurio, Carmen Luisa	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Prestacional Almenara, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico endocrinóloga	
Quiroa Alfaro, Carmen Cecilia	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, Callao, EsSalud	Especialista Clínico – Médico endocrinóloga	

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Huayllazo Merel, Kelvin George	Hospital I Edmundo Escomel, Red Asistencial Arequipa, Arequipa, EsSalud	Especialista Clínico – Médico internista	
Solari Yokota, Jorge Luis	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Prestacional Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico internista	
Pérez Chaves, Eduardo	CAP III Puente Piedra, Red Prestacional Sabogal, Lima, Perú	Clínico – Médico asistencial	
Larios Mendoza, Javier Iván	Hospital II Jaén, Red Asistencial Jaén, Cajamarca, EsSalud	Especialista Clínico – Médico internista	
Brañez Condorena, Ana Lida	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Alcántara Díaz, Ana Lucía	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo	
Romero Robles, Milton Antonio	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo	
Caballero Luna, Joan	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes	IETSI, Lima, EsSalud	Encargada de Guías de Práctica Clínica	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- En el caso de una integrante del GEG, se identificó una declaración de intereses personales y por vínculo de afinidad, de naturaleza monetaria y no monetaria, relacionada con actividades académicas, de investigación, participación en eventos científicos, así como actividades de consultoría y participación como ponente en conferencias. El análisis consideró la naturaleza y temporalidad de los intereses, su relación con los temas abordados en la presente Guía y el rol desempeñado dentro del GEG. Como resultado de dicha evaluación, se determinó que los intereses declarados no constituyen un conflicto de interés relevante, ni comprometen la independencia, objetividad o integridad del proceso de elaboración de la presente Guía. En consecuencia, no fue necesario aplicar medidas restrictivas para la participación de dicha integrante en el GEG.

- Los demás integrantes del GEG declararon no presentar conflictos de interés relevantes con respecto a la formulación de las recomendaciones de la presente GPC, en los últimos 5 años previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Para cada pregunta PICO se propuso una lista de desenlaces (*outcomes*), los cuales fueron calificados en: desenlaces poco importantes, desenlaces importantes, y desenlaces críticos. Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se priorizaron los desenlaces importantes y críticos. Sin embargo, en algunos casos se incluyeron desenlaces subrogados cuando no se disponía de evidencia directa sobre los desenlaces clínicamente relevantes.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas. Para ello, el 6 de enero del 2025 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones,
- La población de la GPC fue personas adultas no gestantes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2),
- El ámbito de la GPC incluye manejo de la DM2 sin abordar el manejo diferenciado de las complicaciones asociadas con la DM2,
- La GPC fue publicada entre enero del 2019 y diciembre del 2024,
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura,
- La GPC se elaboró utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation),
- La GPC presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (31). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (32).

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 7 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

- Qaseem A, Obley AJ, Shamliyan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Balk EM, Cooney TG, Cross JT Jr, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Miller MC, Shekelle P, Tice JA, Tuft JE, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yost J. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical

Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2024;177(5):658-666. (33)

- Ji L, Luo Y, Bee YM, Xia J, Nguyen KT, Zhao W, Chen L, Chan SP, Deerochanawong C, Lim S, Yabe D, McGill M, Suastika K, Li X, Kong APS, Chen W, Zhao Z, Xu C, Deodat M, Yao X. Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline. *J Diabetes.* 2023;15(6):474-487. (34)
- Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. (35)
- Mannucci E, Candido R, Monache LD, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, Mazzone A, Medea G, Pintauro B, Targher G, Trento M, Turchetti G, Lorenzoni V, Monami M; for Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). 2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2023;60(8):1119-1151. (36)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Report No.: NG28. (37)
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, Foroutan F, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, Walsh M, Frere L, Tunnicliffe DJ, Nagler EV, Manja V, Åsvold BO, Jha V, Vermandere M, Gariani K, Zhao Q, Ren Y, Cartwright EJ, Gee P, Wickes A, Ferns L, Wright R, Li L, Hao Q, Mustafa RA. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2021;373:n1091. doi: 10.1136/bmj.n1091. Erratum in: *BMJ.* 2022 Apr 28;377:o1080. (38)
- 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). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2019. (39)

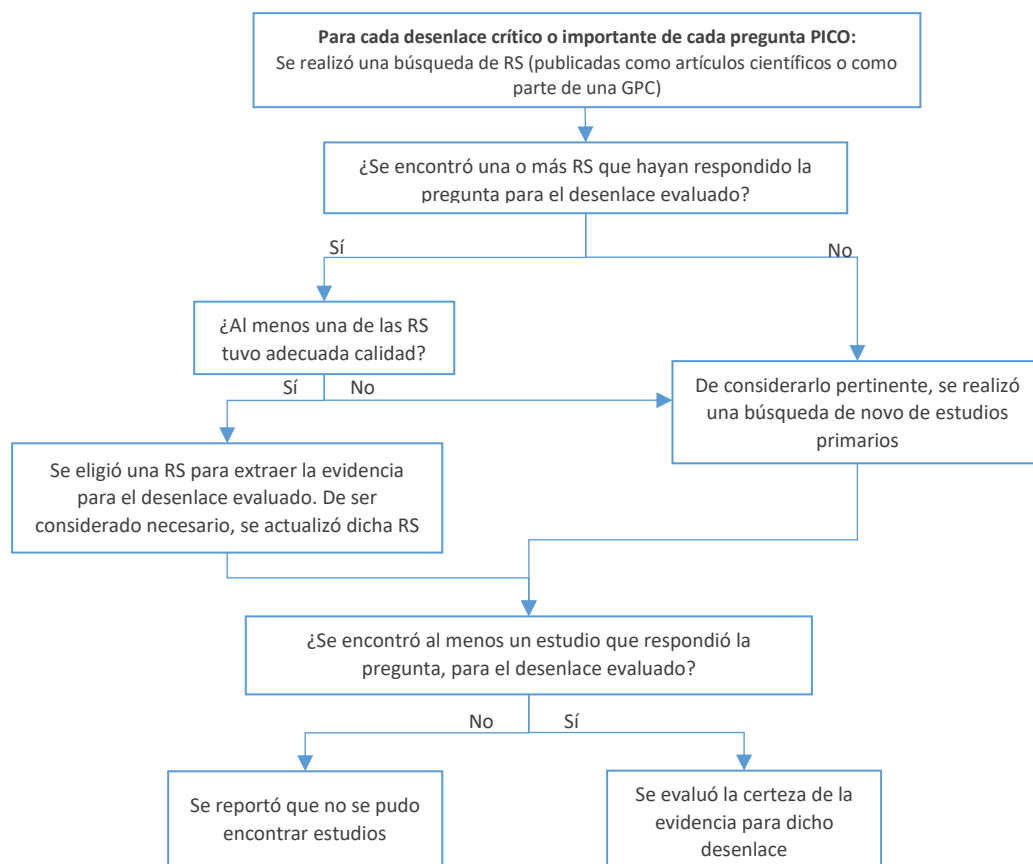
El GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo* y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS *de novo*.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo “*búsqueda de GPC previas*”.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y Biblioteca Cochrane. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

Cabe mencionar que, en la pregunta 7, los términos utilizados para definir el tipo de estudio (RS) fueron modificados, debido a que la estrategia de búsqueda en PubMed generaba un error, situación que no se presentó al aplicar la misma estrategia original en las preguntas anteriores. Por otro lado, ninguna de las búsquedas realizadas se vio afectada por la interrupción temporal de actualizaciones en Pubmed, observada desde el 1 de octubre de 2025 hasta la fecha actual.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed y Biblioteca Cochrane. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (40) modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y Biblioteca Cochrane, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo, diferencia clínica mínimamente importante y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (41)

ii. Evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante

Se realizó la evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante o DMI (42), con la finalidad de establecer el umbral clínico que nos permita discernir si los efectos observados son clínicamente relevantes para el paciente o son triviales. Para ello, la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) indica que se podría utilizar los DMI para los desenlaces previamente establecidos por otras GPC o RS; o establecer este umbral mediante consenso con el GEG.

Para este último caso, se siguió la propuesta sugerida por el grupo de trabajo GRADE (43) en el cual se asigna un valor de utilidad a cada desenlace dicotómico, estos fueron evaluados y después validados por parte del GEG. Finalmente, se consideró un efecto importante cuando el estimado puntal del efecto absoluto supera al umbral de la DMI establecida.

Los valores de DMI se detallan al final de cada una de las tablas de *Summary of Findings* (SoF) y se expresaron según la naturaleza del desenlace, ya sea dicotómico o numérico.

La lista de los desenlaces y sus DMI se detallan a continuación:

Desenlace	DMI
Mortalidad	
○ Adulto con ERC, ECV o alto riesgo CV	0.5 eventos en 100 pacientes
○ Adulto sin ERC, ECV o alto riesgo CV	1 evento en 100 pacientes (43)
Calidad de vida según el cuestionario SF-36 (<i>Short Form-36 Health Survey</i>)	10 puntos (44)
Hipoglucemia severa	
○ Adulto sin ERC, ECV o alto riesgo CV	1.6 eventos en 100 pacientes
○ Adulto con ERC, ECV o alto riesgo CV	2.3 eventos en 100 pacientes

Desenlace	DMI
Amputación	1.9 eventos en 100 pacientes
Enfermedad renal en etapa terminal	2 eventos en 100 pacientes
Insuficiencia renal	1 evento en 100 pacientes (44)
Cetoacidosis diabética	1.6 eventos en 100 pacientes
Deterioro cognitivo y demencia (desenlace compuesto)	2.3 eventos en 100 pacientes
Demencia	1 evento en 100 pacientes (44)
Caídas	
○ Adulto sin ECV o alto riesgo CV	2.3 eventos en 100 pacientes
○ Adulto con ECV o alto riesgo CV	3 eventos en 100 pacientes (44)
Complicaciones macrovasculares (desenlace compuesto)	1.6 eventos en 100 pacientes
Accidente cerebrovascular	1 evento en 100 pacientes
Insuficiencia cardíaca	1.5 eventos en 100 pacientes
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	2 eventos en 100 pacientes (44)
Infarto de miocardio en general	1 evento en 100 pacientes
Infarto de miocardio no fatal	2.3 eventos en 100 pacientes
Eventos adversos serios	2.3 eventos en 100 pacientes
Discontinuación por eventos adversos	4.0 eventos en 100 pacientes
Eventos gastrointestinales serios	3 eventos en 100 pacientes (44)
Infección genital	4 eventos en 100 pacientes (44)
Infección de tracto urinario	4 eventos en 100 pacientes (44)
Fractura en general	4 eventos en 100 pacientes
Fracturas osteoporóticas mayores	2 eventos en 100 pacientes (44)
Neuropatía	2 eventos en 100 pacientes (44)
Nefropatía	2.3 eventos en 100 pacientes
Pérdida visual severa	1 evento en 100 pacientes (44)
Retinopatía	
○ Adulto con ECV o alto riesgo CV	1 evento en 100 pacientes
○ Adulto sin ECV o alto riesgo CV	2.3 eventos en 100 pacientes
Hipoglucemia	13.5 eventos en 100 pacientes
Hemoglobina glicosilada	0.5% (45)
Peso corporal	4.4kg (45)
Glucosa en ayunas	28.8 mg/dL (45)

ERC: enfermedad renal crónica; **CV:** cardiovascular; **ECV:** enfermedad cardiovascular

La implementación completa de la evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante se realizó a partir de junio del 2025, por lo que, en las preguntas previas a esa fecha se utilizó el enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

iii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según GRADE se basa en la evaluación sistemática de distintos dominios que pueden aumentar o disminuir la confianza en los resultados obtenidos a partir de los estudios disponibles.

Un MA combina estadísticamente los resultados de estudios primarios que comparan dos intervenciones de manera directa (por ejemplo, tratamiento A vs. tratamiento B). La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (46). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

El MA en red amplía el enfoque del MA tradicional al permitir comparar simultáneamente tres o más intervenciones, combinando comparaciones directas (entre dos tratamientos evaluados en un mismo estudio) e indirectas (entre tratamientos conectados a través de un comparador común). De esta manera, el MA en red genera una red de comparaciones que permite estimar los efectos relativos entre todas las intervenciones incluidas, incluso si no fueron comparadas directamente en los ensayos.

Para evaluar la certeza de la evidencia en un MA en red, se aplicó la metodología GRADE para MA en red (47). Este enfoque mantiene los mismos dominios básicos de GRADE, pero añade consideraciones propias del análisis en red. Se evalúa la certeza de la evidencia para las comparaciones directas, como en un MA tradicional; para las comparaciones indirectas, que dependen de la validez de la suposición de transitividad (es decir, que los estudios comparen poblaciones e intervenciones similares); para las comparaciones mixtas, que combinan la evidencia directa e indirecta; y, finalmente, se analiza la incoherencia entre los resultados directos e indirectos dentro de la red. Se selecciona la mejor estimación del efecto, considerando las calificaciones de certeza correspondientes.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* (SoF) para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias. En el caso de comparaciones múltiples, las tablas SoF se elaboraron propiamente, con el objetivo de facilitar la comprensión de los resultados y de la certeza de la evidencia asociada a cada comparación.

La implementación de la evaluación de la certeza de evidencia para MA en red se realizó a partir de la pregunta 4 priorizado la evaluación de la estimación del efecto de las comparaciones mixtas, por lo que, en las preguntas iniciales se utilizó una interpretación sencilla y clara para interpretar los efectos entre comparaciones múltiples, o se adoptó la evaluación de certeza reportada por los MA en red, siempre que fuera metodológicamente adecuada.

Adicionalmente, en los casos donde la tabla SoF fue de comparaciones múltiples, se colorearon las celdas considerando si superó o no el DMI/significancia estadística y la certeza de la evidencia, como se muestra a continuación:

Certeza de la evidencia Criterio	Desenlaces de beneficio			Desenlaces de daño			Cuando no hay evidencia
	Alta o Moderada	Baja	Muy baja	Alta o Moderada	Baja	Muy baja	
Supera el DMI o efecto estadísticamente significativo	Negrita	No negrita	No negrita *	Negrita	No negrita	No negrita *	
No supera el DMI o efecto NO estadísticamente significativo	Negrita	No negrita	No negrita	Negrita	No negrita	No negrita	

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (48,49) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (50)

Finalmente, se establecieron puntos de BPC y/o ciertas consideraciones, según sea el caso; y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con profesionales clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de profesionales clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los profesionales puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con profesionales clínicos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Muñoz Aguirre, Paul	Sede Central, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Miranda Cabrera, Gino André	Policlínico Fiori, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Administración en Salud	Médico cirujano
Peña Juárez, Luis	Hospital Bicentenario Canta – Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Franco Romero, José Luis	Policlínico de Complejidad Creciente Metropolitano del Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.	Medicina Ocupacional y Medio Ambiente	Médico cirujano
Salazar Merino, Angelina	Hospital I Octavio Mongrut Muñoz, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Cardiología	Médico cirujano
Acuña Nuñez, Yanet Milady	Hospital I Octavio Mongrut Muñoz, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Cavero Quispe, Luz Edith	Hospital I Edmundo Escomel, Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Lescano Lecca, Brandon Antonio	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Guevara Pajares, Elbis Lehonar	Hospital I La Esperanza, Red Asistencial La Libertad, EsSalud, La Libertad, Perú.	Medicina Interna	Médico cirujano
Rodriguez Collazos, Nadia	Policlínico de Complejidad Creciente	Medicina Interna	Médico cirujano

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
	Metropolitano del Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.		
Roldan Ailas, Grusver Asencio	Hospital II Gustavo Lanatta Luján - Huacho, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Valencia Cardozo, Jorge Antonio	CAP III Huaral, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Heredia Cruzatt, Luis Rafael	Hospital Bicentenario Canta – Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Mejía Palomino, Osbert Luis	CAP III Alfredo Piazza Roberts, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Oncología Médica	Médico cirujano
Samanez Gibaja, Ayde	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Red Asistencial Cusco, EsSalud, Cusco, Perú.	Endocrinología	Médico cirujano
Gonzales Espinoza, Bélgica Cristina	Hospital Bicentenario Canta – Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Rucabado Delso, Edmundo Martin	Policlínico de Complejidad Creciente Metropolitano del Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.	Medicina Interna	Médico cirujano
Vega Sotomayor, Alfonso Armando	Hospital I Aurelio Díaz Ufano y Peral, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Agreda Tirado, Alexa Fernanda	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Choquehuanca Zambrano, Gloria María	Hospital I La Esperanza, Red Asistencial La Libertad, EsSalud, La Libertad, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Reyes Castillo, José Simón	Hospital I La Esperanza, Red Asistencial La Libertad, EsSalud, La Libertad, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Lares Navarrete, Yenifer Yanaly	Hospital I Octavio Mongrut Muñoz, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Interna	Médico cirujano

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Laos Cervantes, Yimmy Antony	Hospital I Huariaca, Red Asistencial Pasco, EsSalud, Pasco, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Del Castillo Ochoa, Sharon	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Red Asistencial Cusco, EsSalud, Cusco, Perú.	Endocrinología	Médico cirujano
Pacheco Cáceres, Lizbeth Miriam	Hospital I Edmundo Escobel, Red Asistencial Arequipa, EsSalud, Arequipa, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Fernández Yupanqui, Verónica Ruth	CAP III Metropolitano Tacna, Red Asistencial Tacna, EsSalud, Tacna, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Zapata Sequeiros, Oswaldo Italo	Policlínico de Complejidad Creciente Metropolitano del Callao, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Núñez Osorio, Luz Violeta	CAP III Independencia, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Luque Cuba, Edith Jacqueline	Hospital II Ramón Castilla, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Endocrinología	Médico cirujano
Abanto Ortiz, Alexander	CAP III Puente Piedra, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General Integral	Médico cirujano
Jonislla Pillaca, Sandra	Centro de Atención Integral de Diabetes e Hipertensión Arterial – CEDHI, Red Prestacional Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú.	Cardiología	Médico cirujano
Torres Casapia, William Joel	Centro Médico Casapalca, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina General	Médico cirujano
Zagal Correa James	Hospital III de Emergencias Grau, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Familiar y Comunitaria	Médico cirujano
Sachun Alanya, Juan Pablo	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Medicina Interna	Médico cirujano
Arias Suárez, Bianca Pamela	Policlínico Francisco Pizarro, Red Prestacional Almenara, EsSalud, Lima, Perú.	Geriatría	Médico cirujano
Chávez Peña Cristina del Rosario	CAP III Metropolitano de Huánuco, Red Asistencial	Neonatalogía	Licenciada en Enfermería

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
	Huánuco, EsSalud, Huánuco, Perú.		
Reeves Vásquez César Arturo	CAP III Metropolitano de Huánuco, Red Asistencial Huánuco, EsSalud, Huánuco, Perú.	-	Licenciado en Enfermería
Martínez Soto Judith Roxana	Policlínico Fiori, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Lima, Perú.	-	Licenciada en Enfermería
Huaytan Goñe, Esperanza	CAP III Metropolitano de Huánuco, Red Asistencial Huánuco, EsSalud, Huánuco, Perú.	-	Licenciada en Enfermería

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Villarroel Huamán, Gisela Margarita	Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud
Barrios Vidalón, Rocío	Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud
Gutarra Perochena, Nicolaz	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas de EsSalud
Lume de los Rios, Carmen	Gerencia Central de Operaciones de EsSalud
Carbajal Revatta, Ana Cecilia	Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.
Sulca García, Gerardo Joel	Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.
Ramírez Chavarría, Eresvita	Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Prestacional Sabogal, EsSalud, Callao, Perú.

i. Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:

Se valoró cada enunciado (recomendación o 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. A cada criterio se le asignó un puntaje en una escala del 1 al 5 (para los tres primeros criterios) y del 2 al 5 (para el criterio del tipo de enunciado formulado). Finalmente, los enunciados con la sumatoria de puntajes más altos fueron seleccionados como enunciados trazadores, los cuales servirán para la formulación de indicadores de adherencia a la GPC y para guiar futuras estrategias de implementación (**Anexo 4**).

j. Revisión externa al GEG.

La presente Guía de Práctica Clínica fue sometida a revisión externa por profesionales independientes que no participaron en su elaboración, con experiencia en el manejo de la condición abordada y/o en metodología para la elaboración de guías de práctica clínica.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisores clínicos externos**
 - 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

Los revisores externos declararon no tener conflictos de interés relacionados con el contenido de la presente Guía de Práctica Clínica.

Los comentarios recibidos fueron sistematizados y evaluados por el GEG. Se incorporaron total o parcialmente aquellos que contribuyeron a la claridad, precisión o aplicabilidad de las recomendaciones.

La participación de los revisores externos no implica conformidad con la totalidad del contenido ni responsabilidad sobre las decisiones finales adoptadas por el GEG.

k. Adopción de recomendaciones externas

El 28 de noviembre de 2025, se incorporó una recomendación y cinco consideraciones de la GPC para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica de IETSI – EsSalud sobre el uso de finerenona en pacientes con DM2 y ERC.

La inclusión se realizó después de las reuniones de validación (por clínicos y gestores), y la revisión externa de la presente guía. Es importante señalar que la incorporación de estos enunciados no pasó por los procesos de validación ni revisión externa de la presente guía, aunque sí fueron evaluados mediante dicho proceso en la GPC para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica de IETSI - EsSalud. Por otro lado, la adición de una consideración adicional por parte del GEG de la presente guía fue sometida únicamente a revisión interna, sin pasar por revisión externa ni validación, al estar contemplada en el [Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 048-DETS-IETSI-2025](#), Anexo N° 1: Condiciones de uso.

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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?

Introducción

El control glucémico, evaluado principalmente mediante la hemoglobina glicosilada (HbA1c), es un componente central en el manejo de la DM2, con el objetivo de prevenir complicaciones microvasculares, macrovasculares y mejorar la calidad de vida (51–53). Una estrategia intensiva busca alcanzar niveles cercanos de HbA1c a los de una persona sin DM2 (por ejemplo, HbA1c <6.5% o <7%), mientras que el control convencional emplea metas menos estrictas (por ejemplo, HbA1c a partir de 7.5%), priorizando la seguridad y la individualización del tratamiento (11).

Dado que el beneficio del control intensivo varía según el paciente, las GPC internacionales actuales (11,37,54) recomiendan un enfoque individualizado, considerando factores como la edad, la duración de la enfermedad y el riesgo de hipoglucemia. Por ello, es necesario revisar la evidencia disponible para orientar las decisiones clínicas de manera que se balanceen eficacia, seguridad y las preferencias del paciente.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1.1	Personas adultas de 18 a 64 años con diagnóstico de DM2	Control glucémico intensivo	Control glucémico convencional	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía • Pérdida severa de la visión o ceguera
1.2	Personas adultas de 65 años a más con diagnóstico de DM2	Control glucémico intensivo	Control glucémico convencional	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro cognitivo • Caídas • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Nefropatía • Retinopatía • Neuropatía

Búsqueda de RS:

PICO 1.1: En personas adultas de 18 a 64 años a más con DM2

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 5 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**) debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontraron 15 RS publicadas como artículos científicos: RS Kunutsor 2024 (55), He 2023 (56), Aldafas 2022 (57), Monami 2021 (58), Sun 2021 (59), Sinha 2021 (60), Usman 2018 (61), Zhang 2018 (62), Hasan 2016 (63), Fang 2016 (64), Seidu 2015 (65), Sardar 2015 (66), Wang 2015 (67), Udell 2015 (68), Zhang 2015 (69). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Kunutsor 2024	11/11	Hasta agosto 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (10 ECA) • Hipoglucemia severa (7 ECA) • Insuficiencia cardíaca (6 ECA) • Infarto de miocardio (5 ECA) • Accidente cerebrovascular (7 ECA) • Amputación (5 ECA) • Neuropatía (4 ECA) • Retinopatía (8 ECA) • Nefropatía (3 ECA)
He 2023	8/11	12 de febrero del 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio (14 ECA)
Aldafas 2022	9/10	Desde enero 1990 hasta enero de 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (17 ECA) • Amputación (5 ECA) • Neuropatía (2 ECA) • Retinopatía (7 ECA) • Nefropatía (7 ECA)
Monami 2021	11/11	Hasta diciembre de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (12 ECA) • Hipoglucemia severa (10 ECA)

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Sun 2021	4/10	Desde 1982 hasta 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía (nueva aparición o progresiva) (5 ECA) • Pérdida de la visión (6 ECA) • Nefropatía (5 ECA) • Neuropatía (3 ECA)
Sinha 2021	9/11	Hasta enero de 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (13 ECA) • Insuficiencia cardíaca congestiva (11 ECA) • Enfermedad renal en etapa terminal (7 ECA) • Ceguera relacionada con la DM2 (6 ECA) • Retinopatía de reciente aparición o progresión (10 ECA) • Neuropatía de reciente aparición o progresión (7 ECA)
Usman 2018	9/10	Hasta agosto de 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (3 ECA)
Zhang 2018	9/10	Hasta marzo de 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (3 ECA) • Accidente cerebrovascular (3 ECA) • Infarto de miocardio (3 ECA)
Hasan 2016	8/10	Desde 1988 a 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Amputación (7 ECA) • Neuropatía (2 ECA)
Fang 2016	11/11	Hasta febrero de 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (12 ECA) • Infarto de miocardio (12 ECA) • Accidente cerebrovascular (11 ECA) • Insuficiencia cardíaca congestiva (6 ECA)
Seidu 2015	9/11	Hasta mayo de 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular (18 ECA)
Sardar 2015	8/11	31 de agosto de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (7 ECA en USA y 10 ECA resto del mundo)
Wang 2015	9/11	Desde enero de 1996 hasta julio de 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas estratificado por nivel de HbA1c de 7% (4 ECA con HbA1c <7% y 11 ECA HbA1c ≥7%) • Accidente cerebrovascular estratificado por nivel de HbA1c de 7% (4 ECA con HbA1c <7% y 11 ECA HbA1c ≥7%) • Insuficiencia cardíaca estratificado por nivel de HbA1c de 7% (3 ECA con HbA1c <7% y 11 ECA con HbA1c ≥7%)
Udell 2015	9/11	Hasta febrero de 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca (14 ECA)
Zhang 2015	8/10	Hasta diciembre de 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la retinopatía diabética (3 ECA) • Pérdida severa de la visión o ceguera (3 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

PICO 1.2: En personas adultas de 65 años a más con DM2

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 10 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**) debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró 1 RS publicada como artículo científico: RS Crabtree 2022 (70). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Crabtree 2022	Metanálisis	7/10	Enero 1990 a 25 de enero del 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (2 ECA) • Hipoglucemia severa (2 ECA) • Deterioro cognitivo y demencia (1 ECA) • Caídas (1 ECA) • Complicaciones macrovasculares (2 ECA) • Complicaciones microvasculares (1 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Respecto al desenlace de complicaciones microvasculares evaluado en la RS de Crabtree 2022 (66), se identificó que era posible obtener los datos directamente del ECA The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (71), incluido en dicha RS, por lo que se optó por utilizar esta fuente. Asimismo, respecto al desenlace de caídas, aunque la RS de Crabtree 2022 (66) incluyó a algunos participantes menores de 65 años, se determinó que era posible obtener los datos específicos de adultos de 65 años o más directamente del ECA Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (72), por lo que se utilizó esta fuente.

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo*						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
ADVANCE	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía • Nefropatía 	+	+	?	+	+	+	+
ACCORD	<ul style="list-style-type: none"> • Caídas 	+	?	?	+	?	+	+

*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el **Anexo N° 3**.

Resumen de la evidencia:

PICO 1.1: En personas adultas de 18 a 64 años a más con DM2

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace, se identificaron diez RS de: Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Monami 2021, Sinha 2021, Usman 2018, Zhang 2018, Fang 2016, Seidu 2015, Sardar 2015, Wang 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 10 ECA (n= 51,742). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población** fueron adultos con DM2 de recién diagnóstico o con comorbilidades asociadas, como microalbuminuria, enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal diabética avanzada, obesidad o sobrepeso, dislipidemia e hipertensión. La edad de los participantes osciló entre 54 a 66 años, con una media de 62 años. La duración de la DM2 fue de 0 a 15.5 años. El seguimiento varió entre 3.5 a 11.1 años.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como una estrategia que implica el inicio temprano y ajuste progresivo de tratamiento farmacológico intensivo, que puede incluir combinaciones de antidiabéticos orales, inicio precoz de insulina y un mayor número de visitas médicas. Los objetivos glucémicos en los ECA incluidos variaron, considerando valores de HbA1c entre <6% (como meta más baja) y ≤8.5% (como meta más alta), y/o valores de glucosa en ayunas entre 95.4 mg/dL (como meta más baja) y 108 mg/dL (como meta más alta).
 - **El comparador** consistió en el control glucémico convencional o estándar, definido como el manejo habitual de la diabetes, que puede incluir modificaciones del estilo de vida (dieta y actividad física) y uso de tratamiento farmacológico solo en presencia de síntomas de hiperglucemia o valores excesivos de glucosa plasmática en ayunas. Los objetivos glucémicos en los ECA variaron, con valores de HbA1c entre <6.9% (como meta más baja) y <7.9% (como meta más alta), y/o valores de glucosa en ayunas inferiores a 270 mg/dL.
 - **El desenlace** de mortalidad por cualquier causa se definió como la muerte por cualquier motivo ocurrida durante el período de seguimiento en pacientes con DM2, sin distinción entre causas específicas. Este desenlace incluye fallecimientos atribuibles a causas cardiovasculares, infecciosas, neoplásicas, renales, metabólicas u otras. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Calidad de vida:

- Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Hipoglucemia severa:
 - Para este desenlace, se identificaron cuatro RS de: Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Monami 2021, Sardar 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 7 ECA (n= 43,564). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hipoglucemia severa fue definido por niveles bajos de glucosa en sangre que requiere la asistencia de otra persona para su recuperación, debido a alteraciones en la conciencia o incapacidad para auto tratarse. Generalmente se asocia a niveles de glucosa plasmática <54 mg/dL, y en muchos casos, el episodio puede requerir hospitalización. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Amputación:
 - Para este desenlace, se identificaron tres RS de: Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Hasan 2016.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Hasan 2016 (63)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un puntaje considerable en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Hassan 2016 incluyó un MA de 7 ECA (n= 10,897). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos con DM2 para el desenlace de amputación, sin úlceras de pie diabético al inicio de los ECA. La edad promedio de los participantes osciló entre 41 y 72 años. La duración de la DM2 varió de 0 a 19 años, y el seguimiento se realizó entre 2 y 10 años. La HbA1c basal de los participantes se situó entre 7.2% y 9.4%.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.
 - La **intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como una estrategia que busca alcanzar niveles bajos de HbA1c mediante el uso de combinaciones de antidiabéticos orales, insulina o ambos desde el inicio, con ajustes frecuentes y dosis más altas o inicio más temprano de insulina. Se inicia tratamiento farmacológico de forma agresiva, incluso desde la dosis máxima, para mantener un control estricto de la glucosa. Los objetivos glucémicos en los ECA incluidos variaron, considerando valores de HbA1c entre <6% (como meta más baja) y <7.5% (como meta más alta), y/o valores de glucosa en ayunas entre 108 mg/dL (como meta más baja) y 126 mg/dL (como meta más alta).
 - El **comparador** consistió en el control glucémico menos intensivo, definido como un enfoque más flexible que busca mantener la HbA1c en un rango objetivo menos estricto, con una progresión más lenta del tratamiento,

ajustes menos intensivos y uso escalonado de medicamentos según necesidad clínica. El tratamiento solía comenzar con cambios en el estilo de vida y dosis bajas de medicamentos. Los objetivos glucémicos en los ECA incluidos variaron; los valores específicos de HbA1c no fueron reportados, y se consideraron valores de glucosa en ayunas inferiores a 270 mg/dL.

- **El desenlace** de amputaciones fue definido como la resección quirúrgica parcial o total de una extremidad, usualmente de los miembros inferiores, como consecuencia de complicaciones asociadas a la neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica e infecciones graves. Este desenlace se considera una complicación mayor de la diabetes, y puede clasificarse en amputación menor (por debajo del tobillo) o mayor (por encima del tobillo). En este contexto, la amputación refleja una progresión avanzada del daño micro y macro vascular, que conlleva a la hospitalización para el procedimiento quirúrgico. La mediana del tiempo de seguimiento fue 5 años.
- El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Hassan 2016, ya que incluía la mayor cantidad de ECA incluidos en su MA evaluar el desenlace de amputación en personas con DM2.
- Insuficiencia cardíaca:
 - Para este desenlace, se identificaron cinco RS: Kunutsor 2024, Sinha 2021, Fang 2016, Udell 2015, Wang 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 6 ECA (n= 44,731). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de insuficiencia cardíaca fue definido como parte de los eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), que agrupan desenlaces cardiovasculares críticos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la muerte cardiovascular. La insuficiencia cardíaca es la aparición de síntomas y signos clínicos que reflejan la incapacidad del corazón para bombear sangre de forma adecuada, lo que requiere tratamiento específico, hospitalización o resulta en muerte. Este desenlace incluye episodios de descompensación que suelen requerir ingreso hospitalario. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Enfermedad renal en etapa terminal:
 - Para este desenlace, se contó con la RS de **Sinha 2021 (60)**, la cual se utilizó como referencia, ya que incluyó un MA para este desenlace relevante con mayor número de ECA y obtuvo un puntaje considerable en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Sinha 2021 incluyó un MA de 7 ECA (n= no reportado). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos con DM2. La edad de los participantes incluyó de 18 años a más. La duración mínima de la DM2 fue de 12 meses, y el

seguimiento se osciló entre 2 a 10.7 años. La HbA1c basal de los participantes se situó entre 7% y 9.4%.

- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
- **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo que buscaba reducir los niveles de HbA1c > 7% mediante el uso de combinaciones de antidiabéticos orales, insulina o ambos desde el inicio, con ajustes frecuentes y dosis más altas o inicio más temprano de insulina. Se inicia tratamiento farmacológico de forma agresiva, incluso desde la dosis máxima, para mantener un control estricto de la glucosa.
- **El comparador** consistió en el control glucémico convencional definido como lograr a valores más flexibles de HbA1c, generalmente entre 7% y 8%. Consideraba una progresión más lenta del tratamiento, ajustes menos intensivos y uso escalonado de medicamentos según necesidad clínica. Además, como parte del tratamiento solían comenzar con cambios en el estilo de vida y dosis bajas de medicamentos.
- **El desenlace** de enfermedad renal crónica en etapa terminal en pacientes con DM2 fue definido como la insuficiencia renal que requiere tratamiento sustitutivo permanente, como diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o trasplante renal. Este desenlace refleja una progresión avanzada de la nefropatía diabética. La mediana de seguimiento de 7.8 años.
- El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Sinha 2021, ya que su búsqueda fue reciente para ese desenlace de enfermedad renal en etapa terminal en personas con DM2.
- Infarto de miocardio:
 - Para este desenlace, se identificaron cuatro RS: Kunutsor 2024, He 2023, Zhang 2018, Fang 2016.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **He 2023 (56)**, ya que incluyó un MA para este desenlace y obtuvo un considerable puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de He 2023 incluyó un MA de 14 ECA (n= 144,334). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con DM2, algunos estudios los pacientes presentaban microalbuminuria, enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal diabética avanzada, obesidad o sobrepeso, dislipidemia e hipertensión. La edad media de los adultos fue de 63.8 años. La duración de la DM2 osciló entre 7.2 a 14.8 años, y el seguimiento se varió entre 1.5 a 5.6 años. La HbA1c basal de los participantes se situó entre 7.2% y 9.4%. Al cabo de 1 y 2 años del diagnóstico, los pacientes se clasificaron además para el control glucémico en función de una disminución de más del 0,5 % en la HbA1c en comparación con el grupo de tratamiento conservador.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue el control glucémico intensivo, definido como una estrategia que busca alcanzar niveles bajos de HbA1c mediante el uso de combinaciones de antidiabéticos orales, insulina o ambos desde el inicio, con ajustes frecuentes y dosis más altas o inicio más temprano de insulina.

- Se inicia tratamiento farmacológico de forma agresiva, incluso desde la dosis máxima, para mantener un control estricto de la glucosa.
- **El comparador** fue el control glucémico menos intensivo, definido como un enfoque más flexible que busca mantener la HbA1c en un rango objetivo menos estricto, con una progresión más lenta del tratamiento, ajustes menos intensivos y uso escalonado de medicamentos según necesidad clínica. El tratamiento solía comenzar con cambios en el estilo de vida y dosis bajas de medicamentos.
 - **El desenlace** de infarto de miocardio en pacientes con DM2 fue definido como un evento agudo caracterizado por la necrosis del músculo cardíaco debido a isquemia, diagnosticado por síntomas típicos, elevación de marcadores cardíacos (como troponinas) y cambios electrocardiográficos o en imágenes. El infarto de miocardio forma parte de los MACE. Periodo medio de seguimiento entre 1.5 a 5.4 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de He 2023, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- **Accidente cerebrovascular:**
 - Para este desenlace, se identificaron cuatro RS de: Kunutsor 2024, Zhang 2018, Fang 2016, Wang 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 7 ECA (n= 40,075). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de accidente cerebrovascular en pacientes con DM2 fue definido como parte de los MACE, junto con el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte cardiovascular. El accidente cerebrovascular es un evento neurológico agudo, caracterizado por la pérdida súbita de función neurológica debido a una interrupción del flujo sanguíneo cerebral, ya sea por isquemia (infarto cerebral) o hemorragia (hemorragia cerebral). Este desenlace requiere diagnóstico clínico y habitualmente confirmación por neuroimagen, y suele conllevar hospitalización, tratamiento específico y puede resultar en discapacidad permanente o muerte. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
 - **Neuropatía:**
 - Para este desenlace, se identificaron seis RS de: Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Sun 2021, Sinha 2021, Hasan 2016, Sardar 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 4 ECA (n= 15,118). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.

- **El desenlace** de neuropatía en pacientes con DM2 fue definido clínicamente por síntomas como dolor, parestesias o pérdida de sensibilidad, especialmente en extremidades inferiores, y puede ser diagnosticada mediante exploración clínica y pruebas neurofisiológicas. Este desenlace es una de las principales complicaciones microvasculares de la DM2 y puede aumentar el riesgo de úlceras, infecciones y amputaciones. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- **Retinopatía:**
 - Para este desenlace, se identificaron seis RS de: RS Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Sun 2021, Sinha 2021, Sardar 2015, Zhang 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 8 ECA (n= 28,708). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de retinopatía en pacientes con DM2 fue definido como el daño progresivo a los vasos sanguíneos de la retina debido a la hiperglucemia sostenida. Este desenlace es una complicación microvascular mayor, que puede evolucionar hacia la pérdida severa de la visión o ceguera. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- **Nefropatía:**
 - Para este desenlace, se identificaron cinco RS de: Kunutsor 2024, Aldafas 2022, Sun 2021, Sinha 2021, Sardar 2015.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Kunutsor 2024 (55)**, ya que incluyó un MA y obtuvo el mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Kunutsor 2024 incluyó un MA de 3 ECA (n= 13,840). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de nefropatía en pacientes con DM2 fue definido como la presencia de daño renal crónico atribuible a la diabetes, generalmente evidenciado por albuminuria persistente (≥ 30 mg/g creatinina) y/o disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG < 60 mL/min/1.73 m²). Este desenlace representa una de las principales complicaciones microvasculares de la DM2 y es un predictor importante de enfermedad renal terminal y riesgo cardiovascular aumentado. El seguimiento fue en promedio 6.1 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kunutsor 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- **Pérdida severa de la visión o ceguera:**

- Para este desenlace, se identificaron tres RS de: Sinha 2021, Sun 2021, Zhang 2015.
- Se decidió utilizar como referencia la RS de **Zhang 2015 (69)**, ya que incluyó un MA para este desenlace y obtuvo un considerable puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
- La RS de Zhang 2015 que realizó un MA de 3 ECA (n= 14,142). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con DM2. La edad promedio de los participantes fue de 63.8 años. La duración de la DM2 incluyó a recién diagnosticados con una media mayor a cinco años, y el seguimiento se osciló entre 1.5 a 5.6 años.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como una estrategia que busca alcanzar niveles bajos de HbA1c mediante el uso de combinaciones de antidiabéticos orales, insulina o ambos desde el inicio, con ajustes frecuentes y dosis más altas o inicio más temprano de insulina. Se inicia tratamiento farmacológico de forma agresiva, incluso desde la dosis máxima, para mantener un control estricto de la glucosa. Los objetivos glucémicos en los ECA incluidos variaron, considerando valores de HbA1c entre <6% (como meta más baja) y <7% (como meta más alta).
 - **El comparador** consistió en el control glucémico menos intensivo, definido como un enfoque más flexible que busca mantener la HbA1c en un rango objetivo menos estricto, con una progresión más lenta del tratamiento, ajustes menos intensivos y uso escalonado de medicamentos según necesidad clínica. El tratamiento solía comenzar con cambios en el estilo de vida y dosis bajas de medicamentos. Los objetivos glucémicos en los ECA incluidos variaron; los valores específicos de HbA1 entre <7% (como meta más baja) y <9% (como meta más alta).
 - **El desenlace** de pérdida severa de la visión o ceguera fue definido como una reducción significativa de la agudeza visual. Esta condición suele ser consecuencia de complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética proliferativa o el edema macular diabético. El seguimiento fue una mediana de 5 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zhang 2015, ya que incluía la mayor cantidad de ECA incluidos en su MA evaluar el desenlace de pérdida severa de la visión o ceguera en personas con DM2.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings* - SoF):

PICO 1.1: En personas adultas de 18 a 64 años a más con DM2:

Población: Personas adultas de 18 a 64 años con diagnóstico de DM2.

Intervención: Control glucémico intensivo.

Comparador: Control glucémico convencional/estándar.

Autor: Ana Lucía Alcántara Díaz.

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Enfermedad renal en etapa terminal:** RS Sinha 2021 (60).
- **Hipoglucemia severa:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Insuficiencia cardíaca:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Infarto de miocardio:** RS He 2023 (56).
- **Accidente cerebrovascular:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Amputación:** RS Hasan 2016 (63).
- **Neuropatía:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Retinopatía:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Nefropatía:** RS Kunutsor 2024 (55).
- **Pérdida severa de la visión o ceguera:** RS Zhang 2015 (69)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Control glucémico intensivo [‡]	Comparación: Control glucémico convencional [‡]	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por todas las causas (media: 6.1 años)	Crítico	10 ECA (n=51,742)	>2,840/26,823 (10.1%)	>2,559/24,919 (10.3%)	HR: 0.98 (0.92 a 1.04)	-0.2 por 100 (-1 a +0.4)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que no causemos un efecto importante en la mortalidad por todas las causas.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.						
Hipoglucemia severa (media: 6.1 años)	Crítico	7 ECA (n=43,564)	1,293/21,774 (4.9%)	563/21,790 (2.6%)	RR: 1.88 (1.24 a 2.84)	+2 por 100 (+1 a +5)	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}	Al brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que haya un aumento en los casos de hipoglucemia severa, pero la evidencia es muy incierta .
Amputación (mediana: 5 años)	Crítico	7 ECA (n=10,897)	59/6,552 (0.9%)	59/4,345 (1.4%)	RR: 0.65 (0.45 a 0.94)	-0.5 por 100 (-0.7 a -0.1)	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}	Por cada 100 personas a la que brindemos el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que causemos una disminución en amputación: 0.5 menos (-0.7 a -0.1).

Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 7.8 años)	Crítico	7 ECA (n= no reportado)	No reportado	No reportado	HR: 0.58 (0.36 a 0.92)	-0.5 por 100 (-0.8 a -0.1) [†]	⊕○○○ Muy baja ^{b, e, f}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, con respecto a la enfermedad renal en etapa terminal.
Insuficiencia cardíaca (media: 6.1 años)	Importante	6 ECA (n=44,731)	937/23,154 (4.1%)	935/21,577 (4.3%)	HR: 0.94 (0.85 a 1.04)	-0.3 por 100 (-0.6 a +0.2)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente no causaremos un efecto en la insuficiencia cardíaca.
Infarto de miocardio (media entre 1.5 y 5.4 años)	Importante	14 ECA (n=144,334)	3,269/74,069 (4.4%)	3,421/70,265 (4.9%)	RR: 0.90 (0.85 a 0.97) ^{**}	-0.5 por 100 (-0.7 a -0.1)	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}	Por cada 100 personas a la que brindemos el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que causemos una disminución en infarto de miocardio: 0.5 menos (-0.7 a -0.1).
Accidente cerebrovascular (media: 6.1 años)	Importante	7 ECA (n=40,075)	984/20,973 (4.4%)	878/19,102 (4.6%)	HR: 0.95 (0.82 a 1.11)	-0.2 por 100 (-0.8 a +0.5)	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}	Al brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que no causemos un efecto en accidente cerebrovascular.
Neuropatía (media: 6.1 años)	Importante	4 ECA (n=15,118)	2,687/7,706 (36.7%)	2,658/7,412 (35.9%)	HR: 1.03 (0.98 a 1.08)	+1 por 100 (-1 a +2)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente no causaremos un efecto en la neuropatía.
Retinopatía (media: 6.1 años)	Importante	8 ECA (n=28,708)	1,366/11,441 (11.1%)	1,241/9,561 (13%)	HR: 0.85 (0.78 a 0.93)	-2 por 100 (-3 a -1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Por cada 100 personas a la que brindemos el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente causemos una disminución en la retinopatía: 2 menos (-3 a -1).

Nefropatía (media: 6.1 años)	Importante	3 ECA (n=13,840)	427/6,920 (6%)	580/6,920 (8.4%)	HR: 0.71 (0.58 a 0.87)	-2 por 100 (-3 a -1)	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}	Por cada 100 personas a la que brindemos el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que causemos una disminución en nefropatía: 2 menos (-3 a -1).
Pérdida severa de la visión o ceguera (mediana: 5 años)	Importante	3 ECA (n=14,142)	474/7,819 (6.8%)	436/6,323 (6.9%)	RR: 0.99 (0.87 a 1.12) **	-0.1 por 100 (-1 a +1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente no causaremos un efecto en la pérdida severa de la visión o ceguera.

RS: revisión sistemática; IC: Intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: Hazard ratio; RR: Razón de riesgo; DM: Diferencia de medias; DMI: diferencia mínimamente importante.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**El equipo metodológico calculó el RR a partir del OR reportado por la RS por temas de entendimiento para el GEG.

†Se calculó el efecto absoluto del grupo control del ECA de Duckworth 2009, incluida en la RS Sinha 2021 (55).

*Las frecuencias de la intervención se utilizaron los efectos absolutos anticipados.

DMI en 100 pacientes: mortalidad por cualquier causa: 1 evento (43).

Para el resto de los desenlaces, se realizó la interpretación según un enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que cruza un DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población de estudio estaba conformada adultos y adultos mayores.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por inconsistencia, debido que el $I^2 > 80\%$.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que el total de 50 a < 300 eventos (casos).
- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que el I^2 es de 40% a 80%.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que la medida de asociación (RR, OR, HR) incluye 0.9 o 1.1.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 1.1. En personas adultas de 18 a 64 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ¿se debería alcanzar como meta objetivo un control glucémico intensivo en comparación con un control glucémico convencional?	
Población:	Personas adultas de 18 a 64 años con diagnóstico de DM2
Intervención:	Control glucémico intensivo
Comparador:	Control glucémico convencional
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía • Pérdida severa de la visión o ceguera
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
o Trivial ● Pequeño o Moderado o Grande o Varía o Se desconoce	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos de 18 a 64 años con DM2, los beneficios de seguir un control glucémico estricto en lugar del control glucémico convencional se consideraron pequeños (puesto que, el tamaño de los efectos fue pequeños para los desenlaces de amputación, infarto de miocardio, retinopatía y nefropatía, para el resto de los desenlaces no presentaron efecto).
	Mortalidad por todas las causas (media: 6.1 años)	10 ECA (n=51,742)	HR: 0.98 (0.92 a 1.04)	-0.2 por 100 (-1 a +0.4)	⊕⊕○○ Baja	
	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.				
	Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 7.8 años)	7 ECA (n= no reportado)	HR: 0.58 (0.36 a 0.92)	-0.5 por 100 (-0.8 a -0.1) †	⊕○○○ Muy baja	
	Amputación (mediana: 5 años)	7 ECA (n=10,897)	RR: 0.65 (0.45 a 0.94)	-0.5 por 100 (-0.7 a -0.1)	⊕⊕○○ Baja	
	Insuficiencia cardíaca (media: 6.1 años)	6 ECA (n=44,731)	HR: 0.94 (0.85 a 1.04)	-0.3 por 100 (-0.6 a +0.2)	⊕⊕⊕○ Moderada	
	Infarto de miocardio (media entre 1.5 y 5.4 años)	14 ECA (n=144,334)	RR: 0.90 (0.85 a 0.97)	-0.5 por 100 (-0.7 a -0.1)	⊕⊕○○ Baja	

Accidente cerebrovascular (media: 6.1 años)	7 ECA (n=40,075)	HR: 0.95 (0.82 a 1.11)	-0.2 por 100 (-0.8 a +0.5)	⊕⊕○○ Baja
Neuropatía (media: 6.1 años)	4 ECA (n=15,118)	HR: 1.03 (0.98 a 1.08)	+1 por 100 (-1 a +2)	⊕⊕⊕○ Moderada
Retinopatía (media: 6.1 años)	8 ECA (n=28,708)	HR: 0.85 (0.78 a 0.93)	-2 por 100 (-3 a -1)	⊕⊕⊕○ Moderada
Nefropatía (media: 6.1 años)	3 ECA (n=13,840)	HR: 0.71 (0.58 a 0.87)	-2 por 100 (-3 a -1)	⊕⊕○○ Baja
Pérdida severa de la visión o ceguera (mediana: 5 años)	3 ECA (n=14,142)	RR: 0.99 (0.87 a 1.12)	-0.1 por 100 (-1 a +1)	⊕⊕⊕○ Moderada

En resumen, 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 causaremos 2 casos menos de retinopatía (IC95%: -3 a -1).
- Podría ser que, causemos 0.5 casos menos de amputación (IC95%: -0.7 a -0.1), 0.5 casos menos de infarto de miocardio (IC95%: -0.7 a -0.1) y 2 casos menos de nefropatía (IC95%: -3 a -1).
- Podría ser que no causemos un efecto importante en la mortalidad por todas las causas.
- Podría ser que no modifiquemos el accidente cerebrovascular, y probablemente no modifiquemos la insuficiencia cardíaca, neuropatía y pérdida severa de la visión o ceguera.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la enfermedad renal en etapa terminal.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre calidad de vida.

Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	El GEG consideró que los daños son triviales (si bien, existe un aumento en los casos de hipoglucemia severa que deberían tener en cuenta, pero al presentar una certeza muy baja, la evidencia es muy incierta).
	Hipoglucemia severa (media: 6.1 años)	7 ECA (n=43,564)	RR: 1.88 (1.24 a 2.84)	+2 por 100 (+1 a +5)	⊕○○○ Muy baja	
En resumen, <i>en personas adultas de 18 a 64 años con DM2</i> , por cada 100 personas que sigan un control glucémico intensivo en lugar de un control convencional: <ul style="list-style-type: none">● Podría ser que, causemos 2 casos más de hipoglucemia severa (IC95%: +1 a +5), pero la evidencia es muy incierta.						

Certeza de la evidencia:			
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
○ Ningún estudio incluido	Mortalidad por todas las causas (media: 6.1 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 7.8 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{b, e, f}

La certeza más baja de los desenlaces críticos fue "baja".

Hipoglucemia severa (media: 6.1 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{b, c}
Amputación (mediana: 5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{b, d}
Insuficiencia cardíaca (media: 6.1 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Infarto de miocardio (media entre 1.5 y 5.4 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}
Accidente cerebrovascular (media: 6.1 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}
Neuropatía (media: 6.1 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Retinopatía (media: 6.1 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Nefropatía (media: 6.1 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{b, e}
Pérdida severa de la visión o ceguera (mediana: 5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que cruza un DMI.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población de estudio estaba conformada adultos y adultos mayores.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de certeza por inconsistencia, debido que el $I^2 > 80\%$.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que el total de 50 a < 300 eventos (casos).</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que el I^2 es de 40% a 80%.</p> <p>f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que la medida de asociación (RR, OR, HR) incluye 0.9 o 1.1.</p>		

Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos para los adultos de 18 a 64 años con DM2. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “baja”.

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes. No se contó evidencia para el desenlace de calidad de vida.	El GEG indicó que la tabla SoF incluye desenlaces críticos e importantes, teniendo información disponible y suficiente que permitió apoyar la toma de decisiones.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes en adultos de 18 a 64 años con DM2, el balance de los efectos “probablemente favorece a la intervención”.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

- Costos extensos
- Costos moderados
- Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños
- Ahorros moderados
- Ahorros extensos
- Varía
- **Se desconoce**

Ítems	Intensivo Media ± DE	Convencional Media ± DE	Diferencia promedio de costos por paciente (IC 95%)
Costo total del tratamiento (costos para el año 2004 en libras esterlinas [£1=€1.5])	3,682 ± 1,598	1,941 ± 1,486	+1,742 (+1,521 a +1,963)
• Medicamentos para la diabetes	776 ± 639	640 ± 997	+136 (+18 a +254)
• Medicamentos para la hipertensión	427 ± 666	430 ± 668	-3 (-49 a +43)
• Costos para la implementación: Consultas ambulatorias, evaluación nutricional y oftalmológica	2,295 ± 748	674 ± 193	+1,621 (+1,539 a +1,702)
Costo total de las complicaciones (tratamiento de las complicaciones por diabetes)	23,980 ± 41,106	24,771 ± 43,276	-1,349 (-2,455 a +5,153)
Total de Costos	27,865 ± 41,310	26,516 ± 43,438	+1,349 (-2,455 a +5,153)
Total de Costos (Tasa de descuento de 3.5%)	15,868 ± 14,465	14,984 ± 17,888	+884 (-483 a +2,250)

Se utilizó el estudio de costo utilidad de Clarke 2005 (73), el cual es un estudio económico que empleó la información del ECA UKPDS, de Reino Unido, que tuvo como población a pacientes con DM2 de reciente diagnóstico de entre 25 y 65 años. La intervención consistió en el control glucémico intensivo basado en el tratamiento para la diabetes que consistía en insulina o sulfonilureas, tuvo como meta la glucosa en ayunas < 108 mg/dL. El control glucémico convencional fue el grupo comparador que brindó tratamiento para la diabetes mediante dieta o tratamiento farmacológico si se presentaban síntomas de hiperglucemia o una concentración plasmática excesiva de glucemia en ayunas. El estudio de Clark 2005 evidenció que la diferencia promedio de costos por pacientes era mayor en el control glucémico intensivo que el convencional en términos de costos por medicamentos para la DM2 y los costos para la implementación (consultas ambulatorias, evaluación nutricional y oftalmológica). Sin embargo, los costos totales de las complicaciones (tratamiento de las complicaciones por diabetes) fueron menores en el control glucémico intensivo, pero no fue significativo. A pesar de ello, el GEG consideró que el uso de recursos equivale a “**se desconoce**”, debido que el estudio de costos no podría representar la realidad peruana.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que la intervención generaría desigualdades en el acceso a las pruebas de monitoreo glucémico (por ejemplo: HbA1c, glucosa en ayunas) en establecimientos de menor complejidad o zonas rurales. Además, en pacientes que presenten otras comorbilidades adicionales podría generar inequidades y generar mayor carga de tratamiento. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “ reduce la equidad ”.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían la intervención porque está alineada con recomendaciones clínicas actuales, y a largo plazo reduciría complicaciones relacionadas a la DM2. Pacientes: El GEG consideró que con una adecuada educación por parte del personal de salud acerca de los

beneficios y riesgos de la intervención, los pacientes podrían reducir las complicaciones a largo plazo.

Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “**probablemente sí**” sea aceptable.

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí • Varía o Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: La intervención no presenta restricciones a la indicación del personal de salud encargado de atender adultos con DM2.	Disponibilidad real: La intervención requiere insumos específicos y productos (por ejemplo: reactivos para exámenes de laboratorio como HbA1c, glucosa o tiras reactivas para los glucómetros) que deban ser suministrados por el sistema de salud para tener un adecuado monitoreo y disminución del riesgo de hipoglucemia en todos los niveles de salud. Personal e infraestructura: Se necesita personal especializado e infraestructura adicional para aplicar la intervención en zonas rurales y urbanas. El médico especialista y generales dan la indicación y educación acerca del control glucémico intensivo y el equipo de enfermería puede reforzar las indicaciones. Sin embargo, la ejecución recae principalmente en evitar las hipoglucemias severas. Esto podría aumentar la carga sobre el sistema de salud y en pacientes con alguna comorbilidad adicional. Otras consideraciones: la implementación es coherente con la práctica clínica habitual y podría representar una mayor carga económica y logística para las familias, pero a largo plazo podría disminuir las complicaciones. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “ varía ”.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		

	JUICIOS						
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos de 18 a 64 años con DM2, los beneficios del control glucémico intensivo, en comparación con el control glucémico convencional o estándar, se consideraron “pequeños”, ya que reduce la incidencia de amputación, así como de infarto de miocardio, retinopatía y nefropatía. En cuanto a los daños, estos se consideraron “triviales”, dado que la evidencia disponible sobre hipoglucemia severa sugiere un posible aumento considerable; sin embargo, esta evidencia es muy incierta. Además, el GEG consideró que el impacto en el uso de recursos “se desconoce”, ya que no se identificaron estudios económicos adaptables a la realidad peruana. En relación con la equidad, se consideró que podría verse “reducida”, dado que el control glucémico intensivo implica un conjunto de procedimientos adicionales. Asimismo, el GEG consideró que la intervención es aceptable tanto para el personal de salud como para los pacientes, ya que está alineada con recomendaciones clínicas y podría disminuir a largo plazo las complicaciones asociadas a la DM2, aunque la factibilidad puede variar según el contexto. Finalmente, se concluyó que la intervención es factible de implementar, ya que no requiere insumos especiales ni infraestructura adicional. Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue “baja”. Por ende, esta recomendación es condicional.</p>	<p>En personas adultas de 18 a 64 años con DM2, sugerimos alcanzar un control glucémico intensivo como meta objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c).</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
El GEG consideró que se realice una definición acerca del control glucémico intensivo, el cual busca reducir las complicaciones microvasculares y, en menor medida, macro vasculares asociadas a la DM2. Esta estrategia requiere el uso temprano y ajustado de tratamiento farmacológico, que puede incluir combinaciones de antidiabéticos orales y, en algunos casos, el inicio precoz de insulina. Además, implica un	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.

Justificación	Consideración						
<p>seguimiento más estrecho mediante un mayor número de atenciones médicas para ajustar el tratamiento y vigilar los posibles efectos adversos, como la hipoglucemia. Esta intervención tiene como finalidad alcanzar objetivos glucémicos más estrictos para prevenir la progresión de la enfermedad, aunque su implementación debe considerar los recursos disponibles y la capacidad de seguimiento en cada contexto sanitario.</p> <p>Esta definición se construye en base a lo recomendado en la GPC de ADA 2025 (11), GPC de AACE 2022 (74), GPC de NICE 2022 (37), GPC de ALAD 2019 (75), GPC de Argentina 2019 (39) y GPC de Canadá 2018 (54) acerca del control glucémico intensivo en pacientes con DM2.</p>							
<p>El GEG consideró que estas aclaraciones permiten individualizar la estrategia de control glucémico intensivo según las características clínicas del paciente con DM2, priorizando la seguridad y la calidad de vida. En adultos (18 a 64 años) con diagnóstico reciente de DM2 (<10 años), sin comorbilidades importantes y sin antecedentes de hipoglucemia severa, establecer metas estrictas de HbA1c $\leq 6.5\%$ favorece la prevención de complicaciones microvasculares sin incrementar riesgos significativos. En cambio, en pacientes con mayor duración de enfermedad (>10 años), presencia de comorbilidades o antecedentes de hipoglucemia severa, flexibilizar las metas a niveles de HbA1c $\leq 7\%$ permite un balance adecuado entre beneficios y riesgos, reduciendo eventos adversos asociados al control estricto.</p> <p>Sobre la individualización de metas de HbA1c, la GPC de ADA 2025 (11), GPC de AACE 2022 (74), GPC de NICE 2022 (37), GPC de ALAD 2019 (75), GPC de Argentina 2019 (39), GPC de Canadá 2018 (54) y la GPC de KDIGO 2022 (12) coinciden en recomendar un enfoque personalizado que considere duración de</p>	<p>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.</p> <p>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:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Meta de HbA1c</th><th>Características del paciente</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\leq 6.5\%$</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>$\leq 7\%$</td><td>Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.</td></tr> </tbody> </table>	Meta de HbA1c	Características del paciente	$\leq 6.5\%$	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).	$\leq 7\%$	Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.
Meta de HbA1c	Características del paciente						
$\leq 6.5\%$	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).						
$\leq 7\%$	Duración de la DM2 ≥ 10 años, que presentan comorbilidades relevantes* y/o antecedentes de algún episodio de hipoglucemia severa.						

Justificación	Consideración
<p>la diabetes, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia y preferencias del paciente. Sobre las metas estrictas en pacientes jóvenes y sanos, la GPC de ADA 2025 (11), GPC de AACE 2022 (74), la GPC de Argentina 2019 (39) especifican que pueden proponerse valores <6.5%, siempre que sea seguro. Sobre la flexibilización en casos con comorbilidades o alto riesgo, la GPC de KDIGO 2022 (12) y la GPC de NICE 2022 (37) indican que metas menos estrictas son apropiadas para minimizar daños potenciales.</p>	<p>*Enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (CV).</p>
<p>La HbA1c refleja el promedio de glucosa plasmática de aproximadamente los últimos 2–3 meses, dependiendo de la vida media de los eritrocitos (~120 días). La GPC ADA 2025 (11) indica que existen situaciones clínicas que pueden alterar la adecuada determinación de la HbA1c, limitando su interpretación como indicador del control glucémico. Esto incluye condiciones que afectan la vida media de los glóbulos rojos o la hemoglobina, como anemias hemolíticas, otras anemias, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, transfusiones recientes, uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis y enfermedad renal crónica en estadio avanzado (<i>end-stage kidney disease</i>). Además, algunas variantes de hemoglobina pueden interferir con ciertos métodos de medición, aunque la mayoría de los ensayos disponibles son precisos en individuos heterocigotos para las variantes más comunes; sin embargo, la HbA1c no es fiable en personas con hemoglobinas homocigotas (por ejemplo, HbSS o HbEE).</p> <p>En estas situaciones, la HbA1c puede no reflejar el control glucémico real.</p>	<p>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.</p>

Resumen de la evidencia:

PICO 1.2: En personas adultas de 65 años a más con DM2

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)** que incluyó un MA de 2 ECA (n= 10,088). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población** estuvo conformada por adultos con DM2 que tenían 65 años o más, o que incluían específicamente a personas con fragilidad, independientemente de la edad. Se evaluaron a pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida o con factores de riesgo CV, con una edad media que osciló entre 65 y 70 años. La duración promedio de la DM2 fue entre 8.1 y 10 años.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como la reducción de los niveles de HbA1c hasta un valor objetivo preestablecido <42 mmol/mol ($\leq 6.0\%$) en el ECA ACCORD y ≤ 48 mmol/mol ($\leq 6.5\%$) en el ECA ADVANCE, independientemente del tratamiento utilizado.
 - **El comparador** consistió en el control glucémico convencional o estándar, definido como una HbA1c >48 mmol/mol ($>6.5\%$) en el ECA ADVANCE y 53–64 mmol/mol (7.0 %–8.0 %) en el ECA ACCORD.
 - **El desenlace** de mortalidad por todas las causas se definió como la muerte por cualquier motivo ocurrida durante el período de seguimiento en pacientes con DM2, sin distinción entre causas específicas. Este desenlace incluye fallecimientos atribuibles a causas cardiovasculares, infecciosas, neoplásicas, renales, metabólicas u otras. El seguimiento fue de 3.7 a 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Hipoglucemia severa:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)** que incluyó un MA de 2 ECA (n= 10,088). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de hipoglucemia severa fue definido por niveles bajos de glucosa en sangre que requiere asistencia médica. Generalmente se asocia a niveles de glucosa plasmática <54 mg/dL, y en muchos casos, el episodio puede requerir hospitalización. El seguimiento fue de 3.7 a 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Complicaciones macrovasculares:

- Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)** que incluyó un MA de 2 ECA (n= 10,088). No se identificaron datos reportados de forma separada para los desenlaces de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca en ambos ECA. Dado que se requerían los datos de ambos ECA, se optó por utilizar el desenlace compuesto de complicaciones macrovasculares que sí fue reportado.
 - Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de complicaciones macrovasculares fue definido como parte de los MACE (*major adverse cardiac events*, en sus siglas en inglés), que incluye los casos de **infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular** para ambos ECA: ACCORD y ADVANCE. El seguimiento fue de 3.7 a 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Insuficiencia cardíaca:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
 - Amputación:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
 - Retinopatía:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)**, la cual incluyó un ECA relevante (n = 6,613): el estudio ADVANCE (71). Las principales características de este ECA fueron las siguientes:
 - **La población** estuvo conformada por adultos con DM2 que tenían 65 años o más y alto riesgo de eventos CV. La media de edad fue de 70 ± 4 años, con una duración promedio de la DM2 de 8.1 ± 6.6 años y una HbA1c media de 57.4 ± 16.1 mmol/mol.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como la reducción de los niveles de HbA1c hasta un valor objetivo preestablecido ≤ 48 mmol/mol ($\leq 6.5\%$), con el tratamiento de gliclazida (liberación modificada) con dosis determinadas a criterio del médico tratante.
 - **El comparador** consistió en el control glucémico convencional o estándar, definido como HbA1c >48 mmol/mol ($>6.5\%$).
 - **El desenlace** de retinopatía en pacientes con DM2 fue definido como un caso nuevo o empeoramiento de al menos uno de los siguientes eventos: tratamiento con fotocoagulación con láser para retinopatía diabética, vitrectomía por complicaciones de la retinopatía, hemorragia vítrea, desarrollo de retinopatía proliferativa o progresión de al menos dos etapas en la clasificación de retinopatía diabética. La mediana de seguimiento fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.

- Nefropatía:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)**, la cual incluyó un ECA relevante (n = 6,613): el estudio ADVANCE (71). Las principales características de este ECA fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de retinopatía.
 - El **desenlace** de nefropatía en pacientes con DM2 fue definido como un caso nuevo o empeoramiento de al menos uno de los siguientes eventos: desarrollo de macroalbuminuria (razón albúmina/creatinina >300 mg/g o >33.9 mg/mmol), duplicación de la creatinina sérica hasta un valor ≥ 2.26 mg/dL (≥ 200 μ mol/L), requerimiento de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante), o muerte atribuida a causa renal. La mediana de seguimiento fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Neuropatía
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Deterioro cognitivo o demencia:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)** que incluyó un MA de 1 ECA (n= 6,613): el estudio ADVANCE (71). No se identificaron datos reportados de forma separada para los desenlaces de deterioro cognitivo y demencia, por lo que se optó por utilizar el desenlace compuesto. Las principales características de este ECA fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de retinopatía
 - El **desenlace** compuesto de deterioro cognitivo o demencia fue definido de la siguiente manera: la demencia se diagnosticó según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), y el deterioro cognitivo se definió como una disminución de al menos 3 puntos en la puntuación del Mini Mental State Examination (MMSE). La mediana de seguimiento fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.
- Caídas:
 - Para este desenlace, se identificó la RS de **Crabtree 2022 (70)**, la cual incluyó un ECA relevante (n= 3,475): el subestudio ACCORD BONE (72). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población** estuvo conformada por adultos con DM2 que tenían 65 años o más, con antecedentes de enfermedad CV o con evidencia subclínica de ECV o factores de riesgo cardiovascular significativos. No se precisan las características de los adultos ≥ 65 años. Las características de todos los participantes del subestudio ACCORD BONE fueron una edad promedio de 62.5 ± 6.7 años, con una HbA1c entre 7.5% y 11% (promedio: $8.3\% \pm 1.0\%$), una mediana de duración de DM2 de 10 años.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.

- **La intervención** consistió en el control glucémico intensivo, definido como la reducción de los niveles de HbA1c hasta un valor objetivo preestablecido <42 mmol/mol (≤ 6.0 %), independientemente del tratamiento utilizado.
- **El comparador** consistió en el control glucémico convencional o estándar, definido como una HbA1c de 53–64 mmol/mol (7.0 %–8.0 %).
- **El desenlace** de caídas fue definido como una respuesta afirmativa a la pregunta “En los últimos 12 meses, ¿se ha caído al suelo o al piso, o ha chocado contra un objeto como una mesa o una escalera?”. El seguimiento fue en los último 12 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Crabtree 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):
PICO 1.2: En personas adultas de 65 años a más con DM2:
Población: Personas adultas de 65 años a más con diagnóstico de DM2.

Intervención: Control glucémico intensivo.

Comparador: Control glucémico convencional

Autor: Ana Brañez Condorena

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS Crabtree 2022 (70)
- **Hipoglucemia severa:** RS Crabtree 2022 (70)
- **Complicaciones macrovasculares:** RS Crabtree 2022 (70)
- **Nefropatía:** ECA ADVANCE (71)
- **Retinopatía:** ECA ADVANCE (71)
- **Deterioro cognitivo y demencia:** ECA ADVANCE (71)
- **Caídas:** ECA ACCORD BONE (72)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Control glucémico intensivo	Comparación: Control glucémico convencional	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por todas las causas (3.7 a 5 años)	Crítico	2 ECA (n=10,088)	531/5028 (10.6%)	548/5060 (10.8%)	HR: 0.97 (0.86 a 1.09)	-0.3 por 100 (-1.4 a +0.9)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente no causemos un efecto importante en la mortalidad por cualquier causa.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.						
Hipoglucemia severa (3.7 a 5 años)	Crítico	2 ECA (n=10,088)	364/5028 (7.2%)	156/5060 (3.1%)	HR: 2.30 (1.90 a 2.78)	+3.9 por 100 (+2.7 a +5.3)	⊕⊕○○ Baja ^b	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, podría ser que causemos un efecto importante en la hipoglucemia severa.
Amputación	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.						
Insuficiencia cardíaca	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.						
Deterioro cognitivo y demencia (mediana: 5 años)	Importante	1 ECA (n=6,613)	634/3285 (19.3%)	627/3317 (18.9%)	HR: 1.01 (0.90 a 1.12)	+0.2 por 100 (-1.7 a +2.0)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^c	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, probablemente no causemos un efecto importante en el deterioro cognitivo y demencia.
Caídas (1 año)	Importante	1 ECA (n=3475)	129/1732 (7.4%)	174/1743 (9.9%)	RR: 0.75 (0.55 a 1.01)	-2.5 por 100 (-4.5 a +0.1)	⊕○○○ Muy baja ^{a,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, con respecto a las caídas.
Complicaciones macrovasculares (3.7 a 5 años)	Importante	2 ECA (n=10,088)	569/5028 (11.3%)	626/5060 (12.4%)	HR: 0.90 (0.81 a 1.01)	-1.2 por 100 (-2.2 a +0.1)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar el control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, con

								respecto a las complicaciones macrovasculares.
Nefropatía (mediana: 5 años)	Importante	1 ECA (n=6613)	125/3296 (3.8%)	169/3317 (5.1%)	HR: 0.74 (0.58 a 0.93)	-1.3 por 100 (-2.1 a -0.3)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, no causaremos un efecto importante en la nefropatía.
Retinopatía (mediana: 5 años)	Importante	1 ECA (n=6613)	181/3296 (5.5%)	166/3317 (5.0%)	HR: 1.09 (0.89 a 1.35)	+0.4 por 100 (-0.5 a +1.7)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Al brindar control glucémico intensivo en lugar del control glucémico convencional, no causaremos un efecto importante en la retinopatía.
Neuropatía	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.						

RS: revisión sistemática; IC: Intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: Hazard ratio; RR: Razón de riesgo; DMI: diferencia mínimamente importante.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI en 100 pacientes: mortalidad por todas las causas: 1 evento (43), **hipoglucemia severa:** 1.6 eventos, **deterioro cognitivo y demencia:** 2.3 eventos, **caídas:** 2.3 eventos, **complicaciones macrovasculares:** 1.6 eventos, **nefropatía:** 2.3 eventos, **retinopatía:** 2.3 eventos.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo ya que < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta ya que incumple con un componente (el desenlace es un compuesto).
- Se disminuyó dos niveles de riesgo de sesgo ya que el estudio tiene 3 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo ya que 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 1.2. En personas adultas de 65 años a más con DM2, ¿se debería alcanzar como meta objetivo un control glucémico intensivo en comparación con un control glucémico convencional?	
Población:	Personas adultas de 65 años a más con diagnóstico de DM2
Intervención:	Control glucémico intensivo
Comparador:	Control glucémico convencional
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro cognitivo • Caídas • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Nefropatía • Retinopatía • Neuropatía
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas de 65 años a más con DM2, los beneficios de seguir un control glucémico estricto en lugar del control glucémico convencional se consideraron triviales (puesto que, no presentaron efecto importante en mortalidad por todas las causas, nefropatía y retinopatía).
	Mortalidad por todas las causas (3.7 a 5 años)	2 ECA (n=10,088)	HR: 0.97 (0.86 a 1.09)	-0.3 por 100 (-1.4 a +0.9)	⊕⊕⊕○ Moderada	
	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.				
	Complicaciones macrovasculares (3.7 a 5 años)	2 ECA (n=10,088)	HR: 0.90 (0.81 a 1.01)	-1.2 por 100 (-2.2 a +0.1)	⊕○○○ Muy baja	
	Amputación	No se encontró estudios para este desenlace.				
	Insuficiencia cardíaca	No se encontró estudios para este desenlace.				
	Nefropatía (mediana: 5 años)	1 ECA (n=6613)	HR: 0.74 (0.58 a 0.93)	-1.3 por 100 (-2.1 a -0.3)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	Retinopatía (mediana: 5 años)	1 ECA (n=6613)	HR: 1.09 (0.89 a 1.35)	+0.4 por 100 (-0.5 a +1.7)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	Neuropatía	No se encontró estudios para este desenlace.				
	En resumen, en personas adultas de 65 años a más con DM2, por cada 100 personas que alcancen un control glucémico intensivo en lugar de un control convencional: <ul style="list-style-type: none">No causaremos un efecto importante en la nefropatía y					

retinopatía, y probablemente no causemos un efecto importante en la mortalidad por todas las causas.

- La evidencia es muy incierta sobre el efecto en las complicaciones macrovasculares.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para los desenlaces de amputación, calidad de vida, insuficiencia cardíaca ni neuropatía.

Daños:

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	El GEG consideró que los daños son moderados (dado que la hipoglucemia severa es un desenlace clínicamente importante y su efecto absoluto estimado sugiere un aumento considerable, aunque la certeza de la evidencia es baja).
	Caídas (1 año)	1 ECA (n=3475)	RR: 0.75 (0.55 a 1.01)	-2.5 por 100 (-4.5 a +0.1)	⊕○○○ Muy baja	
	Hipoglucemia severa (3.7 a 5 años)	2 ECA (n=10,088)	HR: 2.30 (1.90 a 2.78)	+3.7 por 100 (+2.6 a +5.1)	⊕⊕○○ Baja	
	Deterioro cognitivo y demencia (mediana: 5 años)	1 ECA (n=6,613)	HR: 1.01 (0.90 a 1.12)	+0.2 por 100 (-1.7 a +2.0)	⊕⊕⊕○ Moderada	
En resumen, <i>en personas adultas de 65 años a más con DM2</i> , por cada 100 personas que sigan un control glucémico intensivo en lugar de un control convencional/estándar: <ul style="list-style-type: none">● Podría ser que causemos un efecto importante en la hipoglucemia severa.● Probablemente no causemos un efecto importante en el deterioro cognitivo o demencia.● La evidencia es muy incierta sobre el efecto importante en caídas.						

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
o Muy baja ● Baja o Moderada o Alta o Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	La certeza más baja de los desenlaces críticos fue "baja".
	Mortalidad por todas las causas (3.7 a 5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Hipoglucemia severa (3.7 a 5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^b	
	Deterioro cognitivo y demencia (mediana: 5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	
	Caídas (1 año)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,d}	
	Complicaciones macrovasculares (3.7 a 5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,e}	
	Nefropatía (mediana: 5 años)	Importante	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	Retinopatía (mediana: 5 años)	Importante	⊕⊕⊕⊕ Alta	

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo ya que < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta ya que incumple con un componente (el desenlace es un compuesto).
- Se disminuyó dos niveles de riesgo de sesgo ya que el estudio tiene 3 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo ya que 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.

Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos para los adultos de 60 años con DM2. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “baja”.

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente <input type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para la mayoría de los desenlaces críticos e importantes. No se contó evidencia para los desenlaces de calidad de vida, insuficiencia cardíaca, amputación ni neuropatía.	El GEG consideró que la tabla SoF probablemente incluye los desenlaces críticos e importantes para los pacientes. Aunque no se contó con información sobre calidad de vida, insuficiencia cardíaca, amputación ni neuropatía, y algunos desenlaces compuestos no presentan datos desagregados (complicaciones macrovasculares, deterioro cognitivo o demencia), se juzgó que la mayoría de los desenlaces relevantes están representados.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
 (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes en adultos de 65 años a más con DM2, el balance de los efectos “ probablemente favorece al comparador ”.

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	Ítems	Intensivo Media ± DE	Convencional Media ± DE	Diferencia promedio de costos por paciente (IC 95%)	Se utilizó el estudio de costo utilidad de Clarke 2005 (73), el cual es un estudio económico que empleó la información del ECA UKPDS, de Reino Unido, que tuvo como población a pacientes con DM2 de reciente diagnóstico de entre 25 y 65 años. No se contó con información sobre adultos con DM2 de 65 años a más. El GEG consideró que el uso de recursos equivale a “ se desconoce ”, debido que el estudio de costos no podría representar a esta subpoblación ni a la realidad peruana.
	Costo total del tratamiento (costos para el año 2004 en libras esterlinas [£1=€1.5])	3,682 ± 1,598	1,941 ± 1,486	+1,742 (+1,521 a +1,963)	
	• Medicamentos para la diabetes	776 ± 639	640 ± 997	+136 (+18 a +254)	
	• Medicamentos para la hipertensión	427 ± 666	430 ± 668	-3 (-49 a +43)	
	• Costos para la implementación: Consultas ambulatorias, evaluación nutricional y oftalmológica	2,295 ± 748	674 ± 193	+1,621 (+1,539 a +1,702)	
	Costo total de las complicaciones (tratamiento de las	23,980 ± 41,106	24,771 ± 43,276	-1,349 (-2,455 a +5,153)	

complicaciones por diabetes)			
Total de Costos	27,865 ± 41,310	26,516 ± 43,438	+1,349 (-2,455 a +5,153)
Total de Costos (Tasa de descuento de 3.5%)	15,868 ± 14,465	14,984 ± 17,888	+ 884 (-483 a +2,250)

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad • Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el impacto del control glucémico intensivo sobre la equidad varía según el contexto y las características del sistema de salud. En algunos entornos, el control intensivo puede aumentar las inequidades al requerir acceso frecuente a servicios especializados, monitoreo continuo y recursos que no están disponibles equitativamente para todas las poblaciones, especialmente aquellas con menor nivel socioeconómico o en áreas rurales. Además, existen diferencias importantes dentro de la población adulta mayor: personas frágiles, en situación terminal o con comorbilidades múltiples pueden enfrentar mayores barreras para beneficiarse de la intervención, a diferencia de adultos mayores funcionalmente independientes. No obstante, en sistemas con buen acceso a atención primaria y educación en DM2 las diferencias pueden ser menores. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “varía”.</p>

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí • Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que la aceptabilidad del control glucémico intensivo varía ampliamente entre los pacientes adultos mayores con DM2 debido a la heterogeneidad clínica del grupo poblacional. En personas mayores robustas y sin comorbilidades relevantes, el control intensivo podría ser aceptable y deseado. Sin embargo, en personas con fragilidad, múltiples comorbilidades o riesgo elevado de hipoglucemias, este enfoque puede no ser aceptable, ya que podría aumentar la carga del tratamiento, la complejidad de manejo y los riesgos sin beneficios proporcionales claros. Considerando todo ello, el GEG estableció que la aceptabilidad de la intervención “varía”.</p>

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No	Disponibilidad y restricciones: La intervención no presenta restricciones a la	Disponibilidad real: La intervención

<p>o Probablemente no o Probablemente sí o Sí</p> <p>● Varía o Se desconoce</p>	<p>indicación del personal de salud encargado de atender adultos con DM2.</p>	<p>requiere insumos específicos y productos (por ejemplo: reactivos para exámenes de laboratorio como HbA1c, glucosa o tiras reactivas para los glucómetros) que deban ser suministrados por el sistema de salud para tener un adecuado monitoreo y disminución del riesgo de hipoglucemia en todos los niveles de salud.</p> <p>Personal e infraestructura: Se necesita personal especializado y infraestructura adicional para aplicar la intervención en zonas rurales y urbanas. El médico especialista y generales dan la indicación y educación acerca del control glucémico intensivo y el equipo de enfermería puede reforzar las indicaciones. Sin embargo, la ejecución recae principalmente en evitar las hipoglucemias severas. Esto podría aumentar la carga sobre el sistema de salud y en pacientes con alguna comorbilidad adicional.</p> <p>Otras consideraciones: la implementación es coherente con la práctica clínica habitual y podría representar una mayor carga económica y logística para las familias, pero a largo plazo podría disminuir las complicaciones.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “varía”.</p>
--	---	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas de 65 años a más con DM2, los beneficios del control glucémico intensivo, en comparación con el control glucémico convencional o estándar, se consideraron “<i>triviales</i>”, (puesto que, no presentaron efecto importante en mortalidad por cualquier causa, nefropatía y retinopatía). En cuanto a los daños, estos se consideraron “<i>moderados</i>”, (dado que la hipoglucemia severa es un desenlace clínicamente importante y su efecto absoluto estimado sugiere un aumento considerable, aunque la certeza de la evidencia es baja). Por ello, se emitió una recomendación a favor del comparador.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue “baja”. Por ende, esta recomendación es condicional.</p>	<p>En personas adultas de 65 años o más con DM2, sugerimos mantener un control glucémico convencional con metas individualizadas de HbA1c.</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración						
<p>Diversas guías internacionales, entre ellas, ADA 2025 (11), Diabetes Canadá 2022 (54), NICE 2022 (37) y latinoamericanas como Argentina 2019 (39) y ALAD 2019 (75) recomiendan individualizar las metas de HbA1c. En general, el control glucémico convencional implica objetivos más flexibles, superiores a 7%, considerando la edad, estado funcional, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia, función cognitiva, autonomía en actividades diarias y esperanza de vida.</p>	<p>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.</p>						
<p>El GEG consideró importante adoptar rangos escalonados de HbA1c para individualizar el control glucémico en adultos de 65 años a más con DM2, basándose en un análisis detallado de múltiples GPC internacionales que coinciden en la necesidad de adaptar los objetivos terapéuticos según el perfil funcional, cognitivo y clínico del paciente.</p> <p>Con respecto a la meta de la HbA1c $\leq 7.5\%$ en personas sin fragilidad y funcionalmente independientes, este umbral es consistente con lo que indica la ADA 2025 (76) que propone $<7.5\%$ para adultos mayores saludables, con buena función cognitiva y escasa comorbilidad.</p>	<p>Escenarios clínicos orientativos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Meta de HbA1c</th><th>Características del paciente</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\leq 7.5\%$</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>$\leq 8\%$</td><td>Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve,</td></tr> </tbody> </table>	Meta de HbA1c	Características del paciente	$\leq 7.5\%$	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.	$\leq 8\%$	Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve,
Meta de HbA1c	Características del paciente						
$\leq 7.5\%$	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.						
$\leq 8\%$	Función cognitiva levemente reducida o deterioro cognitivo leve,						

Justificación	Consideración
<p>También la Diabetes Canadá 2022 (77) consideran metas $\leq 7.0\%$ apropiadas en personas con bajo riesgo de hipoglucemia y sin fragilidad funcional (Índice de fragilidad 1–3). Este grupo se beneficiaría del control glucémico más intensivo al tener una mayor expectativa de vida y menor riesgo de eventos adversos relacionados con hipoglucemia.</p> <p>Con respecto a la meta de la HbA1c $\leq 8\%$ en personas con comorbilidades moderadas o deterioro funcional leve, las guías coinciden en permitir un objetivo menos estricto. La ADA 2025 (76) y ALAD 2019 (75) recomiendan metas en torno al 8% en adultos mayores con deterioro funcional leve o múltiples comorbilidades. La Diabetes Canadá 2022 (77), las personas funcionalmente dependientes (Índice de fragilidad 4–5) se sitúan en la meta de HbA1c entre 7.1 y 8.0%. Esto refleja un balance entre mantener un buen control metabólico y reducir el riesgo de hipoglucemias graves, priorizando la seguridad clínica.</p> <p>Con respecto a la meta de la HbA1c $\leq 8.5\%$ en personas con fragilidad, dependencia funcional avanzada o deterioro cognitivo, el objetivo debe ser aún más laxo. La Diabetes Canadá 2022 (77) e International Diabetes Federation (IDF) proponen $\leq 8.5\%$ para pacientes con fragilidad moderada a severa (Índice de fragilidad 6–8). La GPC Argentina 2019 (39) también plantea evitar metas estrictas en adultos mayores frágiles o con deterioro funcional. El objetivo es evitar el sobretratamiento y los efectos adversos, ya que los beneficios de un control estricto serían limitados dada la corta expectativa de vida o las comorbilidades.</p> <p>Sobre evitar metas estrictas en enfermedades terminales, demencia severa o dependencia total, la decisión de no perseguir un valor específico de HbA1c se justifica ampliamente en la ADA 2025 (76) que recomienda enfocar el manejo en evitar la hipoglucemia e hiperglucemia sintomática en fase terminal o demencia moderada a severa. La Diabetes Canadá 2022 (77) que explícitamente no recomienda media HbA1c en este grupo (índice de fragilidad 9) y orienta el manejo hacia evitar</p>	<p>presencia de comorbilidades que requieran mayor vigilancia* y/o cierta dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria</p>
	<p>$\leq 8.5\%$ Fragilidad, deterioro cognitivo moderado, comorbilidades graves* y/o dependencia funcional marcada.</p>
	<p>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.</p>

***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.

Justificación	Consideración
síntomas y eventos agudos. La NICE 2022 (37) y Argentina 2019 (39) también señalan que no es apropiado establecer metas estrictas en contextos de fragilidad extrema o esperanza de vida <10 años. Este enfoque prioriza el confort, la autonomía y la calidad de vida del paciente en etapas finales.	
Tener en cuenta la justificación realizada en la sub-pregunta anterior (PICO 1.1.), donde se abordan las situaciones clínicas que pueden afectar la interpretación de la HbA1c.	Tener en cuenta las situaciones clínicas mencionadas anteriormente que pueden afectar la interpretación de la HbA1c.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

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.	
Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	<p>Medir HbA1c cada 3 meses en personas con cambio de tratamiento o con control glucémico no alcanzado, y cada 6 meses una vez estable, es una recomendación consensuada por guías internacionales y documentos de referencia para atención primaria. NICE 2022 (37) y Argentina 2019 (39) recomienda medir HbA1c cada 3–6 meses hasta que el resultado sea estable con la terapia invariable, y cada 6 meses una vez estable. La ADA 2025 (11) indica evaluar al menos 2 veces al año y con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 3 meses) en personas que no alcanzan los objetivos glucémicos o que han tenido cambios recientes en el tratamiento, hipoglucemia o hiperglucemia frecuentes o graves, cambios en el estado de salud, o durante periodos de crecimiento y desarrollo rápido en personas jóvenes.</p> <p>Asimismo, el <i>Manual para el Cuidado Integral del Paciente con Diabetes Mellitus de EsSalud</i> con Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N.º 026-GCPS-ESSALUD-2023 (29) señala que el control debe realizarse “cada 3 meses, según criterio médico”, reconociendo la necesidad de flexibilidad según las condiciones del paciente y del servicio de salud. En algunos establecimientos, el control puede realizarse cada 3 a 4 meses, de acuerdo con el criterio clínico y la organización del servicio, sin apartarse del estándar recomendado.</p>
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	La recomendación sobre intervalos de 3 vs 6 meses procede de consenso experto y del razonamiento clínico (medir cada aproximadamente 3 meses permite evaluar el efecto de cambios terapéuticos que tardan aproximadamente 3 meses en reflejarse en la HbA1c). Revisiones de la literatura concluyen que la mayoría de las guías usan intervalos de 3–6 meses pero no hay ECA que comparen frecuencias, por lo que una búsqueda exhaustiva de ECA rara vez aportará evidencia práctica adicional y consumiría tiempo metodológico sin retorno proporcional.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	La recomendación especifica la población (personas con diabetes tipo 2 que no alcanzan metas o que las mantienen) y la intervención medida (HbA1c cada 3 meses hasta control; luego cada 6 meses si estable), por lo que es operativa para niveles primarios de atención y equipos clínicos que necesitan tomar decisiones sobre intensidad de seguimiento y ajuste terapéutico. Guías prácticas (11,54) indican exactamente estos criterios para

BPC 1.3	
	diferenciar pacientes que requieren seguimiento más estrecho de los que requieren seguimiento menos frecuente.
Los beneficios superan claramente a los daños.	<p>Beneficios: seguimiento idealmente trimestral cuando hay falla o cambio terapéutico permite detectar mal control, ajustar tratamiento oportunamente y evitar complicaciones a mediano plazo; reduce inercia terapéutica.</p> <p>Daños: mayor uso de recursos de laboratorio y visitas, potencial ansiedad por pruebas; bajos y manejables frente al beneficio clínico esperado. Las guías sostienen que medir cada 3 meses para pacientes inestables mejora la capacidad de gestionar la terapia sin pruebas innecesarias una vez estable (6 meses).</p>
Uso de recursos	La estrategia propuesta es eficiente en términos de recursos: concentra controles más frecuentes solo en pacientes cuya terapia ha cambiado o que no alcanzan metas, y reduce la frecuencia en pacientes estables (cada 6 meses). Esto evita pruebas innecesarias en personas controladas y dirige recursos diagnósticos y clínicos a quienes los necesitan, alineándose para entornos con recursos limitados. Si hay limitaciones importantes de acceso a laboratorio, las prioridades deben ajustarse localmente (priorizar pacientes con terapia cambiante o factores de riesgo).
Factibilidad	La frecuencia de 3 a 6 meses es factible en la mayoría de los establecimientos de salud con disponibilidad regular de la prueba de HbA1c. Sin embargo, en algunos centros, especialmente del primer nivel de atención o de regiones con limitaciones logísticas, el acceso a la determinación de HbA1c puede ser intermitente. Por ello, permitir un margen de flexibilidad facilita la adherencia a la práctica recomendada sin generar sobrecarga operativa ni inequidades en la atención.
Conclusión	La recomendación de controlar la HbA1c cada 3 meses y al menos cada 6 meses, con posibilidad de ajuste según criterio clínico, representa un estándar sólido, accionable y adaptable a distintos niveles de atención. Su implementación favorece la detección oportuna de descontrol glucémico y contribuye a evitar la inercia terapéutica en el manejo de la persona con DM2.

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
La definición utilizada en esta guía se basa en el uso estándar del término en documentos internacionales. La ADA (78) describe la inercia terapéutica como “la falta de ajuste oportuno de la terapia cuando no se alcanzan las metas de tratamiento; en diabetes, implica ser lento para añadir o modificar el plan de cuidado si la HbA1c se mantiene elevada”.	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.

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?

Introducción

Varias clases de fármacos hipoglucemiantes pueden utilizarse para el tratamiento inicial de la DM2, entre ellos, las biguanidas, tiazolidinedionas y sulfonilureas (8,9,37). Según el petitorio farmacológico vigente de EsSalud, los fármacos de acción hipoglucemiante disponibles para el inicio del tratamiento oral incluyen metformina (biguanida), pioglitazona (tiazolidinediona), glibenclamida y gliclazida (sulfonilureas) (6).

En la práctica habitual, la selección del tratamiento inicial debe considerar factores como el grado de control glucémico, el perfil de seguridad del fármaco, el riesgo de hipoglucemia, las comorbilidades, las interacciones medicamentosas y las preferencias del paciente (8,9,37).

El GEG consideró pertinente analizar esta pregunta diferenciando dos escenarios clínicos en personas adultas con DM2 que no han recibido tratamiento previo con ADOs: (1) aquellas con una HbA1c < 8,0 %, y (2) aquellas con una HbA1c entre 8,0 % y < 9,0 %.

Esta distinción resulta relevante porque, aunque ambos grupos carecen de tratamiento previo, el nivel basal de HbA1c puede reflejar distintos grados de descontrol glucémico y, por tanto, diferentes necesidades terapéuticas desde el inicio del manejo (79–81). Analizar los escenarios por separado permite evaluar si la magnitud del efecto y la pertinencia del fármaco inicial difieren según el grado de hiperglucemia, lo cual puede tener implicancias en la decisión de iniciar monoterapia o considerar una combinación temprana.

Por lo tanto, el GEG identificó la necesidad de revisar la evidencia comparativa entre metformina y otras alternativas orales, con el fin de orientar la toma de decisiones en el contexto del sistema de salud peruano, donde la disponibilidad de medicamentos y las condiciones de atención pueden influir en la selección del tratamiento inicial.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención/ Comparador	Desenlaces
2.1	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 8%	Comparaciones entre monoterapia con: <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, • Sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) • Tiazolidinedionas (pioglitazona) 	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención/ Comparador	Desenlaces
			<ul style="list-style-type: none"> HbA1c Peso corporal Hipoglucemia
2.2	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c entre 8% y <9%	Comparaciones entre: <ul style="list-style-type: none"> Metformina + sulfonilureas (gliclazida o glibenclamida) Metformina + tiazolidinedionas (pioglitazona) Monoterapia con metformina 	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas Calidad de vida Infarto de miocardio Accidente cerebrovascular Insuficiencia cardíaca Hospitalización por insuficiencia cardíaca Hipoglucemia severa Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> Discontinuación por eventos adversos Retinopatía Nefropatía Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Peso corporal Hipoglucemia

Búsqueda de RS:

PICO 2.1: Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró que la guía NICE 2022 (37) y Australia 2023 (35) realizaron una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 16 RS publicadas como artículos científicos: Zaki 2023 (82), Mannucci 2023 (83), Gu 2022 (84), Tsapas 2021 (85), Mannucci 2021 (86), Monami 2021 (58), Gnesin 2020 (87), Grenet 2019 (88), Jia 2019 (89), Wang 2017 (90), Palmer 2016 (91), Maruthur 2016 (92), Gu 2015 (93), Hemmingsen 2014 (94), Sáenz 2005 (95), Johansen 1999 (96). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Zaki 2023	Metanálisis	8/10	2000 a 2022	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (4 ECA)
Mannucci 2023	Metanálisis	8/11	28 de febrero del 2022	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas (8 ECA)
GPC Australia 2023	Metanálisis en red	8/11	11 de noviembre del 2020	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas (43 ECA) Insuficiencia cardíaca (17 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
				<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia severa (24 ECA) • Hemoglobina glicosilada (159 ECA) • Eventos adversos serios (95 ECA)
Gu 2022	Metanálisis en red (Mortalidad por todas las causas, Discontinuación por eventos adversos) Metanálisis (Resto de los desenlaces)	9/11	1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (167 ECA) • Hipoglucemia (103 ECA) • Mortalidad por todas las causas (116 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (152 ECA) • Infarto de miocardio (17 ECA) • Accidente cerebrovascular (9 ECA) • Nefropatía diabética (9 ECA) • Insuficiencia cardíaca (10 ECA)
GPC NICE 2022	Metanálisis en red	10/11	12 de febrero del 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (3 meses: 68 ECA, 6 meses: 62 ECA, 12 meses: 21 ECA, 24 meses: 6 ECA) • Hipoglucemia (44 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (73 ECA) • Peso corporal (12 meses: 12 ECA, 24 meses: 6 ECA)
Tsapas 2021	Metanálisis en red	10/11	29 de septiembre de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal (129 ECA)
Mannucci 2021	Metanálisis	9/11	1 de enero de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (7 ECA) • Hipoglucemia severa (No reportado)
Monami 2021	Metanálisis	10/11	31 de agosto de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (3 ECA)
Gnesin 2020	Metanálisis	10/10	2 de diciembre de 2019, excepto Embase (hasta el 28 de abril de 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (9 ECA) • Eventos adversos serios (7 ECA) • Infarto agudo de miocardio (6 ECA) • Accidente cerebrovascular (2 ECA)
Grenet 2019	Metanálisis en red	9/11	Marzo de 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (30 ECA)
Jia 2019	Metanálisis en red	8/11	8 de enero del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (75 ECA)
Wang 2017	Metanálisis en red	8/11	Febrero del 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (15 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Palmer 2016	Metanálisis en red	8/11	21 de marzo del 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (56 ECA) • Eventos adversos serios (87 ECA) • Infarto de miocardio (47 ECA) • Accidente cerebrovascular (28 ECA) • Hemoglobina glicosilada (132 ECA) • Hipoglucemia (103 ECA) • Peso corporal (50 ECA)
Maruthur 2016	Metanálisis	5/10	Abril de 2009 a marzo de 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (2 ECA) • Hipoglucemia severa (2 ECA) • Hemoglobina glicosilada (23 ECA)
Gu 2015	Metanálisis	8/11	1980 a enero del 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (23 ECA)
Hemmingsen 2014	Metanálisis	9/11	Agosto 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (8 ECA) • Infarto de miocardio (8 ECA) • Hipoglucemia severa (5 ECA) • Eventos adversos serios (5 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (8 ECA) • Hemoglobina glicosilada (13 ECA) • Peso (7 ECA)
Sáenz 2005	Metanálisis	6/11	2003	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (15 ECA)
Johansen 1999	Metanálisis	3/10	1957 a 1996	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (9 ECA) • Peso corporal (10 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

PICO 2.2: Terapia doble de metformina: con sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) o tiazolidinedionas (pioglitazona) vs monoterapia con metformina

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 10 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**) debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró que la guía Australia 2023 (35) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 10 RS publicadas como artículos científicos: Guo 2025 (97), Hung 2022 (98), Gu 2022 (99), Cintra 2021 (100), Peng 2019 (101), Powell 2018 (102), Cai 2018 (103), Yang 2017 (104), Palmer 2016 (91), Maruthur 2016 (92) y Bolen 2016 (105) (Estos dos últimos corresponden a un mismo estudio: el primero es el artículo, y el segundo es el reporte a detalle).

Tres RS (98,99,103) evaluaron a pacientes naïve al tratamiento, es decir, que no habían recibido previamente terapia farmacológica para la DM2. Las demás RS no especificaron esta condición y

solo señalaron que los pacientes presentaban DM2. Cinco RS (35,91,98,100,103) tuvieron un valor promedio de HbA1c $\geq 8\%$.

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Población	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Guo 2025	Metanálisis en red	8/11	1 de diciembre del 2024	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 fueron tratados durante al menos 12 semanas. HbA1c medio: No detalla	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (58 ECA)
GPC Australia 2023	Metanálisis en red	7/11	11 de noviembre del 2020	Adultos (de 18 años o más) con diabetes tipo 2. HbA1c medio: 8.0%	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas (38 ECA) Hospitalización por insuficiencia cardíaca (19 ECA) Hipoglucemia severa (28 ECA) Hemoglobina glicosilada (101 ECA) Eventos adversos serios (85 ECA)
Hung 2022	Metanálisis	8/11	1966 a 31 de octubre del 2021	Pacientes con diabetes tipo 2 que eran naïve al tratamiento o que habían tenido un período de eliminación de medicación. HbA1c medio: 8.6%	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (1 ECA)
Gu 2022	Metanálisis en red	9/11	1 de enero del 2000 a 31 de diciembre del 2020	Pacientes chinos con diabetes tipo 2 (≥ 18 años) cuya terapia de base se limitaba a la intervención en el estilo de vida. HbA1c: Entre 7.2% y 12.6%	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (315 ECA) Hipoglucemia (204 ECA)
Cintra 2021	Metanálisis en red	6/11	30 de setiembre del 2020	Individuos con diabetes tipo 2. HbA1c medio: $8.0 \pm 0.6\%$	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización por insuficiencia cardíaca (44 ECA) Insuficiencia cardíaca (58 ECA)
Peng 2019	Metanálisis en red	3/10	31 de diciembre del 2017	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de entre 30 y 75 años. HbA1c medio: No detalla.	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (5 ECA)
Powell 2018	Metanálisis	3/10	1965 a 15 de diciembre del 2015	Individuos con diabetes tipo 2. HbA1c medio: No detalla.	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas (1 ECA)
Cai 2018	Metanálisis	9/11	31 de abril del 2017	Pacientes con diabetes tipo 2 naïve al tratamiento. HbA1c medio: $8.3 \pm 0.6\%$	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glicosilada (7 ECA) Hipoglucemia (7 ECA) Eventos adversos serios (4 ECA) Discontinuación por eventos adversos (4 ECA) Peso corporal (6 ECA)
Yang 2017	Metanálisis en red	7/11	Febrero del 2017	Pacientes de entre 30 y 80 años diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.	<ul style="list-style-type: none"> Peso corporal (26 ECA) Hemoglobina glicosilada (49 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Población	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
				HbA1c medio: No detalla.	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos serios (23 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (22 ECA)
Palmer 2016	Metanálisis en red	7/11	21 de marzo del 2016	Pacientes con diabetes tipo 2. HbA1c medio: 8.2 ± 0.6%	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (55 ECA) • Eventos adversos serios (83 ECA) • Infarto de miocardio (43 ECA) • Accidente cerebrovascular (41 ECA) • Hemoglobina glicosilada (62 ECA) • Hipoglucemia (85 ECA) • Peso corporal (24 ECA)
Maruthur/Bolen 2016	Metanálisis	4/10	Abril de 2009 a marzo de 2015	Adultos no embarazados con diabetes tipo 2 en quienes se evaluó al menos 3 meses. HbA1c: Entre 7% y 9%.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (12 ECA) • Peso corporal (10 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2.1: Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace se contó con nueve RS: de la guía Australia 2023, Mannucci 2023, Gu 2022, Monami 2021, Gnesin 2020, Grenet 2019, Maruthur 2016, Palmer 2016, Hemmingsen 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Palmer 2016 (91)**, debido a que realizó MA en red y proporcionó los datos necesarios para los análisis (fármacos versus placebo y versus metformina).
 - Para este desenlace, la RS de Palmer 2016 realizó un MA en red de 56 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico reciente de DM2 (≥18 años) o que se encuentran en una etapa temprana y han sido tratadas previamente solo con dieta y ejercicio. La edad media fue de 59.8 años, la mediana de duración de la DM2 de 5.7 años, la HbA1c media del 8.2% ± 1.1% y el peso corporal promedio al inicio de 81.9 kg.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la monoterapia con un antidiabético oral, incluyendo metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores del SGLT2, agonistas del receptor GLP-1, meglitinidas e

inhibidores de la α -glucosidasa. Las dosis utilizadas fueron: metformina (500-3000 mg/día), glibenclamida (3.5-7 mg/día) y pioglitazona (7.5-45 mg/día).

- **El comparador** fue placebo, tratamiento estándar u otro antidiabético oral.
- **El desenlace** de mortalidad fue definido como el número de muertes por cualquier motivo durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Infarto de miocardio:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Gu 2022, Gnesin 2020, Palmer 2016, Hemmingsen 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Palmer 2016 (91)**, debido a que realizó MA en red y proporcionó los datos necesarios para los análisis (fármacos versus placebo y versus metformina).
 - Para este desenlace, la RS de Palmer 2016 realizó un MA en red de 47 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de infarto de miocardio se definió como la ocurrencia de un evento isquémico agudo debido a la oclusión parcial o total de una arteria coronaria, con evidencia clínica, electrocardiográfica, bioquímica o por imágenes durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- Accidente cerebrovascular:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Gu 2022, Gnesin 2020, Palmer 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Palmer 2016 (91)**, debido a que realizó MA en red y proporcionó los datos necesarios para los análisis (fármacos versus placebo y versus metformina).
 - Para este desenlace, la RS de Palmer 2016 realizó un MA en red de 28 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de accidente cerebrovascular se definió como un evento isquémico o hemorrágico que afecta la circulación cerebral, con evidencia clínica o por imágenes durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- Insuficiencia cardiaca:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: de la guía Australia 2023, Gu 2022.

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Gu 2022 (84)**, debido a que tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2 y proporcionó los datos necesarios para los análisis (fármacos versus placebo).
- Para este desenlace, la RS de Gu 2022 (84) realizó un MA de 10 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) y han sido tratadas previamente solo con intervenciones en el estilo de vida. La edad media varió entre 30.8 y 74.5 años, la duración media de la DM2 entre 0.23 y 9.9 años, y la HbA1c media fue del 7.8%.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la monoterapia con un antidiabético oral, incluyendo metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, iSGLT2y agonistas del receptor GLP-1. Las dosis utilizadas fueron: metformina (1000-2000 mg/día) y pioglitazona (15-45 mg/día).
 - **El comparador** fue placebo o intervenciones en el estilo de vida como dieta y/o ejercicio.
 - **El desenlace** de insuficiencia cardíaca se definió como la presencia de signos y síntomas clínicos de disfunción cardíaca, confirmada por hallazgos ecocardiográficos, biomarcadores o criterios diagnósticos estandarizados durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Gu 2022 ya que la evidencia es reciente.
- **Hipoglucemia severa:**
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: de la guía Australia 2023, Mannucci 2021, Grenet 2019, Maruthur 2016, Hemmingsen 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía Australia 2023 (35)**, debido a que realizó MA en red y realizó la búsqueda más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de la guía Australia 2023 realizó un MA en red de 24 ECA (n=14 387). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años). La duración media de la DM2 al inicio fue de 5.4 años, la edad media de 56.2 años, la HbA1c media del 8.3% y el IMC medio de 29.2 kg/m².
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la monoterapia con un antidiabético oral, incluyendo sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores del SGLT2, agonistas del receptor GLP-1. No se detallan las dosis de los fármacos.
 - **El comparador** fue metformina o tratamiento estándar.
 - **El desenlace** de hipoglucemia severa se definió como un episodio de glucosa en sangre baja que requiere asistencia de un tercero para su manejo durante una media de seguimiento de 8.7 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía Australia 2023, ya que la evidencia es reciente.
- **Eventos adversos serios:**

- Para este desenlace se contó con cuatro RS: de la guía Australia 2023, Gnesin 2020, Palmer 2016, Hemmingsen 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Palmer 2016 (91)**, debido a que realizó MA en red y proporcionó los datos necesarios para los análisis (fármacos versus placebo y versus metformina).
 - Para este desenlace, la RS de Palmer 2016 realizó un MA en red de 87 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de eventos adversos serios se definió como reacciones médicas graves que causan muerte, riesgo de vida, hospitalización o discapacidad significativa durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- **Retinopatía:**
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
 - **Nefropatía:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Gu 2022 (84)** realizó un MA de 9 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de insuficiencia cardiaca.
 - El **desenlace** de nefropatía se definió como presencia de albuminuria persistente, reducción del filtrado glomerular o ambos, atribuibles a la diabetes, según criterios diagnósticos estandarizados durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Gu 2022, ya que la evidencia es reciente.
 - **Neuropatía:**
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
 - **Discontinuación por eventos adversos:**
 - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE 2022, Gu 2022, Hemmingsen 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía NICE 2022 (37)**, debido a que realizó MA en red y tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de la guía NICE 2022 realizó un MA en red de 73 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con diagnóstico reciente diabetes tipo 2 (≥ 18 años) o que se encuentran en una etapa temprana y han sido tratadas previamente solo con dieta y ejercicio. La edad media fue de 59.8 años, la duración media de la DM2 de 2 años y la HbA1c media del 8.2%.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.

- **La intervención** consistió en la monoterapia con un antidiabético oral, incluyendo metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores del SGLT2, agonistas del receptor GLP-1, meglitinidas e inhibidores de la α -glucosidasa. Las dosis utilizadas fueron: metformina (500-3000 mg/día), glibenclamida (2.5-15 mg/día), gliclazida (40-320 mg/día) y pioglitazona (15-45 mg/día).
 - **El comparador** fue placebo u otro antidiabético oral.
 - **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos se definió como suspensión permanente del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos atribuibles a la intervención durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- **Peso corporal:**
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: de la guía NICE 2022, Tsapas 2021, Palmer 2016, Hemmingsen 2014, Johansen 1999.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía NICE 2022 (37)**, debido a que realizó MA en red y tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de la guía NICE 2022 realizó dos MA en red según el tiempo de seguimiento (12 meses: 12 ECA, 24 meses: 6 ECA). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - **El desenlace** de peso corporal se definió como la diferencia de peso medida en kilogramos (kg) entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (12 y 24 meses de seguimiento). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- **Hemoglobina glicosilada:**
 - Para este desenlace se contó con trece RS: de la guía Australia 2023, Zaki 2023, guía NICE 2022, Gu 2022, Mannucci 2021, Jia 2019, Wang 2017, Maruthur 2016, Palmer 2016, Gu 2015, Hemmingsen 2014, Calvo 2005, Johansen 1999.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía NICE 2022 (37)**, debido a que realizó MA en red y tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de la guía NICE 2022 realizó cuatro MA en red según el tiempo de seguimiento (3 meses: 68 ECA, 6 meses: 62 ECA, 12 meses: 21 ECA, 24 meses: 6 ECA). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - **El desenlace** de hemoglobina glicosilada se definió como la diferencia en el porcentaje (%) promedio de hemoglobina unida a la glucosa, entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Hipoglucemia:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE 2022, Gu 2022, Palmer 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía NICE 2022 (37)**, debido a que realizó MA en red y tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de la guía NICE 2022 realizó un MA en red de 44 ECA (n=no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - El **desenlace** de hipoglucemia se definió como glucosa en sangre <70 mg/dL, con o sin síntomas durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):
PICO 2.1: Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)

Pacientes o población: personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 8,0%

Intervención: monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)

Comparador:

1. Placebo
2. Entre ellas: metformina, sulfonilureas metformina, sulfonilureas

Autores: Ana Brañez Condorena

Bibliografía:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS Palmer 2016 (91)
- **Infarto de miocardio:** RS Palmer 2016 (91)
- **Accidente cerebrovascular:** RS Palmer 2016 (91)
- **Insuficiencia cardíaca:** RS Gu 2022 (84)
- **Hipoglucemia severa:** RS de la GPC Australia 2023 (35)
- **Eventos adversos serios:** RS Palmer 2016 (91)
- **Discontinuación por eventos adversos:** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Nefropatía:** RS Gu 2022 (84)
- **Peso corporal:** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Hipoglucemia:** RS de la GPC NICE 2022 (13)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Intervención: Metformina Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Sulfonilureas (Glibenclamida, Gliclazida) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Tiazolidinedionas (Pioglitazona) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Interpretación**
Mortalidad por todas las causas (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 0.91 (0.36-2.30)	OR: 1.09 (0.43-2.72)	OR: 1.00 (0.39-2.58)	Ninguna es mejor que placebo ni hay diferencias entre ellas.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.			
Infarto de miocardio (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 0.87 (0.27-2.84)	OR: 0.82 (0.25-2.71)	OR: 0.87 (0.26-2.84)	Ninguna es mejor que placebo ni hay diferencias entre ellas.
Accidente cerebrovascular (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 0.74 (0.18-3.00)	OR: 0.80 (0.20-3.20)	OR: 0.77 (0.20-3.02)	Ninguna es mejor que placebo ni hay diferencias entre ellas.
Insuficiencia cardíaca (≥ 12 semanas)	Crítico	RR: 0.98 (0.10-9.30)†		RR: 0.97 (0.19-4.92)†	MET y PIO no son mejores que placebo ni hay diferencias entre ellas. No hay resultado sobre SULF.
Eventos adversos serios (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 0.95 (0.72-1.26)	OR: 0.92 (0.69-1.22)	OR: 0.95 (0.71-1.26)	Ninguna es mejor que placebo ni hay diferencias entre ellas.
Hipoglucemia severa (media: 8.7 meses)	Crítico		OR: 2.97 (0.71-12.46)‡ ⊕⊕○○ Certeza baja ^a	OR: 0.25 (0.04-1.46)‡ ⊕⊕○○ Certeza baja ^a	Al brindar SULF o PIO, podría ser que no causemos un efecto en la hipoglucemia severa. No hay resultado sobre MET.
Retinopatía	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.			
Nefropatía (≥ 12 semanas)	Importante	RR: 1.59 (0.20-12.85)†		RR: 0.97 (0.02-48.35)†	MET y PIO no son mejores que placebo ni hay diferencias entre ellas. No hay resultado sobre SULF.
Neuropatía	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.			
Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	Importante	HR: 1.46 (1.11-1.93) RA: +1 por 100 (de 0 a +3) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.73 (1.29-2.33) RA: +2 por 100 (de +1 a +4) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.61 (1.15-2.25) RA: +2 por 100 (0 a +4) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Al brindar MET, SULF o PIO, podría ser que causemos un efecto en la discontinuación por eventos adversos. SULF es más dañina que MET y similar a la PIO.
Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	Subrogado	HR: 1.50 (0.95-2.33) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 6.13 (3.99-9.55) RA: +3 por 100 (+2 a +5) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.54 (0.92-2.79) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Al brindar MET o PIO, podría ser que no causemos un efecto en la hipoglucemia. SULF es más dañina que placebo, MET y PIO.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (3 meses)	Subrogado	DM: -0.91 (-1.05 a -0.77) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.03 (-1.20 a -0.87) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.76 (-0.94 a -0.59) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar MET, SULF o PIO, probablemente causaremos un efecto en la hemoglobina glicosilada a los 3 meses. Entre estas tres, las SULF son más beneficiosas.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (6 meses)	Subrogado	DM: -1.04 (-1.18 a -0.89) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.12 (-1.29 a -0.96) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.97 (-1.16 a -0.79) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar MET, SULF o PIO, probablemente causaremos un efecto en la hemoglobina glicosilada a los 6 meses. No hay diferencias entre los tres.

Pacientes o población: personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 8,0%

Intervención: monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedonas (pioglitazona)

Comparador:

1. Placebo
2. Entre ellas: metformina, sulfonilureas metformina, sulfonilureas

Autores: Ana Brañez Condorena

Bibliografía:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS Palmer 2016 (91)
- **Infarto de miocardio:** RS Palmer 2016 (91)
- **Accidente cerebrovascular:** RS Palmer 2016 (91)
- **Insuficiencia cardíaca:** RS Gu 2022 (84)
- **Hipoglucemia severa:** RS de la GPC Australia 2023 (35)
- **Eventos adversos serios:** RS Palmer 2016 (91)
- **Discontinuación por eventos adversos:** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Nefropatía:** RS Gu 2022 (84)
- **Peso corporal:** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** RS de la GPC NICE 2022 (13)
- **Hipoglucemia:** RS de la GPC NICE 2022 (13)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Intervención: Metformina Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Sulfonilureas (Glibenclamida, Gliclazida) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Tiazolidinedonas (Pioglitazona) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Interpretación**
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (12 meses)	Subrogado	DM: -0.83 (-1.33 a -0.36) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.68 (-1.17 a -0.23) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.79 (-1.33 a -0.31) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Al brindar MET, SULF o PIO, probablemente causaremos un efecto en la hemoglobina glicosilada a los 12 meses. No hay diferencias entre los tres.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 meses)	Subrogado	DM: -0.10 (-0.49 a +0.30) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.79 (-1.17 a -0.42) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.08 (-1.51 a -0.66) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al brindar MET, probablemente no causaremos un efecto en la hemoglobina glicosilada los 24 meses. Al brindar SULF o PIO, probablemente causaremos un efecto en la hemoglobina glicosilada a los 24 meses. Entre estas dos, PIO es más beneficiosa.
Peso corporal (kg) (12 meses)	Subrogado	DM: -2.51 (-8.90 a +3.85) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: +3.64 (+0.32 a +6.55) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: +1.14 (-7.17 a +7.92) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Al brindar MET o PIO, probablemente no causaremos un efecto en el peso corporal a los 12 meses. SULF es más dañina que placebo y MET.
Peso corporal (kg) (24 meses)	Subrogado	DM: -3.76 (-5.34 a -2.19) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: 0.00 (-1.37 a +1.36) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.31 (-4.44 a +3.89) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Al brindar SULF o PIO, probablemente no causaremos un efecto en el peso corporal a los 24 meses. Al brindar MET, probablemente causaremos un efecto en el peso corporal a los 24 meses. MET es mejor que placebo y SULF.

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards, OR: Razón de odds, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, RA: Riesgo atribuible, MET: metformina, SULF: sulfonilureas, PIO: pioglitazona.

*Efecto relativo de la comparación mixta (directa e indirecta) de cada intervención frente a placebo.

** Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta. Se visualizan las interpretaciones de cada intervención frente a placebo y las interpretaciones entre los distintos fármacos, cuyo desarrollo detallado se presenta en la tabla adicional.

†Efecto relativo de la comparación directa.

‡No hay comparación con placebo, se muestra la comparación con metformina.

En **negrita** aparecen los resultados estadísticamente significativos. Se realizó la interpretación según un enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión según la RS de la GPC Australia 2023 (35).
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo: la HbA1c basal varió entre 5.3 a 12.7% según la RS de la GPC NICE 2022 (13)
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: ninguna intervención tuvo una probabilidad de ser la mejor o la peor ≥0.5 según la RS de la GPC NICE 2022 (13)

Tabla de resumen de las comparaciones entre los fármacos a detalle:

Esta tabla sintetiza y fundamenta las diferencias observadas entre los distintos fármacos, complementando la tabla previa que presenta las comparaciones frente a placebo.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Sulfoniureas (glibenclamida, gliclazida) vs Metformina	Tiazolidinedionas (Pioglitazona) vs Metformina	Sulfoniureas vs Tiazolidinedionas	Interpretación
Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	
Mortalidad por todas las causas (mediana: 6 meses)	OR: 1.19 (0.81-1.75)	OR: 1.09 (0.72-1.65)	OR: 1.09 (0.74-1.61)	No hay diferencias entre ellas.
Infarto de miocardio (mediana: 6 meses)	OR: 0.94 (0.58-1.50)	OR: 0.99 (0.62-1.59)	OR: 0.9 (0.63-1.42)	No hay diferencias entre ellas.
Enfermedad cerebrovascular (mediana: 6 meses)	OR: 1.08 (0.67-1.76)	OR: 1.04 (0.60-1.80)	OR: 1.04 (0.64-1.69)	No hay diferencias entre ellas.
Insuficiencia cardíaca (≥ 12 semanas)		RR: 0.97 (0.19-4.92)†		No hay diferencias entre pioglitazona y metformina.
Nefropatía diabética (≥ 12 semanas)		RR: 0.97 (0.02-48.35)†		No hay diferencias entre pioglitazona y metformina.
Hipoglucemia severa (media: 8.7 meses)		OR: 2.97 (0.71-12.46)‡ ⊕⊕○○ Certeza baja ^a	OR: 0.25 (0.04-1.46)‡ ⊕⊕○○ Certeza baja ^a	No hay diferencias entre pioglitazona y metformina, ni sulfoniureas y pioglitazona.
Eventos adversos serios (mediana: 6 meses)	OR: 0.96 (0.83-1.12)	OR: 1.00 (0.86-1.16)	OR: 0.97 (0.85-1.10)	No hay diferencias entre ellas.
Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	HR: 1.18 (1.00-1.40) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	HR: 1.10 (0.85-1.44) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	HR: 1.07 (0.82-1.40) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	Sulfoniureas son más dañinas que la metformina.
Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	HR: 4.08 (2.86-6.10) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	HR: 1.02 (0.62-1.93) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	HR: 4.00 (2.38-6.08) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	Sulfoniureas son más dañinas que metformina y pioglitazona.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (3 meses)	DM: -0.12 (-0.30 a +0.05) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: +0.14 (-0.02 a +0.31) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: -0.27 (-0.45 a -0.08) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	Sulfoniureas son más beneficiosas que pioglitazona
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (6 meses)	DM: -0.09 (-0.25 a +0.07) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: 0.06 (-0.11 a +0.24) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: -0.15 (-0.31 a +0.02) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	No hay diferencias entre ellas.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (12 meses)	DM: +0.15 (-0.15 a +0.47) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +0.04 (-0.22 a +0.27) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +0.11 (-0.10 a +0.35) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	No hay diferencias entre ellas.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 meses)	DM: -0.69 (-1.06 a -0.32) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: -0.98 (-1.40 a -0.56) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	DM: +0.29 (+0.09 a +0.49) ⊕⊕⊕○ Certeza moderada ^b	Sulfoniureas y pioglitazona son más beneficiosas que metformina. Sulfoniureas son más dañinas que pioglitazona.
Peso corporal (kg) (12 meses)	DM: +3.64 (+0.32 a +6.55) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +3.64 (-1.22 a +7.14) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +0.02 (-2.65 a +3.54) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	Sulfoniureas son más dañinas que metformina
Peso corporal (kg) (24 meses)	DM: +3.76 (+2.85 a +4.68) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +3.44 (-0.59 a +7.54) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	DM: +0.31 (-3.67 a +4.23) ⊕⊕○○ Certeza baja ^{b,c}	Sulfoniureas son más dañinas que metformina.

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards, OR: Razón de odds, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias.

*Efecto relativo de la comparación mixta (directa e indirecta).

†Efecto relativo de la comparación directa.

‡No hay comparación con placebo, se muestra la comparación con metformina.

En negrita aparecen los resultados estadísticamente significativos. Se realizó la interpretación según un enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión según la RS de la GPC Australia 2023 (35).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo: la HbA1c basal varió entre 5.3 a 12.7% según la RS de la GPC NICE 2022 (13)
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: ninguna intervención tuvo una probabilidad de ser la mejor o la peor ≥0.5 según la RS de la GPC NICE 2022 (13)

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2.1. En personas adultas de 18 años o más con DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales (ADOs) y con una HbA1c < 8%, ¿se debería utilizar metformina en monoterapia en comparación a sulfonilureas o tiazolidinedionas como tratamiento inicial?

Población:	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 80%
Intervención:	Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)
Comparador:	Monoterapia con los fármacos antes mencionados
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
Metformina: ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Sulfonilureas (Glibenclamida, Gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Tiazolidinedionas (Pioglitazona) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que, dado que ninguna intervención muestra diferencias en mortalidad o eventos clínicos graves en los tiempos de seguimiento evaluados, la clasificación de los beneficios se basa en la reducción de hemoglobina glicosilada y peso corporal. En adultos con DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales, metformina presenta un beneficio moderado ya que se observó una disminución sobre la hemoglobina glicosilada de los 3 a 12 meses, y a los 24 meses muestra una reducción del peso corporal. Sulfonilureas presentan un beneficio moderado , con una reducción sostenida de la hemoglobina glicosilada en todos los tiempos evaluados. Pioglitazona se clasificó con un beneficio moderado , dado que su reducción en la hemoglobina glicosilada es sostenida y superior a las sulfonilureas a los 24 meses, aunque no muestra diferencias en el peso corporal. No se obtuvo la certeza sobre los efectos
Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Mortalidad por todas las causas (mediana: 6 meses)	OR: 0.91 (0.36-2.30)	OR: 1.09 (0.43-2.72)	OR: 1.00 (0.39-2.58)	
	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.			
	Infarto de miocardio (mediana: 6 meses)	OR: 0.87 (0.27-2.84)	OR: 0.82 (0.25-2.71)	OR: 0.87 (0.26-2.84)	
	Accidente cerebrovascular (mediana: 6 meses)	OR: 0.74 (0.18-3.00)	OR: 0.80 (0.20-3.20)	OR: 0.77 (0.20-3.02)	
	Insuficiencia cardíaca (≥ 12 semanas)	RR: 0.98 (0.10-9.30)		RR: 0.97 (0.19-4.92)	
Tiazolidinedionas (Pioglitazona): ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado	Retinopatía	No se encontró estudios para este desenlace.			
	Nefropatía (≥ 12 semanas)	RR: 1.59 (0.20-12.85)		RR: 0.97 (0.02-48.35)	
	Neuropatía	No se encontró estudios para este desenlace.			

- Grande
- Varía
- Se desconoce

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (3 meses)	DM: -0.91 (-1.05 a -0.77) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.03 (-1.20 a -0.87) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.76 (-0.94 a -0.59) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (6 meses)	DM: -1.04 (-1.18 a -0.89) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.12 (-1.29 a -0.96) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.97 (-1.16 a -0.79) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (12 meses)	DM: -0.83 (-1.33 a -0.36) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.68 (-1.17 a -0.23) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.79 (-1.33 a -0.31) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 meses)	DM: -0.10 (-0.49 a +0.30) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -0.79 (-1.17 a -0.42) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DM: -1.08 (-1.51 a -0.66) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Peso corporal (kg) (24 meses)	DM: -3.76 (-5.34 a -2.19) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: 0.00 (-1.37 a +1.36) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: -0.31 (-4.44 a +3.89) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}

En resumen, en *personas adultas con DM2 que no han recibido tratamiento previo con ADOs*

- Metformina reduce más la hemoglobina glicosilada que el placebo a los 3, 6 y 12 meses, pero no a los 24 meses; además, a los 24 meses, disminuye el peso corporal más que el placebo y las sulfonilureas.
- Sulfonilureas reducen más la hemoglobina glicosilada que el placebo en todos los momentos evaluados, con mayor beneficio a los 3 meses en comparación con metformina y pioglitazona, pero no muestran diferencias en el peso corporal a los 24 meses.
- Pioglitazona reduce más la hemoglobina glicosilada que el placebo en todos los momentos evaluados y, a los 24 meses, es más beneficiosa que las sulfonilureas, no hay diferencias en el peso corporal.
- En contraste, no se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, ni nefropatía.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre retinopatía, neuropatía, calidad de vida, el efecto de las sulfonilureas en la insuficiencia cardíaca y la nefropatía.

deseados en desenlaces como mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, y nefropatía.

Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
Metformina: ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Sulfonilureas (Glibenclamida, Gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Tiazolidinedionas (Pioglitazona) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que, dado que ninguna intervención muestra diferencias en mortalidad o eventos clínicos graves en los tiempos de seguimiento evaluados, la clasificación de los daños se basa en la discontinuación de los efectos adversos, el riesgo de hipoglucemia y el aumento del peso corporal.
Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Eventos adversos serios (mediana: 6 meses)	OR: 0.95 (0.72-1.26)	OR: 0.92 (0.69-1.22)	OR: 0.95 (0.71-1.26)	
Tiazolidinedionas (Pioglitazona): ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Hipoglucemia severa (media: 8.7 meses)		OR: 2.97 (0.71-12.46)† ⊕⊕○○ Baja ^a	OR: 0.25 (0.04-1.46)‡ ⊕⊕○○ Baja ^a	En adultos con DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales, metformina se clasificó con un daño pequeño , ya que aumenta la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación con placebo, aunque no incrementa el riesgo de hipoglucemia ni afecta el peso corporal.
	Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	HR: 1.46 (1.11-1.93) RA: +1 por 100 (de 0 a +3) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.73 (1.29-2.33) RA: +2 por 100 (de +1 a +4) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.61 (1.15-2.25) RA: +2 por 100 (0 a +4) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	HR: 1.50 (0.95-2.33) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 6.13 (3.99-9.55) RA: +3 por 100 (+2 a +5) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	HR: 1.54 (0.92-2.79) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	Sulfonilureas presentan un daño moderado , dado que tienen la mayor tasa de discontinuación por eventos adversos, aumentan el riesgo de hipoglucemia en comparación con placebo, metformina y pioglitazona, y provocan un aumento de peso en comparación con placebo y metformina. Pioglitazona se clasificó con un daño pequeño , ya que aumenta la tasa de discontinuación por eventos adversos en

o Se desconoce

Peso corporal (kg) (12 meses)	DM: -2.51 (-8.90 a +3.85) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: +3.64 (+0.32 a +6.55) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	DM: +1.14 (-7.17 a +7.92) ⊕⊕○○ Baja ^{b,c}
----------------------------------	--	--	--

comparación con placebo, aunque no incrementa el riesgo de hipoglucemia ni afecta el peso corporal.

No se obtuvo la certeza sobre los efectos deseados en desenlaces como eventos adversos serios.

En resumen, en *personas adultas con DM2 que no han recibido tratamiento previo con ADOs*:

- Metformina aumenta la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación con el placebo, pero no incrementa el riesgo de hipoglucemia ni afecta el peso corporal.
- Sulfonilureas presentan la mayor tasa de discontinuación por eventos adversos, aumentan el riesgo de hipoglucemia en comparación con el placebo, metformina y pioglitazona, y aumenta de peso en comparación con el placebo y metformina.
- Pioglitazona aumenta la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación con el placebo, pero no incrementa el riesgo de hipoglucemia ni afecta el peso corporal.
- En contraste, no se observaron diferencias en los eventos adversos serios ni hipoglucemia severa.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre el efecto de la metformina en la hipoglucemia severa.

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<div>o Muy baja</div> <div>● Baja</div> <div>o Moderada</div> <div>o Alta</div> <div>o Ningún estudio incluido</div>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	La certeza más baja de los desenlaces críticos fue baja.
	Hipoglucemia severa (8.7 meses)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a	
	Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (3 meses)	Subrogado	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (6 meses)	Subrogado	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (12 meses)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 meses)	Subrogado	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
	Peso corporal (kg) (12 meses)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Peso corporal (kg) (24 meses)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Explicaciones de la certeza de evidencia: <div><div>a.</div><div>Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión según la RS de la GPC Australia 2023 (35).</div><div>b.</div><div>Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo: la HbA1c basal varió entre 5.3 a 12.7% según la RS de la GPC NICE 2022 (13)</div><div>c.</div><div>Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: ninguna intervención tuvo una probabilidad de ser la mejor o la peor ≥0.5 según la RS de la GPC NICE 2022 (13)</div></div>			
Entre el desenlace (hipoglucemia severa), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).				

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina:</u> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <u>Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida):</u> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <u>Tiazolidinedionas (Pioglitazona):</u> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos o importantes: <ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemia severa para metformina Insuficiencia cardíaca y nefropatía para sulfonilureas Retinopatía, neuropatía y calidad de vida para todas las intervenciones evaluadas. 	Aunque los desenlaces de retinopatía, neuropatía y calidad de vida no contaron con información disponible, el GEG priorizó la evaluación entre los desenlaces que sí fueron reportados al menos una comparación entre dos intervenciones. Para metformina , el juicio es " Probablemente sí ", ya que falta evidencia sobre hipoglucemia severa, aunque se cuenta con información para otros desenlaces importantes. En el caso de sulfonilureas , también se considera " Probablemente sí ", dado que no hay evidencia sobre insuficiencia cardíaca y nefropatía, pero la mayoría de los desenlaces clave están informados. Por otro lado, para pioglitazona , el juicio es " Sí ", ya que se dispuso de evidencia suficiente para los desenlaces importantes o críticos considerados por el GEG en las comparaciones entre las diferentes intervenciones.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
 (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina:</u> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce <u>Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida):</u> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce <u>Tiazolidinedionas (Pioglitazona):</u> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes: <ul style="list-style-type: none"> Para metformina, el balance probablemente favorece a la intervención, ya que presenta beneficios moderados con daños pequeños y una certeza baja. Para sulfonilureas, el balance probablemente no favorece a la intervención ni al comparador, debido a que, aunque tiene beneficios moderados, los daños también son moderados, especialmente por el riesgo de hipoglucemia y aumento de peso. Para pioglitazona, el balance probablemente favorece a la intervención, dado que tiene beneficios moderados y daños pequeños, aunque con certeza baja de la evidencia.

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
Metformina: o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Fármaco	Consideraciones		Características
Sulfonilureas (glibenclamida): o Costos extensos o Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce Sulfonilureas (gliclazida): o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce Tiazolidinedionas (Pioglitazona): o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce		Presentación		Tableta 500 mg
		Costo unitario		S/. 0.08 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)		500mg (1 TB) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)		2500 (5 TB) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
		Duración del esquema (crónico)		Anual
		Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 0.08 x 1 x 365 = S/. 29.2 S/. 0.08 x 5 x 365 = S/. 146
		Presentación		Tableta 850 mg
		Costo unitario		S/. 0.03 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)		850mg (1 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)		2550 (3 tab) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
		Duración del esquema (crónico)		Anual
	Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 0.03 x 1 x 365 = S/. 10.95 S/. 0.03 X 3 x 365 = S/. 32.85	
Gliclazida	Presentación		Tableta 60 mg	
	Costo unitario		S/. 3.50 por tab	
	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)		30mg (1/2 tab) una vez al día	
	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)		120mg (2 tab) una vez al día	
	Duración del esquema (crónico)		Anual	
	Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 3.50 x 0.5 x 365 = S/. 638.75 S/. 3.50 x 2 x 365 = S/. 2555	
Glibenclamida	Presentación		Tableta 5mg	
	Costo unitario		S/. 0.03 por tab	
	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)		2.5mg (1/2 tab) una vez al día	
	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)		15mg (3 tab) una vez al día	
	Duración del esquema (crónico)		Anual	
	Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 0.03 x 0.5 x 365 = S/. 5.48 S/. 0.03 x 3 x 365 = S/. 32.85	
Pioglitazona	Presentación		Tableta 15mg	
	Costo unitario		S/. 2.90 por tab	
	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)		15 mg (1 tab) una vez al día	
	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)		45 mg (3 tab) una vez al día	
	Duración del esquema (crónico)		Anual	
	Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 2.90 x 1 x 365 = S/. 1058.5 S/. 2.90 x 3 x 365 = S/. 3175.5	
Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos – Marzo 2025.				

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>Metformina:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Reduce la equidad o Probablemente reduce la equidad o Probablemente no tenga impacto en la equidad o Probablemente incrementa la equidad 		<p>Metformina es una opción ampliamente disponible, es accesible para poblaciones vulnerables y está incluido en los programas de medicamentos esenciales por lo que incrementa la equidad.</p> <p>Glibenclamida tiene una disponibilidad en el sistema de salud que facilita</p>

● **Incrementa la equidad**

- Varía
- Se desconoce

Sulfonilureas (glibenclamida):

- Reduce la equidad
- Probablemente reduce la equidad
- Probablemente no tenga impacto en la equidad

● **Probablemente incrementa la equidad**

- Incrementa la equidad

○ Varía

- Se desconoce

Sulfonilureas (gliclazida):

- Reduce la equidad
- Probablemente reduce la equidad
- Probablemente no tenga impacto en la equidad
- Probablemente incrementa la equidad
- Incrementa la equidad

● **Varía**

- Se desconoce

Tiazolidinedionas

(Pioglitazona):

- Reduce la equidad
- Probablemente reduce la equidad
- Probablemente no tenga impacto en la equidad
- Probablemente incrementa la equidad
- Incrementa la equidad

● **Varía**

- Se desconoce

acceso para personas de escasos recursos. Sin embargo, está no indicado para mayores de 60 años por su perfil de efectos adversos (como mayor riesgo de hipoglucemia) lo que podría representar una barrera para este grupo o para los que tienen acceso limitado a atención médica para manejar eventos adversos. Por lo que se consideró que **probablemente incrementa la equidad**.

Gliclazida está en el petitorio en la presentación de 30mg y 60 mg (liberación prolongada). Sin embargo, el GEG menciona que su disponibilidad en la práctica es incierta. Dependerá de si los centros de salud la presentan o no, por lo que se consideró que **varía** la equidad.

Pioglitazona está en el petitorio, su uso restringido a Endocrinología puede limitar el acceso. Su impacto en equidad dependerá de si los pacientes pueden acceder a consulta con Endocrinología, lo que podría ser una limitación en zonas rurales o con menor acceso a especialistas. Como el impacto sobre la equidad no es claro (depende de la disponibilidad de consulta con Endocrinología), se consideró que **varía** la equidad.

Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina:</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce <u>Sulfonilureas (glibenclamida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce <u>Sulfonilureas (gliclazida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí		<p>El GEG consideró que todos los fármacos serían aceptables para el personal de salud y los pacientes:</p> <p>La metformina es altamente aceptada por el personal de salud ya que los médicos tienen mucha experiencia con su uso. También es bien aceptada por los pacientes, aunque algunos pueden experimentar molestias gastrointestinales, que suelen ser transitorias y manejables.</p> <p>Las sulfonilureas son opciones ampliamente utilizadas por el personal de salud. Son aceptadas por los médicos debido a su efecto en la reducción de la hemoglobina glicosilada, aunque existe preocupación por el riesgo de hipoglucemia, especialmente con glibenclamida. A pesar de esto, siguen siendo una alternativa viable en el sistema de salud. Gliclazida, en su formulación de liberación prolongada,</p>

- Varía
- Se desconoce

Tiazolidinedionas
(Pioglitazona):

- No
- Probablemente no
- Probablemente sí
- **Sí**

- Varía
- Se desconoce

podría ser preferida por su menor riesgo de hipoglucemia. Para los pacientes, son generalmente aceptables, aunque el riesgo de hipoglucemia puede ser una barrera en algunos casos.

La pioglitazona es aceptada por el personal de salud debido a su efecto en la reducción de hemoglobina glicosilada y su bajo riesgo de hipoglucemia. Generalmente es aceptable para los pacientes porque se administra en una sola dosis diaria.

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina:</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce <u>Sulfonilureas (glibenclamida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce <u>Sulfonilureas (gliclazida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce <u>Tiazolidinedionas</u> <u>(Pioglitazona):</u> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los fármacos están disponibles en el petitorio de EsSalud. ▪ El uso de metformina clorhidrato 500mg está restringido a la indicación de un especialista. ▪ El uso de glibenclamida 5mg no está indicado para pacientes mayores de 60 años. ▪ El uso de pioglitazona 15 mg está restringido a la indicación del especialista en endocrinología. 	<p>La metformina está disponible en el petitorio de EsSalud y aunque su uso de 500mg está restringido a la indicación de un especialista, la presentación de 850mg no presenta restricciones. Su implementación no representa barreras en términos de disponibilidad o acceso dentro del sistema de salud.</p> <p>La glibenclamida está disponible en el petitorio de EsSalud. La única restricción es que no se recomienda para pacientes mayores de 60 años debido al mayor riesgo de hipoglucemia, pero sigue siendo una opción viable y factible para otros grupos de pacientes. Su disponibilidad facilita su implementación.</p> <p>La gliclazida está en el petitorio en presentaciones de 30 mg y 60 mg de liberación prolongada, en la práctica los médicos reportan que no cuentan con ella, lo que sugiere problemas de disponibilidad a nivel institucional. Además, su costo podría afectar su acceso, incluso dentro del sistema de salud. Por estas razones, su factibilidad varía según la disponibilidad en cada establecimiento de salud.</p> <p>La pioglitazona está en el petitorio de EsSalud pero su prescripción está restringida a especialistas en Endocrinología. Esto limita su uso en el primer nivel de atención y puede generar dificultades en la accesibilidad para los pacientes, quienes requieren una referencia para obtener el tratamiento. Aunque factible dentro del sistema, esta restricción hace que su implementación no sea completamente accesible para todos los pacientes con DM2.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS		
	METFORMINA	SULFONILUREAS	PIOGLITAZONA
BENEFICIOS	Moderado	Moderado	Moderado

	JUICIOS		
	METFORMINA	SULFONILUREAS	PIOGLITAZONA
DAÑOS	Pequeño	Moderado	Pequeño
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Baja	Baja	Baja
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí
BALANCE DE LOS EFECTOS	Probablemente favorece a la intervención	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención
USO DE RECURSOS	Costos pequeños	Glibenclamida: Costos pequeños Gliclazida: Costos moderados	Costos moderados
EQUIDAD	Incrementa la equidad	Glibenclamida: Probablemente incrementa la equidad Gliclazida: varía	Varía
ACEPTABILIDAD	Sí	Sí	Sí
FACTIBILIDAD	Sí	Glibenclamida: Sí Gliclazida: Varía	Probablemente sí
RECOMENDACIÓN FINAL	<ul style="list-style-type: none"> Si hay una o más intervenciones que deberían recomendarse como primera línea: Metformina Si hay una o más que deberían recomendarse como segunda línea: Pioglitazona, sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) 		

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con DM2 que cumplen criterios para el inicio de antidiabéticos orales, los beneficios de brindar metformina en lugar de placebo, sulfonilureas y pioglitazona se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada a los 3, 6 y 12 meses, y reducción del peso corporal a los 24 meses) y los daños se consideraron “pequeños” (puesto que solo hay aumento de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo). Además, es un medicamento económico y ampliamente disponible. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la metformina.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para el inicio de ADOs y presentan HbA1c <8%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Dirección: En adultos con DM2 que cumplen criterios para el inicio de antidiabéticos orales, los beneficios de brindar sulfonilureas en lugar de placebo, metformina y pioglitazona se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada a los 3, 6, 12, y 24 meses) y los daños se consideraron “moderados” (puesto que hay aumento de discontinuación por eventos adversos, aumento de riesgo de hipoglucemia y aumento de peso a los 12 meses). La glibenclamida está restringida para mayores de 60 años, sin embargo, sus costos son muy pequeños y ampliamente disponible.</p> <p>Los beneficios de brindar pioglitazona en lugar de placebo, metformina y sulfonilureas se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada a los 3, 6, 12, y 24 meses) y los daños se consideraron “pequeños” (puesto que hay aumento de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo). La pioglitazona está restringido a Endocrinología y es la opción más costosa dentro de los antidiabéticos evaluados.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de las sulfonilureas y pioglitazona en pacientes en los que metformina no sea tolerada o esté contraindicada.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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 con monoterapia de sulfonilurea o pioglitazona, considerando el perfil clínico y los posibles efectos adversos.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
<p>El tratamiento farmacológico de la persona con DM2 debe entenderse como parte de un abordaje integral, en el que las intervenciones no farmacológicas (alimentación saludable, actividad física regular y educación en autocuidado) constituyen pilares fundamentales para alcanzar un adecuado control glucémico y reducir complicaciones. Esto es consistente con las principales guías internacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2025 enfatiza que cualquier tratamiento farmacológico debe acompañarse de estrategias intensivas de autocuidado, nutrición médica y ejercicio, consideradas la base del manejo de la DM2 (106). • De manera similar, Diabetes Canada 2018 (107–109) señala que los cambios en el estilo de vida son la primera línea terapéutica y deben mantenerse incluso cuando se inicia farmacoterapia. • La GPC NICE 2022 (37) resalta que el asesoramiento sobre dieta, actividad física y apoyo educativo es esencial para optimizar el efecto de la medicación antidiabética. • Las guías de Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) 2019 (75) y Argentina 2019 (39) coinciden en que el manejo integral es indispensable para prevenir progresión y complicaciones crónicas. <p>Esta misma perspectiva es adoptada en documentos institucionales nacionales, como el <i>Manual para el Cuidado Integral del Paciente con Diabetes Mellitus en EsSalud</i> (29) y la <i>Guía de atención nutricional en el paciente con diabetes mellitus tipo 2</i> (30), donde se establece que un plan nutricional adecuado, la promoción de actividad física y la educación continua en autocontrol deben acompañar a cualquier esquema farmacológico.</p> <p>En conjunto, la evidencia y las guías coinciden en que la farmacoterapia sin un componente de intervenciones no farmacológicas resulta insuficiente para el control óptimo de la DM2, por lo que su integración es esencial dentro del plan de manejo.</p>	<p>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.</p>

Justificación	Consideración
<p>El GEG consideró importante mencionar los criterios para el inicio con antidiabéticos orales ya que permite identificar las situaciones en las que el tratamiento farmacológico es necesario. Esto incluye la estabilidad clínica del paciente (ausencia de descompensación metabólica o hiperglucemia sintomática grave que requieren manejo inmediato).</p> <p>Las guías internacionales de manejo de la diabetes, como Diabetes Canada 2024 (9) y ALAD 2019 (75), mencionan la hiperglucemia marcada o extrema como ejemplo de inestabilidad clínica, sin proporcionar un valor numérico específico, reflejando la heterogeneidad de la evidencia. Establecer un punto de corte podría generar confusión clínica, dado que valores como 250-300 mg/dL podrían solaparse con la definición de cetoacidosis diabética (≥ 200 mg/dL según ADA 2025 (106)) o diferir de lo reportado en textos de medicina interna y endocrinología.</p> <p>Por esta razón, el GEG decidió incluir la hiperglucemia marcada de forma cualitativa, ya que es necesario que este concepto esté presente para identificar a pacientes clínicamente inestables, manteniendo consistencia con las guías internacionales.</p>	<p>Los criterios para el inicio de tratamiento con ADOs como monoterapia 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).</p>
<p>El GEG consideró importante mencionar las características de los antidiabéticos disponibles en EsSalud, incluyendo dosis, efectos adversos y contraindicaciones y precauciones, para facilitar y garantizar un uso seguro y adecuado de estos fármacos (7–10).</p> <p>La ADA 2025 (8) indica que la terapia farmacológica debe guiarse por factores centrados en la persona, incluyendo comorbilidades, posibles efectos adversos, carga del tratamiento, objetivos terapéuticos y preferencias del paciente. Además, la ALAD 2019 (41) y NICE 2022 (37) precisa considerar los efectos adversos de la metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas.</p> <p>Además, se mencionan las restricciones de prescripción establecidas en el Petitorio Farmacológico vigente de EsSalud (6), dado que la disponibilidad y el acceso a ciertos medicamentos dependen de dichas</p>	<p>Tomar en cuenta las contraindicaciones, precauciones, efectos adversos y demás características del fármaco detalladas en la Tabla 1.</p> <p>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.</p>

Justificación	Consideración
<p>disposiciones, las cuales pueden variar según la versión actualizada del Petitorio.</p> <p>La ADA 2025 (11) identifica factores clínicos, biológicos, sociales y económicos que se asocian de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de hipoglucemia. Esta información permite orientar la identificación de personas con riesgo elevado antes de iniciar sulfonilureas, facilitando decisiones clínicas más seguras y personalizadas.</p> <p>Por ello, se ha elaborado la Tabla 2, que resume estos factores y se hace referencia a ella en todos los enunciados en los que se seleccionen sulfonilureas o insulina, garantizando que la guía refleje evidencia actualizada y aplicable al contexto clínico.</p>	<p>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.</p>
<p>Existen revisiones que muestran que gliclazida, especialmente en su formulación de liberación modificada (MR), se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia en comparación con sulfonilureas de acción prolongada como la glibenclamida, manteniendo un adecuado perfil de eficacia en la reducción de la glucosa plasmática y de la HbA1c (110,111). El documento HEARTS-D de la Organización Mundial de la Salud (112) también incluye a la gliclazida como la sulfonilurea de elección en su algoritmo práctico de tratamiento, destacando su seguridad en personas mayores de 60 años o con riesgo aumentado de hipoglucemia.</p> <p>En el petitorio vigente institucional (6), entre las sulfonilureas disponibles se encuentran la gliclazida y la glibenclamida. Dado el mejor perfil de seguridad de la gliclazida, particularmente en adultos mayores, se prioriza su uso cuando se requiera una sulfonilurea.</p> <p>La glibenclamida es un fármaco eficaz, de bajo costo y ampliamente disponible en el sistema de salud, pero presenta un mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, especialmente en adultos mayores y en personas con insuficiencia renal. Si bien las principales guías (8,9,37) no establecen un punto de corte exacto de edad, la Organización Mundial de la Salud 2018 (113) señala explícitamente que la glibenclamida debe evitarse en pacientes de 60 años o más. Asimismo, el documento HEARTS-D (112) de la OMS recomienda preferir sulfonilureas con</p>	<p>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.

Justificación	Consideración
<p>mejor perfil de seguridad frente a la hipoglucemia, como la gliclazida, en pacientes con riesgo de caídas, con conciencia reducida de hipoglucemia, que viven solos o que conducen u operan maquinaria como parte de su trabajo.</p> <p>En ese sentido, el umbral de edad de 60 años se adopta como referencia para contextualizar el riesgo en el entorno nacional, además que de esta manera lo menciona el petitorio vigente de la institución (6).</p> <p>En conclusión, la glibenclamida puede utilizarse en personas de 60 años o menos, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no desempeñen labores de riesgo, siempre que su uso se realice de manera cuidadosa y con ajuste progresivo de dosis, priorizando alternativas más seguras en poblaciones vulnerables.</p>	

Tabla 1. Características de los antidiabéticos en EsSalud, 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	Iniciar con 500 mg una vez al día durante el primer mes (probar tolerancia). 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 5mg (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. Además, en glibenclamida: Sensación de plenitud gástrica, acidez.	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 penfigoide ampoloso 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.			
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 II o III 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)

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2.2: Terapia doble de metformina: con sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) o tiazolidinedionas (pioglitazona) vs monoterapia con metformina

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía Australia 2023, Powell 2018, Palmer 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía Australia 2023 (35)**, debido a que realizó MA en red con metodología GRADE y la búsqueda más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de la guía Australia 2023 realizó un MA en red de 38 ECA (n= 38 247). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años). La edad media fue de 56.4 años, la duración media de la DM2 al inicio de 6.1 años, la HbA1c media del 8.0%, y el índice de masa corporal (IMC) medio fue de 30.9 kg/m².
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la terapia doble con metformina más un antidiabético oral, incluyendo: sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, iSGLT2o agonistas del receptor GLP-1. No se detallan las dosis de los fármacos.
 - **El comparador** fue metformina. No se detalla la dosis.
 - **El desenlace** de mortalidad fue definido como el número de muertes por cualquier motivo durante una media de seguimiento de 9.6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía Australia 2023, ya que la evidencia es reciente (noviembre 2020).
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Infarto de miocardio:
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Palmer 2016 (91)** realizó un MA en red de 43 ECA. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años). La edad media varió entre 42.7 a 72.7 años. La mediana de duración de la DM2 de 5.7 años, la HbA1c media del 8.2% \pm 0.6% y el peso corporal promedio al inicio de 83.8 \pm 15.7 kg.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la terapia doble con metformina más un antidiabético oral, incluyendo: sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, iSGLT2 o agonistas del receptor GLP-1. Las dosis utilizadas fueron: glibenclamida (5-20 mg/día), gliclazida (80-320 mg/día) y pioglitazona (15-45 mg/día). No se detallan las dosis de metformina.
 - **El comparador** fue metformina + placebo, tratamiento estándar u otro antidiabético oral. No se detallan las dosis.

- **El desenlace** de infarto de miocardio se definió como la ocurrencia de un evento isquémico agudo debido a la oclusión parcial o total de una arteria coronaria, con evidencia clínica, electrocardiográfica, bioquímica o por imágenes durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- **Accidente cerebrovascular:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Palmer 2016 (91)** realizó un MA en red de 41 ECA. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de infarto de miocardio.
 - **El desenlace** de accidente cerebrovascular se definió como un evento isquémico o hemorrágico que afecta la circulación cerebral, con evidencia clínica o por imágenes durante una mediana de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Palmer 2016, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- **Insuficiencia cardiaca:**
 - Aunque la RS de Cintra 2021 (100) evalúa el desenlace de insuficiencia cardiaca, se decidió no tomarlo como referencia debido a que empleó como comparador al placebo sin especificar claramente si se refiere a metformina + placebo. Esto genera dudas sobre el comparador, especialmente porque en el mismo análisis se evalúa metformina como intervención frente a placebo, lo que sugiere que el grupo considerado como “placebo” podría no haber sido homogéneo ni claramente definido.
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: de la guía Australia 2023, Cintra 2021.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **la guía Australia 2023 (35)**, debido a que realizó MA en red con metodología GRADE y la búsqueda más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de la guía Australia 2023 realizó un MA en red de 19 ECA (n= 25 097). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue definido como la permanencia en un establecimiento de salud debido a un empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca, que requiere tratamiento, durante una media de seguimiento de 9.6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía Australia 2023, ya que la evidencia es reciente.
- **Hipoglucemia severa:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de la **guía Australia 2023 (35)** realizó un MA en red de 28 ECA (n= 23 963). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hipoglucemia severa se definió como un episodio de glucosa en sangre baja que requiere asistencia de un tercero para su manejo durante una media de seguimiento de 9.6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía Australia 2023, ya que la evidencia es reciente.
- Eventos adversos serios:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: de la guía Australia 2023, Cai 2018, Yang 2017, y Palmer 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de la **guía Australia 2023 (35)** debido a que realizó meta-análisis en red y la búsqueda más reciente.
 - Para este desenlace, la RS de la guía de Australia 2023 realizó un MA en red de 85 ECA (n=55 450). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de eventos adversos serios se definió como reacciones médicas graves que causan muerte, riesgo de vida, hospitalización o discapacidad significativa durante una media de seguimiento de 9.6 meses. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía Australia 2023, ya que la evidencia es reciente.
- Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Cai 2018, Yang 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Cai 2018 (103)** debido a que tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2 y evaluó en pacientes naïve al tratamiento.
 - Para este desenlace, la RS de Cai 2018 realizó un MA de 4 ECA (n=1924) para evaluar metformina + tiazolidinediona. No se obtuvo información sobre metformina + sulfonilureas. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) naïve al tratamiento que no habían recibido tratamiento con ningún agente hipoglucemiante. La edad media varía entre 50.1 a 58.1 años, la duración media de la DM2 varía entre 2.3 a 3.7 años, y la HbA1c media del $8.3 \pm 0.6\%$.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.
 - La **intervención** consistió en la terapia doble con metformina más tiazolidinedionas. Para la combinación con pioglitazona, se usó 15 mg + metformina 850 mg dos veces al día. Algunos estudios incluyeron rosiglitazona con metformina, sin detallar las dosis.
 - El **comparador** fue metformina. Las dosis de metformina utilizadas fueron 850 mg dos veces al día. Otros ECA no reportaron dosis.

- **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos se definió como suspensión permanente del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos atribuibles a la intervención durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cai 2018, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
 - Hemoglobina glicosilada (HbA1c):
 - Para este desenlace se contó con nueve RS: Guo 2025, de la guía Australia 2023, Hung 2022, Gu 2022, Peng 2019, Cai 2018, Yang 2017, Palmer 2016, Maruthur/Bolten 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Cai 2018 (103)** para metformina + sulfonilureas a las ≥ 12 y 24 semanas, y metformina + tiazolidinedionas a las ≥ 12 semanas, debido a que tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2 y evaluó en pacientes naïve al tratamiento de diferentes países. Para la combinación de metformina + pioglitazona a las 24 semanas, se eligió la RS de **Hung 2022 (98)**, que incluyó evidencia directa con pioglitazona y también evaluó a pacientes naïve al tratamiento.
 - Para este desenlace, la RS de Cai 2018 realizó un MA de 4 ECA (n=1924). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - **El desenlace** de hemoglobina glicosilada se definió como la diferencia en el porcentaje (%) promedio de hemoglobina unida a la glucosa, entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (≥ 12 semanas y 24 semanas). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cai 2018, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
 - Para este desenlace, la RS de Hung 2022 incluyó 1 ECA (n=411). Este tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) naïve al tratamiento o que hubieran tenido un periodo de suspensión de medicamentos (washout). La edad media varía entre 53.7 a 54.7 años, y la HbA1c media varía entre 8.7% a 8.9%.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - La **intervención** consistió en la terapia doble con metformina más pioglitazona. Las dosis de metformina con pioglitazona fue pioglitazona 15 mg + metformina 850 mg dos veces al día.
 - **El comparador** fue metformina. La dosis de metformina fue 850 mg dos veces al día.
 - **El desenlace** de hemoglobina glicosilada se definió como la diferencia en el porcentaje (%) promedio de hemoglobina unida a la glucosa, entre el valor basal y el tiempo de seguimiento de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Hung 2022, ya que su búsqueda es reciente.
 - Peso corporal (kg):

- Para este desenlace se contó con cuatro RS: Cai 2018, Yang 2017, Palmer 2016, Maruthur/Bolten 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Cai 2018 (103)** debido a que tuvo un mayor puntaje en el AMSTAR-2 y evaluó en pacientes naïve al tratamiento.
 - Para este desenlace, la RS de Cai 2018 realizó dos MA de 2 ECA (n=661) para metformina + sulfonilureas/glinidas y 4 ECA (n=1924) para metformina + tiazolidinedionas. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - El **desenlace** de peso corporal se definió como la diferencia de peso medida en kilogramos (kg) entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (al menos 12 semanas de seguimiento). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cai 2018, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.
- **Hipoglucemia:**
 - Para este desenlace se contó tres RS: Gu 2022, Cai 2018, Palmer 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Cai 2018 (103)** debido a que evaluó en pacientes naïve al tratamiento de diferentes países.
 - Para este desenlace, la RS de Cai 2018 realizó dos MA de 2 ECA (n=661) para metformina + sulfonilureas/glinidas y 4 ECA (n=1924) para metformina + tiazolidinedionas. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - El **desenlace** de hipoglucemia se definió como glucosa en sangre <70 mg/dL, con o sin síntomas durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cai 2018, ya que sus resultados no varían con estudios más recientes en ese periodo de seguimiento.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):
PICO 2.2. Terapia doble de metformina: con sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) o tiazolidinedionas (pioglitazona) vs monoterapia con metformina

Pacientes o población: Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c entre 8,0% y <9,0% Intervención: terapia doble con metformina y sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida), metformina con tiazolidinedionas (pioglitazona) Comparador: Monoterapia de metformina Autores: Ana Brañez Condorena Bibliografía: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas: RS de la GPC Australia 2023 (35) • Infarto de miocardio: RS Palmer 2016 (91) • Accidente cerebrovascular: RS Palmer 2016 (91) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca: RS de la GPC Australia 2023 (35) • Hipoglucemia severa: RS de la GPC Australia 2023 (35) • Eventos adversos serios: RS de la GPC Australia 2023 (35) • Discontinuación por eventos adversos: RS Cai 2018 (103) • Peso corporal: RS Cai 2018 (103) • Hemoglobina glicosilada (HbA1c): RS Hung 2022 (98), RS Cai 2018 (103) • Hipoglucemia: RS Cai 2018 (103) 					
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Metformina + pioglitazona Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Comparador: Metformina (Referencia)	Interpretación**
Mortalidad por todas las causas (media: 9.6 meses)	Crítico	OR: 0.77 (0.52-1.15) ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 0.85 (0.67-1.06) ⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto en la mortalidad por todas las causas. La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la mortalidad por todas las causas al brindar MET+PIO en lugar de MET.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.			
Infarto de miocardio (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 1.00 (0.36-2.77) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	OR: 1.58 (0.37-6.85) ⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	Ref.	Ninguna es mejor que metformina.
Accidente cerebrovascular (mediana: 6 meses)	Crítico	OR: 0.71 (0.26-1.98) ⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	OR: 0.58 (0.13-2.49) ⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	Ref.	Ninguna es mejor que metformina.
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (media: 9.6 meses)	Crítico	OR: 0.34 (0.10-1.09) ⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	OR: 2.19 (1.43-3.41) Según riesgo CV : RA: +0.3 en 100 (muy bajo) \$ +1.5 en 100 (bajo) \$ +4.7 en 100 (moderado) \$ +6.0 en 100 (alto) \$ +14.0 en 100 (muy alto) \$ ⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	Ref.	Al brindar MET+PIO en lugar de MET, podría ser que causaremos un aumento de casos de hospitalización por insuficiencia cardíaca. La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la hospitalización por insuficiencia cardíaca al brindar MET+SULF en lugar de MET.
Insuficiencia cardíaca	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.			
Eventos adversos serios (media: 9.6 meses)	Crítico	OR: 1.03 (0.81-1.30) ⊕⊕⊕○ Moderada ^b	OR: 1.15 (0.88-1.50) ⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, probablemente no causemos un efecto en los eventos adversos serios. La evidencia es muy incierta sobre el efecto en los eventos adversos serios al brindar MET + PIO en lugar de MET.
Hipoglucemia severa (media: 9.6 meses)	Crítico	OR: 4.5 (1.58-12.6) RA: +8.4 en 100 \$ ⊕⊕⊕○ Moderada ^b		Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, probablemente causaremos un aumento de casos de hipoglucemia severa: 8.4 casos más en 100 personas.
Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.			
Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	Importante		44†/954: 4.6% RR: 1.06 (0.72-1.56) ‡ RA: 0 (-1 a +2) ⊕○○○ Muy baja ^{e,f}	40†/970: 4.1% Ref.	La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la discontinuación por eventos adversos al brindar MET+PIO en lugar de MET.
Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	Subrogado	161†/425: 37.9% RR: 8.91 (1.46 a 54.34) ‡ RA: +100 (+17 a +100) ⊕○○○ Muy baja ^{g,h}	48†/954: 5.0% RR: 1.60 (1.05 a 2.46) ‡ RA: +3 (0 a +7) ⊕○○○ Muy baja ^{i,j}	47†/429: 10.9% 47†/970: 4.8%	Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que causaremos un aumento de casos de hipoglucemia, sin embargo, la evidencia es muy incierta.

				Ref.	
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (≥ 12 semanas)	Subrogado	DM: -0.68% (-0.86 a -0.50) ‡ ⊕⊕○○ Baja [§]	DM: -0.44% (-0.68 a -0.19) ‡ ⊕○○○ Muy baja ^{ij}	Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, podría ser que causaremos una reducción importante en la HbA1c en ≥ 12 semanas. La evidencia es muy incierta sobre el efecto importante en la HbA1c en ≥ 12 semanas al brindar MET+PIO en lugar de MET.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 semanas)	Subrogado	DM: -0.80% (-0.83 a -0.77) ‡ ⊕⊕⊕○ Moderada ^k	DM: -0.84% (-1.02 a -0.66) ‡ ⊕⊕⊕○ Moderada ^k	Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, probablemente causaremos una reducción importante en la HbA1c a las 24 semanas. Al brindar MET+PIO en lugar de MET, probablemente causaremos una reducción importante en la HbA1c a las 24 semanas.
Peso corporal (kg) (≥ 12 semanas)	Subrogado	DM: +2.60 kg (+2.40 a +2.80) ‡ ⊕⊕○○ Baja [§]	DM: +1.93 kg (+1.88 a +1.97) ‡ ⊕○○○ Muy baja ^{ij}	Ref.	Al brindar MET+SULF en lugar de MET, podría ser que no causaremos un aumento importante de peso en ≥ 12 semanas. La evidencia es muy incierta sobre el efecto importante en el peso corporal en ≥ 12 semanas al brindar MET+PIO en lugar de MET.

IC: Intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; OR: odds ratio; RR: Razón de riesgo; DM: Diferencia de medias; DMI: diferencia mínimamente importante, MET+SULF: metformina + sulfonilureas, MET+PIO: metformina + pioglitazona.

* Efecto relativo de la comparación mixta (directa e indirecta).

** Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Calculado por el metodólogo según los eventos reportados por los ECA metanalizados en la RS.

‡ Efecto de la comparación directa.

§ Riesgo absoluto calculado por la GPC Australia 2023 (35).

En negrita aparecen los resultados estadísticamente significativos.

DMI en 100 pacientes: hemoglobina glicosilada (HbA1c): 0.5% (45), peso corporal (kg): 4.4 kg (45). Para el resto de desenlaces, se realizó la interpretación según un enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- **GRADE para MA en red:**
 - a. Se bajó un nivel de certeza por imprecisión evaluado por la GPC Australia 2023 (35).
 - b. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con monoterapia previa de metformina.
 - c. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con monoterapia previa de metformina y estudios que evalúan rosiglitazona como tiazolidinediona.
 - d. Se bajó dos niveles de certeza por imprecisión evaluado por la GPC Australia 2023 (35).
- **GRADE para MA:**
 - e. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que incluye estudios que evalúan rosiglitazona.
 - f. Se bajó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% no fue estadísticamente significativo e incluyó 0.9 y 1.1.
 - g. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado e incluyó estudios que evalúan nagletinidas.
 - h. Se bajó un nivel de certeza por inconsistencia ya que el I2 se encuentra entre 40% a 80%.
 - i. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado e incluyó estudios que evalúan rosiglitazona.
 - j. Se bajó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo ya que <50% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
 - k. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2.2. En personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales (ADOs) y con una HbA1c entre 8% y <9%, ¿se debería utilizar metformina en monoterapia en comparación a terapia combinada con metformina más sulfonilureas o metformina más pioglitazona como tratamiento inicial?	
Población:	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c entre 8% y <9%
Intervención:	Terapia doble de metformina + sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y metformina + tiazolidinedionas (pioglitazona)
Comparador:	Monoterapia con metformina
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<u>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida):</u> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Metformina + pioglitazona Efecto relativo y diferencia (IC 95%)
	Mortalidad por todas las causas (media: 9.6 meses)	OR: 0.77 (0.52-1.15) ⊕⊕○○ Baja	OR: 0.85 (0.67-1.06) ⊕○○○ Muy baja
	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.	
	Infarto de miocardio (mediana: 6 meses)	OR: 1.00 (0.36-2.77)	OR: 1.58 (0.37-6.85)
	Accidente cerebrovascular (mediana: 6 meses)	OR: 0.71 (0.26-1.98)	OR: 0.58 (0.13-2.49)
	Insuficiencia cardíaca	No se encontró estudios para este desenlace.	
	Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía diabética)	No se encontró estudios para este desenlace.	
<u>Metformina + pioglitazona:</u> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (≥ 12 semanas)	DM: -0.68% (-0.86 a -0.50) ⊕⊕○○ Baja	DM: -0.44% (-0.68 a -0.19) ⊕○○○ Muy baja
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 semanas)	DM: -0.80% (-0.83 a -0.77) ⊕⊕⊕○ Moderada	DM: -0.84% (-1.02 a -0.66) ⊕⊕⊕○ Moderada
En resumen, en personas adultas con DM2 que no han recibido tratamiento			

El GEG consideró que, dado que ninguna intervención muestra diferencias en mortalidad o eventos clínicos graves en los tiempos de seguimiento evaluados, la clasificación de los beneficios se basa en la reducción de hemoglobina glicosilada. En adultos con DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c mayor o igual a 8%, **metformina + sulfonilureas** presenta un **beneficio moderado** ya que se observó una disminución sobre la hemoglobina glicosilada a ≥ 12 y 24 semanas. **Metformina + pioglitazona** se clasificó con un **beneficio moderado**, dado que se observa una reducción en la hemoglobina glicosilada a las 24 semanas. No se obtuvo la certeza sobre los efectos deseados en desenlaces como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c mayor o igual al 8 %, en lugar de monoterapia de metformina:

- Metformina + sulfonilureas probablemente cause una reducción importante en la HbA1c en 24 semanas y podría ser que lo cause en ≥ 12 semanas.
- Metformina + pioglitazona probablemente cause una reducción importante en la HbA1c a las 24 semanas, sin embargo, la evidencia es muy incierta en la HbA1c en ≥ 12 semanas.
- En contraste, no se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre la insuficiencia cardíaca, calidad de vida ni complicaciones microvasculares para ambas intervenciones.

Daños:			
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%) OR: 0.34 (0.10-1.09) ⊕○○○ Muy baja	Intervención: Metformina + pioglitazona Efecto relativo y diferencia (IC 95%) OR: 2.19 (1.43-3.41) Según riesgo CV : RA: +0.3 en 100 (muy bajo) +1.5 en 100 (bajo) +4.7 en 100 (moderado) +6.0 en 100 (alto) +14.0 en 100 (muy alto) ⊕○○○ Muy baja
Metformina + pioglitazona: ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ● Varía ○ Se desconoce	Eventos adversos serios (media: 9.6 meses)	OR: 1.03 (0.81-1.30) ⊕⊕⊕○ Moderada	OR: 1.15 (0.88-1.50) ⊕○○○ Muy baja
	Hipoglucemia severa (media: 9.6 meses)	OR: 4.5 (1.58-12.8) RA: +8.4 en 100 ⊕⊕⊕○ Moderada	
	Discontinuación eventos adversos (≥ 12 semanas)		RR: 1.06 (0.72-1.56) RA: 0 (-1 a +2) ⊕○○○ Muy baja
	Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	161†/425: 37.9% RR: 8.91 (1.46 a 54.34) RA: +100 (+17 a +100) ⊕○○○ Muy baja	48†/954: 5.0% RR: 1.60 (1.05 a 2.46) RA: +3 (0 a +7) ⊕○○○ Muy baja
	Peso corporal (kg) (≥ 12 semanas)	DM: +2.60 kg (+2.40 a +2.80) ⊕⊕○○ Baja	DM: +1.93 kg (+1.88 a +1.97) ⊕○○○ Muy baja
<p>En resumen, en <i>personas adultas con DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c mayor o igual al 8 %, en lugar de monoterapia de metformina:</i></p> <ul style="list-style-type: none">Metformina + sulfonilureas probablemente aumente los casos de hipoglucemia severa a los 9.6 meses. Podría también incrementar el riesgo de hipoglucemia, aunque la evidencia es muy incierta. Asimismo, probablemente no tenga un efecto importante sobre los eventos adversos graves a los 9.6 meses y podría no producir un aumento significativo de peso después de al menos 12 semanas de tratamiento.Metformina + pioglitazona podría ser que cause un aumento de casos de hospitalización por insuficiencia cardiaca e hipoglucemia, sin embargo, la evidencia es muy incierta.La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la metformina + pioglitazona en los eventos adversos serios, discontinuación por eventos adversos, hipoglucemia y peso corporal.En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre hipoglucemia severa para metformina + pioglitazona y discontinuación por eventos adversos para metformina con sulfonilureas.			
Certeza de la evidencia:			
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales

- Muy baja
- Baja
- Moderada
- Alta

○ Ningún estudio incluido

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	MET+SULF Certeza	MET+PIO Certeza
Mortalidad por todas las causas (media: 9.6 meses)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (media: 9.6 meses)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
Eventos adversos serios (media: 9.6 meses)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
Hipoglucemia severa (media: 9.6 meses)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
Discontinuación por eventos adversos (≥ 12 semanas)	Importante		⊕○○○ Muy baja ^{e,f}
Hipoglucemia (≥ 12 semanas)	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{e,h}	⊕○○○ Muy baja ^{i,j}
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (≥ 12 semanas)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^e	⊕○○○ Muy baja ^{i,j}
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (24 semanas)	Subrogado	⊕⊕⊕○ Moderada ^k	⊕⊕⊕○ Moderada ^k
Peso corporal (kg) (≥ 12 semanas)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^e	⊕○○○ Baja ^{i,j}

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se bajó un nivel de certeza por imprecisión evaluado por la GPC Australia 2023 (35).
- b. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con monoterapia previa de metformina.
- c. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que la población incluye pacientes con monoterapia previa de metformina y estudios que evalúan rosiglitazona como tiazolidinediona.
- d. Se bajó dos niveles de certeza por imprecisión evaluado por la GPC Australia 2023 (35).
- e. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que incluye estudios que evalúan rosiglitazona.
- f. Se bajó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% no fue estadísticamente significativo e incluyó 0.9 y 1.1.
- g. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado e incluyó estudios que evalúan nagletinidas.
- h. Se bajó un nivel de certeza por inconsistencia ya que el I2 se encuentra entre 40% a 80%.
- i. Se bajó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado e incluyó estudios que evalúan rosiglitazona.
- j. Se bajó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo ya que <50% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
- k. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que es un desenlace subrogado.

Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

La certeza más baja de los desenlaces críticos fue muy baja.

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ No ● Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos o importantes: <ul style="list-style-type: none"> Discontinuación por eventos adversos para metformina + sulfonilureas Hipoglucemia severa para metformina + pioglitazona Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía), insuficiencia cardíaca ni calidad de vida para todas las intervenciones evaluadas. 	Aunque los desenlaces de complicaciones microvasculares y calidad de vida no contaron con información disponible, el GEG priorizó la evaluación entre los desenlaces que sí fueron reportados al menos una comparación entre dos intervenciones.
Metformina + pioglitazona:		

- No
- Probablemente no
- **Probablemente sí**
- Sí

Para **metformina + sulfonilureas**, el juicio es "**Probablemente sí**", ya que falta evidencia sobre discontinuación por eventos adversos, aunque se cuenta con información para otros desenlaces importantes. En el caso de **metformina + pioglitazona**, también se considera "**Probablemente sí**", dado que no hay evidencia sobre hipoglucemia severa, pero la mayoría de los desenlaces clave están informados.

Balance de los efectos:
 ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
 (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes: <ul style="list-style-type: none"> Para metformina + sulfonilureas, el balance probablemente no favorece a la intervención ni al comparador, debido a que, aunque tiene beneficios moderados, los daños también son moderados, especialmente por el riesgo de hipoglucemia severa. Para metformina + pioglitazona, el balance varía dado que tiene beneficios moderados y daños variables (por el efecto en la hospitalización por insuficiencia cardíaca según el riesgo cardiovascular), aunque con certeza baja de la evidencia.
Metformina + pioglitazona: ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ● Varía ○ Se desconoce		

Uso de recursos:
 ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida):	Fármaco	Consideraciones	Características	Metformina (500 mg y 850 mg) tiene un costo anual bajo, con un máximo de S/. 146 para la dosis más alta, lo que justifica como costos pequeños .
○ Costos extensos	Metformina	Presentación	Tableta 500 mg	
○ Costos moderados		Costo unitario	S/. 0.08 por tab	
● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	500mg (1 TB) una vez al día	
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2500 (5 TB) mg al día (dividida en 2-3 tomas)	
		Duración del esquema (crónico)	Anual	
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.08 x 1 x 365 = S/. 29.2 S/. 0.08 x 5 x 365 = S/. 146	
○ Ahorros moderados		Presentación	Tableta 850 mg	
○ Ahorros extensos		Costo unitario	S/. 0.03 por tab	
○ Varía		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	850mg (1 tab) una vez al día	
○ Se desconoce		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2550 (3 tab) mg al día (dividida en 2-3 tomas)	
		Duración del esquema (crónico)	Anual	
Metformina + sulfonilureas (gliclazida):		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.03 x 1 x 365 = S/. 10.95 S/. 0.03 X 3 x 365 = S/. 32.85	Metformina + Glibenclamida tiene un costo máximo de S/. 178.9 anuales lo que justifica como costos pequeños .
○ Costos extensos	Gliclazida	Presentación	Tableta 60 mg	
● Costos moderados		Costo unitario	S/. 3.50 por tab	
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	30mg (1/2 tab) una vez al día	
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	120mg (2 tab) una vez al día	
○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños		Duración del esquema (crónico)	Anual	
○ Ahorros moderados				

○ Ahorros extensos

○ Varía

○ Se desconoce

Metformina + Pioglitazona:

○ Costos extensos

● **Costos moderados**

○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños

○ Ahorros moderados

○ Ahorros extensos

○ Varía

○ Se desconoce

	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 3.50 x 0.5 x 365 = S/. 638.75 S/. 3.50 x 2 x 365 = S/. 2555
Glibenclamida	Presentación	Tableta 5mg
	Costo unitario	S/. 0.03 por tab
	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	2.5mg (1/2 tab) una vez al día
	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	15mg (3 tab) una vez al día
Pioglitazona	Duración del esquema (crónico)	Anual
	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.03 x 0.5 x 365 = S/. 5.48 S/. 0.03 x 3 x 365 = S/. 32.85
	Presentación	Tableta 15mg
	Costo unitario	S/. 2.90 por tab
Pioglitazona	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	15 mg (1 tab) una vez al día
	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	45 mg (3 tab) una vez al día
	Duración del esquema (crónico)	Anual
	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 2.90 x 1 x 365 = S/. 1058.5 S/. 2.90 x 3 x 365 = S/. 3175.5
Fármaco	Consideraciones	Características
Metformina + glibenclamida	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + GLIB: S/. 34.7 a S/. 178.9 MET 850mg + GLIB: S/. 16.4 a S/. 65.7
Metformina + gliclazida	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + GLIC: S/. 667.95 a S/. 2701 MET 850mg + GLIC: S/. 649.7 a S/. 2587.9
Metformina + pioglitazona	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + PIO: S/. 1087.7 a S/. 3321.5 MET 850 mg + PIO: S/. 1069.5 a S/. 3208.4
Metformina clorhidrato	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg: S/29.2 a S/.146 MET 850mg: S/. 10.95 a S/. 32.85

Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos – Marzo 2025.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida):</p> <p>○ Reduce la equidad</p> <p>○ Probablemente reduce la equidad</p> <p>○ Probablemente no tenga impacto en la equidad</p> <p>● Probablemente incrementa la equidad</p> <p>○ Incrementa la equidad</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p> <p>Metformina + sulfonilureas (gliclazida):</p> <p>○ Reduce la equidad</p> <p>○ Probablemente reduce la equidad</p> <p>○ Probablemente no tenga impacto en la equidad</p> <p>○ Probablemente incrementa la equidad</p> <p>○ Incrementa la equidad</p> <p>● Varía</p> <p>○ Se desconoce</p> <p>Metformina + Pioglitazona:</p> <p>○ Reduce la equidad</p>		<p>Metformina + glibenclamida mantiene una amplia disponibilidad en el sistema público de salud, lo que favorece el acceso en personas con bajos recursos y, por tanto, la equidad. No obstante, el mayor riesgo de hipoglucemia en mayores de 60 años representa una limitación importante para poblaciones vulnerables o con menor acceso a seguimiento clínico. Por ello, el GEG consideró que probablemente incrementa la equidad, aunque con restricciones en adultos mayores o zonas con escasa supervisión médica.</p> <p>En el caso de metformina + gliclazida, aunque ambas se encuentran en el petitorio nacional (30 mg y 60 mg de liberación prolongada), su disponibilidad real es variable entre establecimientos. En los lugares donde está disponible, su mejor perfil de seguridad y menor riesgo de hipoglucemia podría favorecer la equidad al reducir complicaciones y la necesidad de monitoreo frecuente. Sin embargo, en contextos donde no se garantiza el abastecimiento, su acceso puede verse limitado. Así, el impacto en la equidad depende del contexto</p>

- Probablemente reduce la equidad
- Probablemente no tenga impacto en la equidad
- Probablemente incrementa la equidad
- Incrementa la equidad

- **Varía**
- Se desconoce

local y de la logística de suministro, por lo que **varía**.

En contraste, **metformina + pioglitazona**, pese a estar en el petitorio nacional, requiere prescripción por endocrinología, lo que limita el acceso en zonas rurales o alejadas, donde el seguimiento es realizado principalmente por médicos generales. En comparación con mantener monoterapia, esta restricción reduce la equidad al dificultar el acceso oportuno a un esquema de intensificación. El GEG consideró que su impacto sobre la equidad **varía** según la disponibilidad de atención especializada.


Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que todos los fármacos serían aceptables para el personal de salud y los pacientes: Metformina + glibenclamida es una opción ampliamente utilizada por el personal de salud. Son aceptadas por los médicos debido a su efecto en la reducción de la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, en comparación con continuar con una sola terapia, la mayor frecuencia de hipoglucemias y la necesidad de controles más estrechos pueden disminuir su aceptabilidad entre pacientes y profesionales, especialmente en contextos con limitaciones de seguimiento. En general, el GEG consideró que es aceptable, pero requiere precaución en poblaciones de riesgo.
<u>Metformina + sulfonilureas (gliclazida):</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		Metformina + gliclazida es bien valorada por el personal de salud debido a su eficacia y al perfil de seguridad más favorable de la gliclazida en comparación con otras sulfonilureas. La posibilidad de administración en una sola dosis diaria contribuye a una mayor aceptabilidad. Para los pacientes, también es aceptable, ya que suele ser eficaz y bien tolerada. No obstante, en contextos donde no se dispone, esto podría afectar la aceptabilidad tanto para médicos como para pacientes.
<u>Metformina + Pioglitazona:</u> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		Metformina + pioglitazona es aceptada por el personal de salud, ya que ambas son conocidas y utilizadas en la práctica clínica. Sin embargo, algunos profesionales pueden tener reservas por sus efectos adversos (aumento de peso, insuficiencia cardíaca en ciertos pacientes). Generalmente es aceptable para los pacientes porque se administra en una sola dosis diaria.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida):</u> ○ No	Disponibilidad y restricciones: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los fármacos están disponibles en el petitorio de EsSalud. ▪ El uso de metformina clorhidrato 500mg está restringido a la 	Metformina + glibenclamida están disponibles en el petitorio de EsSalud y no presentan restricciones

126

Resumen de los juicios:

	JUICIOS	
	<u>INTERVENCIÓN:</u> METFORMINA + SULFONILUREAS	<u>INTERVENCIÓN:</u> METFORMINA + PIOGLITAZONA
BENEFICIOS	Moderado	Moderado
DAÑOS	Moderado	Varía
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Muy baja
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	Probablemente sí	Probablemente sí
BALANCE DE LOS EFECTOS	No favorece a la intervención ni al comparador	Varía
USO DE RECURSOS	Glibenclamida: Costos pequeños Gliclazida: Costos moderados	Costos moderados
EQUIDAD	Glibenclamida: Probablemente incremente la equidad Gliclazida: varía	Varía
ACEPTABILIDAD	Sí	Sí
FACTIBILIDAD	Glibenclamida: Sí Gliclazida: Varía	Varía
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para el inicio de ADOs y tienen una HbA1c entre 8% y <9%, los beneficios de brindar metformina más sulfonilureas en lugar de monoterapia de metformina se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada a las ≥ 12 y 24 semanas) y los daños se consideraron “moderados” (puesto que hay aumento de casos de hipoglucemia severa). Esto varía según el fármaco combinado y el perfil de paciente: La glibenclamida está restringida para mayores de 60 años por el riesgo a hipoglucemia severa, sin embargo, sus costos son muy pequeños y ampliamente disponible. La gliclazida sería más aceptable por un perfil de seguridad más favorable. Sin embargo, su disponibilidad es variable en el sistema de salud, lo que puede afectar su factibilidad de uso.</p> <p>Los beneficios de brindar metformina más pioglitazona en lugar de monoterapia de metformina se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada a las 24 semanas) y los daños se consideraron “variables” (puesto que podría haber un posible aumento pequeño o moderado en hospitalización por insuficiencia cardíaca según el riesgo cardiovascular, pero la evidencia es muy incierta). La pioglitazona está restringido a Endocrinología y es la opción más costosa dentro de los antidiabéticos evaluados, lo que puede limitar su acceso y reducir la equidad en ciertos contextos.</p> <p>El balance entre beneficios y daños no favorece claramente a la intervención ni al comparador, por lo que la decisión debe basarse en el criterio clínico, la preferencia del paciente y el contexto de atención. Por ello, se emitió una recomendación a favor de la terapia doble o monoterapia ya que ambas podrían ser apropiadas dependiendo del nivel de HbA1c, el riesgo de efectos adversos, la disponibilidad de medicamentos y las preferencias del paciente.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional, según criterio clínico y contexto asistencial.</p>	<p>En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de antidiabéticos orales 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>Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador Certeza de la evidencia: muy baja </p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
<p>El GEG destaca que, aunque la terapia combinada puede lograr una mayor reducción de la HbA1c en personas con niveles elevados ($\geq 8\%$), la elección del esquema terapéutico no depende únicamente del valor inicial de HbA1c. Factores como la disponibilidad de medicamentos, las restricciones institucionales, las preferencias del paciente y su capacidad para mantener el seguimiento clínico también deben considerarse.</p> <p>En concordancia, la Vía Hearts-D del Ministerio de Salud del Perú menciona que ante un paciente diagnosticado con DM2, asintomático y con HbA1c $< 8.5\%$, se inicie con monoterapia de metformina. Este documento, diseñado para el primer nivel de atención y entornos con recursos limitados, promueve esquemas simples y estrategias de intensificación progresiva.</p> <p>Adoptar estos umbrales operativos permite equilibrar el beneficio glucémico con la minimización de riesgos (como hipoglucemia o sobrecarga terapéutica) y facilita la toma de decisiones racionales en atención primaria.</p>	<p>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.</p>
<p>Las guías que respaldan el inicio de combinación temprana lo hacen con el propósito de alcanzar metas de control más rápidamente en casos donde la monoterapia probablemente será insuficiente, evitando así retrasos que se asocian con peor pronóstico a largo plazo.</p> <p>Diversas GPC internacionales indican que la terapia combinada con metformina y otro agente puede ser apropiada en adultos con DM2 y HbA1c elevada al diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La Diabetes Canada 2024 (9) indica que, en pacientes con HbA1c $> 1.5\%$ por encima del objetivo, puede ser apropiado iniciar con terapia combinada, aunque estos agentes adicionales pueden reducirse o retirarse si mejora el control glucémico. También sugiere utilizar dosis submáximas para minimizar efectos adversos. La elección del tratamiento debe ser individualizada y 	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de HbA1c $\geq 1\%$ 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 ($\text{IMC} \geq 35$ kg/m²). • Diagnóstico de DM2 en edad temprana (< 40–45 años).

Justificación	Consideración
<p>centrada en la persona, considerando comorbilidades, riesgo de hipoglucemia, efectos adversos, cobertura del seguro y preferencias del paciente. En relación con las sulfonilureas, destaca varios factores de riesgo para hipoglucemia en adultos mayores, como edad avanzada, fragilidad, deterioro cognitivo, enfermedad renal crónica, bajo nivel socioeconómico, inseguridad alimentaria y baja alfabetización en salud. Por ello, recomienda que en estos pacientes se eviten agentes con alto riesgo de hipoglucemia, se use con precaución cualquier sulfonilurea, y se prefiera la gliclazida por su mejor perfil de seguridad.</p> <p>○ La ADA 2025 (8) sugiere considerar la terapia combinada desde el inicio en adultos con DM2 y HbA1c 1.5–2.0% por encima del objetivo individualizado. Al iniciar un nuevo medicamento, se debe revisar la necesidad y la dosis de fármacos con alto riesgo de hipoglucemia (como sulfonilureas) para minimizar este riesgo y reducir la carga del tratamiento. En personas con barreras económicas, se pueden utilizar medicamentos de bajo costo como metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, pero evaluando cuidadosamente su perfil de riesgos (hipoglucemia, ganancia de peso, problemas cardiovasculares o renales, entre otros). En adultos mayores, se deben seleccionar medicamentos con bajo riesgo de hipoglucemia y tener en cuenta los costos de atención y cobertura para evitar barreras económicas que afecten el cumplimiento del tratamiento y los comportamientos de autocuidado.</p> <p>○ La ALAD 2019 (75) indica que, en pacientes con DM2 recién diagnosticada y HbA1c >8%, se inicie tratamiento con terapia combinada, incluyendo metformina y otro antidiabético oral. La elección del segundo fármaco debe guiarse por el balance entre beneficios, efectos adversos y costos. No se hace mención directa a las sulfonilureas ni a las tiazolidinedionas en las</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente familiar de inicio precoz o curso severo de DM2. • Presencia de complicaciones tempranas (ejemplo: retinopatía incipiente, microalbuminuria). <p>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>

Justificación	Consideración
<p>recomendaciones específicas del tratamiento inicial con HbA1c >8%. La guía enfatiza el uso preferente de iDPP-4 como segunda opción junto a metformina.</p> <p>Por último, la decisión de considerar factores clínicos y metabólicos para iniciar terapia doble en pacientes con DM2 se fundamenta en la evidencia que asocia estos factores con una mayor carga metabólica y mayor riesgo de deterioro del control glucémico, así como con aparición temprana de complicaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un control glucémico inadecuado o inestable, caracterizado por elevaciones sostenidas de HbA1c o glucosa en ayunas (114,115), o por marcada variabilidad de HbA1c (116,117), se asocia con una mayor carga metabólica y con un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM2. Por ello, la presencia de estos patrones puede justificar considerar la intensificación temprana del tratamiento. El GEG decidió usar “Incremento de HbA1c $\geq 1\%$ en el último año” y “Glucosa en ayunas persistentemente >200 mg/dl” como indicadores clínicos prácticos que reflejan mal control glucémico y mayor carga metabólica, reconociendo que el umbral de glucosa en ayunas se propone como guía clínica más que como criterio absoluto validado por estudios longitudinales específicos. • La presencia de resistencia a la insulina marcada, identificable mediante HOMA-IR [<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>] elevada, hiperinsulinemia o marcadores clínicos/metabólicos compatibles, se han asociado con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (118,119), lo que sugiere que un metabolismo glucídico desregulado puede incrementar la carga de enfermedad. Por eso, su presencia puede respaldar la decisión de intensificar tratamiento desde el diagnóstico, aunque la evidencia sobre su impacto en la velocidad de deterioro glucémico sigue siendo limitada. 	

Justificación	Consideración
<ul style="list-style-type: none"> • La obesidad marcada ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) y el diagnóstico en edad temprana ($<40\text{--}45$ años) aumentan la carga de enfermedad y la probabilidad de deterioro del control metabólico (120–122). Pacientes jóvenes con obesidad significativa tienen mayor riesgo de complicaciones tempranas (123), por lo que la intensificación del tratamiento está clínicamente justificada. • Un antecedente familiar de DM2 en primer grado se asocia, frecuentemente, con diagnóstico más temprano, obesidad, mal control glucémico y mayor carga metabólica (124,125). Estudios en poblaciones con DM2 han encontrado una mayor prevalencia de mal control (HbA1c elevada) y complicaciones vasculares entre quienes tienen historia familiar (124,125). • Además, la presencia de indicadores de daño microvascular, como microalbuminuria o retinopatía, al diagnóstico o en etapas tempranas señala que la enfermedad ya ha producido alteraciones estructurales (126). En estos contextos, podría estar justificada la intensificación terapéutica desde el inicio, con el fin de reducir la carga metabólica, prevenir progresión y limitar el daño vascular. <p>La elección final debe individualizarse según las características del paciente, incluyendo riesgo de hipoglucemia, comorbilidades, fragilidad, preferencias del paciente y disponibilidad de medicamentos y seguimiento. Esto garantiza que el tratamiento sea seguro y adecuado a la situación clínica concreta de cada persona con DM2, evitando inercia terapéutica sin generar perjuicio por sobre-tratamiento o sub-tratamiento.</p>	
<p>La ADA 2025 (11) identifica factores clínicos, biológicos, sociales y económicos que se asocian de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de hipoglucemia. Tener en cuenta estos factores antes de iniciar sulfonilureas como parte de terapia doble permite identificar de manera temprana a las personas con riesgo elevado y tomar decisiones clínicas más seguras y personalizadas. Por ello, se hace referencia a</p>	<p>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>

Justificación	Consideración
<p>la Tabla 2, que resume esta información, garantizando aplicabilidad y claridad para el profesional que utiliza la guía.</p> <p>La glibenclamida es un fármaco eficaz, de bajo costo y ampliamente disponible en el sistema de salud, pero presenta un mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, especialmente en adultos mayores y en personas con insuficiencia renal. Si bien las principales guías (8,9,37) no establecen un punto de corte exacto de edad, la Organización Mundial de la Salud 2018 (113) señala explícitamente que la glibenclamida debe evitarse en pacientes de 60 años o más. Asimismo, el documento HEARTS-D (112) de la OMS recomienda preferir sulfonilureas con mejor perfil de seguridad frente a la hipoglucemia, como la gliclazida, en pacientes con riesgo de caídas, con conciencia reducida de hipoglucemia, que viven solos o que conducen u operan maquinaria como parte de su trabajo.</p> <p>En ese sentido, el umbral de edad de 60 años se adopta como referencia para contextualizar el riesgo en el entorno nacional, además que de esta manera lo menciona el petitorio vigente de la institución (6).</p> <p>En conclusión, la glibenclamida puede utilizarse en personas de 60 años o menos, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no desempeñen labores de riesgo, siempre que su uso se realice de manera cuidadosa y con ajuste progresivo de dosis, priorizando alternativas más seguras en poblaciones vulnerables.</p> <p>El GEG consideró importante mencionar las características de los antidiabéticos disponibles en EsSalud, incluyendo dosis, efectos adversos y consideraciones de uso, para facilitar y garantizar un uso seguro y adecuado de estos fármacos (7–10).</p> <p>La Asociación Americana de Diabetes (ADA 2025) (8) indica que la terapia farmacológica debe guiarse por factores centrados en la persona, incluyendo comorbilidades, posibles efectos adversos, carga del tratamiento, objetivos terapéuticos y preferencias del paciente. Además, la ALAD</p>	<p>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>Las dosis iniciales y la titulación progresiva se detallan en la Tabla 1.</p>

Justificación	Consideración						
<p>2019 (41) y NICE 2022 (37) precisa considerar los efectos adversos de la metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas</p> <p>Si se opta por doble terapia, la selección del agente que acompañe a metformina debe ponderar eficacia, perfil de eventos adversos y contexto del paciente.</p> <p>Las sulfonilureas permiten una reducción relativamente rápida de la HbA1c, pero su uso se asocia a un riesgo aumentado de hipoglucemia, especialmente en adultos mayores y en personas con ERC. Este riesgo puede ser aún mayor en situaciones como ingesta irregular o uso intensivo de sulfonilureas para corregir rápidamente un mal control metabólico. Por ello se prefiere priorizar fármacos con mejor perfil de seguridad como la gliclazida (110,111) y mantener vigilancia estrecha durante la titulación.</p> <p>La pioglitazona reduce insulinoresistencia por su efecto directo en mejorar la sensibilidad a la insulina y puede ser útil en pacientes con marcada resistencia a la insulina u obesidad, aunque exige vigilancia por retención de líquidos, riesgo de insuficiencia cardíaca y ganancia ponderal (7).</p> <p>Estas consideraciones justifican ofrecer ambas combinaciones como opciones, pero con individualización clínica y monitoreo.</p>	<p>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). </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). 	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). 						
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 \geq 300 mg/dl, ¿se debería iniciar tratamiento con insulina basal en comparación con un antidiabético oral?

Introducción

En personas adultas con diagnóstico reciente de DM2 que presentan hiperglicemia marcada (HbA1c \geq 9%), una de las opciones terapéuticas consideradas es el inicio con insulina (94). No obstante, en la práctica clínica también se plantea el uso de ADOs desde el inicio, particularmente en ausencia de síntomas severos o descompensación aguda.

Según el petitorio farmacológico vigente de EsSalud, las opciones disponibles para el tratamiento inicial incluyen insulina basal *Neutral Protamine Hagedorn* o Isófana Humana (NPH) y ADOs (metformina, pioglitazona, glibenclamida y gliclazida). La selección del tratamiento debe considerar el grado de hiperglicemia, el riesgo de hipoglucemia, efectos adversos, adherencia y preferencias del paciente. Evaluar la eficacia y seguridad de estas alternativas es clave para orientar una decisión terapéutica adecuada en este grupo de pacientes.

El GEG decidió emplear un punto de corte de HbA1c \geq 9 % para definir hiperglicemia marcada, dado que este valor representa un umbral clínicamente relevante empleado por diversas guías internacionales como NICE 2022 (37) y ALAD 2019 (75). Este punto de corte permite identificar a los pacientes con descontrol glucémico significativo que podrían beneficiarse de un inicio temprano de insulina, sin restringir la aplicabilidad de la recomendación a situaciones de descompensación metabólica severa (\geq 10 %) descrita por otras guías (8). De esta manera, el umbral de 9 % ofrece un equilibrio entre la detección de hiperglicemia relevante y oportunidad para intervenir de forma temprana.

En coherencia con este criterio, el GEG también definió glucosa en ayunas \geq 300 mg/dL como indicador de hiperglicemia marcada. Aunque la vía HEARTS (7,112) utiliza un umbral ligeramente superior (\geq 325 mg/dL), dicho valor responde principalmente a la necesidad de estandarizar decisiones rápidas en escenarios de atención primaria, priorizando casos con muy alta probabilidad de requerir intensificación terapéutica inmediata. Este umbral no invalida puntos de corte más sensibles, como 300 mg/dL, que ha sido ampliamente empleado en otras guías como la ADA 2025 (8) y reflejan igualmente un descontrol glucémico clínicamente relevante.

El GEG consideró que adoptar \geq 300 mg/dL permite identificar oportunamente a pacientes con hiperglicemia significativa, incluso antes de presentar manifestaciones severas, ofreciendo mayor margen para intervenir de forma temprana y evitar progresión a descompensaciones agudas.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2 clínicamente	Insulina basal	Antidiabético oral	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios

estables, con HbA1c \geq 9% o glucosa en ayunas \geq 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo			Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal • HbA1c • Hipoglucemia • Glucosa en ayunas
---	--	--	--

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 10 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**) que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontraron tres RS con MA en red publicados como artículos científicos: Tsapas 2021 (85), Tsapas 2020 (127) y Palmer 2016 (91). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Población	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Tsapas 2021	Metanálisis en red	10/11	29 de septiembre del 2020	Personas adultas (18 años o más) con DM2, independientemente de la duración de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal (129 ECA)
Tsapas 2020	Metanálisis en red	10/11	18 de diciembre del 2019	Personas adultas (18 años o más) con DM2, independientemente de la duración de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas en pacientes con bajo riesgo cardiovascular (97 ECA) • Mortalidad cardiovascular en pacientes con bajo riesgo cardiovascular (91 ECA) • Hipoglucemia severa (59 ECA) • Hemoglobina glicosilada (95 ECA)
Palmer 2016	Metanálisis en red	10/11	21 de marzo del 2016	Personas adultas (18 años o más) con DM2	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal (42 ECA) • Hemoglobina glicosilada (98 ECA) • Hipoglucemia (80 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Las RS de Tsapas (85,127) corresponden a un mismo protocolo (PROSPERO: CRD42019122043), donde la última RS (85) actualizó su búsqueda y reportó desenlaces no abordados en su primera publicación (127). Además, estas RS presentaron resultados en pacientes naïve al tratamiento, es decir, que no habían recibido previamente terapia farmacológica para la DM2. Por otro lado, RS de

Palmer 2016 (91) no especificó resultados para pacientes de reciente diagnóstico o naïve al tratamiento.

Ninguna de las RS evaluadas proporcionó un MA en red por subgrupo para pacientes con reciente diagnóstico y con HbA1c $\geq 9\%$ o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl. Además, la mayoría de los desenlaces reportados provienen de evidencia indirecta, es decir, aquella inferida a través de comparaciones con un tratamiento común en la red, en ausencia de estudios que comparen directamente las intervenciones entre sí.

Debido a esta limitación metodológica y a la falta de aplicabilidad directa a nuestra población de interés, los desenlaces reportados por las RS Tsapas 2021 (85), Tsapas 2020 (127) y Palmer 2016 (91) no fueron considerados para la elaboración de la tabla SoF. Si bien la evidencia indirecta puede ser utilizada en el marco del enfoque GRADE, en este caso no se consideró apropiado hacerlo, ya que todas las RS incluyeron predominantemente participantes con HbA1c inicial $< 9\%$, lo que difiere del perfil metabólico de la población objetivo de esta pregunta. Utilizar estos resultados habría implicado asumir que los efectos son comparables entre poblaciones con distintos grados de descontrol glucémico, lo cual el GEG consideró que no sería válido, dado que la magnitud del efecto de los fármacos puede variar según el nivel basal de HbA1c. Por tanto, incluir dicha evidencia habría representado un riesgo de sobrestimar o subestimar los beneficios y daños en el grupo de interés, constituyendo un posible error de interpretación.

Búsqueda de ECA:

Posteriormente, se revisaron los ECA incluidos en las RS mencionadas que pudieran responder la PICO (clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo) y se seleccionaron para realizar un nuevo MA. Como resultado, se identificó y seleccionó el ECA de Nathan 1988 (128) que fue encontrado en la RS de Tsapas 2020 (127).

Además, se realizó una búsqueda de ECA que hayan sido publicados como artículos científicos para actualizar la RS de Tsapas 2020 (127) (Anexo N° 2), y que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG. Sin embargo, ningún ECA evaluado cumplió con los criterios para su selección.

A continuación, se resumen las características del ECA de Nathan 1988 (128).

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo*						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Nathan 1988	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal (kg) • Glucosa en ayunas (mg/dL) • Hemoglobina glicosilada (HbA1c) 	?	?	?	+	?	+	?

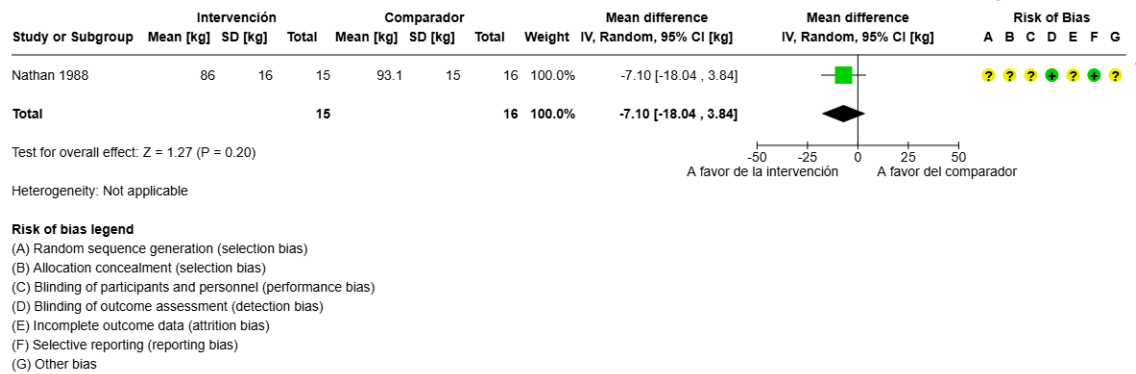
*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el Anexo N° 3.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

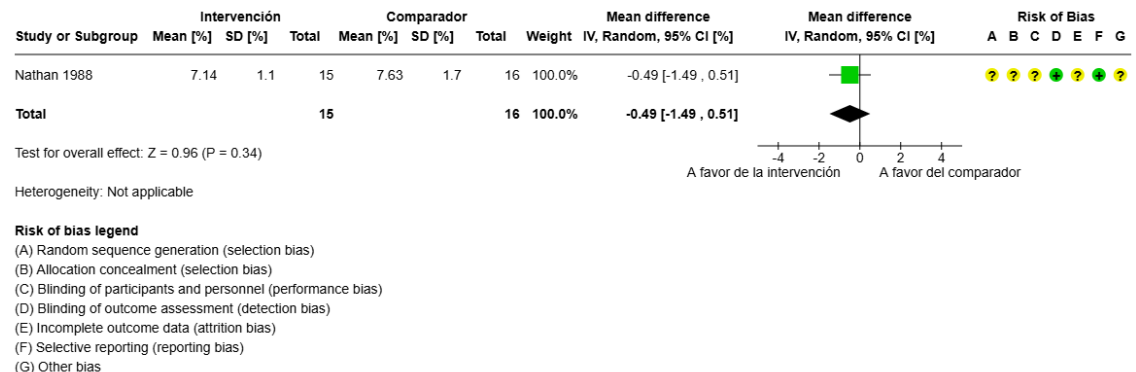
- Mortalidad por todas las causas:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.

- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Infarto de miocardio:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Accidente cerebrovascular:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Insuficiencia cardiaca:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Hipoglucemia severa:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Eventos adversos serios:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía):
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.
- Peso corporal
 - Para este desenlace, se realizó un nuevo MA con el **ECA de Nathan 1988 (128)** (n = 31) que fue encontrado en la RS de Tsapas 2020 (127). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes que no alcanzaron niveles de glucosa en ayunas inferiores a 140 mg/dL y niveles normales de HbA1c (inferiores al 6.5 %) tras 1 mes de tratamiento dietético supervisado y sin tratamiento farmacológico previo. La media de la edad de los participantes fue 51.7 años \pm 8.8 y el 54.8 % fueron varones. El promedio base de la HbA1C fue 10.4 % \pm 1.99.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue Insulina Isofarina Humana (insulina NPH) (inyectable) a dosis de 15 UI/d con ajuste de dosis cada semana más placebo de glibenclamida.
 - **El comparador** fue la glibenclamida 5 mg (tableta) (dosis inicial de 2.5 mg/d y máximo 10 mg dos veces al día) más placebo de insulina.
 - **El desenlace de peso corporal** fue medido como el peso en kilogramos a los 9 meses de seguimiento.
 - El nuevo MA (n= 31) incluyó solo el ECA de Nathan 1988, cuyos resultados presentamos a continuación:



- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**

- Para este desenlace, se realizó un nuevo MA con el ECA de Nathan 1988 ($n = 31$) (128) que fue encontrado en la RS de Tsapas 2020 (127). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron definidos en el desenlace de peso corporal.
 - **El desenlace de hemoglobina glicosilada** fue medido como el porcentaje de hemoglobina glicosilada a los 9 meses de seguimiento.
- El nuevo MA ($n = 31$) incluyó solo el ECA de Nathan 1988, cuyos resultados presentamos a continuación:



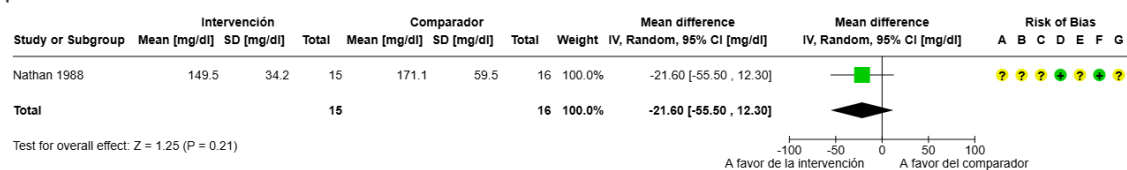
- **Hipoglucemia**

- Ninguna de las RS ni ECA incluidos reportó este desenlace.

- **Glucosa en ayunas**

- Para este desenlace, se realizó un nuevo MA con el ECA de Nathan 1988 ($n = 31$) (128) que fue encontrado en la RS de Tsapas 2020 (127). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población, escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron definidos en el desenlace de peso corporal.
 - **El desenlace de glucosa en ayunas** fue medido en mg/dL a los 9 meses de seguimiento.

- El nuevo MA (n= 31) incluyó solo el ECA de Nathan 1988, cuyos resultados presentamos a continuación:


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2 clínicamente estables, con HbA1c \geq 9% o glucosa en ayunas \geq 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo.

Intervención: Insulina basal

Comparador: Antidiabético oral.

Autores: Milton Antonio Romero Robles.

Bibliografía por desenlace:

- **Peso corporal:** ECA de Nathan 1988 (128).
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** ECA de Nathan 1988 (128).
- **Glucosa en ayunas:** ECA de Nathan 1988 (128).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Insulina	Comparación: Antidiabético oral	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por todas las causas	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Calidad de vida	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Infarto de miocardio	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Accidente cerebrovascular	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Insuficiencia cardíaca	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Hipoglucemia severa	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Importante	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Discontinuación por eventos adversos	Importante	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Peso corporal (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	Media: 86 kg	Media: 93.1 kg	-	DM: -7.1 kg (-18.04 a +3.84)	⊕○○○ Muy baja a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar la insulina lugar de antidiabético oral, con respecto al peso corporal.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	Media: 7.14 %	Media: 7.63 %	-	DM: -0.49 % (-1.49 a +0.51)	⊕○○○ Muy baja a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar la insulina en lugar de antidiabético oral, con respecto a la hemoglobina glicosilada
Glucosa en ayunas (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	Media: 149.5 mg/dL	Media: 171.1 mg/dL	-	DM: -21.6 mg/dL (-55.5 a +12.3)	⊕○○○ Muy baja a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar la insulina en lugar de antidiabético oral, con respecto a la glucosa en ayunas.

IC: Intervalo de confianza, DM: Diferencia de medias.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

DMI en 100 pacientes: peso: 4.4 kg (45), glucosa en ayunas: 28.8 mg/dL (45). HbA1c: 0.5% (45)

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. La certeza se redujo en dos niveles debido al riesgo de sesgo: el estudio tiene 3 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB.

b. La certeza se redujo en un nivel debido a la imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.

c. La certeza se redujo en un nivel debido a evidencia indirecta: desenlace subrogado.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2 clínicamente estables, con HbA1c \geq 9% o glucosa en ayunas \geq 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo
Intervención:	Insulina basal
Comparador:	Antidiabético oral
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal • HbA1c • Hipoglucemia • Glucosa en ayunas
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande o Varía ● Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2, clínicamente estables, con HbA1c ≥ 9% o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se desconocen . (puesto que no se encontró evidencia para los desenlaces críticos o importantes).
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Calidad de vida	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Infarto de miocardio	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Accidente cerebrovascular	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Insuficiencia cardíaca	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía diabética)	Importante	No se encontró evidencia para este desenlace.			
	Peso corporal (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	DM: -7.1 kg (-18.04 a +3.84)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	DM: -0.49 % (-1.49 a +0.51)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}
Glucosa en ayunas (9 meses)	Subrogado	1 ECA (n=31)	DM: -21.6 mg/dL (-55.5 a +12.3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}

En resumen, en *personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2, clínicamente estables, con HbA1c ≥ 9% o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo*, por cada **100** personas a las que brindemos insulina en lugar de brindar antidiabético oral:

- La evidencia es muy incierta con respecto al peso, hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas.
- No se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad por todas las causas, calidad de vida, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía diabética).

Daños:

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● Se desconoce	<div>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</div> <div>Importancia</div> <div>Número y Tipo de estudios</div> <div>Diferencia (IC 95%)</div> <div>Certeza</div>	<div>Hipoglucemia severa</div> <div>Crítico</div> <div>No se encontró evidencia para este desenlace.</div>	<div>Eventos adversos serios</div> <div>Crítico</div> <div>No se encontró evidencia para este desenlace.</div>	<div>Discontinuación por eventos adversos</div> <div>Importante</div> <div>No se encontró evidencia para este desenlace.</div>	<div>En adultos de 18 años a más con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, clínicamente estables, con HbA1c ≥ 9% o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se desconocen. (puesto que no se encontró evidencia para los desenlaces críticos o importantes).</div>	
<div>En resumen, en <i>personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2, clínicamente estables, con HbA1c ≥ 9% o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo</i>, por cada 100 personas a las que brindemos insulina en lugar de brindar antidiabético oral:</div> <div><ul style="list-style-type: none">No se encontró evidencia para el desenlace de hipoglucemia severa, eventos adversos serios, ni discontinuación por eventos adversos.</div>						

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales
● Muy ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	baja	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza
		Peso en kilogramos (9 meses)	Subrogado	⊕○○○ Muy baja _{a,b,c}
		Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en % (9 meses)	Subrogado	⊕○○○ Muy baja _{a,b,c}
		Glucosa en ayunas en mg/dL (9 meses)	Subrogado	⊕○○○ Muy baja _{a,b,c}
		Explicaciones de la certeza de evidencia: a. La certeza se redujo en dos niveles debido al riesgo de sesgo: el estudio tiene 3 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB. b. La certeza se redujo en un nivel debido a la imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI. c. La certeza se redujo en un nivel debido a evidencia indirecta: desenlace subrogado.		
La certeza más baja de los desenlaces subrogados fue muy baja.				

Los únicos desenlaces reportados fueron subrogados (peso, hemoglobina glicosilada, y glucosa en ayunas) por lo que la certeza de evidencia se

consideró muy baja.

Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí			No se contó con evidencia para los desenlaces críticos o importantes.
Balance de los efectos:			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ● Se desconoce			Considerando los beneficios y daños desconocidos, certeza de evidencia muy baja y la ausencia de desenlaces importantes y críticos, el balance se consideró como desconocido .
Uso de recursos:			
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ● Varía ○ Se desconoce	Fármaco	Consideraciones	Características
		Presentación	Tableta 500 mg
		Costo unitario	S/. 0.08 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	500mg (1 TB) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2500 (5 TB) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
		Duración del esquema	Trimestral
		Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 0.08 x 1 x 90 = S/. 7.2 S/. 0.08 x 5 x 90 = S/. 36
		Presentación	Tableta 850 mg
		Costo unitario	S/. 0.04 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	850mg (1 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2550 (3 tab) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
		Duración del esquema	Trimestral
	Metformina	Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 0.04 x 1 x 90 = S/. 3.6 S/. 0.04 X 3 x 90 = S/. 10.8
		Presentación	Tableta 60 mg
		Costo unitario	S/. 2.49 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	30mg (1/2 tab) una vez al día
	Gliclazida	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	120mg (2 tab) una vez al día
		Duración del esquema	Trimestral
		Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 2.49 x 0.5 x 90 = S/. 112.05 S/. 2.49 x 2 x 90 = S/. 448.2
		Presentación	Tableta 5mg
	Glibenclamida	Costo unitario	S/. 0.03 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	2.5mg (1/2 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	15mg (3 tab) una vez al día
		Duración del esquema	Trimestral
	Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 0.03 x 0.5 x 90 = S/. 1.35 S/. 0.03 x 3 x 90 = S/. 8.1	
		Presentación	Tableta 15mg
		Costo unitario	S/. 3.90 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	15 mg (1 tab) una vez al día
	Pioglitazona	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	45 mg (3 tab) una vez al día
		Duración del esquema	Trimestral
		Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 3.90 x 1 x 90 = S/. 351 S/. 3.90 x 3 x 90 = S/. 1053
		Presentación	100 UI/mL x 10 mL
	Insulina NPH	Costo unitario	S/. 13.63 por vial
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	0.1 UI/kg/día x 70kg ^(a) = 7UI/día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	0.2 UI/kg/día x 70kg ^(a) = 14UI/día
		Duración del esquema	Trimestral
			Gliclazida presenta un costo significativamente mayor de hasta S/. 448.2 trimestrales en la dosis máxima. Este aumento en el costo justifica como costos moderados .
			Glibenclamida tiene un costo máximo de S/. 8.1 trimestrales lo que justifica como costos pequeños .
			Pioglitazona presenta el costo más alto, llegando hasta S/. 1053 trimestrales en la dosis máxima. Debido a este alto costo, se justifica costos moderados .
			Insulina NPH tiene un costo máximo de S/. 92.19 trimestrales lo que justifica como costos pequeños .
			Debido a las diferencias en los precios de los medicamentos para una duración trimestral, el GEG consideró el uso de recursos como varía .

Costo total del tratamiento por persona por trimestre

Como un frasco contiene 1000 UI, y la duración segura es 30 días, el paciente no reutiliza un frasco del mes anterior, aunque quede insulina. Entonces, en ambos casos se usa 1 vial/mes completo, aunque se use solo parte de su contenido.

$$S/. 13.63 \times 3 \text{ meses} = S/.40.89$$

Además, la insulina debe administrarse mediante el uso de jeringas de insulina calibradas.

$$S/. 0.57 \times 1 \times 90 = S/. 51.3$$

$$\text{Costo total trimestral} = S/.92.19$$

Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos – Junio 2025..

^{a)} Cálculo para un paciente de 70 kg

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad • Varía <input type="radio"/> Se desconoce		La insulina NPH enfrenta barreras para poblaciones vulnerables debido a la necesidad de cadena de frío, monitoreo y transporte. Mientras que la metformina y glibenclamida son opciones más accesibles, la gliclazida y pioglitazona presentan restricciones que hacen que su impacto varíe. Por lo tanto, el GEG consideró que la equidad varía .

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No • Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		La insulina NPH requiere inyecciones y monitoreo frecuente, lo que puede generar rechazo en algunos pacientes y demanda mayor capacitación del personal de salud. En contraste, los antidiabéticos orales presentan buena aceptación general. Por lo tanto, el GEG consideró que la insulina probablemente no es aceptable para todos los pacientes ni en todos los contextos.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí • Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: Todos los fármacos están disponibles en el petitorio de EsSalud. El uso de Insulina NPH 100 UI/mL x 10 mL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, y en individuos con antecedente de hipoglucemia. El uso de metformina clorhidrato 500mg está restringido a la indicación de un especialista. El uso de glibenclamida 5mg está contraindicada para pacientes mayores de 60 años. El uso de pioglitazona 15 mg está restringido a la indicación del especialista en endocrinología.	La insulina NPH está en el petitorio de EsSalud y es utilizada en el manejo de la DM2. Sin embargo, su implementación requiere condiciones logísticas como cadena de frío, disponibilidad de insumos (jeringas, agujas, glucómetros) y capacitación del personal de salud, lo que puede no estar garantizado en todos los niveles de atención. Estas exigencias pueden dificultar su implementación especialmente en zonas rurales. Por estas razones, el GEG consideró que la factibilidad varía según el contexto.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos Extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró no viable emitir una recomendación, pero relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

BPC 3.1

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

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	La BPC coincide con lo recomendado en diversas guías de práctica clínica internacionales. La Guía de Argentina 2019 (39) sugiere iniciar tratamiento con insulina en personas con DM2 recién diagnosticada que presentan hiperglucemia sintomática, asociando metformina si no hay contraindicaciones. De forma similar, NICE 2022 (37) y la ADA 2025 (8) indican que debe considerarse el inicio de insulina en casos de hiperglucemia marcada o síntomas catabólicos lo que refleja un consenso clínico generalizado sobre esta práctica.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA actuales que evalúen desenlaces críticos o importantes, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia. Se reconoce que la evidencia proviene principalmente de consenso de expertos y práctica clínica consolidada.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí, los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (inicio de tratamiento con insulina y derivación al especialista) en una población determinada (adultos de 18 años a más con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, clínicamente estables, con HbA1c $\geq 9\%$ o glicemia en ayunas ≥ 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo).
Los beneficios superan claramente a los daños.	La hiperglucemia sintomática sugiere un déficit de insulina importante y sin tratamiento adecuado puede evolucionar a descompensaciones agudas (cetoacidosis, síndrome hiperosmolar hiperglucémico) que podrían llevar a desenlaces fatales (39). El inicio temprano de insulina basal permite estabilizar la glucemia, reducir el riesgo de complicaciones agudas y proporcionar un control más rápido que los ADOs solos.
Uso de recursos	La metformina, la glibenclamida y la insulina NPH se clasificaron como medicamentos de costos pequeños en un periodo de tres meses, mientras que la gliclazida y la pioglitazona presentaron costos moderados en el mismo periodo. En conjunto, el GEG concluyó que el uso de recursos varía entre las diferentes alternativas de tratamiento. Para más detalles, ver la tabla EtD.
Factibilidad	La insulina NPH está disponible en el petitorio de EsSalud y se usa en el manejo de la DM2, pero su implementación depende de condiciones logísticas e insumos que no siempre están garantizados, especialmente en zonas rurales. Por ello, el GEG consideró que la factibilidad varía. Se destaca que la capacitación del personal y la disponibilidad de material de autocontrol son factores determinantes para la implementación efectiva. Para más detalles, ver la tabla EtD.
Conclusión	El GEG consideró que la administración de insulina NPH podría disminuir el riesgo de evolución hacia descompensaciones agudas y que sus costos y factibilidad varían.

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración								
<p>La ADA 2025 (11) identifica factores clínicos, biológicos y sociales que se asocian de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de hipoglucemia.</p> <p>Considerar estos factores antes de iniciar insulina basal permite al profesional de salud identificar tempranamente a las personas con riesgo elevado, ajustar la titulación de forma segura y prevenir eventos adversos, optimizando la seguridad y eficacia del tratamiento. Por ello, se hace referencia a la Tabla 2, que resume esta información de manera clara y aplicable al contexto clínico.</p>	<p>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.</p>								
<p>La insulina NPH es la insulina basal de uso habitual en el contexto nacional, ya que se encuentra incluida en el petitorio farmacológico vigente de EsSalud (6) sin restricciones. Además, la NPH ha sido históricamente el fármaco basal más utilizado en el manejo de la DM2 debido a su eficacia para el control glucémico en ayunas (129), su costo relativamente bajo (130) y su familiaridad para profesionales de salud y pacientes. La elección de NPH como insulina basal de referencia en el contexto nacional se alinea con la práctica clínica consolidada y las guías internacionales de tratamiento de la DM2 (37,39).</p> <p>La insulina NPH tiene un perfil de acción intermedio con un pico definido, lo que hace que el horario de administración influya directamente en su eficacia y seguridad. El uso de una dosis nocturna ("bedtime") es una práctica extendida para optimizar la glucemia en ayunas en determinados pacientes. La GPC ADA 2025 (8) contempla la administración nocturna de NPH como una opción válida dentro de los esquemas de inicio de insulina basal, sin establecerla como el horario preferente. Dado que este esquema puede mejorar el control matutino, pero también incrementar el riesgo de hipoglucemia nocturna, la selección del horario debe individualizarse considerando el patrón de glucemia, el riesgo de hipoglucemia y la tolerancia del paciente, asegurando un</p>	<p>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:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aspecto</th><th>Esquema</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosis inicial</td><td>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).</td></tr> <tr> <td>Horario de administración</td><td>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.</td></tr> <tr> <td>Titulación</td><td>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. </td></tr> </tbody> </table>	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.
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. 								

Justificación	Consideración						
<p>equilibrio adecuado entre control y seguridad.</p> <p>La Guía de Argentina 2019 (39) y la ADA 2025 (8) sugieren el aumento progresivo de la dosis de insulina para lograr metas glucémicas.</p> <p>La Guía Argentina de 2019 (39) propone un esquema estructurado de titulación de insulina basal basado en promedios de mediciones consecutivas de glucemia en ayunas, con incrementos o reducciones pequeños y seguros (2–4 UI) según rangos de glucemia. El GEG decidió adoptarlo para la presente guía.</p> <p>La ADA 2025 (8), por su parte, recomienda para insulina basal (análogos o NPH) el uso de algoritmos de titulación basados en glucemia en ayunas, por ejemplo: aumentar 2 unidades cada 3 días hasta alcanzar la meta sin hipoglucemia. Sin embargo, en nuestro contexto, los pacientes no cuentan de forma rutinaria con glucómetros ni tiras reactivas, lo que limita la posibilidad de realizar ajustes con mediciones tan frecuentes.</p> <p>Por ello, el GEG decidió ampliar el intervalo de titulación a 3–7 días, permitiendo mantener la seguridad clínica y a la vez adaptarse a la disponibilidad real de mediciones y controles.</p> <p>La titulación estructurada y el ajuste individualizado de la dosis son esenciales para lograr un control glucémico óptimo y minimizar los eventos hipoglucémicos.</p> <p>Se define sobrebasalización como la administración de dosis de insulina basal superiores a 0.5 unidades/kg/día sin mejorar el control glucémico, lo que aumenta la probabilidad de hipoglucemia y la variabilidad glucémica. Asimismo, cuando la glucosa en ayunas está controlada pero la HbA1c permanece elevada, esto indica la necesidad de ajustar la terapia. Por ello, se indica vigilar diferencias significativas en glucemia nocturna y postprandial, así como registrar episodios de hipoglucemia, con el fin de personalizar y optimizar el tratamiento (131)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td><td> <ul style="list-style-type: none"> ○ >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. </td></tr> <tr> <td>Dosis máxima habitual</td><td>0.5 UI/kg/día. Si se requiere más sin alcanzar metas, considerar esquema intensificado.</td></tr> <tr> <td>Precauciones y consideraciones clínicas</td><td> <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 habitual 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 TFG: <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%. </td></tr> </table>		<ul style="list-style-type: none"> ○ >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 habitual 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 TFG: <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%.
	<ul style="list-style-type: none"> ○ >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 habitual 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 TFG: <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%. 						

Justificación	Consideración				
<p>El monitoreo de glucosa en sangre ya sea mediante dispositivos capilares (punción digital) o monitoreo continuo de glucosa, junto con pruebas regulares de HbA1c, es fundamental para alcanzar objetivos glucémicos en personas con DM2. Estudios clínicos han evidenciado que el monitoreo es clave en el control intensivo de la glucosa y en la prevención de complicaciones en pacientes que usan insulina (8).</p> <p>Respecto al ajuste de la dosis total diaria según la función renal, la ADA 2025 (8) señala que “se requieren dosis más bajas de insulina cuando disminuye la TFG_e; la titulación debe realizarse según la respuesta clínica”. Complementariamente, un consenso publicado en 2017 (132) sobre terapia con insulina en enfermedad renal crónica (ERC) recomienda las siguientes pautas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tasa de filtración glomerular estimada (TFG_e) mayor de 60 mL/min/1.73 m²: no es necesario reducir la dosis. 2. TFG_e entre 15 y 60 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis total diaria en un 25%. 3. TFG_e menor de 15 mL/min/1.73 m²: reducir la dosis total diaria en un 50%. 4. Dada la variabilidad de la farmacocinética de la insulina en ERC, se recomienda monitorizar glucosa en ayunas y HbA1c de manera regular. <p>El GEG decidió adoptar estas pautas para guiar el manejo de insulina en pacientes con DM2 y función renal comprometida, integrando evidencia de documentos internacionales y consenso de expertos.</p> <p>En situaciones de déficit de insulina, la ausencia de inhibición de la lipólisis favorece la producción excesiva de cuerpos cetónicos, lo que puede conducir al desarrollo de cetoacidosis diabética. Se debe sospechar esta complicación ante la presencia de hiperglucemia acompañada de síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, aliento cetónico,</p>	<table border="1"> <tr> <td>Contraindicaciones</td><td> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipersensibilidad a la insulina NPH o a cualquiera de sus componentes. ○ Durante episodios de hipoglucemia. </td></tr> <tr> <td>Efectos adversos más frecuentes</td><td> <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). </td></tr> </table> <p>Antes de iniciar con insulina, resulta relevante considerar una evaluación clínica integral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En personas con hiperglucemia marcada (HbA1c ≥ 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. 	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).
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). 				

Justificación	Consideración
<p>compromiso del estado general, taquipnea o confusión (39)</p> <p>Por otro lado, en pacientes con hiperglucemia marcada acompañada de deshidratación, alteración del sensorio o compromiso hemodinámico, debe considerarse la posibilidad de estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH), caracterizado por glucemias extremadamente elevadas, osmolaridad plasmática aumentada y ausencia o mínima cetosis, lo que requiere derivación inmediata para manejo especializado (9).</p> <p>La función renal y hepática está relacionada con la depuración y acción de la insulina. Además, diversos fármacos concomitantes pueden alterar su eficacia o enmascarar síntomas de hipoglucemia. Una evaluación integral permite anticipar riesgos, ajustar dosis y optimizar la seguridad en pacientes que inician tratamiento con insulina por primera vez (8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>Educación al paciente en la técnica de aplicación, conservación de la insulina y reconocimiento temprano de hipoglucemia mejora la seguridad, eficacia del tratamiento y previene complicaciones (8,133). La elección del momento de administración debe individualizarse según horarios de comidas, actividad física, esquema terapéutico, patrón glucémico, horarios de trabajo, disponibilidad, rutinas diarias, turnos nocturnos, etc, ya que esto optimiza el control glucémico y reduce riesgos de hipoglucemia. La rotación de sitios de inyección es necesaria para evitar lipohipertrofia y variabilidad en la absorción (134).</p> <p>Se debe instruir al paciente y a sus familiares sobre la detección y manejo de hipoglucemia, tanto leve (glucemia ≤ 70 mg/dl) como severa, incluyendo factores que aumentan su riesgo, como neuropatía autonómica o uso de betabloqueantes (39). Además, es fundamental identificar y corregir factores modificables: ingesta de carbohidratos, horarios de comidas, actividad física, técnica de inyección e</p>	<p>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 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.

Justificación	Consideración
interacciones farmacológicas (39). El seguimiento sistemático y la educación continuada son clave para la seguridad y el éxito del tratamiento con insulina (39).	
En algunas personas que inician tratamiento con insulina en el marco de hiperglucemia sintomática o descompensaciones agudas, es posible reducir o suspender gradualmente la dosis de insulina una vez alcanzada la estabilidad clínica y glucémica (39). Esta estrategia debe ser supervisada por un profesional de la salud para evitar hipoglucemias y asegurar un control adecuado de la glucosa. Estudios como el UKPDS han evidenciado que el control intensivo de la glucosa puede ser temporal y que algunos pacientes logran mantener un buen control glucémico solo con fármacos orales posteriormente (51).	En pacientes que alcanzan estabilidad clínica y glucémica, la dosis de insulina puede reducirse progresivamente o suspenderse, siempre bajo criterio clínico.
Asociar con metformina (en ausencia de contraindicación), ya que contribuye a mejorar el control glucémico y atenúa el aumento de peso, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias (8). Además, cualquier insulina basal asociada a fármacos orales, se debe iniciar con una sola dosis al día (75).	Si no existen contraindicaciones, puede mantenerse o iniciarse metformina como coadyuvante, incluso al iniciar insulina basal.

BPC 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.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	La BPC coincide con lo recomendado por el protocolo HEARTS-D (112) que se basa en la guía de la OMS sobre diagnóstico, clasificación y manejo de la diabetes y sugiere que ante glucemia en ayunas o aleatoria > 325 mg/dl y cetonas en orina < 2+, iniciar con antidiabético oral y reevaluar a los 3 – 5 días. Este protocolo presenta dos esquemas: 1) sulfonilureas asociado a metformina 2) sulfonilureas. Debido a que no existe evidencia de la superioridad de uno u otro para este tipo de pacientes se considera de forma general.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA que evalúan desenlaces críticos o importantes, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí, los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (inicio de tratamiento con antidiabético oral y derivación al especialista) en una población determinada (adultos de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2, clínicamente estables, con HbA1c \geq 9% o glicemia en ayunas \geq 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo).
Los beneficios superan claramente a los daños.	La comparación entre insulina basal y sulfonilureas en pacientes con DM2 no muestra diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, control glucémico, presión arterial o peso corporal. Sin embargo, existe una tendencia a mayor riesgo de hipoglucemia con insulina, aunque con intervalos de confianza amplios que reflejan alta imprecisión (127,135).
Uso de recursos	La metformina, la glibenclamida y la insulina NPH se clasificaron como medicamentos de costos pequeños en un periodo de tres meses, mientras que la gliclazida presentó costos moderados en el mismo periodo. En conjunto, el GEG concluyó que el uso de recursos varía entre las diferentes alternativas de tratamiento. Para más detalles, ver la tabla EtD.
Factibilidad	Los antidiabéticos orales como las sulfonilureas y la metformina están disponibles en el petitorio y se utilizan en el manejo de la DM2. Su administración no requiere condiciones logísticas complejas ni infraestructura especializada, lo que facilita su implementación en distintos niveles de atención. Por ello, el GEG consideró que la intervención sí es factible de implementar. Para más detalles, ver la tabla EtD.
Conclusión	El GEG consideró que la sulfonilurea asociada a metformina es una opción razonable cuando la insulina NPH no esté disponible o el paciente rechace su uso, que sus costos serían variables y que sería factible de implementar.

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
La combinación de sulfonilurea con metformina aumenta el riesgo de hipoglucemia, especialmente en personas con factores de riesgo identificados por la ADA 2025 (11). Considerar estos factores antes de iniciar la combinación permite identificar a las personas	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.

Justificación	Consideración
<p>con riesgo elevado y planificar un seguimiento y ajuste de dosis seguros, minimizando eventos adversos y optimizando la eficacia del tratamiento. Por ello, se hace referencia a la Tabla 2, que resume estos factores de manera clara y práctica para su aplicación clínica.</p> <p>Existen revisiones que muestran que gliclazida (especialmente formulación MR) se asocia con menor riesgo de hipoglucemia frente a sulfonilureas de larga acción como glibenclamida; además tiene buen perfil de eficacia (110,111). HEARTS-D (112) utiliza gliclazida en su algoritmo práctico (añade gliclazida como sulfonilurea de elección en protocolo).</p> <p>La glibenclamida es eficaz y de bajo costo, pero tiene mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, sobre todo en adultos mayores o con insuficiencia renal. La edad exacta “60 años” no es un umbral universal fijado por las grandes guías (37,76,77), sin embargo, la OMS 2018 (113) sí indica que La glibenclamida debe evitarse en pacientes de 60 años o más. Las sulfonilureas con mejor perfil de seguridad frente a la hipoglucemia (por ejemplo, la gliclazida) son preferidas en pacientes en quienes la hipoglucemia representa una preocupación (como aquellas personas con riesgo de caídas, con conciencia disminuida de la hipoglucemia, que viven solas, o que conducen u operan maquinaria como parte de su trabajo) (113).</p> <p>La metformina es el tratamiento de primera línea para las personas con DM2, pero su dosis debe individualizarse según la tolerancia gastrointestinal y la función renal, debido al riesgo de acumulación y acidosis láctica en insuficiencia renal moderada o grave.</p> <p>El reporte de consenso ADA y KDIGO 2022 (136), y organismos reguladores (137) recomiendan evaluar la función renal (TFGe) antes y durante tratamiento con metformina y ajustar o suspender según el nivel de TFGe. La práctica actual (136,137) es: no usar si TFGe <30 mL/min/1.73 m²; considerar reducción de dosis o precaución entre 30–60 mL/min/1.73 m², y monitoreo más frecuente si TFGe disminuye.</p> <p>El inicio de tratamiento con dosis bajas y un escalamiento gradual están ampliamente</p>	<p>Dentro de las sulfonilurea:</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>Las dosis iniciales y la titulación progresiva de ambos fármacos se detallan en la Tabla 1.</p>

Justificación	Consideración
<p>recomendados en la práctica clínica para minimizar efectos adversos (como hipoglucemia o síntomas gastrointestinales) y alcanzar el control glucémico de manera segura (7,8,24,104). El protocolo de la iniciativa HEARTS-D para el Perú incluye instrumentos prácticos de tratamiento estandarizado para este fin (6) en el uso de metformina y sulfonilureas.</p> <p>Las consideraciones específicas de dosis, titulación, contraindicaciones y precauciones para ambos fármacos se detallan en la Tabla 1 de la presente guía.</p>	
<p>El monitoreo de glucosa en sangre ya sea mediante dispositivos capilares (punción digital) o monitoreo continuo de glucosa, junto con pruebas regulares de HbA1c, es fundamental para alcanzar objetivos glucémicos en personas con diabetes (8). Estudios clínicos evidenciaron que el monitoreo es clave en el control intensivo de la glucosa y en la prevención de complicaciones en pacientes que usan insulina (51)</p> <p>El HEARTS-D (112) incluye en su protocolo un flujo que indica que tras iniciar intervención (figura/protocolo para control de glucemia), revisión en 3 a 5 días. Es decir, HEARTS-D sí recomienda una revisión temprana (3–5 días) en su algoritmo práctico, lo que respalda el monitoreo temprano de glucemia capilar para evaluar respuesta/seguridad).</p>	<p>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.</p>
<p>La combinación de sulfonilurea con metformina puede utilizarse temporalmente cuando no es factible iniciar insulina (112), ya sea por limitaciones del paciente, disponibilidad del fármaco o rechazo a la vía inyectable. Sin embargo, la insulina sigue siendo el tratamiento de elección en personas con hiperglucemia marcada (por ejemplo, HbA1c $\geq 9\%$ o glucemia en ayunas ≥ 300 mg/dl), debido a su eficacia superior para alcanzar un control glucémico rápido y seguro, prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de catabolismo. Esta alternativa temporal debe implementarse con vigilancia estricta de glucemia capilar y teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia.</p>	<p>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.</p>

BPC 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, Geriátría o Medicina Familiar), para su evaluación.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	La derivación al médico general capacitado o al especialista al iniciar insulina basal es una práctica estándar en el manejo de la DM2, reconocida por diversas guías internacionales. El documento HEARTS-D (112) indica que el inicio y ajuste de insulina debe realizarse con la participación de personal de salud entrenado y bajo supervisión médica. De manera similar, la ADA 2025 (8) señalan que el inicio de insulina requiere una evaluación médica integral que considere el riesgo de hipoglucemia, las comorbilidades y la capacidad del paciente para automonitorearse. La guía NICE 2022 (37) también coinciden en la necesidad de supervisión médica y seguimiento estructurado al iniciar insulina. En conjunto, estos documentos muestran que el enunciado propuesto está alineado con estándares internacionales y refleja una práctica consolidada en la atención de la diabetes.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la derivación a especialistas frente al manejo exclusivo en atención primaria al iniciar insulina basal. Este tipo de decisión se fundamenta en la seguridad clínica, la competencia profesional y la organización del sistema de salud, más que en desenlaces de eficacia comparativa. Por ello, la búsqueda sistemática de evidencia para esta pregunta resultaría en un uso ineficiente del tiempo de los metodólogos, dado que los estudios disponibles serían indirectos o de baja aplicabilidad. La recomendación se apoya en el consenso experto y en la coherencia con modelos de atención escalonados promovidos por la OMS y el Ministerio de Salud del Perú.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	El enunciado es claro y fácilmente aplicable, ya que especifica la población (personas adultas con DM2 que inician insulina basal), la acción (derivar para evaluación médica) y el contexto (primer nivel de atención). Su redacción permite una interpretación uniforme por parte del personal de salud y reduce la posibilidad de variabilidad en la implementación. Además, define un paso concreto dentro del proceso de inicio del tratamiento con insulina, facilitando su incorporación en los flujogramas de atención.
Los beneficios superan claramente a los daños.	Los beneficios de la derivación superan ampliamente los posibles daños. Contar con la evaluación de un médico capacitado o especialista permite garantizar un inicio seguro de la insulina, una titulación adecuada de dosis, una mejor educación del paciente y un seguimiento más estructurado, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia y de errores de administración. El daño potencial más relevante sería un leve retraso en el inicio del tratamiento si la derivación no se coordina adecuadamente, pero este riesgo es menor frente al beneficio en seguridad y calidad del manejo.
Uso de recursos	La implementación de este enunciado implica un uso moderado de recursos, pues no requiere insumos adicionales ni nuevas tecnologías, sino coordinación entre niveles de atención y disponibilidad de personal médico entrenado. A largo plazo, la práctica puede contribuir a un uso más racional de la insulina y a la reducción de complicaciones, lo que potencialmente disminuye los costos del sistema de salud. Este enunciado, por tanto, no genera un impacto económico significativo y favorece la eficiencia global del manejo de la diabetes.
Factibilidad	La factibilidad de esta medida es alta en el contexto peruano. El primer nivel de atención cuenta con médicos generales que pueden recibir o ya han recibido capacitación en el manejo de la diabetes, y existen mecanismos establecidos de referencia hacia especialidades como Endocrinología, Medicina Interna, Geriátría o Medicina Familiar. Además, el protocolo HEARTS en Perú (7) promueve un modelo escalonado de atención y coordinación entre niveles, lo que facilita la implementación práctica de esta recomendación.

BPC 3.3**Conclusión**

El GEG consideró que el enunciado sobre la derivación al médico general capacitado o especialista en personas adultas con diabetes tipo 2 que inician insulina basal en el primer nivel de atención es consistente con las guías internacionales, claro y factible. La evidencia disponible, aunque no basada en ensayos clínicos, respalda la recomendación desde el punto de vista de seguridad, efectividad organizacional y racionalidad en el uso de recursos. Por estas razones, los beneficios de su implementación superan claramente los posibles daños y su adopción contribuye a fortalecer la calidad y seguridad del manejo de la diabetes en el primer nivel de atención.

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?

Introducción

La metformina es el fármaco de primera elección en la mayoría de los pacientes con DM2 (8,9,37); sin embargo, un número importante de ellos no logra alcanzar los objetivos de control glucémico con este tratamiento en monoterapia. En ese escenario clínico, surge la necesidad de intensificar la terapia farmacológica incorporando un segundo agente hipoglucemiante.

Entre las alternativas disponibles en EsSalud, las sulfonilureas (glibenclamida y gliclazida) y la pioglitazona han sido ampliamente utilizadas como opciones de segunda línea (36,75). No obstante, ambas presentan perfiles diferenciados en términos de eficacia, seguridad y efectos adversos, lo que hace necesario evaluar comparativamente sus beneficios y riesgos para orientar una adecuada toma de decisiones clínicas.

Pregunta PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención/ Comparador	Desenlaces
4	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina	Comparaciones entre: • Metformina sulfonilureas (gliclazida glibenclamida) + o • Metformina pioglitazona + • Monoterapia metformina con	Críticos: • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: • Infarto de miocardio • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía • Discontinuación por eventos adversos Subrogados: • Peso corporal • HbA1c • Hipoglucemia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 10 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**), debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró que la guía NICE 2022 (37) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 5 RS publicadas como artículos científicos: Zheng 2022 (138), Madsen 2019 (139), Qian 2018 (140), Andersen 2016 (141), Mearns 2015 (142).

Cuatro RS (138–142) incluyeron a personas con control glucémico inadecuado mientras recibían monoterapia con metformina. En cambio, la RS Madsen 2019 (139) consideró también a pacientes con control glucémico inadecuado bajo monoterapia o terapia doble con antidiabéticos orales (metformina u otros). Por su parte, la guía NICE 2022 (37) evaluó a quienes presentaban un control insuficiente de la glucosa en sangre tras el tratamiento con dieta y un único antidiabético oral (metformina u otros).

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
GPC NICE 2022	Metanálisis en red	9/11	12 de febrero del 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia (21 ECA) • Hemoglobina glicosilada (3 meses: 20 ECA, 6 meses: 22 ECA, 12 meses: 16 ECA, 24 meses: 6 ECA) • Peso corporal (12 meses: 8 ECA, 24 meses: 8 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (27 ECA)
Zheng 2022	Metanálisis en red	9/11	Octubre del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (61 ECA) • Accidente cerebrovascular fatal (30 ECA) • Insuficiencia cardíaca (18 ECA) • Hipoglucemia severa (65 ECA) • Hemoglobina glicosilada (110 ECA) • Eventos adversos serios (90 ECA) • Discontinuación por eventos adversos serios (102 ECA) • Peso corporal (90 ECA)
Madsen 2019	Metanálisis	10/10	Hasta 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (2 ECA) • Insuficiencia cardíaca (2 ECA) • Infarto de miocardio no fatal (2 ECA) • Hipoglucemia severa (2 ECA) • Hemoglobina glicosilada (2 ECA) • Eventos adversos serios (2 ECA) • Peso corporal (2 ECA)
Qian 2018	Metanálisis en red	10/11	Hasta 20 de octubre del 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (33 ECA) • Hemoglobina glicosilada (66 ECA) • Hipoglucemia (48 ECA) • Eventos adversos serios (50 ECA) • Peso corporal (46 ECA)
Andersen 2016	Metanálisis en red	6/11	Hasta 8 de enero del 2016.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia (27 ECA) • Hemoglobina glicosilada (21 ECA) • Peso corporal (No reportado)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
			Solo estudios que evaluaron hipoglucemia	
Mearns 2015	Metanálisis en red	8/11	Hasta mayo del 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (No reportado) • Hipoglucemia (No reportado) • Peso corporal (No reportado)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Zheng 2022, Madsen 2019, Qian 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)**, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 61 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) con control glucémico inadecuado mientras reciben monoterapia de metformina. La HbA1c basal promedio varió entre 7 % a 10 %. No se reportaron la edad, la duración de la diabetes tipo 2 al inicio ni el IMC promedio de los participantes.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en cualquiera de las siguientes ocho clases de antihiper glucemiantes: **sulfonilureas**, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, **tiazolidinedionas**, insulina, inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2, **administrados en combinación con metformina**.
 - **El comparador** fue monoterapia con metformina, placebo más metformina o la adición de otro antidiabético oral.
 - **El desenlace** de mortalidad fue definido como el número de pacientes que fallecieron por cualquier causa durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Accidente cerebrovascular:
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Zheng 2022 (44)** que realizó un MA en red de 30 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de accidente cerebrovascular se definió como el número de pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular que fallecieron durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Insuficiencia cardíaca:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zheng 2022, Madsen 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)**, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 18 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de insuficiencia cardíaca fue definido como el número de pacientes con insuficiencia cardíaca generalmente basados en diagnóstico clínico documentado durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Hipoglucemia severa:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zheng 2022, Madsen 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)**, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 65 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hipoglucemia severa fue definido por niveles bajos de glucosa en sangre que requiere la asistencia de otra persona para su recuperación, debido a alteraciones en la conciencia o incapacidad para auto tratarse durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Eventos adversos serios:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Zheng 2022, Madsen 2019, Qian 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)**, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 90 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.

- **El desenlace** de eventos adversos serios fue definido por reacciones médicas graves que causan muerte, riesgo de vida, hospitalización o discapacidad significativa durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Infarto de miocardio:
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Madsen 2019 (139)** que realizó un MA de 2 ECA (n= 771). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años). Un ECA evaluó en pacientes con control glucémico inadecuado mientras recibían metformina en tratamiento de base (≥ 1500 mg o dosis máxima tolerada) durante al menos 3 meses antes del cribado. Mientras que el otro ECA incluyó a quienes presentaban un control glucémico inadecuado ($HbA1c \geq 7\%$) a pesar de recibir tratamiento con uno o dos antidiabéticos orales durante al menos tres meses antes del estudio. La HbA1c basal promedio varió 7.3% a 9.3%. La duración media de la diabetes tipo 2 varió desde recién diagnosticada hasta más de 10 años. La edad promedio varió entre 52 a 73 años e IMC ≤ 45 kg/m².
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la combinación de metformina y sulfonilureas. La dosis de metformina varió de 500 mg/día a 3000 mg/día, la sulfonilurea como glibenclamida de 5 mg/día a 15 mg/día, gliclazida de 30 mg/día a 320 mg/día.
 - **El comparador** fue placebo más metformina.
 - **El desenlace** de infarto de miocardio se definió como el número de pacientes que sufrieron un infarto agudo de miocardio, pero no fallecieron durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 52 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Madsen 2019, ya que la evidencia es reciente.
- Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zheng 2022, Madsen 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)**, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 102 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos fue definido como el número de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a cualquier evento adverso. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022, ya que la evidencia es reciente.
- **Peso corporal:**
 - Para este desenlace se contó con seis RS: GPC NICE 2022, Zheng 2022, Madsen 2019, Qian 2018, Andersen 2016, Mearns 2015.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)** para metformina + sulfonilureas, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico y **Mearns 2015 (142)** para metformina + pioglitazona, debido a que evaluó pioglitazona y la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 90 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de peso corporal fue definido como el cambio absoluto del peso corporal desde el inicio hasta el final del seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - Para este desenlace, la RS de Mearns 2015 realizó un MA en red (n de ECA o participantes= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) con control glucémico inadecuado a una monoterapia estable (al menos 1,500 mg/día o la dosis máxima tolerada) y optimizada con metformina durante al menos las 4 semanas previas a la aleatorización. No detallan las características de los participantes.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en cualquiera de las siguientes ocho clases de antihiper glucemiantes: sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, **pioglitazona**, insulina, inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2, **administrados en combinación con metformina**.
 - **El comparador** fue monoterapia con metformina, placebo más metformina o la adición de otro antidiabético oral.
 - **El desenlace** de peso corporal fue definido como el cambio absoluto del peso corporal desde el inicio hasta el final del seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento de 12 a 52 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022 ni Mearns 2015, ya que la evidencia es reciente.
- **Hemoglobina glicosilada:**
 - Para este desenlace se contó con seis RS: GPC NICE 2022, Zheng 2022, Madsen 2019, Qian 2018, Andersen 2016, Mearns 2015.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zheng 2022 (44)** para metformina + sulfonilureas, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico y **Mearns 2015 (142)** para metformina + pioglitazona, debido a que evaluó pioglitazona y la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Zheng 2022 realizó un MA en red de 110 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hemoglobina glicosilada fue definido el cambio medio ajustado en los niveles de HbA1c. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 4 semanas.
 - Para este desenlace, la RS de Mearns 2015 realizó un MA en red (n de ECA o participantes= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de peso corporal.
 - El **desenlace** de hemoglobina glicosilada fue definido el cambio medio ajustado en los niveles de HbA1c. Se incluyeron ECAs con un seguimiento de 12 a 52 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022 ni Mearns 2015, ya que la evidencia es reciente.
- Hipoglucemia:
- Para este desenlace se contó con cuatro RS: GPC NICE 2022, Qian 2018, Andersen 2016, Mearns 2015.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Qian 2018 (140)** para metformina + sulfonilureas, debido a que incluyó mayor número de ECA y evaluó a la población en específico y **Mearns 2015 (142)** para metformina + pioglitazona, debido a que evaluó pioglitazona y la población en específico.
 - Para este desenlace, la RS de Qian 2018 realizó un MA en red de 48 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) con control inadecuado bajo monoterapia con metformina (dosis inicial de metformina ≥ 1500 mg/día o 1000 mg/día). La HbA1c basal promedio varió entre 7% a 10%. La edad promedio fue de 52 a 72.7 años. La HbA1c basal promedio de 6.9% a 9.0%, el peso basal promedio de 63.9kg a 99.3kg y la duración promedio de diagnóstico de DM2 de 4.1 a 14.2 años.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.
 - La **intervención** consistió la administración de cualquiera de los siguientes agentes antihiper glucemiantes **en combinación con metformina**: inhibidores de SGLT-2, inhibidores de DPP-4, **sulfonilureas**, tiazolidinedionas (TZD), inhibidores de alfa-glucosidasas (AGI) o meglitinidas. También se incluyó el uso de metformina en dosis altas (≥ 2000 mg/día).
 - El **comparador** fue monoterapia con metformina a dosis altas, placebo más metformina o la adición de otro antidiabético oral.
 - El **desenlace** de hipoglucemia fue definido el número de pacientes que presentaron al menos un episodio de hipoglucemia (sin especificación del valor laboratorial). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - Para este desenlace, la RS de Mearns 2015 realizó un MA en red (n de ECA o participantes= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de peso corporal.

- **El desenlace** de hipoglucemia fue definido el número de pacientes que presentaron al menos un episodio de hipoglucemia (sin especificación del valor laboratorio). Se incluyeron ECAs con un seguimiento de 12 a 52 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Zheng 2022 ni Mearns 2015, ya que la evidencia es reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Pacientes o población: personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina Intervención: terapia doble con metformina y sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida), metformina con tiazolidinedionas (pioglitazona) Comparador: monoterapia de metformina Autores: Ana Brañez Condorena Bibliografía: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas: RS Zheng 2022 (44) • Accidente cerebrovascular: RS Zheng 2022 (44) • Insuficiencia cardíaca: RS Zheng 2022 (44) • Hipoglucemia severa: RS Zheng 2022 (44) • Eventos adversos serios: RS Zheng 2022 (44) • Infarto de miocardio: RS Madsen 2019 (139) • Discontinuación por eventos adversos: RS Zheng 2022 (44) • Peso corporal: RS Zheng 2021 (44), RS Mearns 2015 (142) • Hemoglobina glicosilada (HbA1c): RS Zheng 2022 (44), RS Mearns 2015 (142) • Hipoglucemia: RS Qian 2018 (140), RS Mearns 2015 (142) 					
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Intervención: Metformina + pioglitazona Efecto relativo* y diferencia (IC 95%)	Comparador: Metformina (Referencia)	Interpretación**
Mortalidad por todas las causas (≤4 años)	Crítico	OR: 1.32 (0.72-2.61) RA: +0.2 (-0.1 a +0.8)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 1.17 (0.62-2.25) RA: -0.3 (-0.8 a +3.7)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto importante en la mortalidad por todas las causas. • La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la mortalidad por todas las causas al brindar MET+PIO en lugar de MET.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.			
Accidente cerebrovascular fatal (≤4 años)	Crítico	OR: 0.64 (0.13-4.16) RA: -0.3 (-0.7 a +2.4)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	OR: 0.88 (0.12-6.65) RA: -0.1 (-0.7 a +4.2)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • La evidencia es muy incierta sobre el efecto en accidente cerebrovascular fatal al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET.
Insuficiencia cardíaca (≤4 años)	Crítico	OR: 1.14 (0.34-4.05) RA: +0.1 (-0.5 a +2.3)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	OR: 3.31 (1.44-9.02) RA: +1.7 (+0.3 a +5.8)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+PIO en lugar de MET, podría ser que causemos un aumento importante en la insuficiencia cardíaca, pero, la evidencia es incierta. • La evidencia es muy incierta sobre el efecto en insuficiencia cardíaca al brindar MET+SULF en lugar de MET.
Eventos adversos serios (≤4 años)	Crítico	OR: 0.88 (0.71-1.10) RA: -0.4 (-1.0 a +0.3)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 1.08 (0.85-1.43) RA: +0.3 (-0.5 a +1.4)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto importante en los eventos adversos serios.
Hipoglucemia severa (≤4 años)	Crítico	OR: 7.70 (3.37-15.91) RA: +4.9 (+1.8 a +10.3)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	OR: 2.49 (0.58-15.17) RA: +1.1 (-0.3 a +9.8)† ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF en lugar de MET, podría ser que causemos un aumento importante en la hipoglucemia severa, pero, la evidencia es incierta. • La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la hipoglucemia severa al brindar MET+PIO en lugar de MET.
Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Importante	No se encontró estudios para este desenlace.			
Infarto de miocardio no fatal (≤1 año)	Importante	RR: 0.63 (0.08-5.10) ‡ RA: -0.3 (-0.8 a +3.7) ⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e}		Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • La evidencia es muy incierta sobre el efecto en el infarto de miocardio no fatal al brindar MET+SULF en lugar de MET.
Discontinuación por eventos adversos (≤4 años)	Importante	OR: 0.74 (0.54-1.02) RA: -0.9 (-1.5 a +0.1)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 0.95 (0.65-1.41) RA: -0.2 (-1.2 a +1.3)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto importante en la discontinuación por eventos adversos.
Hipoglucemia (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	Subrogado	OR: 6.67 (2.56-16.67)† RA: +2.7 (+0.7 a +7.0)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 1.28 (0.25-6.48) RA: +0.3 (-0.8 a +5.6)† ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto importante en la hipoglucemia.
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (SULF: ≤6 meses, PIO: (≤1 año)	Subrogado	DM: -0.68 (-0.78 a -0.57) ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	DM: -0.69 (-0.83 a -0.55) ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que causemos una disminución importante en la hemoglobina glicosilada.
Peso corporal (kg) (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	Subrogado	DM: +1.9 (+1.22 a +2.58) ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	DM: +2.06 (+1.31 a +2.81) ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ref.	<ul style="list-style-type: none"> • Al brindar MET+SULF o MET+PIO en lugar de MET, podría ser que no causemos un efecto importante en el peso corporal

RS: revisión sistemática, **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **OR:** odds ratio; **DM:** Diferencia de medias; **DMI:** diferencia mínimamente importante, **MET:** metformina; **SULF:** sulfonilurea, **PIO:** pioglitazona.

*Efecto relativo de la comparación mixta (directa e indirecta).

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

†Calculado por el metodólogo a partir de los ECA incluidos en las RS. Para los desenlaces analizados en las RS de Zheng 2022 (44), Qian 2018 (140) y Mearns 2016 (142), los efectos absolutos anticipados se estimaron utilizando el riesgo basal del ECA más grande incluido para cada desenlace. En el caso de la RS de Madsen 2019 (139), los cálculos se realizaron con base en los eventos reportados en el grupo comparador.

‡Efecto relativo de la comparación directa.

En negrita aparecen los resultados estadísticamente significativos.

DMI en 100 pacientes: mortalidad: 1 evento (43); accidente cerebrovascular fatal: 1 evento; insuficiencia cardíaca: 1.5 eventos; infarto de miocardio no fatal: 2.3 eventos; hipoglucemia severa: 2.3 eventos; eventos adversos serios: 2.3 eventos; discontinuación por eventos adversos: 4.0 eventos; hipoglucemia: 13.5 eventos; hemoglobina glicosilada: 0.5% (45); peso corporal: 4.4 kg (45)

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se bajó un nivel de certeza por riesgo de sesgo ya que 50 a 70% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
- b. Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que incluye estudios que evalúan otras sulfonilureas (glimepirida, glipizida), rosiglitazona o es un desenlace subrogado.
- c. Se bajó un nivel de certeza por imprecisión porque el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- d. Se bajó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo ya que <50% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
- e. Se bajó dos niveles de certeza por inconsistencia porque < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales (RA o DM) se ubican del mismo lado del DMI que el estimado global.

Presentación:

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?

Población:	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina
Intervención:	Terapia doble de metformina + sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y metformina + tiazolidinedionas (pioglitazona)
Comparador:	Monoterapia con metformina
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía • Discontinuación por eventos adversos Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal • HbA1c • Hipoglucemia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	Intervención: Metformina + pioglitazona Efecto relativo y diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que, dado que ninguna intervención muestra diferencias en eventos clínicos en los tiempos de seguimiento evaluados, la clasificación de los beneficios se basa en la reducción de hemoglobina glicosilada. En adultos con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, tanto la combinación con sulfonilureas como con pioglitazona se calificaron con un beneficio moderado , dado que mostraron una reducción clínicamente relevante de la HbA1c . Aunque la certeza de la evidencia fue calificada como baja, por riesgo de sesgo y evidencia indirecta, el GEG consideró que la reducción observada en HbA1c fue consistente entre los estudios y de magnitud clínicamente relevante, por lo que mantuvo la clasificación de beneficio moderado para ambas combinaciones.
		Mortalidad por todas las causas (≤4 años)	OR: 1.32 (0.72-2.61) RA: +0.2 (-0.1 a +0.8) [†] ⊕○○○ Baja ^{a,b}	
Metformina + pioglitazona: ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.		
	Accidente cerebrovascular fatal (≤4 años)	OR: 0.64 (0.13-4.16) RA: -0.3 (-0.7 a +2.4) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	OR: 0.88 (0.12-6.65) RA: -0.1 (-0.7 a +4.2) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	No se encontró estudios para este desenlace.		
	Infarto de miocardio no fatal (≤1 año)	RR: 0.63 (0.08-5.10) [‡] RA: -0.3 (-0.8 a +3.7) ⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e}		
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (SULF: ≤6 meses, PIO: (≤1 año)	DM: -0.68 (-0.78 a -0.57) ⊕⊕○○○ Baja ^{a,b}	DM: -0.69 (-0.83 a -0.55) ⊕⊕○○○ Baja ^{a,b}	
	Peso corporal (kg) (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	DM: +1.9 (+1.22 a +2.58) ⊕⊕○○○	DM: +2.06 (+1.31 a +2.81) ⊕⊕○○○	

	Baja ^{a,b}	Baja ^{a,b}
<p>En resumen, en <i>personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina + sulfonilureas podría ser que cause una disminución importante en la hemoglobina glicosilada en ≤ 6 meses. Metformina + pioglitazona podría ser que cause una disminución importante en la hemoglobina glicosilada en ≤ 6 meses, podría ser que no cause un efecto importante en la mortalidad por todas las causas. Metformina + sulfonilureas y metformina + pioglitazona podría ser que no cause un efecto importante en el peso corporal. La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ambas intervenciones en el accidente cerebrovascular fatal e infarto de miocardio y de la metformina + pioglitazona en la mortalidad por todas las causas. En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre la calidad de vida ni complicaciones microvasculares para ambas intervenciones, mientras que para metformina + pioglitazona no se encontró evidencia en infarto de miocardio 		

Daños:			
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Intervención: Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida) Efecto relativo y diferencia (IC 95%) OR: 1.14 (0.34-4.05) RA: +0.1 (-0.5 a +2.3) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, metformina + sulfonilureas se clasificó con un daño pequeño , ya que aunque podría causar un aumento importante en la hipoglucemia severa, pero la evidencia es incierta y la mayoría de los desenlaces de seguridad (eventos adversos graves y discontinuación por eventos adversos) no mostraron efectos importantes. Metformina + pioglitazona presenta un daño pequeño ya que podría causar un aumento importante en la insuficiencia cardíaca; sin embargo, la evidencia también es incierta y no se observaron efectos importantes en otros desenlaces de seguridad, como la discontinuación por eventos adversos o la hipoglucemia.
Metformina + pioglitazona: ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Insuficiencia cardíaca (≤4 años)	OR: 3.31 (1.44-9.02) RA: +1.7 (+0.3 a +5.8) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Eventos adversos serios (≤4 años)	OR: 0.88 (0.71-1.10) RA: -0.4 (-1.0 a +0.3) [†] ⊕○○○ Baja ^{a,b}	
	Hipoglucemia severa (≤4 años)	OR: 1.08 (0.85-1.43) RA: +0.3 (-0.5 a +1.4) [†] ⊕○○○ Baja ^{a,b}	
	Hipoglucemia severa (≤4 años)	OR: 7.70 (3.37-15.91) RA: +4.9 (+1.8 a +10.3) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Discontinuación por eventos adversos (≤4 años)	OR: 2.49 (0.58-15.17) RA: +1.1 (-0.3 a +9.8) [†] ⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
Hipoglucemia (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	OR: 0.74 (0.54-1.02) RA: -0.9 (-1.5 a +0.1) [†] ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 0.95 (0.65-1.41) RA: -0.2 (-1.2 a +1.3) [†] ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Hipoglucemia (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	OR: 6.67 (2.56-16.67)[†] RA: +2.7 (+0.7 a +7.0) [†] ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	OR: 1.28 (0.25-6.48) RA: +0.3 (-0.8 a +5.6) [†] ⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
En resumen, en <i>personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina</i> :			
<ul style="list-style-type: none">Metformina + sulfonilureas: podría no causar un efecto importante en los eventos adversos serios ni en la discontinuación por eventos adversos. Podría causar un aumento importante en la hipoglucemia severa; sin embargo, la evidencia es incierta y también podría no causar un efecto importante en la hipoglucemia.Metformina + pioglitazona: podría no causar un efecto importante en la discontinuación por eventos adversos. Podría causar un aumento importante en la insuficiencia cardíaca; no obstante, la evidencia es incierta y también podría no causar un efecto importante en la hipoglucemia.La evidencia es muy incierta sobre el efecto de metformina + sulfonilureas en la insuficiencia cardíaca y sobre el efecto de metformina + pioglitazona en la hipoglucemia severa.			

Certeza de la evidencia:
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<div>● Muy baja</div> <div>○ Baja</div> <div>○ Moderada</div> <div>○ Alta</div> <div>○ Ningún estudio incluido</div>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	<u>MET+SULF</u> Certeza	<u>MET+PIO</u> Certeza	La certeza más baja de los desenlaces críticos fue muy baja.
	Mortalidad por todas las causas (≤4 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^b	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Accidente cerebrovascular fatal (≤4 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Insuficiencia cardíaca (≤4 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Eventos adversos serios (≤4 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Hipoglucemia severa (≤4 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
	Infarto de miocardio no fatal (≤1 año)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e}		
	Discontinuación por eventos adversos (≤4 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Hipoglucemia (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%) (SULF: ≤6 meses, PIO: (≤1 año)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Peso corporal (kg) (SULF: ≤4 años, PIO: (≤1 año)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Explicaciones de la certeza de evidencia: <div><div>a.</div><div>Se bajó un nivel de certeza por riesgo de sesgo ya que 50 a 70% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.</div><div>b.</div><div>Se bajó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que incluye estudios que evalúan otras sulfonilureas (glimepirida, glipizida), rosiglitazona o es un desenlace subrogado.</div><div>c.</div><div>Se bajó un nivel de certeza por imprecisión porque el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.</div><div>d.</div><div>Se bajó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo ya que <50% del peso del metanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.</div><div>e.</div><div>Se bajó dos niveles de certeza por inconsistencia porque < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales (RA o DM) se ubican del mismo lado del DMI que el estimado global.</div></div>				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).					

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida):</u> ○ No ○ Probablemente ● Probablemente ○ Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos o importantes: <ul style="list-style-type: none">● Infarto de miocardio para metformina + pioglitazona.● Calidad de vida ni complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) para todas las intervenciones evaluadas.	Para metformina + sulfonilureas , el juicio es " Probablemente sí ", ya que falta evidencia sobre calidad de vida y complicaciones microvasculares, aunque se cuenta con información para otros desenlaces importantes. En el caso de metformina + pioglitazona , también se considera " Probablemente sí ", dado que no hay evidencia sobre calidad de vida, complicaciones microvasculares ni infarto de miocardio.
<u>Metformina + pioglitazona:</u> ○ No ○ Probablemente ● Probablemente ○ Sí		

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida): ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes: <ul style="list-style-type: none"> Para metformina + sulfonilureas, el balance probablemente favorece a la intervención, debido a que tiene beneficios moderados, y daños pequeños. Para metformina + pioglitazona, el balance probablemente favorece a la intervención, debido a que tiene beneficios moderados, y daños pequeños.
Metformina + pioglitazona: ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		

Uso de recursos:			
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?			
Juicio	Evidencia		
	Fármaco	Consideraciones	Características
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida): ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	Metformina	Presentación	Tableta 500 mg
		Costo unitario	S/. 0.08 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	500mg (1 TB) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2500 (5 TB) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
		Duración del esquema (crónico)	Anual
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.08 x 1 x 365 = S/. 29.2 S/. 0.08 x 5 x 365 = S/. 146
		Presentación	Tableta 850 mg
		Costo unitario	S/. 0.03 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	850mg (1 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2550 (3 tab) mg al día (dividida en 2-3 tomas)
Metformina + sulfonilureas (gliclazida): ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	Gliclazida	Duración del esquema (crónico)	Anual
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.03 x 1 x 365 = S/. 10.95 S/. 0.03 x 3 x 365 = S/. 32.85
		Presentación	Tableta 60 mg
		Costo unitario	S/. 3.50 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	30mg (1/2 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	120mg (2 tab) una vez al día
		Duración del esquema (crónico)	Anual
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 3.50 x 0.5 x 365 = S/. 638.75 S/. 3.50 x 2 x 365 = S/. 2555
		Presentación	Tableta 5mg
		Costo unitario	S/. 0.03 por tab
Metformina + Pioglitazona: ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados	Glibenclamida	Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	2.5mg (1/2 tab) una vez al día
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	15mg (3 tab) una vez al día
		Duración del esquema (crónico)	Anual
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 0.03 x 0.5 x 365 = S/. 5.48 S/. 0.03 x 3 x 365 = S/. 32.85
		Presentación	Tableta 15mg
		Costo unitario	S/. 2.90 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	15 mg (1 tab) una vez al día
	Pioglitazona	Presentación	Tableta 15mg
		Costo unitario	S/. 2.90 por tab
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	15 mg (1 tab) una vez al día

Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes:

- Para metformina + sulfonilureas, el balance probablemente favorece a la intervención, debido a que tiene beneficios moderados, y daños pequeños.
- Para metformina + pioglitazona, el balance probablemente favorece a la intervención, debido a que tiene beneficios moderados, y daños pequeños.

Metformina (500 mg y 850 mg) tiene un costo anual bajo, con un máximo de S/. 146 para la dosis más alta, lo que justifica como **costos pequeños**.

Metformina + Gliclazida presenta un costo significativamente mayor de hasta S/. 2701 anuales en la dosis máxima. Este aumento en el costo justifica como **costos moderados**.

Metformina + Glibenclamida tiene un costo máximo de S/. 178.9 anuales lo que justifica como **costos pequeños**.

Metformina + Pioglitazona presenta el costo más alto, llegando hasta S/. 3321.5 anuales en la dosis máxima. Debido a este alto costo, se justifica **costos moderados**.

○ Ahorros extensos

○ Varía

○ Se desconoce

	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	45 mg (3 tab) una vez al día
	Duración del esquema (crónico)	Anual
	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 2.90 x 1 x 365 = S/. 1058.5 S/. 2.90 x 3 x 365 = S/. 3175.5
Fármaco	Consideraciones	Características
Metformina + glibenclamida	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + GLIB: S/. 34.7 a S/. 178.9 MET 850mg + GLIB: S/. 16.4 a S/. 65.7
Metformina + gliclazida	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + GLIC: S/. 667.95 a S/. 2701 MET 850mg + GLIC: S/. 649.7 a S/. 2587.9
Metformina + pioglitazona	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg + PIO: S/. 1087.7 a S/. 3321.5 MET 850 mg + PIO: S/. 1069.5 a S/. 3208.4
Metformina clorhidrato	Costo total del tratamiento por persona por año	MET 500mg: S/29.2 a S/.146 MET 850mg: S/. 10.95 a S/. 32.85

Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos – Mayo 2025.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Metformina + sulfonilureas (glibenclamida):</u> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ● Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		Metformina + glibenclamida tiene una disponibilidad en el sistema de salud que facilita el acceso para personas de escasos recursos, lo que puede favorecer la equidad. Sin embargo, la glibenclamida está contraindicada en mayores de 60 años debido a su perfil de eventos adversos, lo que podría representar una barrera importante para esta población y para quienes tienen acceso limitado a servicios médicos para manejar dichos eventos. Por lo tanto, se consideró que su uso probablemente incrementa la equidad , pero con limitaciones para grupos específicos como adultos mayores.
<u>Metformina + sulfonilureas (gliclazida):</u> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ● Varía ○ Se desconoce		La gliclazida está en el petitorio en la presentación de 30mg y 60 mg (liberación prolongada). No obstante, su disponibilidad en la práctica clínica es incierta según el GEG. Por esta razón, se consideró que el impacto de la metformina + gliclazida en equidad varía , ya que puede estar disponible en algunos entornos y no en otros.
<u>Metformina + Pioglitazona:</u> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ● Varía ○ Se desconoce		Metformina + pioglitazona está en el petitorio, el uso restringido de pioglitazona a Endocrinología, lo que puede limitar el acceso para personas que viven en zonas rurales o con escaso acceso a especialistas. Dado que el impacto en la equidad depende de la disponibilidad real de acceso a endocrinología, se consideró que varía la equidad.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

Metformina + sulfonilureas
(glibenclamida):

- ☐ No
☐ Probablemente no
☐ Probablemente sí
☒ **Sí**

- ☐ Varía
☐ Se desconoce

Metformina + sulfonilureas
(gliclazida):

- ☐ No
☐ Probablemente no
☐ Probablemente sí
☒ **Sí**

- ☐ Varía
☐ Se desconoce

Metformina + Pioglitazona:

- ☐ No
☐ Probablemente no
☐ Probablemente sí
☒ **Sí**

- ☐ Varía
☐ Se desconoce

El GEG consideró que todos los fármacos serían **aceptables** para el personal de salud y los pacientes:

Metformina + glibenclamida es una opción ampliamente utilizada por el personal de salud. Son aceptadas por los médicos debido a su efecto en la reducción de la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, existe preocupación por el riesgo de hipoglucemia severa asociado a la glibenclamida, lo que puede generar cautela entre algunos médicos. Desde la perspectiva del paciente, es generalmente aceptable, aunque el riesgo de hipoglucemia podría representar barreras en ciertos casos.

Metformina + gliclazida es bien valorada por el personal de salud debido a su eficacia y al perfil de seguridad más favorable de la gliclazida en comparación con otras sulfonilureas. La posibilidad de administración en una sola dosis diaria contribuye a una mayor aceptabilidad. Para los pacientes, también es aceptable, ya que suele ser eficaz y bien tolerada. No obstante, en contextos donde no se dispone, esto podría afectar la aceptabilidad tanto para médicos como para pacientes.

Metformina + pioglitazona es aceptada por el personal de salud, ya que ambas son conocidas y utilizadas en la práctica clínica. Sin embargo, algunos profesionales pueden tener reservas por sus efectos adversos (aumento de peso, insuficiencia cardíaca en ciertos pacientes). Generalmente es aceptable para los pacientes porque se administra en una sola dosis diaria.

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Metformina + sulfonilureas (glibenclamida): <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: <ul style="list-style-type: none"> Todos los fármacos están disponibles en el petitorio de EsSalud. El uso de metformina clorhidrato 500mg está restringido a la indicación de un especialista. El uso de glibenclamida 5mg no está indicado para pacientes mayores de 60 años. El uso de pioglitazona 15 mg está restringido a la indicación del especialista en endocrinología. 	Metformina + glibenclamida están disponibles en el petitorio de EsSalud y no presentan restricciones importantes de uso, salvo que la glibenclamida no se recomienda en mayores de 60 años debido a su perfil de seguridad. Esta combinación puede ser prescrita sin requerir la intervención de un especialista, lo que facilita su implementación en el primer nivel de atención. Por tanto, se consideró que sí es factible dentro del sistema de salud. Metformina + gliclazida ambas están en el petitorio, pero se han reportado problemas de disponibilidad de la gliclazida en la práctica clínica. Esto genera barreras logísticas a nivel de los establecimientos de salud, lo que puede dificultar su implementación. Además, su costo podría limitar el acceso incluso dentro del sistema. Por estas razones, se consideró que varía , dependiendo del contexto y la capacidad de abastecimiento local. Metformina + pioglitazona está
Metformina + sulfonilureas (gliclazida): <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		
Metformina + Pioglitazona: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		

- **Varía**
- Se desconoce

incluida en el petitorio, pero su uso está restringido a especialistas en Endocrinología. Esta restricción limita su prescripción en el primer nivel de atención y puede dificultar el acceso oportuno para los pacientes, especialmente en zonas con menor disponibilidad de especialistas. Implica mayor tiempo hasta acceso efectivo (citas, derivaciones) y posible sobrecarga del segundo nivel. Aunque técnicamente implementable dentro del sistema, esta restricción impone barreras prácticas. Por ello, se consideró que **varía**.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS	
	<u>INTERVENCIÓN:</u> METFORMINA + SULFONILUREAS	<u>INTERVENCIÓN:</u> METFORMINA + PIOGLITAZONA
BENEFICIOS	Moderado	Moderado
DAÑOS	Pequeño	Pequeño
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Muy baja
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	Probablemente sí	Probablemente sí
BALANCE DE LOS EFECTOS	Probablemente favorece a la intervención	Probablemente favorece a la intervención
USO DE RECURSOS	Glibenclamida: Costos pequeños Gliclazida: Costos moderados	Costos moderados
EQUIDAD	Glibenclamida: Probablemente incremente la equidad Gliclazida: varía	Varía
ACEPTABILIDAD	Sí	Varía
FACTIBILIDAD	Glibenclamida: Sí Gliclazida: Varía	Varía
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación condicional a favor de la intervención	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina, los beneficios de brindar metformina más sulfonilureas en lugar de monoterapia de metformina se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada al ≤ 1 año) y los daños se consideraron “pequeños” (puesto que podría haber aumento de casos de hipoglucemia severa, pero la evidencia es incierta). Esto varía según el fármaco combinado y el perfil de paciente: La glibenclamida está restringida para mayores de 60 años por el riesgo a hipoglucemia severa, sin embargo, sus costos son muy pequeños y ampliamente disponible. La gliclazida sería más aceptable por un perfil de seguridad más favorable. Sin embargo, su disponibilidad es variable en el sistema de salud, lo que puede afectar su factibilidad de uso.</p> <p>Los beneficios de brindar metformina más pioglitazona en lugar de monoterapia de metformina se consideraron “moderados” (puesto que hay disminución de la hemoglobina glicosilada al ≤ 1 año) y los daños se consideraron “pequeños” (puesto que podría haber un posible aumento en la insuficiencia cardíaca, pero la evidencia es incierta). La pioglitazona está restringido a Endocrinología y es la opción más costosa dentro de los antidiabéticos evaluados.</p> <p>Considerando que ambas estrategias son efectivas para mejorar el control glucémico, pero presentan diferencias en perfil de seguridad, costos y accesibilidad, el GEG estimó que la intervención probablemente favorece a la terapia doble frente a continuar con monoterapia. Por ello, se emitió una recomendación a favor de la terapia doble con metformina, según las características clínicas del paciente, su perfil de riesgo, la disponibilidad de medicamentos, y sus preferencias.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
El GEG consideró que un control glucémico se define como inadecuado 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. Esta definición se alinea con estándares internacionales, incluyendo la guía Argentina 2019 (39), y permite identificar de forma operativa a los pacientes que requieren intensificación de tratamiento. Esta definición es accionable, clara para la población objetivo y facilita la toma de decisiones clínicas.	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.
El GEG determinó que las dosis iniciales y la titulación progresiva de sulfonilureas o pioglitazona se presentan en la Tabla 1, considerando la eficacia terapéutica, la seguridad y la tolerancia individual del paciente. Esta información permitiría un enfoque estandarizado, reproducible y seguro en la práctica clínica.	Las dosis iniciales y la titulación progresiva se detallan en la Tabla 1 .
La ADA 2025 (11) identifica factores clínicos, biológicos, sociales y económicos que se asocian de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de hipoglucemia. Tener en cuenta estos factores antes de iniciar sulfonilureas como parte de terapia doble permite identificar de manera temprana a las personas con riesgo elevado y tomar decisiones clínicas más seguras y personalizadas. Por ello, se hace referencia a la Tabla 2, que resume esta información, garantizando aplicabilidad y claridad para el profesional que utiliza la guía.	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.
Se debe tener en cuenta lo indicado en la recomendación 2.3 sobre terapia combinada, incluyendo aspectos de seguridad, riesgo de hipoglucemia, control del peso y contraindicaciones. El GEG consideró que estas precauciones	Tener en cuenta las consideraciones ya descritas para la terapia combinada con metformina.

son esenciales para individualizar la elección del agente adicional (sulfonilurea o pioglitazona) y optimizar los beneficios clínicos frente a los daños potenciales. Esto garantiza una estrategia de intensificación de tratamiento segura y efectiva.

La glibenclamida es un fármaco eficaz, de bajo costo y ampliamente disponible en el sistema de salud, pero presenta un mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, especialmente en adultos mayores y en personas con insuficiencia renal. Si bien las principales guías (8,9,37) no establecen un punto de corte exacto de edad, la Organización Mundial de la Salud 2018 (113) señala explícitamente que la glibenclamida debe evitarse en pacientes de 60 años o más. Asimismo, el documento HEARTS-D (112) de la OMS recomienda preferir sulfonilureas con mejor perfil de seguridad frente a la hipoglucemia, como la gliclazida, en pacientes con riesgo de caídas, con conciencia reducida de hipoglucemia, que viven solos o que conducen u operan maquinaria como parte de su trabajo. En ese sentido, el umbral de edad de 60 años se adopta como referencia para contextualizar el riesgo en el entorno nacional, además que de esta manera lo menciona el petitorio vigente de la institución (6).

En conclusión, la glibenclamida puede utilizarse en personas de 60 años o menos, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no desempeñen labores de riesgo, siempre que su uso se realice de manera cuidadosa y con ajuste progresivo de dosis, priorizando alternativas más seguras en poblaciones vulnerables.

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.

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?

Introducción

En el manejo de la DM2, el objetivo principal del tratamiento farmacológico es alcanzar y mantener un control glucémico adecuado para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (8,9,37). Si la monoterapia no resulta suficiente, se recomienda la combinación de dos fármacos ADOs con diferentes mecanismos de acción (8,9,37). Sin embargo, en muchos pacientes este esquema tampoco permite lograr las metas terapéuticas, lo que plantea la necesidad de intensificar el tratamiento.

En este escenario, existen dos estrategias comúnmente consideradas: añadir un tercer ADO o iniciar terapia con insulina basal. La elección entre ambas opciones depende de múltiples factores, como eficacia, seguridad, costo, adherencia, preferencia del paciente y perfil de riesgo.

En EsSalud, la opción de tratamiento con ADO para la terapia triple incluye pioglitazona, metformina y sulfonilureas (glibenclamida o gliclazida). La alternativa con insulina se limita a insulina NPH, sin restricciones de uso. Según el petitorio institucional actual de EsSalud, el uso de insulina glargina y lispro está reservado para casos en los que no se logra un control metabólico adecuado con insulina NPH o insulina regular (R), respectivamente.

Cabe destacar que los iSGLT2 no se consideran en esta sección, ya que se tratan en otra parte de la guía clínica.

Dada la frecuencia con que los pacientes con DM2 no logran el control glucémico con doble terapia oral, determinar cuál de estas estrategias (añadir un tercer ADO o iniciar insulina basal) resulta más adecuada es fundamental para orientar decisiones clínicas y optimizar el uso de recursos en el contexto de EsSalud.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
5	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO	Adición de un tercer ADO	Adición de insulina basal Isófana Humana (NPH)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación • Accidente cerebrovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Discontinuación por eventos adversos • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró que la guía NICE 2022 (**37**) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron RS publicadas como artículos científicos. A continuación, se resumen la característica de la RS encontrada:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
GPC 2022 NICE	Metanálisis en red	9/11	12 de febrero del 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia (24 ECA) • Hemoglobina glicosilada (37 ECA) • Peso corporal (27 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (25 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Hipoglucemia severa:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Amputación:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Accidente cerebrovascular:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Insuficiencia cardiaca:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

- Infarto de miocardio:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de la guía NICE 2022 (37) que realizó un MA en red de 25 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) que no logran un control glucémico adecuado con dos terapias no basadas en insulina y a quienes se realiza la segunda intensificación (tres terapias hipoglucemiantes no basadas en insulina (terapia triple o con cualquier combinación terapéutica que incluya insulina). La edad media fue de 52.6 a 64.8 años, la duración media de la DM2 de 3.5 a 13.7 años, la HbA1c media del 7.8 a 11% y el IMC promedio fue de 24.7 a 36.1 kg/m².
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en los siguientes 29 esquemas terapéuticos: 5 correspondieron a tres terapias no basadas en insulina, 5 correspondieron a insulina sola, 15 correspondieron a insulina combinada con una terapia no basada en insulina y 4 correspondieron a insulina combinada con dos terapias no basadas en insulina. Las dosis utilizadas fueron: metformina (500–3000 mg/día), glibenclamida (2.5–15 mg/día), gliclazida (40–320 mg/día), pioglitazona (15–45 mg/día) e insulina NPH subcutánea, con dosis variables.
 - **El comparador** fue las diferentes combinaciones terapéuticas descritas anteriormente.
 - **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos se definió como suspensión permanente del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos atribuibles a la intervención durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Neuropatía:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Retinopatía:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Nefropatía:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Hemoglobina glicosilada:
 - Para este desenlace se contó con una RS: de la guía NICE 2022 (37) que realizó un MA en red de 37 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
- El **desenlace** de hemoglobina glicosilada se definió como la diferencia en el porcentaje (%) promedio de hemoglobina unida a la glucosa, entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (12 semanas hasta 1 año de seguimiento). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- **Peso corporal:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de la guía NICE 2022 (37) que realizó un MA en red de 27 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - El **desenlace** de peso corporal se definió como la diferencia de peso medida en kilogramos (kg) entre el valor basal y los tiempos de seguimiento (12 semanas hasta 1 año de seguimiento). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.
- **Hipoglucemia:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: de la guía NICE 2022 (37) que realizó un MA en red de 34 ECA (n= no reportado). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de discontinuación por eventos adversos.
 - El **desenlace** de hipoglucemia se definió como glucosa en sangre <70 mg/dL, con o sin síntomas durante al menos 12 semanas de seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la guía NICE 2022, ya que la evidencia es reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

Pacientes o población: personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO

Intervención: Adición de un tercer ADO (combinación reportada en la RS: metformina + pioglitazona + sulfonilurea)

Comparador: Adición de insulina basal NPH (combinación reportada en la RS: metformina + insulina NPH + sulfonilurea)

Autores: Ana Brañez Condorena

Bibliografía por desenlace:

- **Discontinuación por eventos adversos:** RS de NICE 2022 (37)
- **Hipoglucemia:** RS de NICE 2022 (37)
- **Hemoglobina glicosilada:** RS de NICE 2022 (37)
- **Peso:** RS de NICE 2022 (37)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Adición de un tercer ADO	Comparación: Adición de insulina NPH	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por todas las causas	Crítico							No se encontró evidencia para este desenlace.
Accidente cerebrovascular	Crítico							No se encontró evidencia para este desenlace.
Calidad de vida	Crítico							No se encontró evidencia para este desenlace.
Amputación	Crítico							No se encontró evidencia para este desenlace.
Hipoglucemia severa	Crítico							No se encontró evidencia para este desenlace.
Insuficiencia cardíaca	Importante							No se encontró evidencia para este desenlace.
Infarto de miocardio	Importante							No se encontró evidencia para este desenlace.
Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Importante							No se encontró evidencia para este desenlace.
Discontinuación por eventos adversos (≥12 semanas)	Importante	25 ECA (n= No reportado)	5.4%**	2/38 (5.3%)	HR: 1.01 (0.02-41.25)	+0.1 por 100 (-5.2 a +84.0)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH, con respecto a la discontinuación por eventos adversos.
Hipoglucemia (≥12 semanas)	Subrogado	33 ECA (n= No reportado)	0.9%**	79/3220 (2.5%)	HR: 0.40 (0.20-0.78)	-1.5 por 100 (-2.0 a -0.5)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Al añadir un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH, podría ser que no causemos un efecto importante en la hipoglucemia.
Hemoglobina glicosilada (%) (12 semanas a 1 año)	Subrogado	37 ECA (n= No reportado)	Media: -1.17%**	Media: -1.57%	-	DM: +0.40 % (+0.01 a +0.79)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH, con respecto al cambio de hemoglobina glicosilada.
Peso corporal (12 semanas a 1 año)	Subrogado	27 ECA (n= No reportado)	Media: +2.78kg**	Media: +2.14kg	-	DM: +0.64 kg (-0.75 a +2.03)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Al añadir un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH, podría ser que no causemos un efecto importante en el cambio de peso corporal.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **ADO:** antidiabéticos orales; **NPH:** *Neutral Protamine Hagedorn*; **RS:** revisión sistemática; **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **DM:** Diferencia de medias; **DMI:** diferencia mínimamente importante.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

** Cálculo de los efectos absolutos anticipados al multiplicar el HR y el riesgo basal.

DMI en 100 pacientes: discontinuación por eventos adversos: 4.0 eventos; hipoglucemia: 13.5 eventos; hemoglobina glicosilada: 0.5% (45); peso corporal: 4.4 kg (45).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia evaluada por la GPC NICE 2022 (37).
- Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que el desenlace es subrogado.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADOs
Intervención:	Adición de un tercer ADO
Comparador:	Adición de insulina basal NPH
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación • Accidente cerebrovascular Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Discontinuación por eventos adversos • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas de 18 años o más con DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO, los beneficios de añadir un ADO en lugar de insulina NPH se consideraron triviales (puesto que no presentaron efecto en la hemoglobina glicosilada y peso corporal).
	Mortalidad por todas las causas	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Accidente cerebrovascular	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Calidad de vida	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Amputación	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Insuficiencia cardíaca	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Infarto de miocardio	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Hemoglobina glicosilada (%) (12 semanas a 1 año)	37 ECA (n= No reportado)	-	DM: +0.40 % (+0.01 a +0.79)	⊕○○○ Muy baja	

Peso corporal (12 semanas a 1 año)	27 ECA (n= No reportado)	-	DM: +0.64 kg (-0.75 a +2.03)	⊕⊕○○ Baja
--	--------------------------------	---	---------------------------------------	--------------

En resumen, 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 añadimos un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH:

- Podría ser que no causemos un efecto importante en el cambio de peso corporal.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la hemoglobina glicosilada.
- No se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad por todas las causas, calidad de vida, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca ni complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía).

Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas de 18 años o más con DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO, los daños de añadir un ADO en lugar de insulina NPH se consideraron triviales (puesto que no presentaron efecto en la hipoglucemia).
	Hipoglucemia severa	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Discontinuación por eventos adversos (≥12 semanas)	25 ECA (n= No reportado)	HR: 1.01 (0.02-41.25)	+0.1 por 100 (-5.2 a +84.0)	⊕○○○ Muy baja	
	Hipoglucemia (≥12 semanas)	33 ECA (n= No reportado)	HR: 0.40 (0.20-0.78)	-1.5 por 100 (-2.0 a -0.5)	⊕⊕○○ Baja	
En resumen, 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 añadimos un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH: <ul style="list-style-type: none">● Podría ser que no causemos un efecto importante en la hipoglucemia.● La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la discontinuación por eventos adversos.● No se encontró evidencia para el desenlace de hipoglucemia severa.						

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
	Discontinuación por eventos adversos (≥12 semanas)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
	Hipoglucemia (≥12 semanas)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}
	Hemoglobina glicosilada (%) (12 semanas a 1 año)	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{a,d,e}
	Peso corporal (12 semanas a 1 año)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}

La certeza más baja de los desenlaces fue "muy baja".

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia evaluada por la GPC NICE 2022 (37) ya que $Tau^2 \geq 0.5$.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que el desenlace es subrogado.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.

Ante la ausencia de desenlaces críticos, se consideró la relevancia del desenlace importante. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia como “muy baja”.

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No ● Probablemente no o Probablemente sí o Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes.	El GEG indicó que la tabla SoF probablemente no incluye desenlaces críticos suficientes. El GEG reconoció que la ausencia de desenlaces críticos limita la confianza en la evidencia, pero consideró que la información disponible permite orientar una recomendación, complementada con la experiencia clínica, la factibilidad en el contexto nacional y las preferencias de los pacientes.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o Favorece al comparador o Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención o Favorece a la intervención o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes en personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO, el balance de los efectos “no favorece a la intervención ni al comparador”.

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Fármaco	Consideraciones	Características	Metformina (500 mg y 850 mg) + Glibenclamida + Pioglitazona tiene un costo trimestral entre s/. 355.9 a s/. 1097.1, lo que justifica como costos moderados .
	Metformina	Presentación	Tableta 500 mg	
		Costo unitario	S/. 0.08 por tab	
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	500mg (1 TB) una vez al día	
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2500 (5 TB) mg al día (dividida en 2-3 tomas)	
		Duración del esquema	Trimestral	
		Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 0.08 x 1 x 90 = S/. 7.2 S/. 0.08 x 5 x 90 = S/. 36	Metformina (500 mg y 850 mg) + Gliclazida + Pioglitazona tiene un costo trimestral entre s/. 466.6 a s/. 1537.2, lo que justifica como costos moderados a extensos .
		Presentación	Tableta 850 mg	
		Costo unitario	S/. 0.04 por tab	
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	850mg (1 tab) una vez al día	
		Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	2550 (3 tab) mg al día (dividida en 2-3 tomas)	
		Duración del esquema	Trimestral	
	Gliclazida	Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 0.04 x 1 x 90 = S/. 3.6 S/. 0.04 x 3 x 90 = S/. 10.8	Metformina (500 mg y 850 mg) + Glibenclamida + Insulina NPH tiene un costo trimestral entre s/. 97.1 a s/. 155.1, lo que justifica como costos pequeños a moderados .
		Presentación	Tableta 60 mg	
		Costo unitario	S/. 2.49 por tab	
		Dosis mínima (cantidad de unidades a usar)	30mg (1/2 tab) una vez al día	
	Glibenclamida	Dosis máxima (cantidad de unidades a usar)	120mg (2 tab) una vez al día	Metformina (500 mg y 850 mg) + Gliclazida + Insulina NPH tiene un costo trimestral entre s/. 207.8 a s/. 576.4, lo que justifica como costos moderados .
		Duración del esquema	Trimestral	
		Costo total del tratamiento por persona por trimestre	S/. 2.49 x 0.5 x 90 = S/. 112.05 S/. 2.49 x 2 x 90 = S/. 448.2	
		Presentación	Tableta 5mg	
	Glibenclamida	Costo unitario	S/. 0.03 por tab	Insulina NPH tiene un costo máximo de S/. 92.19 trimestrales lo que justifica

El GEG consideró el uso de recursos de añadir un tercer ADO en lugar de añadir insulina NPH como **costos moderados**.

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

- **Incrementa la equidad:** favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)
- **Reduce la equidad:** desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)

187

la terapia triple oral, incluso dentro de los niveles especializados de atención, lo que desfavorece a los pacientes atendidos por especialidades no endocrinológicas o en centros donde no hay endocrinólogos disponibles. Por ello, el GEG concluyó que la preferencia por la terapia triple oral **podría reducir la equidad**, al depender de un tipo específico de prescriptor y limitar su acceso a parte de la población con DM2 que requiere intensificación del tratamiento.

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		<p>Personal de salud: La terapia triple oral con metformina, pioglitazona y sulfonilurea es una opción conocida y respaldada por la GPC NICE 2022 (37) como alternativa antes de iniciar insulina. Su uso permite intensificar el control glucémico sin requerir entrenamiento adicional en el manejo de insulina ni cambios en la logística de almacenamiento o administración. Además, evita las dificultades asociadas al inicio de insulina (ajuste de dosis, seguimiento más estrecho, monitoreo de glucemia). Sin embargo, algunos profesionales pueden mostrar cierta reserva por los posibles efectos adversos de la pioglitazona (aumento de peso, edema o insuficiencia cardíaca en ciertos pacientes).</p> <p>Pacientes: Desde la perspectiva de las personas con DM2, la posibilidad de continuar con tratamiento oral evita la necesidad de inyecciones, el manejo del material para la aplicación de insulina y el monitoreo frecuente de glucemia, lo que mejora la comodidad y reduce el estigma asociado al uso de insulina. No obstante, los posibles efectos adversos, como aumento de peso o retención de líquidos, pueden afectar la percepción de seguridad o satisfacción con el tratamiento.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “probablemente sí” sea aceptable, al considerarla una forma más sencilla y menos invasiva de intensificar el control glucémico.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: Todos los fármacos están disponibles en el petitorio de EsSalud.</p> <p>El uso de Insulina NPH 100 UI/mL x 10 mL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, y en individuos con antecedente de hipoglucemia.</p> <p>El uso de metformina clorhidrato 500mg está restringido a la indicación de un especialista.</p> <p>El uso de glibenclamida 5mg está contraindicada para pacientes mayores de 60 años.</p> <p>El uso de pioglitazona 15 mg está restringido a la indicación del especialista</p>	<p>Disponibilidad real: Aunque todos los fármacos necesarios para la terapia triple oral (metformina, sulfonilurea y pioglitazona) están incluidos en el petitorio institucional, la pioglitazona presenta una restricción importante, ya que solo puede ser prescrita por especialistas en endocrinología. Esto limita su uso en establecimientos del primer y segundo nivel de atención, especialmente por otros especialistas</p>

	<p>en endocrinología.</p>	<p>(Medicina familiar, Medicina Interna, Geriátrica). En contraste, la insulina NPH, disponible sin restricciones, puede ser prescrita en cualquier nivel, lo que aumenta su accesibilidad operativa. Por ello, la factibilidad de implementar la terapia triple oral varía según el nivel de atención y la disponibilidad de endocrinólogos.</p> <p>Personal e infraestructura: El uso de terapia triple oral no requiere entrenamiento adicional ni infraestructura compleja, lo que facilita su implementación en entornos donde los medicamentos estén disponibles. En cambio, el inicio de insulina basal demanda capacitación del personal de salud y del paciente, así como disponibilidad de insumos para aplicación y monitoreo. Sin embargo, en centros con experiencia consolidada en el manejo de insulina, esta diferencia puede ser menos relevante. En conjunto, la factibilidad depende de los recursos humanos y logísticos del establecimiento.</p> <p>Otras consideraciones: El seguimiento y ajuste de dosis en la terapia triple oral puede realizarse mediante consultas ambulatorias, mientras que la terapia con insulina requiere controles más frecuentes y educación continua sobre su administración y almacenamiento. No obstante, en contextos donde la pioglitazona no está disponible o su acceso está restringido, la implementación de la triple terapia se ve comprometida. Por tanto, el GEG consideró que la factibilidad varía según el contexto local y el nivel de atención.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención "varía".</p>
--	---------------------------	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia doble con ADOs, los beneficios de añadir un tercer ADO en comparación con el inicio de insulina basal se consideraron “triviales”, ya que reduce no presentó efecto en la hemoglobina glicosilada ni peso corporal. En cuanto a los daños, estos se consideraron “triviales”, dado que no presentó efecto en la hipoglucemia.</p> <p>En cuanto al uso de recursos, se consideró que los costos son moderados, dado que tanto la pioglitazona como la insulina NPH están disponibles en el petitorio nacional, aunque su acceso puede variar según el nivel de atención.</p> <p>Respecto a la equidad, el GEG concluyó que el uso de un tercer ADO probablemente reduce la equidad, debido a la restricción del uso de pioglitazona a especialistas en endocrinología, lo que limita su prescripción en otros servicios (como medicina familiar o geriatría) y puede generar desigualdades en el acceso.</p> <p>En términos de aceptabilidad, se consideró que probablemente sí resulte aceptable tanto para el personal de salud como para los pacientes. Desde la perspectiva del paciente, el uso de un fármaco oral suele ser más sencillo y menos invasivo que iniciar tratamiento inyectable, mientras que para los profesionales puede representar una alternativa viable en pacientes sin contraindicaciones para pioglitazona.</p> <p>Finalmente, en relación con la factibilidad, el GEG consideró que varía según el contexto, ya que si bien los fármacos se encuentran en el petitorio de EsSalud, la disponibilidad real y las restricciones de prescripción pueden limitar su implementación fuera del ámbito especializado.</p> <p>En conjunto, el GEG estimó que la evidencia disponible y los juicios realizados no apoyan una preferencia clara por añadir un tercer ADO o iniciar insulina basal, por lo que se decidió formular una recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador, promoviendo una decisión individualizada basada en las características clínicas, el acceso a medicamentos y las preferencias del paciente.</p>	<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>Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Fuerza: La certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por ende, esta recomendación es condicional .	

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
El GEG decidió enfatizar que la elección entre añadir un tercer ADO o iniciar insulina basal debe individualizarse. Por ello, se deben considerar características clínicas del paciente (edad, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia, impacto en peso, perfil de seguridad), objetivos glucémicos, disponibilidad de fármacos y preferencias del paciente. Este enunciado está respaldado por las guías internacionales, como la del NICE 2022 (37) que enfatiza la importancia de una atención personalizada en el manejo de personas con DM2.	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.
La Tabla 1 ofrece información detallada sobre cada fármaco, incluyendo metformina, pioglitazona y sulfonilureas. Al optar por una terapia triple oral, es fundamental considerar las contraindicaciones, los posibles efectos adversos y la disponibilidad del medicamento en la institución. Aunque la guía NICE 2022 (37) no identifica específicamente la combinación de metformina + pioglitazona + sulfonilurea como una opción única, esta combinación sí se utiliza en nuestra institución, por lo que requiere una evaluación cuidadosa de las alternativas disponibles y de sus implicaciones clínicas. Además, en la Tabla 1, se menciona información sobre el uso de los fármacos de uso oral con la insulina.	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 .
El GEG señaló indicar que la insulina de uso habitual en el contexto nacional es la insulina NPH. Para su correcta implementación, se menciona: <ul style="list-style-type: none"> • Reducir o suspender sulfonilureas al añadir insulina basal, a fin de 	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

Justificación	Consideración
<p>disminuir el riesgo de hipoglucemia, según la ficha técnica del fármaco (143).</p> <ul style="list-style-type: none"> Los agonistas del PPAR-γ (<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma</i>), como la pioglitazona, pueden producir retención de líquidos al aumentar la reabsorción renal de sodio y expandir el volumen extracelular. Este efecto se potencia cuando se combina con insulina, lo que incrementa el riesgo de edema periférico y descompensación de insuficiencia cardíaca. Por ello, se menciona su uso con precaución, con monitorización clínica estrecha y considerando la reducción o suspensión del fármaco si aparecen signos de sobrecarga de volumen (143). Monitorizar el peso corporal durante el tratamiento, dado que la insulina puede inducir aumento de peso, lo que podría afectar la adherencia al tratamiento (143). La guía NICE 2022 sugiere considerar el impacto en el peso al elegir el régimen terapéutico (37). Seguir las recomendaciones detalladas sobre inicio y titulación de insulina basal, para alcanzar el control glucémico deseado sin incrementar riesgos de eventos adversos. <p>Estas indicaciones permiten una administración segura y efectiva de insulina basal, alineada con guías internacionales (8,9,37).</p>	<p>disminuir el riesgo de hipoglucemia (Tabla 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):
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.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Esto se respalda en la guía NICE 2022 (37), la cual indica que en adultos con diabetes tipo 2, cuando la metformina está contraindicada o no se tolera y la terapia doble con fármacos orales no logra mantener la HbA1c por debajo del objetivo individualizado, se debe considerar iniciar tratamiento con insulina. La recomendación define claramente la población, la condición para la intervención y la acción a realizar, evidenciando que esta práctica es consistente con la atención clínica internacionalmente aceptada.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	No se identificaron ECAs que evalúen específicamente la secuencia terapéutica posterior al fracaso de la combinación sulfonilurea más pioglitazona, ni que comparen el inicio de insulina basal frente a otras estrategias en este escenario. Sin embargo, existen ECAs que evidencian que la combinación de sulfonilurea y pioglitazona es eficaz y bien tolerada, logrando reducciones de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en personas con DM2 y control glucémico inadecuado (144,145). A pesar de ello, una proporción de pacientes puede no alcanzar o mantener objetivos glucémicos, particularmente cuando no es posible utilizar metformina por contraindicación o intolerancia. En este contexto, y considerando la evidencia indirecta disponible, así como el consenso experto y la práctica clínica habitual, el GEG consideró razonable indicar el inicio de insulina basal como estrategia de intensificación terapéutica.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	El enunciado define claramente la población (adultos con DM2 en terapia dual con sulfonilurea y pioglitazona sin posibilidad de añadir metformina) y la intervención (inicio de insulina basal), lo que facilita la toma de decisiones en la práctica clínica.
Los beneficios superan claramente a los daños.	El GEG consideró que los beneficios superan claramente los daños. Iniciar insulina basal permite alcanzar control glucémico individualizado, reduciendo el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (146), mientras que los riesgos asociados a la hipoglucemia y aumento de peso son manejables mediante titulación y seguimiento adecuado (8,37).
Uso de recursos	Se evaluó que la insulina basal es un recurso moderado: requiere capacitación del personal, autocontrol de glucemia por parte del paciente y monitoreo clínico, pero es ampliamente disponible y de bajo costo relativo en comparación con combinaciones complejas de fármacos de tercera línea.
Factibilidad	La implementación es factible en la mayoría de los establecimientos de salud, dado que la insulina NPH y las herramientas para su administración y seguimiento están disponibles, y el personal está familiarizado con su manejo.
Conclusión	El GEG concluyó que iniciar insulina basal en pacientes con DM2 en terapia dual con sulfonilurea y pioglitazona, cuando no se puede añadir metformina, es una intervención segura, efectiva y factible.

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
En la iniciación de insulina, se indica evaluar cuidadosamente la necesidad y la dosis de fármacos con potencial riesgo	La reducción o suspensión de la sulfonilurea al iniciar insulina suele evaluarse en función del contexto clínico y del esquema de titulación

Justificación	Consideración
<p>de hipoglucemia, tales como sulfonilureas o meglitinidas. Esta revisión permite determinar si dichos medicamentos deben continuarse, reducirse o suspenderse, según las características clínicas del paciente, su riesgo de hipoglucemia, el esquema de insulina seleccionado y la titulación prevista. El objetivo de esta práctica es minimizar el riesgo de hipoglucemia, manteniendo un control glucémico seguro y personalizado. Este enunciado se basa en la guía ADA 2025 (11), que enfatiza la importancia de ajustar los tratamientos hipoglucemiantes de manera individualizada al incorporar nuevas terapias que puedan incrementar el riesgo de eventos hipoglucémicos.</p>	<p>definido por el médico, dado que esta medida contribuye a disminuir el riesgo de hipoglucemia (Tabla 2).</p>
<p>Los agonistas del PPAR-γ (<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma</i>), como la pioglitazona, pueden producir retención de líquidos al aumentar la reabsorción renal de sodio y expandir el volumen extracelular. Este efecto se potencia cuando se combina con insulina, lo que incrementa el riesgo de edema periférico y descompensación de insuficiencia cardíaca. Por ello, se menciona su uso con precaución, con monitorización clínica estrecha y considerando la reducción o suspensión del fármaco si aparecen signos de sobrecarga de volumen (143).</p>	<p>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 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).

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	El GEG consideró que la transición a insulina basal en pacientes que no alcanzan objetivos glucémicos con terapia triple oral es un estándar reconocido internacionalmente, respaldado por guías como la NICE 2022 y ADA 2025 (8,37). Estas guías recomiendan 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.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	No existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen directamente esta transición en pacientes con terapia triple oral que no alcanzan control glucémico. El GEG consideró que recolectar evidencia adicional sería un uso poco eficiente del tiempo metodológico, ya que el enunciado se sustenta en evidencia indirecta y consenso clínico.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	El enunciado es claramente accionable, ya que define la población (adultos con DM2 bajo terapia triple oral sin control glucémico) y la intervención (inicio de insulina basal y derivación a especialista). Además, especifica la necesidad de seguimiento especializado, lo que facilita la implementación clínica de forma segura y estandarizada.
Los beneficios superan claramente a los daños.	El GEG consideró que los beneficios superan claramente los daños. El inicio de insulina basal permite alcanzar objetivos glucémicos individualizados, reduciendo el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (146). Los riesgos asociados, como hipoglucemia y aumento de peso, son manejables mediante titulación adecuada, educación del paciente y seguimiento clínico.
Uso de recursos	El uso de insulina basal conlleva costos asociados a insumos (insulina, agujas, tiras de autocontrol) y requiere un seguimiento médico más estrecho. En el contexto nacional, la disponibilidad en farmacias públicas alcanza 68,4% para NPH, con diferencias entre niveles de atención y regiones (130). A pesar de esta disponibilidad variable, la insulina basal es mayormente accesible en establecimientos de segundo nivel o especializados, y los beneficios en salud y la reducción de complicaciones justifican su uso.
Factibilidad	La implementación es factible, siempre que exista disponibilidad de insulina basal y personal capacitado para titulación y seguimiento. La derivación a especialistas asegura que los pacientes reciban un manejo adecuado, aunque el GEG señaló que la factibilidad puede variar según la disponibilidad de especialistas y recursos en cada establecimiento.
Conclusión	En conjunto, estos criterios sustentan el enunciado de transición a insulina basal en pacientes con DM2 bajo terapia triple oral que no logran control glucémico, mediante derivación a especialistas y seguimiento individualizado, alineada con las mejores prácticas internacionales y la evidencia disponible.

BPC 5.4

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

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	El GEG consideró que este enunciado refleja un estándar en el manejo de pacientes con DM2 y riesgo elevado de hipoglucemia. Guías como la Argentina 2019 (39) mencionan que, en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia, se considere el uso de análogos de la insulina de acción prolongada basal (entre ellas, glargina) por ser similar a la insulina NPH en el control glucémico pero menor riesgo de hipoglucemias nocturnas. Esto está alineado con la práctica institucional en la que glargina se reserva para casos seleccionados.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	No existen ensayos clínicos aleatorizados específicos que comparen NPH vs glargina exclusivamente en este subgrupo de alto. Sin embargo, sí hay información sobre evidencia internacional en ciertos escenarios. Un MA realizado por Rosenstock 2005 (147) evidenció que la insulina glargina administrada una vez al día reduciría el riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina NPH, especialmente en episodios nocturnos. Además, la RS de Rys 2015 (148) encontró que la insulina glargina se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina NPH en pacientes con DM2.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	El enunciado es claro y práctico: define la población (pacientes con alto riesgo de hipoglucemia) y la intervención (sustitución o uso alternativo de NPH por insulina glargina), y especifica la vía de implementación institucional (prescripción por Endocrinología), lo que permite su aplicación inmediata en la práctica clínica.
Los beneficios superan claramente a los daños.	En línea con esto, la guía Argentina 2019 (39) concluye que los análogos de insulina de acción prolongada, como la glargina, presentan eficacia similar a la NPH en control glucémico (cambio en HbA1c: DM +0.05%; IC95%: -0.08% a +0.17%) y probablemente reducen la hipoglucemia sintomática (-10.0%; IC95%: -15.7% a -3.1%) y nocturnas (-12,8%; IC95%: -17% a -7.6%), aunque no se observa reducción clara de hipoglucemia severa (-0.8%; IC95%: -1.6% a +0.6%).
Uso de recursos	El uso de glargina implica un mayor costo en comparación con NPH y requiere disponibilidad institucional. Sin embargo, su uso está limitado a pacientes de alto riesgo y bajo prescripción especializada, por lo que el impacto global en recursos es moderado y justificado por la reducción de eventos adversos graves.
Factibilidad	La factibilidad está condicionada por la inclusión del fármaco en el petitorio institucional y por la capacidad del especialista para prescribirlo. En la actualidad (noviembre 2025), su indicación está autorizada exclusivamente para el servicio de Endocrinología, de acuerdo con las disposiciones del petitorio farmacológico institucional. Esto permite una implementación segura en los escenarios donde se encuentra disponible, aunque su uso no es universal en todos los niveles de atención. A futuro, podría ampliarse la prescripción a otras especialidades, siempre que se asegure una implementación adecuada y alineada con el uso racional del fármaco.
Conclusión	En conjunto, la evidencia indirecta, la consistencia con guías internacionales y la capacidad de implementación en el contexto institucional respaldan que el GEG considere la insulina glargina como alternativa a la NPH en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia severa. Cabe precisar que la restricción en su uso responde a disposiciones administrativas del petitorio farmacológico institucional y no a diferencias de eficacia clínica frente a la insulina NPH.

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
El petitorio farmacológico institucional vigente establece las restricciones sobre qué especialidades pueden prescribir la insulina glargina y en qué escenarios clínicos (6).	La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente.
<p>El GEG decidió incluir la lista de factores de riesgo de hipoglucemia severa considerando que estos identifican a los pacientes con mayor vulnerabilidad a eventos adversos graves asociados al uso de insulina basal.</p> <p>Se identificó que la ADA 2025 (11) presenta una tabla donde se identifica a los factores que tienen una asociación consistente e independiente con un alto riesgo de presentar hipoglucemia de nivel 2 (glucosa <54 mg/dL o <3.0 mmol/L) o 3 (evento grave caracterizado por alteración del estado mental y/o físico que requiere asistencia de otra persona para su tratamiento, independientemente del nivel de glucosa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de hipoglucemia severa en los últimos 3-6 meses: La presencia de episodios previos de hipoglucemia severa aumenta significativamente el riesgo de recurrencia. Esto se debe a una posible disminución en la percepción de los síntomas de hipoglucemia y una mayor susceptibilidad a eventos adversos graves (149,150). • Hipoglucemia inadvertida: La hipoglucemia inadvertida, caracterizada por episodios de glucosa <70 mg/dl sin la percepción de síntomas, es un factor de riesgo importante. Esta condición puede llevar a una falta de intervención temprana, aumentando el riesgo de hipoglucemia severa. (39,150). • Enfermedad renal en estadio terminal: la disminución de la eliminación renal de insulina aumenta el riesgo de 	Considerar los factores de alto riesgo de hipoglucemia severa, según criterio clínico, detallados en la Tabla 2 .

Justificación	Consideración
<p>hipoglucemia prolongada y severa (39).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro cognitivo o demencia: la demencia o confusión limita la capacidad del paciente para reconocer y tratar hipoglucemias (39,150). <p>En conjunto, estos criterios permiten que el personal de salud identifique a los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia y, por ende, seleccione de manera segura la alternativa de insulina basal más apropiada (NPH o glargina), adaptando la decisión a la disponibilidad institucional y a la individualización del tratamiento.</p>	

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)

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	El GEG consideró que la intensificación con esquemas que combinan insulina basal con insulina preprandial (basal-plus o basal-bolo) es un estándar reconocido en el manejo de pacientes con DM2 que no alcanzan objetivos glucémicos con insulina basal titulada. Esta práctica está respaldada por guías internacionales, como ADA 2025 (8), Canada 2024 (9) y NICE 2022 (37), que recomiendan la intensificación escalonada basada en la respuesta glucémica individual.
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	No existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen específicamente la transición a esquemas basal-plus o basal-bolo en comparación con mantener el esquema de insulina basal. Por ello, recolectar evidencia adicional resultaría en un uso poco eficiente del tiempo de los metodólogos de la GPC. La recomendación se basa en la evidencia internacional y la práctica clínica consolidada.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	El enunciado es accionable y define claramente la población (adultos con DM2 que no alcanzan control glucémico con insulina basal) y la intervención (intensificación a esquemas basal-plus o basal-bolo), permitiendo a los profesionales de salud implementar la estrategia de manera directa en la práctica clínica.
Los beneficios superan claramente a los daños.	<p>El GEG consideró que los beneficios superan claramente a los daños, basado en evidencia indirecta. En un estudio de Umpierrez 2007 (151), pacientes hospitalizados con DM2 que recibieron insulina glargina combinada con insulina glulisina antes de las comidas alcanzaron un mayor control glucémico (66% con glucemia <140 mg/dL) frente a quienes recibieron insulina correctiva según necesidad (38%; diferencia significativa, $p < 0.01$). La media de glucemia diaria fue significativamente menor en el grupo basal-bolo, sin diferencias en la frecuencia de hipoglucemia ni en la duración de la hospitalización.</p> <p>Posteriormente, Umpierrez 2013 (152) compararon esquemas basal-bolus vs basal-plus y hallaron mejoras similares en la glucemia diaria, ambas superiores al esquema de insulina correctiva según necesidad ($p = 0.04$). La proporción de fracaso terapéutico (glucemia >240 mg/dL) fue menor en los grupos basal-bolus y basal-plus (0% y 2%, respectivamente) frente a 19% en el grupo de insulina correctiva ($p < 0.001$). La hipoglucemia leve (glucosa <70 mg/dL) fue ligeramente más frecuente en los grupos intensificados (13–16%) frente al 3% en el grupo de insulina correctiva ($p = 0.02$), mientras que la hipoglucemia severa (<40 mg/dL) no mostró diferencias significativas ($p = 0.76$).</p> <p>Estos hallazgos indican 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.</p>
Uso de recursos	<p>El uso de insulina preprandial requiere recursos adicionales, como insumos (insulina, agujas, tiras de autocontrol), educación para el ajuste de dosis y seguimiento más cercano.</p> <p>En el contexto nacional, la disponibilidad en farmacias públicas alcanza 63.2% y 68.4% para insulina regular y NPH, respectivamente, con diferencias entre niveles de atención y regiones (130). A pesar de esta disponibilidad variable, la insulina basal es mayormente accesible en establecimientos de segundo nivel o especializados, y los beneficios en salud y la reducción de complicaciones justifican su uso.</p>
Factibilidad	La implementación es factible siempre que haya disponibilidad de insulina preprandial, personal capacitado y seguimiento clínico adecuado. La titulación y manejo de hipoglucemia requieren cierto nivel de entrenamiento, pero la infraestructura institucional y los protocolos existentes permiten aplicar la intervención de manera segura.

BPC 5.5

Conclusión	En conjunto, estos elementos justifican la recomendación de intensificar a esquemas combinados de insulina basal y preprandial en pacientes que no logran control glucémico con insulina basal titulada. La intervención es segura, efectiva y factible en el contexto institucional.
-------------------	---

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
<p>La intensificación del tratamiento con esquemas de insulina que incluyen dosis preprandiales (basal-plus o basal-bolo) aumenta el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes con factores clínicos y contextuales que predisponen a eventos severos.</p> <p>La ADA 2025 (11) identifica factores asociados a mayor riesgo de hipoglucemia, incluyendo antecedentes de hipoglucemia reciente, conciencia alterada de hipoglucemia, enfermedad renal avanzada, y deterioro cognitivo, entre otros. Tener en cuenta estos factores mediante criterio clínico permite individualizar la titulación de insulina, prevenir eventos adversos y garantizar seguridad en la intensificación del tratamiento. Por ello, se ha elaborado la Tabla 2, que recoge esta información y sirve como referencia para la identificación de pacientes con riesgo elevado.</p>	<p>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.</p>
<p>El petitorio farmacológico institucional vigente establece las restricciones sobre qué especialidades pueden prescribir la insulina glargina e insulina Lispro, y en qué escenarios clínicos (6).</p>	<p>La prescripción está sujeta a las disposiciones del petitorio farmacológico institucional vigente.</p>
<p>El GEG decidió incluir ambos esquemas, basal-plus y basal-bolo, ya que constituyen estrategias reconocidas de intensificación de la insulino terapia en DM2. Su definición y aplicación están descritas en documentos internacionales, como las EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes 2018 (153) y en el documento “Bolus Insulin Prescribing Recommendations for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus” 2017 (154), donde se señala que el esquema basal-plus implica añadir una dosis prandial a la insulina</p>	<p>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.</p>

Justificación	Consideración
<p>basal, mientras que el basal-bolo comprende la administración de insulina preprandial antes de cada comida principal junto con la basal.</p> <p>El GEG decidió incluir el enunciado sobre la insulina Lispro en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que presentan hipoglucemia frecuente en el periodo postprandial o hiperglucemia postprandial persistente, a pesar del uso de insulina regular. Esta decisión se basa en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (6), que autoriza el uso de insulina Lispro en estos casos.</p> <p>Existe un metanálisis (155) que evaluó la comparación insulina lispro e insulina regular en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 donde muestran que lispro es más eficaz para reducir la glucosa postprandial. Un mayor número de pacientes alcanzó niveles de glucosa postprandial <8 mmol/L con lispro, y los cambios de la glucosa en sangre después de una comida a 1 y 2 horas postcomida fueron menores, aunque los niveles absolutos de glucosa postprandial no siempre alcanzaron significancia estadística.</p> <p>No se observaron diferencias entre lispro e insulina regular en glucosa en ayunas, HbA1c ni en la frecuencia de hipoglucemias por 30 días. Además, la probabilidad de lograr al menos un éxito terapéutico o glucosa postprandial <8 mmol/L fue significativamente mayor con lispro ($P < 0,01$).</p> <p>La definición de "hipoglucemia frecuente en el periodo postprandial" y "hiperglucemia postprandial persistente" se fundamenta en documentos internacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia frecuente en el periodo postprandial: La hipoglucemia reactiva, también conocida como hipoglucemia postprandial, se caracteriza por episodios de hipoglucemia que 	<p>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).</p>

Justificación	Consideración				
<p>ocurren generalmente entre 2 y 5 horas después de la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos (156).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia postprandial persistente: La hiperglucemia postprandial se define como una concentración de glucosa en plasma superior a 7.8 mmol/L (140 mg/dL) entre 1 y 2 horas después de la ingesta de alimentos (157). <p>No existen referencias internacionales que definan la frecuencia mínima de hipoglucemias o hiperglucemias postprandiales para indicar el uso de insulina rápida. Por ello, el GEG estableció estas frecuencias por consenso, considerando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La experiencia clínica local con pacientes que presentan hipoglucemias postprandiales recurrentes. • La necesidad de contar con un criterio operativo claro y aplicable en la guía. • Que estas frecuencias resultan razonables desde el punto de vista clínico para identificar patrones repetitivos y relevantes, aunque no estén formalmente estandarizadas. 					
<p>El GEG adoptó los esquemas de insulina combinada (NPH o Glargina con Regular o Lispro) y sus pautas de dosificación como prácticas estándar en la intensificación de la insulina para la DM2, basándose en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia clínica y guías internacionales: La dosis inicial total diaria recomendada para pacientes con DM2 es de 0.3–0.5 UI/kg/día, con una distribución de 50% para insulina basal y 50% para insulina prandial. Esta estrategia es respaldada por diversas fuentes, como el algoritmo de intensificación de insulina por el Departamento de Servicios de Salud de Texas (158) y protocolos simples 	<p>Tener en cuenta lo siguiente, según criterio clínico:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Combinación</th><th>Esquema/titulación propuesta</th></tr> </thead> <tbody> <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. </td></tr> </tbody> </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.
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. 				

Justificación	Consideración
<p>de inicio e intensificación de insulina en el Emiratos Árabes Unidos (159).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Titulación basada en glucemias: La titulación se realiza ajustando la dosis en pasos de 2–4 UI según las glucemias en ayuno para la insulina basal y postprandiales para la insulina prandial, permitiendo un manejo personalizado y seguro. • Respaldo institucional: El uso de insulina Glargina y Lispro está autorizado en el petitorio farmacológico institucional vigente (6), asegurando la factibilidad y cumplimiento normativo de los esquemas propuestos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden mezclarse en la misma jeringa.
	<p>NPH + Lispro*</p> <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.
	<p>Glargina* + Regular</p> <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.
	<p>Glargina* + Lispro*</p> <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.
<p>*Insulina Glargina e Insulina Lispro según uso autorizado en petitorio farmacológico institucional vigente.</p>	

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?

Introducción

Las personas con DM2 que presentan ECV establecida, ERC asociada a diabetes o alto riesgo CV constituyen un grupo con elevada morbilidad y una importante carga para los sistemas de salud. Estas condiciones comparten una fisiopatología común caracterizada por la disfunción endotelial, inflamación crónica, estrés oxidativo y alteraciones metabólicas que favorecen la progresión del daño micro y macro vascular, conduciendo a resultados adversos cardiovasculares y renales adversos (160).

ERC asociada a DM2

Según la GPC KDIGO 2024, la ERC se define como la presencia de anormalidades en la estructura o función del riñón que persisten durante un periodo mínimo de tres meses y con repercusiones para la salud (161). La ERC puede diagnosticarse cuando se presenta cualquiera de los siguientes criterios durante al menos tres meses: una tasa filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 60 mL/min/1.73 m² o la presencia de marcadores de daño renal, como albuminuria persistente (relación albúmina/creatinina [RAC] ≥ 30 mg/g), anormalidades en el sedimento urinario, alteraciones estructurales detectadas por imágenes, o hallazgos histopatológicos compatibles con daño renal (161).

En personas con DM2, la ERC representa una de las complicaciones más frecuentes y graves. Se estima que aproximadamente entre el 20 al 40% de los adultos con DM2 desarrollan ERC a lo largo de su vida (162), y que la diabetes es responsable de alrededor del 41% de los casos incidentes de ERC terminal (163,164). La coexistencia de DM2 y ERC amplifica el riesgo CV y acelera la progresión hacia enfermedad renal terminal, generando una elevada carga clínica y económica para los sistemas de salud.

De acuerdo con la GPC de Canadá 2025, una persona con diabetes es considerada con ERC cuando presenta al menos uno de los siguientes criterios durante tres meses o ambos: 1) albuminuria persistente (RAC ≥ 20 mg/g); 2) TFGe < 60 mL/min/1.73 m²; o 3) ambos hallazgos simultáneamente (165). Esta definición enfatiza la necesidad de un seguimiento sostenido y de la confirmación de los hallazgos antes de establecer el diagnóstico.

La ERC asociada a diabetes presenta una evolución heterogénea y se reconocen dos fenotipos principales con diferencias clínicas y fisiopatológicas (165–167), ambos vinculados con un alto riesgo de progresión renal y eventos CV.

El fenotipo albuminúrico, conocido tradicionalmente como “enfermedad renal diabética clásica” o “nefropatía diabética”, se caracteriza por la presencia progresiva de albuminuria seguida de un deterioro gradual de la función renal (TFGe). Este fenotipo representa aproximadamente el 40% de los pacientes con diabetes (168). En su base histológica se observan cambios renales asociados a factores de riesgo modificables como la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo. Sin embargo, en las últimas décadas, se ha evidenciado la existencia del fenotipo no albuminúrico en una persona con ERC asociada a la diabetes, la cual se define como una

reducción sostenida de la TFGe con poca o nula albuminuria. Este fenotipo ocurre con relativa frecuencia en las personas con diabetes y su prevalencia está en aumento. Se estima que alrededor del 20% de las personas con diabetes que presentaban una enfermedad renal avanzada (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²) presentan este fenotipo (168,169). Asimismo, entre el 30% al 55% de adultos con DM2 con TFGe disminuida no presentaban albuminuria (168–170). Este fenotipo se asocia principalmente con daño isquémico y arterioesclerosis en los vasos sanguíneos renales, así como con una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular (171).

Las GPC KDIGO 2022 (12), Canadá 2025 (165) y ADA 2025 (162), en consenso, recomiendan evitar el uso exclusivo del término “nefropatía diabética”, dado que la ERC en personas con diabetes puede tener a mecanismos diversos y no siempre es consecuencia directa de la hiperglucemia, como se pensaba tradicionalmente. Lo que ha motivado a manejar un término como “diabetes y ERC” o “ERC asociada a diabetes”, como se ha utilizado en guías previas.

En la presente guía, se ha considerado “enfermedad renal crónica asociada a diabetes” por reflejar un espectro más amplio de afectación renal en personas con diabetes. No obstante, y en concordancia con la “Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial” aprobada con Resolución Ministerial N° 182-2025-MINSA, las recomendaciones de esta Guía son aplicables a la condición denominada “nefropatía diabética” de dicho documento normativo.

ECV establecida y alto riesgo CV

Las complicaciones CV constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM2 (172). El riesgo de eventos de ECV y de muerte por causas CV en personas con DM2 es aproximadamente entre dos y tres mayor que en personas sin diabetes (172,173). Estas complicaciones suelen desarrollarse tras años de evolución de la enfermedad, con frecuencia alrededor de 10 años, y se asocian a un mayor riesgo de progresión a insuficiencia renal, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad (162). Este incremento del riesgo sustenta la priorización de intervenciones con beneficio CV y renal en pacientes con DM2.

La ECV es, por tanto, la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM2 (28,174). Bajo esta denominación se incluyen antecedentes de síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra arteria, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, incluido el aneurisma aórtico (28,174). Tanto la DM2 como ECV comparten factores de riesgos comunes como la hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y la obesidad (173,175). Existen estudios que han evaluado la eficacia del manejo en conjunto de los factores de riesgos CV individuales para prevenir o retratar la aparición de ECV en personas con DM2. Asimismo, se observaron cuando se abordan intervenciones para controlar de manera simultánea múltiples factores de riesgo CV (glucosa, presión arterial y manejo de lípidos) se evidenciaron beneficios a largo plazo (176–178).

Los grandes ensayos clínicos que evaluaron los iSGLT2 incluyeron de manera conjunta a pacientes con ECV establecida y pacientes con alto riesgo CV, sin distinguir de forma homogénea entre ambos subgrupos (179–183). Las definiciones operativas de “alto riesgo” y de ECV establecida variaron entre estudios, algunos reclutaron mayormente a pacientes con ECV establecida (>99 %) (183), mientras que otros incluyeron una proporción de pacientes con ECV establecida (40.6 %) y múltiples factores de riesgo CV (59.4 %) (181). Esta heterogeneidad explica, en parte, las diferencias

observadas en los efectos sobre determinados desenlaces, como mortalidad CV o los eventos CV adversos mayores, que suelen ser más claros para pacientes con ECV establecida (179–183). En contraste, los efectos sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la protección renal se han mostrado consistentes tanto para pacientes con ECV establecida o alto riesgo CV (179–183).

Dado que los ensayos incluyeron a ambos tipos de pacientes, y que los beneficios renales y de insuficiencia cardíaca se observan de forma consistente a través de subgrupos, resulta razonable recomendar la adición de un iSGLT2 en personas con DM2 y ECV establecida o con alto riesgo cardiovascular, individualizando siempre la decisión e informando sobre la magnitud esperada del beneficio según el perfil clínico.

Actualmente, se reconoce que las personas con DM2, ECV establecida y ERC comparten mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo cardiometabólicos que contribuyen a resultados adversos cardiovasculares y renales (160). Por ello, abordar de manera conjunta las comorbilidades cardiovasculares y renales en el manejo de la DM2 permite no solo controlar el riesgo metabólico subyacente, sino también maximizar los beneficios observados en desenlaces como la ECV, la insuficiencia cardíaca y el alto riesgo cardiovascular.

Diversos estudios han evidenciado que los iSGLT2 podrían reducir la progresión de la ERC, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad, incluso en pacientes con función renal moderadamente reducida (179,184). Estos hallazgos han sido respaldados por guías internacionales como KDIGO 2022 (12), KDIGO 2024 (161) y ADA 2025 (162), que recomiendan el uso de iSGLT2 en personas adultas con DM2 y ERC, independientemente de la presencia o ausencia de albuminuria, así como en aquellos con ECV establecida o alto riesgo cardiovascular, debido a su efecto consistente en la reducción de desenlaces renales y cardiovasculares adversos.

No obstante, persisten interrogantes sobre la magnitud del beneficio en determinados subgrupos, como los pacientes con ERC no albuminúrica o aquellos con riesgo CV elevada, pero sin ECV manifiesta, así como sobre el balance entre los efectos beneficiosos y los posibles eventos adversos (infecciones genitourinarias o cetoacidosis euglucémica). Por ello, es necesario realizar una evaluación crítica y sistemática de la evidencia disponible que permita precisar los contextos clínicos en los que la adición de un iSGLT2 al tratamiento farmacológico convencional ofrece el mayor beneficio neto para la salud de las personas con DM2 y ERC asociada a diabetes, ECV establecida o alto riesgo cardiovascular.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
6.1	En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Amputación

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Discontinuación por eventos adversos • Fractura • Insuficiencia renal • Infección genital Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la HbA1c
6.2	En personas adultas con DM2 y ECV establecida	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia renal • Retinopatía • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital • Infección de tracto urinario • Caídas
6.3	En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia renal • Retinopatía

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				<ul style="list-style-type: none"> • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital • Infección de tracto urinario • Caídas

Búsqueda de RS:

PICO 6.1. En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 5 años como artículos científicos (**Anexo N° 2**) debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontró que la guía NICE 2022 (37) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 16 RS publicadas como artículos científicos: RS Guo 2025 (185), Natale 2024 (186), Felix 2024 (187), Shiau 2024 (188), Rahman 2023 (189), Woodhams 2023 (190), Yang 2023 (191), Reyes-Farias 2023 (192), Yang 2022 (193), Kaze 2022 (194), Cao 2021 (195), Zhao 2021 (196), Chun 2021 (197), Yu 2021 (198), Zhao 2021 (196), Malik 2020 (199). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
GPC NICE 2022	Metanálisis	10/11	21 de febrero del 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal en etapa terminal (2 ECA) • Insuficiencia renal aguda (3 ECA)
Guo 2025	Metanálisis en red	10/11	Hasta noviembre de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (23 ECA) • Insuficiencia renal aguda (6 ECA)
Felix 2024	Metanálisis	9/10	Hasta febrero de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (5 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (6 ECA) • Infarto de miocardio (7 ECA) • Accidente cerebrovascular (5 ECA) • Progresión de la enfermedad renal crónica (6 ECA)
Natale 2024	Metanálisis	10/11	Hasta noviembre de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (20 ECA) • Infarto de miocardio fatal o no fatal (1 ECA) • Accidente cerebrovascular (1 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
				<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia que requiere ayuda por terceros (13 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (6 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (ECA) • Cetoacidosis diabética (13 ECA) • Amputación (8 ECA) • Fractura (14 ECA) • Infección de tracto urinario (15 ECA) • Cambios en la hemoglobina glicosilada (4 ECA)
Shiau 2024	Metanálisis	9/11	Hasta febrero de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidosis diabética (4 ECA) • Infección genital (13 ECA) • Insuficiencia renal aguda (8 ECA)
Rahman 2023	Metanálisis	8/10	Hasta marzo 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (2 ECA) • Infarto de miocardio (2 ECA) • Accidente cerebrovascular (2 ECA)
Woodhams 2023	Metanálisis	9/10	Hasta setiembre de 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Infección genital (5 ECA) • Hemoglobina glicosilada (7 ECA)
Zang 2023	Metanálisis en red	9/11	Hasta agosto de 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (10 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (10 ECA) • Insuficiencia renal aguda (10 ECA)
Reyes-Farias 2023	Metanálisis	9/10	Hasta febrero de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (7 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (8 ECA)
Yang 2022	Metanálisis en red	8/10	Hasta enero de 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (9 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (4 ECA) • Infarto de miocardio no fatal (3 ECA) • Accidente cerebrovascular no fatal (3 ECA)
Kaze 2022	Metanálisis	8/10	Hasta setiembre de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidosis diabética (2 ECA) • Amputación (6 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
				<ul style="list-style-type: none"> • Fractura (6 ECA)
Cao 2021	Metanálisis	8/10	Hasta enero de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (3 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (4 ECA) • Insuficiencia renal aguda (1 ECA)
Zhao 2021	Metanálisis	8/10	Hasta febrero de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular (4 ECA)
Chun 2021	Metanálisis	8/10	Hasta noviembre de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Amputación (7 ECA) • Insuficiencia renal aguda (5 ECA)
Yu 2021	Metanálisis	9/10	Hasta abril de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda (4 ECA)
Zhao 2021	Metanálisis	7/10	Hasta enero de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (6 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 ECA) • Infarto de miocardio (5 ECA) • Accidente cerebrovascular (5 ECA) • Progresión de la ERC (6 ECA)
Malik 2020	Metanálisis en red	7/10	Hasta noviembre de 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio (6 ECA) • Accidente cerebrovascular (7 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 ECA)

RS: revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

PICO 6.2 y 6.3. En personas adultas con DM2 y ECV establecida/alto riesgo CV

Se buscó identificar definiciones operativas de ECV establecida y alto riesgo CV mediante escalas de riesgo (**Anexo 2**). Ante la ausencia de escalas aplicables a nuestro contexto, se procedió a realizar la búsqueda de evidencia para responder a la pregunta, sin requerir una definición operativa específica de ECV o alto riesgo CV.

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en el último año como artículos científicos (**Anexo N° 2**) debido a que existen suficientes artículos que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: RS Nong 2025 (44) y Shi 2025 (200). Además, se incluyó los resultados reportados en la GPC de BMJ 2025 (201), la cual se basa en los resultados brindados por la RS de Nong 2025.

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
GPC BMJ 2025	Metanálisis en red	11/11	Hasta noviembre de 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (41 ECA) • Calidad de vida relacionada con la salud (2 ECA) • Cetoacidosis diabética (13 ECA) • Hipoglucemia severa (28 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (28 ECA) • Amputación (10 ECA) • Infarto de miocardio no fatal (27 ECA) • Accidente cerebrovascular no fatal (27 ECA) • Insuficiencia renal (7 ECA) • Retinopatía (14 ECA) • Demencia (4 ECA) • Neuropatía (11 ECA) • Fracturas osteoporóticas mayores (22 ECA) • Infección genital (66 ECA) • Infección de tracto urinario (82 ECA) • Caídas (14 ECA)
Nong 2025	Metanálisis en red	11/11	Actualización hasta 31 de julio de 2024	
Shi 2025	Metanálisis en red	10/11	Hasta 13 de diciembre de 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (8 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (9 ECA) • Infarto de miocardio no fatal (3 ECA) • ACV no fatal (3 ECA)

RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Resumen de la evidencia:

PICO 6.1. Personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace, se identificaron siete RS de: Natale 2024, Felix 2024, Rahman 2023, Reyes-Farias 2023, Yang 2022, Cao 2021, Zhao 2021.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.

- La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 20 ECA (n= 44,397). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población** fueron adultos con DM2 y ERC, no se incluyó a personas que recibían hemodiálisis o diálisis peritoneal. La mayoría de las personas de los estudios incluidos presentaron una TFG_e ≥ 15 mL/min/1.73 m². La mayoría de los estudios incluyeron a personas con ERC en estadio 1 a 2 (15 ECA), en estadios de 3 a 5 (13 ECA), y los restantes incluyeron a personas con ERC tanto en estadios 1 a 2 como estadios de 3 a 5. La edad media de los participantes osciló entre los 48 y los 70 años, con una mediana de 54 años. La mayoría de los estudios (17 ECA) incluyeron a personas con y sin comorbilidades cardiovasculares al inicio del estudio, mientras que otros estudios no reportaron esta información.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio y multicéntrico.
 - **La intervención** consistió en brindar iSGLT2 en adición a la terapia existente.
 - **El comparador** consistió en brindar placebo iSGLT2 en adición a la terapia existente.
 - **El desenlace** de mortalidad por todas las causas se definió como la muerte por cualquier motivo ocurrida durante el período de seguimiento en pacientes con DM2 y ERC. Este desenlace incluye fallecimientos atribuibles a causas cardiovasculares, infecciosas, neoplásicas, renales, metabólicas u otras. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Calidad de vida:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.
- Enfermedad renal en etapa terminal:
 - Para este desenlace, se consideró como referencia el metaanálisis realizado en la **GPC de NICE 2022 (37)** a partir de dos ECA, además que incluyó solo a pacientes con DM2 y ERC.
 - La GPC de NICE 2022 incluyó un MA de 02 ECA (n= 8,705). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población** fueron adultos con DM2 y ERC con una TFG_e entre 25 a 90 mL/min/1,73 m² y con presencia de albuminuria (RAC en estadio A2 a A3). La edad media de los participantes fue alrededor entre 63 a 64.1 años, la duración media de DM2 fue de 15.8 años.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio de segundo nivel de atención, con participación de especialistas y en múltiples centros de salud.
 - **La intervención** consistió en brindar iSGLT2 en adición a la terapia existente.
 - **El comparador** consistió en brindar placebo iSGLT2 en adición a la terapia existente.
 - **El desenlace** de enfermedad renal en etapa terminal se definió como el inicio de esta condición, caracterizado por la necesidad de diálisis mantenida durante

más de 28 días, el trasplante renal o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 15 mL/min/1,73 m², confirmada con una segunda medición al menos 28 días después. La duración del seguimiento varió entre los estudios, desde 26 semanas hasta una mediana de 2.4 años.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada, además de presentar la población y el desenlace de interés.
- Cetoacidosis diabética:
 - Para este desenlace, se identificaron tres RS de: Natale 2024, Shiau 2024, Kaze 2022.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 13 ECA (n= 38,710). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de cetoacidosis diabética fue definido como un evento adverso severo caracterizado por la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia o cetonuria, que requiere atención médica debido a su gravedad y riesgo de mortalidad. En el contexto del uso de inhibidores del SGLT2, esta complicación puede presentarse como cetoacidosis euglucémica, con niveles normales o levemente elevados de glucosa, lo que requiere un alto índice de sospecha clínica. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Hipoglucemia severa:
 - Para este desenlace, se identificó una RS: **Natale 2024 (186)**, el cual se decidió utilizar como referencia, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 13 ECA (n= 26,478). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de hipoglucemia severa fue definido como un evento adverso serio caracterizado por una disminución significativa de la glucosa plasmática que requiere asistencia de un tercero para su recuperación, debido a alteraciones en el estado de conciencia, comportamiento o función neurológica. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.

- Amputación:
 - Para este desenlace, se identificaron tres RS de: Natale 2024, Kaze 2022, Chun 2021 (186).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 7 ECA (n= 27,308). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de amputación fue definido como un evento adverso serio que consiste en la resección quirúrgica parcial o total de una extremidad, habitualmente de los miembros inferiores, como consecuencia de isquemia crítica, infección grave, gangrena u otras complicaciones vasculares asociadas a la DM2. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Infarto de miocardio fatal o no fatal:
 - Para este desenlace, se identificaron seis RS: Natale 2024, Felix 2024, Rahman 2023, Yang 2022, Zhao 2021, Malik 2020.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 3 ECA (n= 13,726). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de infarto de miocardio fatal o no fatal se definió como un evento isquémico agudo de miocardio, diagnosticado por la presencia de síntomas clínicos (como dolor torácico), cambios electrocardiográficos característicos y/o elevación de biomarcadores cardíacos (troponinas), asociado o no a desenlace mortal. El infarto fatal corresponde a aquel que resulta en la muerte del paciente, mientras que el no fatal es aquel que no conduce a la muerte inmediata, pero representa un evento cardiovascular mayor con riesgo de complicaciones a largo plazo. Este desenlace forma parte del desenlace compuesto conocido como MACE. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Accidente cerebrovascular fatal o no fatal:
 - Para este desenlace, se identificaron siete RS: Natale 2024, Felix 2024, Rahman 2023, Yang 2022, Zhao 2021, Zhao 2021, Malik 2020.

- Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
- La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 3 ECA (n= 13,726). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de ACV fatal o no fatal se definió como un evento neurológico agudo causado por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, ya sea por oclusión (ACV isquémico) o por ruptura de un vaso sanguíneo (ACV hemorrágico), que produce síntomas neurológicos focales de aparición súbita. El ACV fatal se refiere a aquel que resulta en la muerte del paciente, mientras que el ACV no fatal es aquel que no conduce a la muerte inmediata, pero puede generar secuelas neurológicas temporales o permanentes. Este desenlace forma parte del desenlace compuesto conocido como MACE. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Hospitalización debido a insuficiencia cardíaca:
 - Para este desenlace, se identificaron ocho RS: Natale 2024, Felix 2024, Yang 2023, Reyes-Farias 2023, Yang 2022, Cao 2021, Zhao 2021, Malik 2020.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 6 ECA (n= 28,339). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue definido como el ingreso no planificado a un establecimiento de salud debido a signos y síntomas clínicos de descompensación cardíaca, que requieren tratamiento intensivo con diuréticos intravenosos, soporte hemodinámico u otras intervenciones específicas para el manejo de insuficiencia cardíaca aguda. Este desenlace representa una manifestación clínica grave de progresión de la enfermedad y se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace, se identificaron dos RS: Natale 2024, Yang 2023.

- Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
- La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 6 ECA (n= 28,339). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de discontinuación por eventos adversos se definió como la suspensión permanente del tratamiento asignado debido a la aparición de uno o más eventos adversos que, a juicio del equipo clínico o del participante, comprometieron la seguridad, tolerabilidad o bienestar del paciente. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Fractura:**
 - Para este desenlace, se identificaron dos RS: Natale 2024, Kaze 2022.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 14 ECA (n= 39,832). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de fractura fue definido como un evento adverso relacionado a los iSGLT2. Este desenlace hace referencia a cualquier fractura ósea clínicamente significativa, confirmada por estudios de imagen, que ocurrió durante el periodo de tratamiento o seguimiento en pacientes que recibieron inhibidores del iSGLT2. Estas fracturas pudieron ser de origen traumático o por fragilidad, y su aparición se evaluó como desenlace de seguridad, dado el potencial impacto de estos fármacos sobre el metabolismo óseo y el riesgo de caídas. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Insuficiencia renal aguda:**
 - Para este desenlace, se identificaron cinco RS: Shiau 2024, Yang 2023, Cao 2021, Chun 2021, Yu 2021. Además, el metaanálisis reportado en la GPC de NICE 2022.
 - Se decidió utilizar como referencia el metaanálisis realizado en la **GPC de NICE 2022 (186)** a partir de tres ECA, además que incluyó solo a pacientes con DM2 y ERC.
 - La GPC de NICE 2022 incluyó un MA de 3 ECA (n= 6,437). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de enfermedad renal en etapa terminal.

- **El desenlace** de IRA se definió como la disminución abrupta de la función renal durante el tratamiento con inhibidores del SGLT2, evidenciada por un aumento de la creatinina sérica, una reducción del volumen urinario y hallazgos clínicos compatibles. Este desenlace fue considerado un evento adverso de seguridad, con mayor relevancia en pacientes con comorbilidades y tratamiento concomitantes que podrían aumentar el riesgo del deterioro renal. La duración del seguimiento varió entre los estudios, desde 26 semanas hasta una mediana de 2.4 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022, ya que la estrategia de búsqueda presentaba una población más específica, además del desenlace de interés.
- Infección genital:
 - Para este desenlace, se identificaron tres RS: Natale 2024, Shiau 2024, Woodhams 2023.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 15 ECA (n= 13,653). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de infección genital se definió como la aparición de una infección micótica o bacteriana en la región genital (vulvovaginitis, balanitis u otras infecciones urogenitales), atribuible al uso de inhibidores del SGLT2. Estas infecciones se caracterizan por síntomas como prurito, eritema, dolor, secreción o disuria, y requieren manejo clínico con antimicóticos o antibióticos, dependiendo del agente causal. Este desenlace es un evento adverso, más frecuente en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o mal control glucémico. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Cambios en la hemoglobina glicosilada:
 - Para este desenlace, se identificaron cuatro RS: Guo 2025, Natale 2024, Woodhams 2023, Kaze 2022.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Natale 2024 (186)**, ya que incluyó un MA con mayor número de ECA y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Natale 2024 incluyó un MA de 4 ECA (n= 13,840). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de cambios en la HbA1c se definió como la variación en los niveles porcentuales de HbA1c desde el valor basal hasta un punto de

seguimiento determinado, como indicador del control glucémico a mediano y largo plazo. Una reducción sostenida de HbA1c refleja una mejoría en el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mientras que un aumento sugiere un deterioro de este. Este desenlace se evaluó como un indicador de eficacia del tratamiento con inhibidores de SGLT2. El seguimiento del estudio varió de una a 192 semanas, con una mediana de 45 semanas.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Natale 2024, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes Intervención: Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico. Comparador: No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico Autor: Ana Lucía Alcántara Díaz. Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas: RS Natale 2024 (186). • Enfermedad renal en etapa terminal: GPC NICE 2022 (37). • Cetoacidosis diabética: RS Natale 2024 (186). • Hipoglucemia severa: RS Natale 2024 (186). • Amputación: RS Natale 2024 (186). • Infarto de miocardio fatal o no fatal: RS Natale 2024 (186). • ACV fatal o no fatal: RS Natale 2024 (186). • Hospitalización por insuficiencia cardíaca: RS Natale 2024 (186). • Descontinuación por eventos adversos: RS Natale 2024 (186). • Fractura: RS Natale 2024 (186). • IRA: GPC NICE 2022 (37). • Infección genital: RS Natale 2024 (186). • Cambios en la HbA1c: RS Natale 2024 (186). 								
Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Añadir iSGLT2 [†]	Comparación: No añadir iSGLT2 [†]	Efecto relativo (IC 95%) *	Diferencia (IC 95%) *	Certeza	Interpretación**
Mortalidad por todas las causas (mediana: 45 semanas)	Crítico	20 ECA (n=44,397)	1,496/24,804 (5.8 %)	1,340/19,593 (6.8 %)	RR: 0.85 (0.78 a 0.94)	-1 por 100 (-1.5 a -0.4)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que causemos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas.
Calidad de vida	Crítico	No se encontró estudios para este desenlace.						
Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 14 semanas)	Crítico	2 ECA (n= 8,705)	225/4354 (5.2 %)	326/4351 (7.5 %)	RR: 0.69 (0.59 a 0.81)	- 2.3 por 100 (-1.4 a -3.1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que causemos una disminución importante en la enfermedad renal en etapa terminal.
Cetoacidosis diabética (mediana: 45 semanas)	Crítico	13 ECA (n=38,710)	82/21,066 (0.4%)	31/17,644 (0.2%)	RR: 2.05 (1.34 a 3.14)	+ 0.2 por 100 (+0.1 a +0.4)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causemos un efecto importante en la cetoacidosis diabética.
Hipoglucemia severa (mediana: 45 semanas)	Crítico	13 ECA (n=26,478)	364/15,222 (1.9 %)	287/11,256 (2.5 %)	RR: 0.75 (0.65 a 0.88)	- 0.6 por 100 (-0.3 a -0.9)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al añadir iSGLT2 en adición a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa.
Amputación (mediana: 45 semanas)	Crítico	7 ECA (n=27,308)	253/15,079 (1.6 %)	169/12,229 (1.4 %)	RR: 1.16 (0.95 a 1.41)	+ 0.2 por 100 (-0.1 a +0.6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la incidencia de amputación.

Infarto de miocardio fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	Importante	3 ECA (n=13,726)	505/9,134 (5.4 %)	262/4,592 (5.7 %)	RR: 0.95 (0.80 a 1.14)	- 0.3 por 100 (-1.1 a +0.8)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir iSGLT2 a la terapia existente, con respecto al infarto de miocardio fatal o no fatal.
ACV fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	Importante	3 ECA (n=13,726)	312/9,134 (3.4 %)	146/4,592 (3.2 %)	RR: 1.07 (0.88 a 1.30)	- 0.2 por 100 (-0.4 a +1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en el ACV fatal o no fatal.
Hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (mediana: 45 semanas)	Importante	6 ECA (n=28,339)	556/16,422 (3.7%)	626/11,917 (5.3%)	RR: 0.70 (0.62 a 0.79)	- 1.6 por 100 (-2 a -1.1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en la hospitalización debido a falla cardíaca.
Discontinuación por eventos adversos (mediana: 45 semanas)	Importante	16 ECA (n=16,622)	922/10,320 (8.2 %)	547/6,302 (8.7 %)	RR: 0.94 (0.82 a 1.08)	- 0.5 por 100 (-1.6 a +0.7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la discontinuación por eventos adversos.
Fractura (mediana: 45 semanas)	Importante	14 ECA (n=39,832)	779/21,798 (3.5 %)	637/18,034 (3.5 %)	RR: 1.00 (0.89 a 1.12)	0 por 100 (-0.4 a +0.4)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la fractura.
Insuficiencia renal aguda (mediana: 14 semanas)	Importante	3 ECA (n= 6,437)	96/3220 (3.0 %)	113/3217 (3.5 %)	RR: 0.85 (0.65 a 1.11)	- 0.5 por 100 (-1.2 a +0.4)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la IRA.
Infección genital (mediana: 45 semanas)	Importante	15 ECA (n=13,653)	607/16,269 (3.1 %)	132/12,283 (1.1 %)	RR: 2.87 (2.35 a 3.50)	+ 2 por 100 (+1.5 a +2.7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la infección genital.
Cambios en la HbA1c (mediana: 45 semanas)	Subrogado	4 ECA (n=13,840)	-0.53 % (n= 543)	-0.07 % (n= 268)	-	DM: -0.41% (-0.56 a -0.25)	⊕○○○ Muy Baja ^{a, b, d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir iSGLT2 a la terapia existente, con respecto al cambio de la HbA1c.

iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **RS:** revisión sistemática; **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias; **DMI:** diferencia mínimamente importante; **ACV:** accidente cerebrovascular; **IRA:** injuria renal aguda; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada.

*Para los desenlaces dicotómicos, se presentan los porcentajes a partir de los efectos absolutos anticipados (IC 95%)

*El metodólogo hizo el cálculo del efecto relativo y del absoluto.

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI en 100 pacientes: mortalidad: 0.5 eventos; enfermedad renal en etapa terminal: 2 eventos; cetoacidosis diabética: 1.6 eventos; hipoglucemia severa: 2.3 eventos; amputación: 1.9 eventos; infarto de miocardio: 1 evento; ACV: 1 evento; hospitalización debida a insuficiencia cardiaca: 2 eventos; discontinuación por eventos adversos: 4 eventos; fractura: 4 eventos; insuficiencia renal: 1 evento (44); infección genital: 4 eventos (44); cambio de HbA1c: 0.5% (45).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que cruza un DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población incluye a pacientes con estadio 5 (TFGe <15 mL/min/1.73 m²).
- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que entre 60 a 80% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos puntuales se ubican del mismo lado del DMI que el estimado global.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido a que el desenlace es un desenlace subrogado.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 6.1. En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, ¿se debería añadir un iSGLT2 al tratamiento farmacológico?		
Población:	En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes	
Intervención:	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	
Comparador:	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio fatal o no fatal • ACV fatal o no fatal • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Discontinuación por eventos adversos • Fractura • Insuficiencia renal aguda • Infección genital Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la Hb A1c 	
Escenario:	EsSalud	
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud).	
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta.	

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Mortalidad por todas las causas (mediana: 45 semanas)	20 ECA (n=44,397)	RR: 0.85 (0.78 a 0.94)	- 1 por 100 (-1.5 a -0.4)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Calidad de vida	No se encontró estudios para este desenlace.			
	Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 14 semanas)	2 ECA (n=8,705)	RR: 0.69 (0.59 a 0.81)	- 2.3 por 100 (-1.4 a -3.1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (mediana: 45 semanas)	6 ECA (n=28,339)	RR: 0.70 (0.62 a 0.79)	- 1.6 por 100 (-2 a -1.1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Cambios en la HbA1c (mediana: 45 semanas)	4 ECA (n=13,840)	-	DM: - 0.41 % (-0.56 a -0.25)	⊕○○○ Muy Baja ^{a, b, c}
En resumen, en personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar de no añadirlo: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que, causemos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas, y en la enfermedad renal en etapa terminal. • Podría ser que, no causemos un efecto importante en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. • La evidencia es muy incierta sobre el efecto, con respecto al cambio de la HbA1c. • En los estudios evaluados, no se encontró evidencia sobre la calidad de vida. 					

Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
o Grande o Moderado o Pequeño ● Trivial o Varía o Se desconoce	Cetoacidosis diabética (mediana: 45 semanas)	13 ECA (n=38,710)	RR: 2.05 (1.34 a 3.14)	+ 0.2 por 100 (+0.1 a +0.4)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c}
	Hipoglucemia severa (mediana: 45 semanas)	13 ECA (n=26,478)	RR: 0.75 (0.65 a 0.88)	- 0.6 por 100 (-0.3 a -0.9)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
	Amputación (mediana: 45 semanas)	7 ECA (n=27,308)	RR: 1.16 (0.95 a 1.41)	+ 0.2 por 100 (-0.1 a +0.6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
	Infarto de miocardio fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	3 ECA (n=13,726)	RR: 0.95 (0.80 a 1.14)	- 0.3 por 100 (-1.1 a +0.8)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}
	ACV fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	3 ECA (n=13,726)	RR: 1.07 (0.88 a 1.30)	- 0.2 por 100 (-0.4 a +1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Discontinuación por eventos adversos (mediana: 45 semanas)	16 ECA (n=16,622)	RR: 0.94 (0.82 a 1.08)	- 0.5 por 100 (-1.6 a +0.7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
	Fractura (mediana: 45 semanas)	14 ECA (n=39,832)	RR: 1.00 (0.89 a 1.12)	0 por 100 (-0.4 a +0.4)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
	Insuficiencia renal aguda (mediana: 14 semanas)	03 ECA (n= 6,437)	RR: 0.85 (0.65 a 1.11)	- 0.5 por 100 (-1.2 a +0.4)	⊕⊕⊕○ Moderada
	Infección genital (mediana: 6.1 años)	15 ECA (n=13,653)	RR: 2.87 (2.35 a 3.50)	+2 por 100 (+1.5 a +2.7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
En resumen, en pacientes de 18 años a más con diagnóstico de DM2 y ERC establecida, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar de no añadirlo: <ul style="list-style-type: none"> Probablemente, no causemos un efecto importante en la hipoglucemia severa, amputación, discontinuación por eventos adversos, insuficiencia renal aguda, fractura e infección genital. Podría ser que, no causemos un efecto importante en la cetoacidosis diabética, ACV fatal o no fatal. La evidencia es muy incierta sobre el efecto en el infarto de miocardio fatal o no fatal. 					
El tamaño de los efectos de los desenlaces evaluados en el criterio de daño no superó los DMI validados. Por ende, el GEG consideró que los daños eran triviales.					

Certeza de la evidencia:			
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
o Muy baja ● Baja o Moderada o Alta o Ningún estudio incluido	Mortalidad por todas las causas (mediana: 45 semanas)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Enfermedad renal en etapa terminal (mediana: 14 semanas)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Cetoacidosis diabética (mediana: 45 semanas)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{b, c}
			La certeza global más baja de los desenlaces críticos fue "baja".

Hipoglucemia severa (mediana: 45 semanas)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Amputación (mediana: 45 semanas)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Infarto de miocardio fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}
ACV fatal o no fatal (mediana: 45 semanas)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
Hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (mediana: 45 semanas)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
Descontinuación por eventos adversos (mediana: 45 semanas)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Fractura (mediana: 45 semanas)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
IRA (mediana: 14 semanas)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Infección genital (media: 45 semanas)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^b
Cambios en la HbA1c (mediana: 45 semanas)	Subrogado	⊕○○○ Muy Baja ^{a, b, c}

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, debido que cruza un DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población incluye a pacientes con estadio 5 (TFGe <15 mL/min/1.73 m²).
- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que entre 60 a 80% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos puntuales se ubican del mismo lado del DMI que el estimado global.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido a que el desenlace es un desenlace subrogado.

Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos para las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “baja”.

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes más relevantes para la toma de decisión.	El GEG indicó que la tabla SoF incluye tanto desenlaces críticos e importantes, teniendo la información disponible y suficiente que permitió apoyar la toma de decisiones.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos (mortalidad por cualquier causa y enfermedad renal en etapa terminal) en personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, el balance de los efectos “probablemente favorece a la intervención”.

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Fármaco	Consideraciones	Características	Empaglifozina (10 mg y 25 mg) tiene un costo anual elevado, que oscila entre S/. 2,659.02 hasta S/. 2,750.33, según la dosis recomendada y presentación, lo cual justifica su clasificación como un tratamiento de costos moderados. Dapaglifozina (10 mg) también tiene un costo anual elevado, que varía entre S/. 1,519.44 de acuerdo teniendo en cuenta la dosis recomendada, lo que justifica como costos moderados.
		Presentación	Tableta 10 mg	
		Costo unitario	S/. 7.28	
		Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)	10 mg (1 TB) una vez al día	
		Duración del esquema (crónico)	Anual	
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 7.28 x 1 x 365.25 = S/. 2,659.02	
		Presentación	Tableta 25 mg	
		Costo unitario	S/. 7.53	
		Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)	25 mg (1 TB) una vez al día	
		Duración del esquema (crónico)	Anual	
	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 7.53 x 1 x 365.25 = S/. 2,750.33		
	Dapaglifozina	Presentación	Tableta 10 mg	
		Costo unitario	S/. 4.16 por tableta	
		Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)	10 mg (1 TB) una vez al día	
		Duración del esquema (crónico)	Anual	
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 4.16 x 1 x 365.25 = S/. 1,519.44	
Fuente: Sistema Informático SAP – ESsalud. Rango de precios por unidad.				

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ● Varía ○ Se desconoce		<p>El GEG consideró que la intervención podría verse afectada en términos de equidad, debido al seguimiento desigual que conlleva a los iSGLT2 entre establecimientos de primer nivel de atención y los hospitales de referencia, donde se cuenta con especialistas capacitados para abordar al paciente de manera integral y con mayor disponibilidad de laboratorio para el seguimiento y control adecuado de personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes. Por ello, los pacientes atendidos en establecimientos de menor complejidad requerirán ser referidos para sus controles con especialista.</p> <p>Asimismo, los pacientes que residen en zonas rurales o que tienen menor nivel educativo podrían tener menos probabilidades de recibir un diagnóstico y manejo temprano de las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, o de acceder a tratamientos innovadores, como los iSGLT2 por falta de capacitación a los profesionales no especialistas.</p> <p>A pesar de que pueden existir algunas limitaciones en términos de equidad, el GEG recalcó la importancia de que las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes puedan beneficiarse de esta intervención, la cual no solo ha demostrado reducir la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular, sino que también cuenta con el respaldo de múltiples guías internacionales de práctica clínica.</p> <p>En este contexto, el GEG concluyó que la implementación de la intervención presenta variabilidad (“varía”) según el</p>

		nivel de atención del establecimiento de salud.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían la intervención, ya que está alineada con las recomendaciones clínicas vigentes emitidas por guías internacionales y, a largo plazo, contribuiría a reducir las complicaciones asociadas a las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes podrían valorar positivamente el uso de iSGLT2. Con una adecuada educación por parte del personal de salud sobre los beneficios y riesgos de la intervención, los pacientes podrían mejorar su adherencia al tratamiento y reducir las complicaciones a largo plazo.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG concluyó que la implementación de la intervención “sí” resulta aceptable.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: La intervención no presenta restricciones a la indicación del personal de salud encargado de atender adultos con DM2 y ERC, incluyendo a la nefropatía diabética.</p>	<p>Disponibilidad real: La intervención requiere la participación de especialistas y el acceso a pruebas de laboratorios (por ejemplo: reactivos para exámenes de laboratorio como creatinina, HbA1c, glucosa o tiras reactivas para los glucómetros), insumos que deben ser provistos por el sistema de salud para garantizar un monitoreo adecuado y reducir el riesgo de eventos adversos en todos los niveles de atención.</p> <p>Personal e infraestructura: Se requiere personal especializado e infraestructura adicional para implementar la intervención tanto en zonas rurales como urbanas, así como mecanismos eficientes para facilitar las referencias a hospitales de mayor complejidad desde establecimientos de menor capacidad resolutive. No obstante, esto podría incrementar la carga asistencial en los hospitales de referencia, especialmente en pacientes con comorbilidades adicionales.</p> <p>Otras consideraciones: la intervención es coherente con la práctica clínica habitual; sin embargo, podría representar una carga económica y logística adicional para el sistema de salud. A pesar de ello, a largo plazo, podría contribuir a la reducción de complicaciones en las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes.</p> <p>Considerando todo lo anterior, el GEG concluyó que “probablemente sí” sea factible implementar la intervención.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, los beneficios de añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar, en comparación con placebo, se consideraron como “moderados”, dado que la intervención reduce la mortalidad por todas las causas y la progresión de la enfermedad renal en etapa terminal, considerados desenlaces críticos.</p> <p>En cuanto a los daños, estos se consideraron “triviales”, ya que la evidencia disponible sobre los eventos adversos asociados al uso de iSGLT2 no mostró un aumento importante del riesgo.</p> <p>El GEG también evaluó el impacto en el uso de recursos (costos) como “moderados”. Sin embargo, el balance de los efectos fue calificado como “probablemente favorece a la intervención”, debido a los beneficios en los desenlaces crítico y relevantes para la persona con DM2 y ERC asociada a diabetes.</p> <p>Respecto a la equidad, se consideró que esta podría “variar”, dependiendo del nivel de complejidad del establecimiento de salud, dado la diferencia en acceso a especialistas y recursos diagnósticos.</p> <p>La intervención fue considerada “aceptable” tanto para el personal de salud como para los pacientes, al estar alineada con las recomendaciones internacionales y por su potencial para reducir, a largo plazo, las complicaciones asociadas a las personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes.</p> <p>Aunque su implementación “probablemente sí” sea factible, se requiere un monitoreo clínico más intensivo, educación sobre los posibles eventos adversos, manejo adecuado de comorbilidades (incluida la ERC) y capacitación del personal de salud no especializada, como los médicos generales.</p> <p>En base a todos los criterios evaluados, el GEG emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: Dado que la certeza de la evidencia fue “baja”, esta es una recomendación condicional.</p>	<p>En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar*.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</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>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
<p>El GEG decidió enfatizar que la indicación de un iSGLT2 se basa en su perfil cardiorrenal y cardiovascular y no depende del nivel de HbA1c, debido a que la evidencia reporta que los efectos en ERC, ECV establecida y alto riesgo CV ocurren independientemente del control glucémico. Esto puede generar confusión en la práctica clínica si se interpreta que su uso depende de la HbA1c.</p> <p>Además, estas condiciones clínicas pueden desarrollarse en cualquier momento a lo largo de la evolución de la DM2, por lo que es importante que el médico identifique oportunamente la indicación para optimizar el manejo terapéutico.</p>	<p>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.</p>
<p>Según las recomendaciones de la GPC de Canadá 2025 (165) y KDIGO 2024 (161), el uso de iSGLT2 debe considerarse en personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes, tomando en cuenta la TFGe y la RAC. Estas recomendaciones se sustentaron en los ECA más relevantes que evaluaron los beneficios de iSGLT2, entre ellos DAPA-CKD (179), CREDENCE (180) y EMPA-KIDNEY (184).</p> <ul style="list-style-type: none"> El ECA de DAPA-CKD evaluó dapaglifozina en pacientes con ERC con o sin DM2, con TFGe entre 25 y 75 mL/min/1.73 m² y albuminuria persistente con RAC entre 200 y 5000 mg/g (179) El ECA de EMPA-KIDNEY incluyó a pacientes con ERC con o sin DM2, con o sin albuminuria persistente para evaluar empaglifozina. Sus criterios de inclusión fueron: <ul style="list-style-type: none"> TFGe entre 20 a <45 mL/min/1.73 m², independientemente del nivel de albuminuria, o TFGe entre 45 y <90 mL/min/1.73 m² con RAC ≥200 mg/g (184). El ECA de CREDENCE evaluó canaglifozina en adultos con DM2 con nefropatía diabética, con TFGe entre 30 a <90 mL/min/1.73 m² y RAC entre >300 y 5000 mg/g (180). 	<p>Criterios para iniciar iSGLT2:</p> <ul style="list-style-type: none"> TFGe ≥ 20 mL/min/1.73m² y RAC ≥ 200 mg/g, o TFGe 20 a < 45 mL/min/1.73m², independientemente de la albuminuria. <p>Para el cálculo de la TFGe, considerar utilizar la fórmula de CKD-EPI 2021 (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>):</p> $TFGe \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 142 \times \min \left(\frac{Cr_{s,K,1}}{Cr_{s,K,1}} \right)^{\alpha} \times \max \left(\frac{Cr_{s,K,1}}{Cr_{s,K,1}} \right)^{-1.200} \times 0.9938^{edad} \times (1.012 \text{ si es mujer})$ <p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cr_s: 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 <p>Para el cálculo de RAC, emplear la fórmula estandarizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> $RAC \text{ (mg/g)} = \frac{Albuminuria \text{ (mg/L)}}{Creatinina \text{ (g/L)}}, o$ $RAC \text{ (mg/g)} = \frac{Albuminuria \text{ (mg/dL)}}{Creatinina \text{ (g/dL)}} \times 1000.$

Justificación	Consideración
<p>La evidencia de estos estudios demuestra que los iSGLT2 reducen el riesgo de progresión de la ERC y los eventos CV en pacientes con los perfiles antes mencionados.</p> <p>Por lo tanto, en personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes definidas por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG_e ≥ 20 mL/min/1.73m² y RAC ≥ 200 mg/g, o • TFG_e 20 a < 45 mL/min/1.73m² y RAC < 200 mg/g (161,165) <p>Se recomienda añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar, de acuerdo con la disponibilidad del medicamento en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, la tolerancia del paciente, la función renal (TFG_e) y el nivel de albuminuria (RAC).</p> <p>Para la estimación de la TFG_e, utilizar la fórmula de CKD-EPI 2021 (<i>Chronic Disease Epidemiology Collaboration</i>) (161,202), y para la evaluación de la albuminuria, el uso del RAC según lo propuesto por la GPC de KDIGO 2024 (161), la cual elimina la variable raza en su estimación, dado que esta relación sustituye de manera práctica la medición de 24 horas, al corregir la variabilidad el volumen mediante la creatinina.</p> <p>Los resultados pueden expresarse como mg de albumina por mmol de creatinina (mg/mmol) o mg/g, según el sistema de unidades disponibles.</p>	
<p>De acuerdo con las fichas técnicas para estos fármacos, indican lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapaglifozina 10 mg (EE04998) (14): la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día por vía oral. Además, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapaglifozina en pacientes cuya TFG_e < 25 mL/min/1.73 m², debido a que la evidencia es incierta. • Empaglifozina 10 mg y de 25 mg (EE00878) (13): la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día como dosis mínima, y 25 mg como dosis máxima diaria por vía oral. Asimismo, no se recomienda iniciar el 	<p>Las pautas de dosificación empleadas para los iSGLT2 son:</p> <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.

Justificación	Consideración									
tratamiento con empaglifozina en pacientes con una TFGe < 20 mL/min/1.73 m², debido a que la evidencia es incierta.										
Según la GPC de KDIGO 2022 (12), propone algunos criterios para el uso de iSGLT2 en personas adultas con DM2 y ERC, según los siguientes escenarios:	Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de los iSGLT2 mencionados en la Tabla 3.									
a. <i>Riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica</i> : los iSGLT2 pueden inducir un estado de cetogénesis aumentado debido a la reducción de la insulina plasmática y el incremento relativo de glucagón. Esto puede llevar, en situaciones predisponentes, a una cetoacidosis diabética con glucemias normales o solo ligeramente elevadas. Aunque es un evento raro que no se observó en las personas evaluadas con ERC con o sin DM2 (179,184), su reconocimiento temprano es esencial para evitar desenlaces graves. Por ello, ante síntomas compatibles (náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea), se recomienda suspender el fármaco, evaluar y tratar oportunamente.	<table><tr><th>Consideraciones de seguridad</th></tr><tr><th>Eventos adversos frecuentes</th></tr><tr><td><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</td></tr><tr><th>Eventos adversos graves pero pocos frecuentes: vigilancia estricta</th></tr><tr><td><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.</td></tr><tr><th>Depleción de volumen e interacción con diuréticos</th></tr><tr><td><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.</td></tr><tr><th>Uso concomitante con insulina y sulfonilureas</th></tr><tr><td><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.</td></tr></table>	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.
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.										
b. <i>Suspensión previa a cirugías, ayuno prolongado o enfermedades críticas</i> : Durante periodos de ayuno prolongado, estrés quirúrgico o enfermedad aguda grave, aumenta el riesgo de cetogénesis y cetoacidosis euglucémica por el desequilibrio entre insulina y glucagón y la mayor demanda metabólica (179,184,203). Por ello, el KDIGO y otras guías internacionales recomiendan interrumpir temporalmente el iSGLT2 al menos 3–4 días antes de procedimientos quirúrgicos o durante enfermedades críticas, hasta que el paciente se recupere y reanude la alimentación normal.										
c. <i>Infecciones micóticas genitales</i> : Los iSGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa (glucosuria), lo que crea un medio favorable para el										

Justificación	Consideración
<p>crecimiento de hongos, particularmente <i>Candida spp.</i>, en la zona genital (204). Esto se asocia con un aumento del riesgo de infecciones micóticas genitales, especialmente en mujeres y personas con antecedentes de candidiasis. La mayoría de los casos son leves o moderados y responden al tratamiento antifúngico. Se recomienda la educación al paciente sobre la higiene íntima y la identificación temprana de síntomas.</p> <p>d. <i>Fascitis necrosante de periné (Gangrena de Fournier)</i>: Aunque extremadamente infrecuente, se han descrito casos de fascitis necrosante del periné en usuarios de iSGLT2 (204). Este evento puede ser potencialmente fatal si no se identifica de forma precoz. Por ello, ante dolor, inflamación o eritema en la región perineal acompañados de fiebre o malestar general, se debe suspender inmediatamente el fármaco e iniciar tratamiento antibiótico y quirúrgico urgente, según las recomendaciones de farmacovigilancia y seguridad.</p> <p>e. <i>Depleción de volumen e hipotensión</i>: El inicio de iSGLT2 produce un efecto natriurético acompañada de una reducción del peso corporal, que puede generar reducción del volumen intravascular y una caída transitoria de la presión arterial (hipotensión), especialmente en pacientes que ya reciben diuréticos o tienen riesgo de hipovolemia (adultos mayores, ERC avanzada). Por ello, se sugiere ajustar la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento, monitorizar el estado del volumen y educar al paciente sobre signos de deshidratación o mareos.</p> <p>f. Teniendo en cuenta la ficha técnica de los iSGLT2 (13,14), considerar estos fármacos que podrían estar asociadas al tratamiento concomitante:</p>	<p>Situación de suspensión temporal del fármaco</p> <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. <p>Función renal</p> <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 considerar 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). <p>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)</p>

Justificación	Consideración
<ul style="list-style-type: none"> ○ Insulina / secretagogos: estudios previos señalan que la adición de iSGLT2 a regímenes que incluyen insulina o secretagogos puede aumentar riesgo relativo de hipoglucemia (particularmente al inicio o sin ajuste posológico); por tanto, se recomienda considerar reducción de dosis y educar al paciente (8,205,206). ○ Diuréticos: estudios previos muestran asociación de SGLT2i + diuréticos con mayor riesgo de eventos de depleción de volumen/hipotensión, especialmente en ancianos o con IRC; debe evaluarse estado de volumen y contemplar ajuste de diurético. Estas interacciones son reconocidas en guías prácticas y monografías sobre prescripción segura de SGLT2i (207–209). <p>g. <i>Disminución de la TFGe</i>: puede producirse una disminución inicial y reversible de la TFGe al iniciar el tratamiento con iSGLT2 (203), evidenciada en los ECA (CREDENCE (180), DAPA-CKD (179), EMPA-KIDNEY (184)). Si bien, la magnitud de la caída de la TFGe clínicamente no ha sido definido, pero en el análisis <i>post hoc</i> del ECA CREDENCE (180), sugirieron que una disminución de $\geq 30\%$, poco frecuente (4 %), se relacionó con un leve aumento en eventos adversos renales. Por lo que, se podría tolerar hasta un 30 % tras el inicio del tratamiento. A pesar de ello, estos fármacos se han asociado con beneficios renales y CV incluso en etapas avanzadas de ERC, con un riesgo menor de injuria renal aguda (IRA) en comparación con placebo. Por ello, no debe interpretarse como motivo para suspender el fármaco.</p> <p>h. <i>Disminución de la TFGe por debajo de 20 ml/min/1.73 m²</i>: Según los ECA</p>	

Justificación	Consideración
<p>(CREDENCE (180) y DAPA-CKD (179)), que constituyen la base de evidencia para el uso de los iSGLT2, se observó que el umbral de la TFGe cayó por debajo del umbral de elegibilidad inicial. Por lo que, es prudente continuar el mismo enfoque en la práctica clínica, mientras sea tolerado y hasta el inicio de terapia de reemplazo renal (diálisis). Si bien existen pocos datos sobre el uso de los iSGLT2 en pacientes sometidos a diálisis, se cree que la acción glucosúrica de los iSGLT2 es clínicamente insignificante en ese grado de insuficiencia renal, por ende, es razonable suspender el tratamiento antes de iniciar terapia de reemplazo renal (diálisis).</p> <p>Asimismo, estos escenarios han sido reportados en las fichas técnicas para estos fármacos, haciendo énfasis en tener en cuenta estas consideraciones de seguridad al añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar en personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes (13,14).</p>	

Resumen de la evidencia:

PICO 6.2. y 6.3. Personas adultas con DM2 y ECV establecida/alto riesgo CV

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace, se identificó dos RS de: Nong 2025 (44) y Shi 2025 (200). Además, de la GPC de BMJ 2025 (201) la cual utiliza los resultados descritos en Nong 2025.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)** ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 41 ECA (n= 72,391), tanto para las personas adultas con DM2 y ECV establecida/alto riesgo CV. Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población** fueron adultos con DM2, con un seguimiento de ≥ 24 semanas, que recibían tratamiento estándar (incluyendo insulina u otros fármacos habituales) antes de la adición del fármaco candidato. La edad media de los participantes osciló entre los 48 y los 70 años, con (mediana

de 54 años), la mediana de duración de la DM2 de 7.5 años, la HbA1c basal promedio de 8.1%. La mayoría de los estudios (17 ECA) incluyeron a personas con alto riesgo CV y ECV establecida en conjunto, según los ECA incluidos, mientras que otros estudios no reportaron esta información.

- **El escenario clínico** fue ambulatorio o multicéntrico.
- **La intervención** consistió en añadir adición de iSGLT2, GLP-1RA, agonistas duales del polipéptido insulínico dependiente de glucosa y del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (tirzepatida), antagonistas no esteroideos del receptor de mineralocorticoides (finerenona), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), tiazolidinedionas, sulfonilureas, metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas e insulinas.
- **El comparador** consistió en brindar placebo en adición al tratamiento estándar u otro antidiabético oral.
- **El desenlace** de mortalidad por todas las causas se definió como el fallecimiento por cualquier causa ocurrida durante el período de seguimiento, independientemente de su relación con la intervención. Este desenlace incluye fallecimientos atribuibles a causas cardiovasculares, infecciosas, neoplásicas, renales, metabólicas u otras. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada, en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Calidad de vida:**
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 2 ECA (n= 295). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de calidad de vida se definió como el cambio en el puntaje de calidad de vida relacionada con la salud desde el inicio hasta el final del seguimiento, medido mediante diversos cuestionarios. Los resultados se presentaron según los puntajes del cuestionario *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), cuyo rango va de 0 a 100 puntos, donde valores más altos indican una mejor calidad de vida. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Cetoacidosis diabética:**
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).

- Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
- La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 13 ECA (n= 51,311). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas causas.
 - **El desenlace** de cetoacidosis diabética fue definido como un evento adverso severo caracterizado por la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia o cetonuria, que requiere atención médica debido a su gravedad y riesgo de mortalidad. En el contexto del uso de inhibidores del SGLT2, esta complicación puede presentarse como cetoacidosis euglucémica, con niveles normales o levemente elevados de glucosa, lo que requiere un alto índice de sospecha clínica. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Hipoglucemia severa:**
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 28 ECA (n= 58,121). Las características principales fueron las siguientes:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de hipoglucemia severa fue definido como un evento adverso serio caracterizado por una disminución significativa de la glucosa plasmática que requiere asistencia de un tercero para su recuperación, debido a alteraciones en el estado de conciencia, comportamiento o función neurológica. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- **Insuficiencia renal:**
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de siete ECA (n= 57,828). Las características principales fueron las siguientes:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de insuficiencia renal se definió como Inicio de terapia renal de reemplazo (diálisis crónica o trasplante), eGFR <15 ml/min/1.73 m² sostenido, o muerte renal (según cada ensayo). El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Hospitalización debido a insuficiencia cardiaca:
 - Para este desenlace, se identificó dos RS de: Nong 2025 (44) y Shi 2025 (200). Además, de la GPC de BMJ 2025 (201) la cual utiliza los resultados descritos en Nong 2025.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)** ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 28 ECA (n= 57,530). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue definido como el ingreso no planificado a un establecimiento de salud debido al diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca, acompañado de signos/síntomas de congestión, que requieren tratamiento intensivo con diuréticos intravenosos, soporte hemodinámico u otras intervenciones específicas para el manejo de insuficiencia cardíaca aguda. Este desenlace representa una manifestación clínica grave de progresión de la enfermedad y se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Amputación:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 10 ECA (n= 59,607). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de amputación fue definido como un evento adverso serio que consiste en la resección quirúrgica parcial o total de una extremidad, habitualmente de los miembros inferiores, como consecuencia de

- isquemia crítica, infección grave, gangrena u otras complicaciones vasculares asociadas a la DM2. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos
- Infarto de miocardio fatal o no fatal:
 - Para este desenlace, se identificó dos RS de: Nong 2025 (44) y Shi 2025 (200). Además, de la GPC de BMJ 2025 (201) la cual utiliza los resultados descritos en Nong 2025.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)** ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 27 ECA (n= 58,009). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de infarto de miocardio no fatal se definió como un evento isquémico agudo de miocardio, diagnosticado por la presencia de síntomas clínicos (como dolor torácico), cambios electrocardiográficos característicos y/o elevación de biomarcadores cardíacos (troponinas), asociado a no presentar un desenlace mortal, sobreviven ≥ 30 días después del evento. Este desenlace forma parte del desenlace compuesto conocido como MACE. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos
- Accidente cerebrovascular no fatal:
 - Para este desenlace, se identificó dos RS de: Nong 2025 (44) y Shi 2025 (200). Además, de la GPC de BMJ 2025 (201) la cual utiliza los resultados descritos en Nong 2025.
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)** ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 27 ECA (n= 57,361). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de ACV no fatal se definió como un evento neurológico agudo causado por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, ya sea por oclusión (ACV isquémico) o por ruptura de un vaso sanguíneo (ACV hemorrágico), que produce síntomas neurológicos focales de aparición súbita. Además, este desenlace no conduce a la muerte inmediata, pero puede generar secuelas neurológicas temporales o permanentes. Este desenlace forma parte del desenlace compuesto conocido como MACE. El seguimiento del estudio fue de 5 años.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Retinopatía:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 14 ECA (n= 46,651). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de retinopatía fue definido como la complicación microvascular de la diabetes caracterizada por daño progresivo de los vasos sanguíneos de la retina, causado principalmente por hiperglucemia crónica, hipertensión y dislipidemia. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Demencia:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 4 ECA (n= 39,137). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de demencia se definió como el diagnóstico clínico de demencia o deterioro cognitivo mayor confirmado en el seguimiento asociado a daño microvascular y neurodegeneración, frecuente en las personas con DM2. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Neuropatía:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 11 ECA (n= 44,121). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
- El **desenlace** de neuropatía fue definido como un evento clínico caracterizado por un daño del sistema nervioso periférico atribuible a la hiperglucemia crónica y a otros factores metabólicos asociados con la diabetes, después de excluir otras causas. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Fracturas osteoporóticas:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 22 ECA (n= 66,505). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de fracturas osteoporóticas se definió como fue definido como un evento adverso relacionado a los inhibidores del SGLT2. Este desenlace hace referencia a cualquier fractura ósea clínicamente significativa, confirmada por estudios de imagen, que ocurrió durante el periodo de tratamiento o seguimiento en pacientes que recibieron inhibidores del SGLT2. Estas fracturas pudieron ser de origen traumático o por fragilidad, y su aparición se evaluó como desenlace de seguridad, dado el potencial impacto de estos fármacos sobre el metabolismo óseo y el riesgo de caídas. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Infección genital:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 66 ECA (n= 69,616). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de infección genital se definió como un evento adverso asociado a los iSGLT2, caracterizado por infección micótica frecuentemente (*Candida spp.*), en la región genital (vulvovaginitis, balanitis u otras infecciones urogenitales). Estas infecciones se caracterizan por síntomas como prurito, eritema, dolor, secreción o disuria, y requieren

manejo clínico con antimicóticos o antibióticos, dependiendo del agente causal. El seguimiento del estudio fue de 5 años.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Infección del tracto urinario:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 82 ECA (n= 83,659). Las características principales fueron las siguientes:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de infección del tracto urinario se definió los signos y síntomas de glucosuria y ambiente favorable para crecimiento bacteriano. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.
- Caídas:
 - Para este desenlace, se identificó una RS de: Nong 2025 (44), la cual fue utilizada para la GPC de BMJ 2025 (201).
 - Se decidió utilizar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)** y la GPC de **BMJ 2025 (201)**, ya que incluyeron un MA en red con mayor número de ECA para este desenlace, y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación AMSTAR-2.
 - La RS de Nong 2025 utilizada en la GPC de BMJ 2025 incluyó un MA en red de 14 ECA (n= 56,179). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de caídas se definió como ventos multifactoriales asociados a neuropatía periférica, hipotensión ortostática o hipoglucemia en personas con DM2. El seguimiento del estudio fue de 5 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la estrategia de búsqueda era la más actualizada en comparación con los otros estudios incluidos.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: En personas adultas con DM2 y ECV establecida o alto riesgo cardiovascular

Intervención: Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico

Comparador: No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico

Autor: Ana Lucía Alcántara Díaz.

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por todas las causas:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Calidad de vida relacionada con la salud:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Cetoacidosis diabética:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Hipoglucemia severa:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** GPC BMJ 2025(44), RS Nong 2025 (201) .
- **Insuficiencia renal:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Amputación:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Infarto de miocardio no fatal:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **ACV no fatal:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Retinopatía:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Demencia:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Neuropatía:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Fracturas osteoporóticas mayores:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Infección genital:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Infección de tracto urinario:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .
- **Caidas:** GPC BMJ 2025 (44), RS Nong 2025 (201) .

Desenlace	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Añadir iSGLT2	Comparación: No añadir iSGLT2	Efecto relativo (IC 95%) *	Diferencia (IC 95%) *	Certeza	Interpretación**
Mortalidad todas las causas (5 años) – Población con ECV establecida	Crítico	41 ECA (n=72,391)	21.7 por 100	24 por 100	OR: 0.88 (0.83 a 0.94)	-2.3 por 100 (-3.2 a -1.1)	⊕⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente causaremos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad todas las causas (5 años) – Población con alto riesgo CV			5.3 por 100	6 por 100		- 0.7 por 100 (-1 a -0.3)	⊕⊕⊕⊕○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que causaremos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas.
Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años) Va de 0 a 100 puntos. A mayor puntaje, mejor calidad de vida	Crítico	2 ECA (n= 295)	Media: 53.2 puntos	Media: 50 puntos	-	DM: +3.2 puntos (+1.3 a +5.1)	⊕⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la calidad de vida.
Cetoacidosis diabética (5 años)	Crítico	13 ECA (n=51,311)	2.1 por 100	1 por 100	OR: 2.08 (1.45 a 2.99)	+1.1 por 100 (+0.4 a +1.9)	⊕⊕⊕⊕○ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia severa (5 años)	Crítico	28 ECA (n=58,121)	5.4 por 100	6 por 100	OR: 0.89 (0.78 a 1.01)	- 0.6 por 100 (-1 a +1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa.
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años) – Población con ECV establecida	Crítico	28 ECA (n=57,530)	22 por 100	30 por 100	OR: 0.66 (0.60 a 0.72)	- 8 por 100 (-9.5 a -6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente causaremos una disminución importante en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años) – Población con alto riesgo CV			1.3 por 100	2 por 100		- 0.7 por 100 (-0.8 a -0.6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.
Insuficiencia renal (5 años) – Población con ECV establecida	Importante	7 ECA (n=57,828)	7 por 100	10 por 100	OR: 0.68 (0.56 a 0.83)	- 3 por 100 (-4 a -1.6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos una disminución importante en la insuficiencia renal.
Insuficiencia renal (5 años) – Población con alto riesgo CV			0.7 por 100	1 por 100		- 0.3 por 100 (-0.4 a -0.2)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la falla renal.
Amputación (5 años)	Crítico	10 ECA (n=59,607)	3.8 por 100	3 por 100	OR: 1.27 (1.01 a 1.61)	+ 0.8 por 100 (-0.4 a +1.7)	⊕⊕○⊕ Baja ^{a,c}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en la amputación.
Infarto de miocardio no fatal (5 años) – Población con ECV establecida	Importante	27 ECA (n=58,009)	10 por 100	11 por 100	OR: 0.90 (0.82 a 0.98)	- 1 por 100 (-1.8 a -0.2)	⊕⊕○⊕ Baja ^{a,b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en infarto de miocardio no fatal.
Infarto de miocardio no fatal (5 años) – Población con alto riesgo CV			6.3 por 100	7 por 100		- 0.7 por 100 (-1.2 a -0.1)	⊕⊕○⊕ Baja ^{a,b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en infarto de miocardio no fatal.

ACV no fatal (5 años) – Población con ECV establecida	Importante	27 ECA (n=57,361)	8.9 por 100	9 por 100	OR: 0.99 (0.88 a 1.11)	- 0.1 por 100 (-1 a +0.9)	⊕⊕⊕⊖ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en la ACV no fatal.
ACV no fatal (5 años) – Población con alto riesgo CV			4 por 100	4 por 100		0 por 100 (-0.5 a +0.4)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causaremos un efecto importante en la ACV no fatal.
Retinopatía (5 años)	Importante	14 ECA (n=46,651)	14.5 por 100	15 por 100	OR: 0.96 (0.84 a 1.10)	- 0.5 por 100 (-2 a +1)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja ^{a, d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir iSGLT2 a la terapia existente, con respecto a la retinopatía.
Demencia (5 años)	Importante	4 ECA (n=39,137)	15 por 100	8 por 100	OR: 2.04 (0.52 a 7.93)	+ 7 por 100 (-3.7 a +32.8)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja ^{a, d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir iSGLT2 a la terapia existente, con respecto a la demencia.
Neuropatía (5 años)	Importante	11 ECA (n=44,121)	20.3 por 100	20 por 100	OR: 1.02 (0.84 a 1.22)	+0.3 por 100 (-2.6 a +3)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja ^{a, d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir iSGLT2 a la terapia existente, con respecto a la neuropatía.
Fracturas osteoporóticas mayores (5 años)	Importante	22 ECA (n=66,505)	3.9 por 100	4 por 100	OR: 0.97 (0.77 a 1.22)	- 0.1 por 100 (-0.9 a +0.8)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en las fracturas osteoporóticas mayores.
Infección genital (5 años)	Importante	66 ECA (n=69,616)	19.8 por 100	7 por 100	OR: 3.29 (2.88 a 3.77)	+ 12.8 por 100 (+10.8 a +15)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente causaremos un aumento importante en la infección genital.
Infección del tracto urinario (5 años)	Importante	82 ECA (n=83,659)	20.6 por 100	20 por 100	OR: 1.04 (0.99 a 1.11)	+0.6 por 100 (-0.2 a +1.7)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^a	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, probablemente no causaremos un efecto importante en la infección del tracto urinario.
Caídas (5 años)	Importante	14 ECA (n=56,179)	22.2 por 100	20 por 100	OR: 1.14 (0.86 a 1.50)	+ 2.2 por 100 (-2 a +7)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{a, b}	Al añadir iSGLT2 a la terapia existente, podría ser que no causamos un efecto importante en las caídas.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **GPC:** guía de práctica clínica; **RS:** revisión sistemática; **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **OR:** Odds ratio; **DM:** Diferencia de medias; **DMI:** diferencia mínimamente importante; **ACV:** accidente cerebrovascular; **NMA:** metaanálisis en red; **SF-36:** *Short Form-36 Health Survey*

*Datos y frecuencias absolutas extraídos de la GPC de BMJ del 2025.

**Efectos relativos (OR) extraídos de NMA de Nong 2025.

†Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia según GRADE NMA: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI en 100 pacientes: mortalidad: 0.5 eventos; **calidad de vida relacionada con la salud:** 10 puntos (44); **cetoacidosis diabética:** 1.6 eventos; **hipoglucemia severa:** 2.3 eventos; **hospitalización debida a insuficiencia cardíaca:** 2 eventos (44); **insuficiencia renal:** 1 evento (44); **amputación:** 1.9 evento; **infarto de miocardio:** 1 evento; **ACV:** 1 evento; **retinopatía:** 1 evento; **demencia:** 1 evento (44); **neuropatía:** 2 eventos (44); **fracturas osteoporóticas mayores:** 2 eventos (44); **infección genital:** 4 eventos (44); **infección de tracto urinario:** 4 eventos (44); **caídas:** 3 eventos (44).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población que incluyeron combina ambos grupos de ECV establecida y alto riesgo CV.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que se identificó heterogeneidad estadística global e incertidumbre en la estimación de la red a través del $I^2 = 50.6\%$ ante la ausencia del forest plot para valoración visual.
- d. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 6.2. En personas adultas con DM2 y ECV establecida, ¿se debería añadir un iSGLT2 al tratamiento farmacológico?			
Población:	En personas adultas con DM2 y ECV establecida		
Intervención:	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico		
Comparador:	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico		
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • ACV no fatal • Falla renal • Retinopatía • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital • Infección de tracto urinario • Caídas 		
Escenario:	EsSalud		
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)		
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta		

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas con DM2 y ECV establecida, los beneficios de añadir un iSGLT2 a la terapia estándar se consideraron grandes (puesto que, el tamaño de los efectos superó los DMI establecidos para los desenlaces críticos, como mortalidad por todas las causas, hospitalización por insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal). Para el resto de los desenlaces críticos e importantes, no causaron un efecto importante.
○ Varía ○ Se desconoce	Mortalidad por todas las causas (5 años)	41 ECA (n=72,39)	OR: 0.88 (0.83 a 0.94)	-2.3 por 100 (-3.2 a -1.1)	⊕⊕⊕○ Moderada _a	
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años)	2 ECA (n= 295)	-	DM: +3.2 puntos (+1.3 a +5.1)	⊕⊕⊕○ Moderada _a	
	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	28 ECA (n=57,530)	OR: 0.66 (0.60 a 0.72)	- 8 por 100 (-9.5 a -6)	⊕⊕⊕○ Moderada _a	
	Insuficiencia renal (5 años)	7 ECA (n=57,828)	OR: 0.68 (0.56 a 0.83)	-3 por 100 (-4 a -1.6)	⊕⊕⊕○ Moderada _a	
	Infarto de miocardio no fatal (5 años)	27 ECA (n=58,009)	OR: 0.90 (0.82 a 0.98)	- 1 por 100 (-1.8 a -0.2)	⊕⊕○○ Baja _{a, b}	

ACV no fatal (5 años)	27 ECA (n=57,361)	OR: 0.99 (0.88 a 1.11)	- 0.1 por 100 (-1 a +0.9)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
-----------------------	----------------------	---------------------------	------------------------------	------------------------------

En resumen, *en personas adultas con DM2 y ECV establecida*, se debería añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar no añadirlo:

- Probablemente, causaremos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas, hospitalización por insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.
- Probablemente, no causaremos un efecto importante en la calidad de vida.
- Podría ser que, no causaremos un efecto importante en infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal.

Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente al comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
o Grande o Moderado ● Pequeño o Trivial o Varía o Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Cetoacidosis diabética (5 años)	13 ECA (n=51,311)	OR: 2.08 (1.45 a 2.99)	+ 1.1 por 100 (+0.4 a +1.9)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
	Hipoglucemia severa (5 años)	28 ECA (n=58,121)	OR: 0.89 (0.78 a 1.01)	- 0.6 por 100 (-1 a +1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
	Amputación (5 años)	10 ECA (n=59,607)	OR: 1.27 (1.01 a 1.61)	+0.8 por 100 (-0 a +1.7)	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}
	Retinopatía (5 años)	14 ECA (n=46,651)	OR: 0.96 (0.84 a 1.10)	- 0.5 por 100 (-2 a +1)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}
	Demencia (5 años)	4 ECA (n=39,137)	OR: 2.04 (0.52 a 7.93)	+ 7 por 100 (-3.7 a +32.8)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}
	Neuropatía (5 años)	11 ECA (n=44,121)	OR: 1.02 (0.84 a 1.22)	+ 0.3 por 100 (-2.6 a +3)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}
	Fracturas osteoporóticas mayores (5 años)	22 ECA (n=66,505)	OR: 0.97 (0.77 a 1.22)	-0.1 por 100 (-0.9 a +0.8)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
	Infección genital (5 años)	66 ECA (n=69,616)	OR: 3.29 (2.88 a 3.77)	+ 12.8 por 100 (+10.8 a +15)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
	Infección del tracto urinario (5 años)	82 ECA (n=83,659)	OR: 1.04 (0.99 a 1.11)	+ 0.6 por 100 (-0.2 a +1.7)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
	Caídas (5 años)	14 ECA (n=56,179)	OR: 1.14 (0.86 a 1.50)	+ 2.2 por 100 (-2 a +7)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}
<p>En resumen, <i>en personas adultas con DM2 y ECV establecida</i>, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar de no añadirlo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente, causaremos un aumento importante en la infección genital. • Probablemente, no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa, fracturas osteoporóticas e infección del tracto urinario. • Podría ser que, no causaremos un efecto importante en la cetoacidosis diabética, amputación y caídas. • Podría ser que, no causaremos un efecto importante en la demencia, sin embargo, la evidencia es muy incierta. • La evidencia es muy incierta sobre los efectos en la retinopatía y neuropatía. 					
Certeza de la evidencia:					

En personas adultas con DM2 y ECV establecida, los daños de añadir un iSGLT2 a la terapia estándar se consideraron **pequeños** (puesto que, el tamaño del efecto superó el DMI establecido para el desenlace importante, como infección genital). Para el resto de los desenlaces críticos e importantes, no causaron un efecto importante.

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
o Muy baja o Baja ● Moderada o Alta o Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	La certeza global más baja de los desenlaces críticos fue “moderada”.
	Mortalidad por todas las causas (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Cetoacidosis diabética (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	
	Hipoglucemia severa (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Insuficiencia renal (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Amputación (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}	
	Infarto de miocardio no fatal (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	
	ACV no fatal (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	
	Retinopatía (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	
	Demencia (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	
	Neuropatía (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	
	Fracturas osteoporóticas mayores (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Infección genital (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Infección del tracto urinario (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Caídas (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	
Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población que incluyeron combina ambos grupos de ECV establecida y alto riesgo CV. b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI. c. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que se identificó heterogeneidad estadística global e incertidumbre en la estimación de la red a través del I² = 50.6% ante la ausencia del forest plot para valoración visual. d. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.				
Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos para las personas adultas con DM2 y ECV establecida. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “moderada”.				

Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí 	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes más relevantes para la toma de decisión.	El GEG indicó que la tabla SoF incluye tanto desenlaces críticos e importantes, teniendo la información disponible y suficiente que permitió apoyar la toma de decisiones.

Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que los beneficios (grande), daños (pequeño), certeza de evidencia (moderado), y la presencia de desenlaces críticos e importantes en personas adultas con DM2 y ECV establecida, el balance de los efectos "favorece a la intervención".

Uso de recursos:					
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Fármaco	Consideraciones	Características	Empaglifozina (10 mg y 25 mg) tiene un costo anual elevado, que oscila entre S/. 2,659.02 hasta S/. 2,750.33, según la dosis recomendada y presentación, lo cual justifica su clasificación como un tratamiento de costos moderados. Dapaglifozina (10 mg) también tiene un costo anual elevado, que varía entre S/. 1,519.44 de acuerdo teniendo en cuenta la dosis recomendada, lo que justifica como costos moderados.	
		Empaglifozina	Presentación		Tableta 10 mg
			Costo unitario		S/. 7.28
			Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)		10 mg (1 TB) una vez al día
			Duración del esquema (crónico)		Anual
			Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 7.28 x 1 x 365.25 = S/. 2,659.02
			Presentación		Tableta 25 mg
			Costo unitario		S/. 7.53
			Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)		25 mg (1 TB) una vez al día
			Duración del esquema (crónico)		Anual
	Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 7.53 x 1 x 365.25 = S/. 2,750.33			
	Dapaglifozina	Presentación	Tableta 10 mg		
		Costo unitario	S/. 4.16 por tableta		
		Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)	10 mg (1 TB) una vez al día		
		Duración del esquema (crónico)	Anual		
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 4.16 x 1 x 365.25 = S/. 1,519.44		
		Fuente: Sistema Informático SAP – EsSalud. Rango de precios por unidad.			

Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?	
Definiciones <ul style="list-style-type: none"> ● Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.) ● Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.) 	

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ● Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que la intervención probablemente incremente la equidad; sin embargo, podría verse afectada en términos de equidad, debido al seguimiento desigual que conlleva a los iSGLT2 entre establecimientos de primer nivel de atención y los hospitales de referencia, donde se cuenta con especialistas capacitados para abordar al paciente de manera integral y con mayor disponibilidad de laboratorio para el seguimiento y control adecuado de personas con DM2 y ECV establecida. Por ello, los pacientes atendidos en establecimientos de menor complejidad requerirán ser referidos para sus controles con especialistas.

Asimismo, los pacientes adultos con DM2 y ECV establecida que residen en zonas rurales o que tienen menor nivel educativo podrían tener menos probabilidades de recibir un diagnóstico y manejo temprano, o de acceder a tratamientos innovadores, como los iSGLT2 por falta de capacitación a los profesionales no especialistas.

A pesar de que pueden existir algunas limitaciones en términos de equidad, el GEG recalzó la importancia de que los beneficios que pueden tener las personas adultas con DM2 y ECV establecida puedan beneficiarse de esta intervención, la cual no solo ha demostrado reducir la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular, sino que también cuenta con el respaldo de múltiples guías internacionales de práctica clínica.

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían la intervención, ya que está alineada con las recomendaciones clínicas vigentes emitidas por guías internacionales y, a largo plazo, contribuiría a reducir las complicaciones asociadas a personas con DM2 y ECV establecida. Con respecto a los efectos adversos (infecciones genitales, poliuria, riesgo leve de depleción de volumen) son predecibles, manejables y generalmente leves, lo que favorece su aceptación.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró las personas con DM2 y ECV establecida podrían valorar positivamente el uso de iSGLT2. Con una adecuada educación por parte del personal de salud sobre los beneficios y riesgos de la intervención, los pacientes podrían mejorar su adherencia al tratamiento y reducir las complicaciones a largo plazo que generan costos elevados al sistema de salud.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG concluyó que la implementación de la intervención “sí” resulta aceptable.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: La intervención no presenta restricciones a la indicación del personal de salud encargado de atender personas adultas con DM2 y ECV establecida.</p>	<p>El GEG consideró que la implementación de la intervención requiere la participación de personal especializado y el acceso continuo a pruebas de laboratorio esenciales, como creatinina, HbA1c, glucosa y tiras reactivas para glucómetros, insumos que deben ser provistos de manera sostenida por el sistema de salud. Esto es fundamental para garantizar un monitoreo adecuado del tratamiento y reducir el riesgo de eventos adversos en todos los niveles de atención. Asimismo, se necesita contar</p>

con personal capacitado y con infraestructura adecuada, tanto en zonas rurales como urbanas, junto con mecanismos eficientes que faciliten la referencia oportuna a hospitales de mayor complejidad desde establecimientos de menor capacidad resolutive. No obstante, dicha implementación podría incrementar la carga asistencial en los hospitales de referencia, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades.

Si bien la intervención es coherente con la práctica clínica habitual, su incorporación podría implicar una carga económica y logística adicional para el sistema sanitario. A pesar de ello, a mediano y largo plazo, se espera que contribuya a disminuir las complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Considerando estos aspectos, el GEG concluyó que “probablemente sí” sea factible implementar la intervención en el contexto del sistema de salud, siempre que se asegure la disponibilidad de recursos y la capacitación del personal.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultos con DM2 y ECV establecida, los beneficios de añadir un iSGLT2 a la terapia estándar, en comparación con placebo, se consideraron como “grande”, dado que la intervención reduce la mortalidad por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y la falla renal, considerados desenlaces críticos.</p> <p>En cuanto a los daños, estos se consideraron “pequeños”, ya que la evidencia disponible sobre los eventos adversos asociados, como infección genital, es controlable y no causa un aumento importante del riesgo. En otros casos, no se llegó a evidenciar el efecto o la evidencia era incierta.</p> <p>El GEG también evaluó el impacto en el uso de recursos (costos) como “moderados”. Sin embargo, el balance de los efectos fue calificado como “favorece a la intervención”.</p> <p>Respecto a la equidad, se consideró que esta podría “probablemente incrementar la equidad”, dependiendo del nivel de complejidad del establecimiento de salud, dado la diferencia en acceso a especialistas y recursos diagnósticos.</p> <p>La intervención fue considerada “aceptable” tanto para el personal de salud como para los pacientes, al estar alineada con las recomendaciones internacionales y por su potencial para reducir, a largo plazo, las complicaciones asociadas a la DM2 y ECV establecida.</p> <p>Aunque su implementación “probablemente sí” sea factible, se requiere un monitoreo clínico más constante, educación sobre los posibles eventos adversos, manejo adecuado de comorbilidades (incluida la ECV establecida) y capacitación del personal de salud no especializada, como los médicos generales, enfermeros, entre otros.</p> <p>En base a todos los criterios evaluados, el GEG emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: Dado que la certeza de la evidencia fue “moderada”, esta es una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas adultas con DM2 y ECV establecida, recomendamos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración						
<p>Antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2, se deben tener en cuenta las siguientes definiciones establecidas por la guía de ADA 2025 (28), acerca de una persona adulta con DM2 y ECV establecida.</p> <p>La definición y el alcance de ECV en personas con diabetes que usa la guía ADA 2025 (28,174), agrupa al síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina estable o inestable o revascularización coronaria u otra arteria, ACV, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica. Además, la literatura y guías recientes incluyen la insuficiencia cardíaca como condición clínica relevante para estratificación y manejo (y las arritmias en contexto de cardiopatía estructural se consideran eventos CV significativos) (210). Usar esta definición es concordante con los estándares de práctica clínica y facilita la aplicación de recomendaciones de prevención secundaria y terapias con beneficio CV/renal.</p>	<p>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:</p> <table><tr><th>Condiciones</th></tr><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></table>	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.
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.							
<p>El manejo de pacientes con DM2 y ECV establecida debe alinearse con las guías internacionales (28,211,212), que recomiendan garantizar un tratamiento integral basado en la evidencia, orientado al control de factores de riesgo y al uso de terapias con beneficio cardiovascular demostrado (iSGLT2). La verificación del tratamiento y la derivación a especialidades pertinentes aseguran la continuidad del cuidado, reducen el riesgo de eventos recurrentes y promueven la equidad en el acceso a intervenciones efectivas.</p>	<p>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.</p>						
<p>En EsSalud, la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica”, aborda el manejo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC), que da las pautas para el uso de los iSGLT2 como terapia con beneficio clínico en pacientes con ICC</p>	<p>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</p>						

Justificación	Consideración
(reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y de eventos adversos) y recomiendan manejo en conjunto con cardiología para ajuste de fármacos, control de volumen y seguimiento. Por tanto, la coordinación con Cardiología y adherencia a la guía específica de ICC (que incluye indicaciones y consideraciones de iSGLT2) es coherente con la evidencia y mejora seguridad y efectividad.	<u>Crónica</u> ” que aborda el uso de los iSGLT2 para esta condición.
Tener en cuenta la justificación realizada en la sub-pregunta anterior (PICO 6.1.), donde se abordan criterios de seguridad a considerar y la dosis a brindar en el uso de iSGLT2.	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 .

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 6.3. En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, ¿se debería añadir un iSGLT2 al tratamiento farmacológico?			
Población:	En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV		
Intervención:	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico		
Comparador:	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico		
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • ACV no fatal • Falla renal • Retinopatía • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital • Infección de tracto urinario • Caídas 		
Escenario:	EsSalud		
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)		
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta		

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, los beneficios de añadir un iSGLT2 a la terapia estándar se consideraron pequeño (puesto que, el tamaño de los efectos superó los DMI establecidos para el desenlace crítico, como mortalidad por cualquier causa). Para el resto de los desenlaces críticos e importantes, no causaron un efecto importante.
	Mortalidad por todas las causas (5 años)	41 ECA (n=72,391)	OR: 0.88 (0.83 a 0.94)	-0.7 por 100 (-1 a -0.3)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años)	2 ECA (n= 295)	-	DM: +3.2 puntos (+1.3 a +5.1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	28 ECA (n=57,530)	OR: 0.66 (0.60 a 0.72)	-0.7 por 100 (-0.8 a -0.6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Insuficiencia renal (5 años)	7 ECA (n=57,828)	OR: 0.68 (0.56 a 0.83)	-0.3 por 100 (-0.4 a -0.2)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
	Infarto de miocardio no fatal (5 años)	27 ECA (n=58,009)	OR: 0.90 (0.82 a 0.98)	-0.7 por 100 (-1.2 a -0.1)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}	

ACV no fatal (5 años)	27 ECA (n=57,361)	OR: 0.99 (0.88 a 1.11)	0 por 100 (-0.5 a +0.4)	⊕⊕⊕○ Moderada a
--------------------------	----------------------	------------------------------	----------------------------	-----------------------

En resumen, *en personas adultas con DM2 y ECV establecida*, si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar no añadirlo:

- Probablemente, no causaremos un efecto importante en la calidad de vida, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y ACV no fatal.
- Podría ser que, causaremos una disminución importante en la mortalidad por cualquier causa.
- Podría ser que, no causaremos un efecto importante en infarto de miocardio no fatal.

Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente al comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Cetoacidosis diabética (5 años)	13 ECA (n=51,311)	OR: 2.08 (1.45 a 2.99)	+1.1 por 100 (+0.4 a +1.9)	⊕⊕○○ Baja a, b
	Hipoglucemia severa (5 años)	28 ECA (n=58,121)	OR: 0.89 (0.78 a 1.01)	-0.6 por 100 (-1 a +1)	⊕⊕⊕○ Moderada a
	Amputación (5 años)	10 ECA (n=59,607)	OR: 1.27 (1.01 a 1.61)	+0.8 por 100 (-0 a +1.7)	⊕⊕○○ Baja a, c
	Retinopatía (5 años)	14 ECA (n=46,651)	OR: 0.96 (0.84 a 1.10)	- 0.5 por 100 (-2 a +1)	⊕○○○ Muy baja a, d
	Demencia (5 años)	04 ECA (n=39,137)	OR: 2.04 (0.52 a 7.93)	+7 por 100 (-3.7 a +32.8)	⊕○○○ Muy baja a, d
	Neuropatía (5 años)	11 ECA (n=44,121)	OR: 1.02 (0.84 a 1.22)	+0.3 por 100 (-2.6 a +3)	⊕○○○ Muy baja a, d
	Fracturas osteoporóticas mayores (5 años)	22 ECA (n=66,505)	OR: 0.97 (0.77 a 1.22)	-0.1 por 100 (-0.9 a +0.8)	⊕⊕⊕○ Moderada a
	Infección genital (5 años)	66 ECA (n=69,616)	OR: 3.29 (2.88 a 3.77)	+12.8 por 100 (+10.8 a +15)	⊕⊕⊕○ Moderada a
	Infección del tracto urinario (5 años)	82 ECA (n=83,659)	OR: 1.04 (0.99 a 1.11)	0.6 más por 100 (-0.2 a +1.7)	⊕⊕⊕○ Moderada a
	Caidas (5 años)	14 ECA (n=56,179)	OR: 1.14 (0.86 a 1.50)	2.2 más por 100 (-2 a +7)	⊕⊕○○ Baja a, b
En resumen, <i>en personas adultas con DM2 y ECV establecida</i> , si añadimos un iSGLT2 al tratamiento estándar en lugar no añadirlo: <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente, causaremos un aumento importante en la infección genital. • Probablemente, no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa, fracturas osteoporóticas e infección del tracto urinario. • Podría ser que, no causaremos un efecto importante en la cetoacidosis diabética, amputación y caídas. • Podría ser que, no causaremos un efecto importante en la demencia, sin embargo, la evidencia es muy incierta. • La evidencia es muy incierta sobre los efectos en la retinopatía y neuropatía. 					

Certeza de la evidencia:
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
o Muy baja ● Baja o Moderada o Alta o Ningún estudio incluido	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	La certeza global más baja de los desenlaces críticos fue “baja”.	
	Mortalidad por todas las causas (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}		
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Cetoacidosis diabética (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}		
	Hipoglucemia severa (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Insuficiencia renal (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Amputación (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^{a, c}		
	Infarto de miocardio no fatal (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}		
	ACV no fatal (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Retinopatía (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}		
	Demencia (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}		
	Neuropatía (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}		
	Fracturas osteoporóticas mayores (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Infección genital (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Infección del tracto urinario (5 años)	Importante	⊕⊕⊕○ Moderada ^a		
	Caídas (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a, b}		
	Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta, debido que la población que incluyeron combina ambos grupos de ECV establecida y alto riesgo CV. b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI. c. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, debido que se identificó heterogeneidad estadística global e incertidumbre en la estimación de la red (Q = 18.21, p = 0.033; I² = 50.6%; τ² = 0.067). d. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.				
	Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos para las personas adultas con DM2 y alto riesgo CV.ECV establecida. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “baja”.				

Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí 	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes más relevantes para la toma de decisión.	El GEG indicó que la tabla SoF incluye tanto desenlaces críticos e importantes, teniendo la información disponible y suficiente que permitió apoyar la toma de decisiones.

Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que los beneficios (pequeño), daños (pequeño), certeza de evidencia (baja), y la presencia de desenlaces críticos e importantes en personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, el balance de los efectos “probablemente favorece a la intervención” .

Uso de recursos:					
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
o Costos extensos ● Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Fármaco	Consideraciones	Características	Empagliflozina (10 mg y 25 mg) tiene un costo anual elevado, que oscila entre S/. 2,659.02 hasta S/. 2,750.33, según la dosis recomendada y presentación, lo cual justifica su clasificación como un tratamiento de costos moderados. Dapagliflozina (10 mg) también tiene un costo anual elevado, que varía entre S/. 1,519.44 de acuerdo teniendo en cuenta la dosis recomendada, lo que justifica como costos moderados.	
		Empagliflozina	Presentación		Tableta 10 mg
			Costo unitario		S/. 7.28
			Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)		10 mg (1 TB) una vez al día
			Duración del esquema (crónico)		Anual
			Costo total del tratamiento por persona por año		S/. 7.28 x 1 x 365.25 = S/. 2,659.02
			Presentación		Tableta 25 mg
			Costo unitario		S/. 7.53
			Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)		25 mg (1 TB) una vez al día
	Dapagliflozina	Duración del esquema (crónico)	Anual		
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 7.53 x 1 x 365.25 = S/. 2,750.33		
		Presentación	Tableta 10 mg		
		Costo unitario	S/. 4.16 por tableta		
		Dosis recomendada (cantidad de unidades a usar)	10 mg (1 TB) una vez al día		
		Duración del esquema (crónico)	Anual		
		Costo total del tratamiento por persona por año	S/. 4.16 x 1 x 365.25 = S/. 1,519.44		
		Fuente: Sistema Informático SAP – EsSalud. Rango de precios por unidad.			

Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?	
Definiciones <ul style="list-style-type: none"> ● Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.) ● Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.) 	

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ● Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que la intervención probablemente incremente la equidad; sin embargo, podría verse afectada en términos de equidad, debido al seguimiento desigual que conlleva a los iSGLT2 entre establecimientos de primer nivel de atención y los hospitales de referencia, donde se cuenta con especialistas capacitados para abordar al paciente de manera integral y con mayor disponibilidad de laboratorio para el seguimiento y control adecuado de personas con DM2 y ECV establecida. Por ello, los pacientes atendidos en establecimientos de menor complejidad requerirán ser referidos para sus controles con especialistas.

Asimismo, los pacientes adultos con DM2 y ECV establecida que residen en zonas rurales o que tienen menor nivel educativo podrían tener menos probabilidades de recibir un diagnóstico y manejo temprano, o de acceder a tratamientos innovadores, como los iSGLT2 por falta de capacitación a los profesionales no especialistas.

El GEG consideró que el uso de iSGLT2 probablemente incrementa la equidad en salud, al presentar beneficios significativos en personas adultas con DM2 y alto riesgo CV. No obstante, identificó posibles brechas asociadas al acceso desigual entre los niveles de atención, especialmente por la menor disponibilidad de seguimiento y capacitación en establecimientos de primer nivel y en zonas rurales. Estas limitaciones podrían reducir la equidad en el acceso y manejo oportuno. Aun así, el GEG destacó que los potenciales beneficios clínicos y el respaldo internacional de esta intervención justifican promover su implementación con estrategias que garanticen un acceso equitativo.

A pesar de que pueden existir algunas limitaciones en términos de equidad, el GEG recalcó la importancia de que los beneficios que pueden tener las personas adultas con DM2 y ECV establecida puedan beneficiarse de esta intervención, la cual no solo ha demostrado reducir la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular, sino que también cuenta con el respaldo de múltiples guías internacionales de práctica clínica.

Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que la intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes. El personal de salud probablemente la adopten, dado que se alinea con guías clínicas internacionales y sus efectos adversos son previsibles, leves y manejables. Por su parte, las personas con DM2 y alto riesgo CV podrían valorar positivamente su uso al conocer sus beneficios y riesgos, mejorando la adherencia y reduciendo complicaciones a largo plazo.</p> <p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían la intervención, ya que está alineada con las recomendaciones clínicas vigentes emitidas por guías internacionales y, a largo plazo, contribuiría a reducir las complicaciones asociadas a personas con DM2 y ECV establecida. Con respecto a los efectos adversos (infecciones genitales, poliuria, riesgo leve de depleción de volumen) son predecibles, manejables y generalmente leves, lo que favorece su aceptación.</p>

Pacientes: El GEG consideró las personas con DM2 y ECV establecida podrían valorar positivamente el uso de iSGLT2. Con una adecuada educación por parte del personal de salud sobre los beneficios y riesgos de la intervención, los pacientes podrían mejorar su adherencia al tratamiento y reducir las complicaciones a largo plazo que generan costos elevados al sistema de salud.

Considerando todo ello, el GEG concluyó que la implementación de la intervención “sí” resulta aceptable.


Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>Disponibilidad y restricciones: La intervención no presenta restricciones a la indicación del personal de salud encargado de atender personas adultas con DM2 y alto riesgo CVECV establecida.</p>	<p>El GEG consideró que la implementación de los iSGLT2 “probablemente sí es factible”, siempre que se garantice la disponibilidad continua de pruebas de laboratorio, la capacitación del personal de salud y mecanismos de referencia adecuados entre niveles de atención. Aunque podría implicar una carga económica y asistencial adicional, especialmente en hospitales de referencia, la intervención es coherente con la práctica clínica actual y, a mediano y largo plazo, contribuiría a reducir las complicaciones renales y cardiovasculares en personas con DM2 y alto riesgo CV.</p> <p>El GEG consideró que la implementación de la intervención requiere la participación de personal especializado y el acceso continuo a pruebas de laboratorio esenciales, como creatinina, HbA1c, glucosa y tiras reactivas para glucómetros, insumos que deben ser provistos de manera sostenida por el sistema de salud. Esto es fundamental para garantizar un monitoreo adecuado del tratamiento y reducir el riesgo de eventos adversos en todos los niveles de atención. Asimismo, se necesita contar con personal capacitado y con infraestructura adecuada, tanto en zonas rurales como urbanas, junto con mecanismos eficientes que faciliten la referencia oportuna a hospitales de mayor complejidad desde establecimientos de menor capacidad resolutive. No obstante, dicha implementación podría incrementar la carga asistencial en los hospitales de referencia, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades.</p> <p>Si bien la intervención es coherente con la práctica clínica habitual, su incorporación podría implicar una carga económica y logística adicional para el sistema sanitario. A pesar de ello, a mediano y largo plazo, se espera que contribuya a disminuir las complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.</p>

		Considerando estos aspectos, el GEG concluyó que “probablemente sí” sea factible implementar la intervención en el contexto del sistema de salud, siempre que se asegure la disponibilidad de recursos y la capacitación del personal.
--	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultos con DM2 y alto riesgo CV, los beneficios de añadir un iSGLT2 a la terapia estándar, en comparación con placebo, se consideraron como “pequeño”, dado que la intervención podría reducir la mortalidad por cualquier causa.</p> <p>En cuanto a los daños, estos se consideraron “pequeño”, ya que la evidencia disponible sobre los eventos adversos asociados, como infección genital, es controlable y no causa un aumento importante del riesgo. En otros casos, no se llegó a evidenciar el efecto o la evidencia era incierta.</p> <p>El GEG también evaluó el impacto en el uso de recursos (costos) como “moderados”. Sin embargo, el balance de los efectos fue calificado como “probablemente favorece a la intervención”.</p> <p>Respecto a la equidad, se consideró que esta podría “probablemente incrementar la equidad”, dependiendo del nivel de complejidad del establecimiento de salud, dado la diferencia en acceso a especialistas y recursos diagnósticos.</p> <p>La intervención fue considerada “aceptable” tanto para el personal de salud como para los pacientes, al estar alineada con las recomendaciones internacionales y por su potencial para reducir, a largo plazo, las complicaciones asociadas a la DM2 y ECV establecida.</p> <p>Aunque su implementación “probablemente sí” sea factible, se requiere un monitoreo clínico más constante, educación sobre los posibles eventos adversos, manejo adecuado de comorbilidades (incluida la ECV establecida) y capacitación del personal de salud no especializada, como los médicos generales, enfermeros, entre otros.</p> <p>En base a todos los criterios evaluados, el GEG emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: Dado que la certeza de la evidencia fue “baja”, esta es una recomendación condicional.</p>	<p>En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja </p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
Según la guía de la ADA 2025 (8,28), definen alto riesgo cardiovascular	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

Justificación	Consideración				
<p>como la evidencia de daño de órgano diana (como hipertrofia ventricular izquierda o retinopatía izquierda) o la presencia de \geq a 3 factores de riesgo CV. En estos pacientes, la presencia de \geq a 3 factores de riesgo CV incluye la edad \geq 55 años, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad o diabetes. Estos factores se han asociado a un riesgo CV similar al de quienes ya tienen ECV establecida (213).</p> <p>La AHA/ACC 2023 refuerza la necesidad de tener un abordaje multifactorial para el control integral de las comorbilidades (1). En este contexto, los iSGLT2 aportan beneficios adicionales independientes del control glucémico, con un perfil de seguridad favorable y un impacto positivo en mortalidad total y hospitalizaciones.</p> <p>La selección de los puntos de corte de circunferencia abdominal para definir obesidad abdominal en esta guía se basó en lo establecido para la población latinoamericana. Aschner 2011 (5) evaluó múltiples cohortes latinoamericanas y determinaron que los puntos de corte óptimos para identificar riesgo cardiometabólico elevado eran \geq 94 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres, valores que maximizan la sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones metabólicas en la región. Asimismo, el Consenso ALAD 2019 para el manejo del paciente con DM2 y obesidad (214) recomienda explícitamente estos mismos valores (\geq 94 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres).</p> <p>La justificación para esta consideración fue descrita en la sub-pregunta previa (PICO 6.2.)</p>	<p>siguientes características: evidenciar daño de órgano diana o \geq a 3 factores de riesgo CV, los cuales se describen en la siguiente tabla:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Evidenciar daño de órgano diana</th><th>\geq a 3 factores de riesgo CV</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiograma Retinopatía diabética </td><td> <ul style="list-style-type: none"> Edad (\geq 55 años) Hipertensión Tabaquismo Dislipidemia Obesidad Diabetes de larga evolución ($>$10 años) </td></tr> </tbody> </table> <p>Hipertensión: se define como presión arterial sistólica \geq 130 mmHg o presión arterial diastólica \geq 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 \geq 70 mg/dL en personas con diabetes; colesterol HDL: $<$ 40 mg/dL (hombres) y $<$ 50 mg/dL (mujeres); triglicéridos: \geq 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 \geq 30 kg/m² o, alternativamente, una circunferencia abdominal \geq 94 cm en hombres y \geq 90 cm en mujeres latinoamericanos (5).</p> <p>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>	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 ($>$10 años)
Evidenciar daño de órgano diana	\geq a 3 factores de riesgo CV				
<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiograma Retinopatía diabética 	<ul style="list-style-type: none"> Edad (\geq 55 años) Hipertensión Tabaquismo Dislipidemia Obesidad Diabetes de larga evolución ($>$10 años) 				

Justificación	Consideración
Tener en cuenta la justificación realizada en la sub-pregunta anterior (PICO 6.1.), donde se abordan criterios de seguridad a considerar y la dosis a brindar en el uso de iSGLT2.	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 .

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

Introducción

En muchas personas con DM2, la enfermedad progresa a pesar de la terapia con insulina, especialmente en aquellos con sobrepeso u obesidad. La falta de control glucémico adecuado, definido habitualmente por niveles de HbA1c superiores a los objetivos terapéuticos, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (11,54).

En este contexto, los agonistas del receptor GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*, péptido similar al glucagón tipo 1), como la liraglutida, han mostrado evidencia de efectos beneficiosos sobre la glucemia y el peso corporal, ofreciendo una opción terapéutica adyuvante para pacientes que no logran un control adecuado con insulina intensiva (215,216,216–220). La ADA 2018 (221) y 2019 (222) recomendó considerar la combinación de insulina basal con un agonista de GLP-1 (GLP-1RA) en pacientes que no alcanzan los objetivos de control glucémico con insulina sola. No obstante, en la práctica actual, estos fármacos están introduciéndose en etapas más tempranas del tratamiento de la DM2 (8,9,37).

En el contexto de EsSalud, el DICTAMEN N° 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 aprueba el uso de liraglutida en adultos con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico insuficiente, a pesar de un tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina (223). Dado que este dictamen tiene varios años de vigencia, resulta importante actualizar la evidencia mediante una revisión sistemática de la literatura, a fin de integrar los hallazgos más recientes y fundamentar su inclusión en la GPC, asegurando que las recomendaciones reflejen tanto la aprobación normativa como la evidencia científica actualizada.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
7	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina	Adición de liraglutida	No adición de liraglutida	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Amputación • Accidente cerebrovascular • Hipoglucemia severa • Cetoacidosis diabética Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Insuficiencia renal • Pérdida visual severa • Neuropatía • Hospitalización por insuficiencia cardíaca

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				<ul style="list-style-type: none"> Discontinuación por eventos adversos Eventos gastrointestinales severos Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Peso corporal Hipoglucemia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas en los últimos 8 años (luego de publicado el dictamen: 24 de noviembre del 2016) como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Se encontraron 13 RS publicadas como artículos científicos: RS Nong 2025 (44), Drake 2024 (224), Sohn 2023 (225), Shibuki 2022 (226), Sim 2022 (227), Huthmacher 2020 (228), Maiorino 2019 (229), Castellana 2019 (230), Maiorino 2018 (231), Zhuang 2018 (232), Yoon 2018 (233), Wysham 2017 (234), Maiorino 2017 (235).

Siete RS (226,228–231,233,234) evaluaron a pacientes que recibían tratamiento de base con insulina en cualquiera de sus presentaciones. Las demás RS (44,224,225,227,232,235) incluyeron pacientes con un tratamiento de base (entre ellos insulina), en los cuales la intervención consistió en añadir un fármaco diferente al régimen existente. Además, solo las RS Nong 2025 (44) y Shibuki 2022 (226) reportaron resultados de liraglutida como intervención, mientras que las restantes no evaluaron el GLP1-RA por separado. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Intervención	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Nong 2025	Metanálisis en red	11/11	31 de julio del 2024	Liraglutida (Peso corporal, HbA1c) GLP-1RA (resto de desenlaces)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas (268 ECA) Amputación (19 ECA) Infarto de miocardio no fatal (214 ECA) ACV no fatal (182 ECA) Hospitalización por insuficiencia cardíaca (144 ECA) Insuficiencia renal (19 ECA) Calidad de vida (35 ECA) Hipoglucemia severa (210 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Intervención	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
					<ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidosis diabética (39 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (530 ECA) • Eventos gastrointestinales severos (46 ECA) • Pérdida visual severa (116 ECA) • Neuropatía (69 ECA) • Peso corporal (485 ECA) • Hemoglobina glicosilada (774 ECA)
Drake 2024	Metanálisis	8/10	31 de enero del 2023	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (8 ECA) • Infarto de miocardio (5 ECA) • Accidente cerebrovascular (5 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 ECA) • Hipoglucemia severa (8 ECA)
Sohn 2023	Metanálisis en red	8/11	Mayo 2023	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (31 ECA) • Infarto de miocardio (25 ECA) • Accidente cerebrovascular (25 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (30 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (13 ECA) • Hipoglucemia severa (29 ECA) • Hipoglucemia (17 ECA)
Shibuki 2022	Metanálisis	8/10	31 de marzo del 2021	Liraglutida	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (7 ECA) • Hipoglucemia (6 ECA)
Sim 2022	Metanálisis en red	8/11	13 de julio del 2021	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (33 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Intervención	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
					<ul style="list-style-type: none"> • Amputación (14 ECA) • Infarto de miocardio no fatal (21 ECA) • ACV no fatal (20 ECA) • Hospitalización por insuficiencia cardíaca (28 ECA) • Insuficiencia renal aguda (17 ECA) • Retinopatía (9 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (24 ECA) • Hipoglucemia severa (34 ECA) • Hipoglucemia (24 ECA)
Huthmacher 2020	Metanálisis	6/11	31 de diciembre del 2018	GLP-1RA de acción prolongada	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia severa (6 ECA) • Hemoglobina glicosilada (6 ECA) • Peso corporal (6 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (6 ECA) • Hipoglucemia sintomática (6 ECA)
Maiorino 2019	Metanálisis	7/11	21 de marzo del 2019	Combinaciones libres o fijas de GLP1-RA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (9 ECA) • Peso corporal (9 ECA) • Hipoglucemia (8 ECA)
Castellana 2019	Metanálisis	9/11	15 de julio del 2018	GLP-1RA de acción prolongada	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (4 ECA) • Peso corporal (4 ECA) • Hipoglucemia (2 ECA)
Maiorino 2018	Metanálisis	7/11	23 de febrero del 2018	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (5 ECA) • Peso corporal (5 ECA) • Hipoglucemia (5 ECA)
Zhuang 2018	Metanálisis en red	7/11	30 de junio del 2016	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (139 ECA)
Yoon 2018	Metanálisis en red	6/11	Abril del 2016	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (50 ECA) • Peso corporal (38 ECA) • Hipoglucemia (34 ECA)
Wysham 2017	Metanálisis	6/11	23 de mayo del 2016	GLP-1RA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia severa (8 ECA)

RS	Tipo de síntesis cuantitativa	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Intervención	Desenlaces que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
					<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (17 ECA) • Peso corporal (16 ECA) • Hipoglucemia sintomática (15 ECA)
Maiorino 2017	Metanálisis	7/11	7 de noviembre del 2016	GLP1-RA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada (13 ECA) • Peso corporal (12 ECA) • Hipoglucemia (11 ECA)

GLP-1RA: agonistas del receptor GLP-1; **RS:** revisión sistemática; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

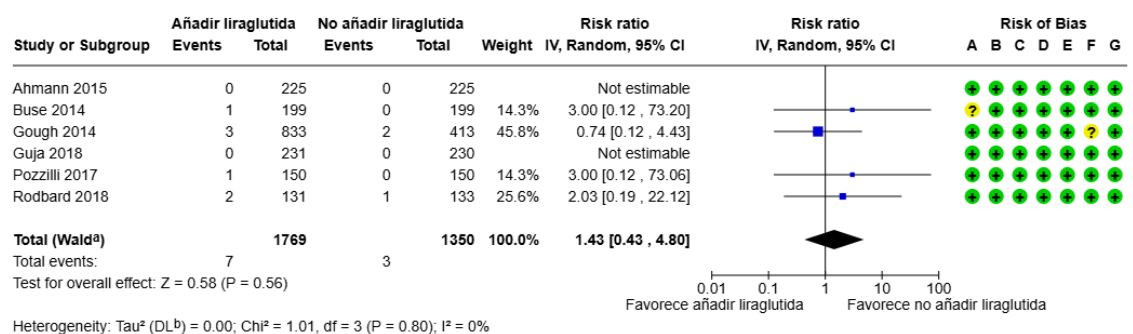
Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Nong 2025, Drake 2024, Sohn 2023, Sim 2022, Zhuang 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 268 ECA (n= 357 369). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años), que recibían tratamiento estándar (incluyendo insulina u otros fármacos habituales) antes de la adición del fármaco candidato. La edad media fue de 57.8 años, la mediana de duración de la DM2 de 7.5 años, la HbA1c basal promedio de 8.1%, el índice de masa corporal (IMC) medio de 29.5 kg/m² y el 55.5% presentaba enfermedad cardiovascular de base.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la adición de iSGLT2, GLP-1RA, agonistas duales del polipéptido insulino trópico dependiente de glucosa y del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (tirzepatida), antagonistas no esteroideos del receptor de mineralocorticoides (finerenona), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), tiazolidinedionas, sulfonilureas, metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas e insulinas. La dosis de liraglutida varió entre 1.2 mg y 1.8 mg diarios, mientras que la insulina fue ajustada de acuerdo con las necesidades del paciente.
 - **El comparador** fue placebo, tratamiento estándar u otro antidiabético oral.
 - **El desenlace** de mortalidad por todas las causas fue definido como el número de pacientes que fallecieron por cualquier causa durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas. El seguimiento del estudio fue de 5 años.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Nong 2025 (44) que realizó un MA en red de 35 ECA (n= 24 446). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de calidad de vida se definió como el cambio en el puntaje de calidad de vida relacionada con la salud desde el inicio hasta el final del seguimiento, medido mediante diversos cuestionarios. Los resultados se presentaron según los puntajes del cuestionario *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), cuyo rango va de 0 a 100 puntos, donde valores más altos indican una mejor calidad de vida. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Amputación:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Nong 2025, Sim 2022.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 19 ECA (n=108 256). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de amputación se definió como el número de pacientes que sufrieron al menos un evento de amputación, independientemente de la parte del cuerpo afectada. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Accidente cerebrovascular:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Nong 2025, Drake 2024, Sohn 2023, Sim 2022.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 182 ECA (n= 294 387). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de accidente cerebrovascular se definió como el número de pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular pero no fallecieron durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.

- Hipoglucemia severa:
 - Para este desenlace se contó con seis RS: Nong 2025, Drake 2024, Sohn 2023, Sim 2022, Huthmacher 2020, Wysham 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS **Huthmacher 2020 (228)**, debido a que evaluó la población en específico de la pregunta.
 - Para este desenlace, la RS Huthmacher 2020 realizó un MA de 6 ECA (n=3119). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 (≥ 18 años) con un tratamiento de base con insulina. La duración media de la DM2 al inicio varió entre 10 ± 6 a 11 ± 6 años, la edad media fue de 57 ± 10 años, la HbA1c basal media fue de $8.4 \pm 0.9\%$ y el IMC medio varió entre 32.1 ± 5.5 a 32.5 ± 5.7 kg/m².
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** consistió en la combinación de un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada y terapia con insulina basal. La dosis de insulina durante el estudio fue de 32.6 ± 15.1 U/día al inicio y de 30.8 ± 14.2 U/día al final.
 - **El comparador** fue insulina basal más placebo. La dosis de insulina durante el estudio fue de 30.8 ± 14.2 U/día al inicio y de 50.1 ± 24.2 U/día al final.
 - **El desenlace** de hipoglucemia severa se definió como un episodio de glucosa en sangre baja que requiere asistencia de un tercero para su manejo. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Huthmacher 2020, ya que la evidencia es reciente.
 - Se realizó un MA ya que la RS solo reportaba el número de eventos y el total de participantes por cada brazo del estudio. A continuación, se presentan los resultados obtenidos., cuyos resultados presentamos a continuación:



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

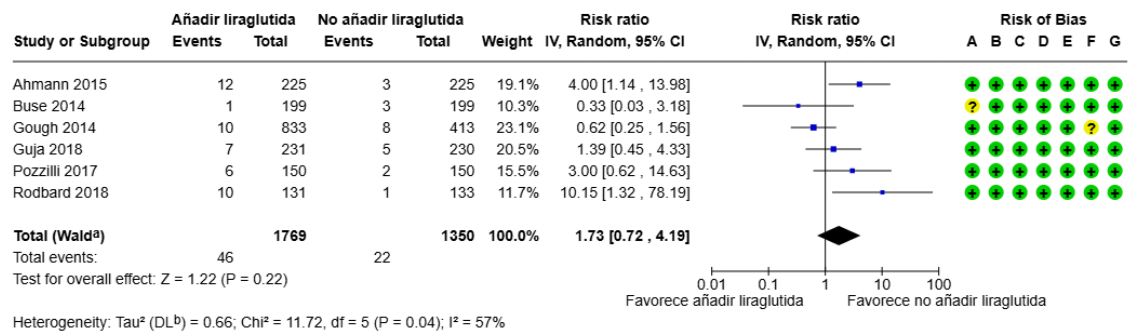
- Cetoacidosis diabética:

- Para este desenlace se contó con una RS: **Nong 2025 (44)** que realizó un MA en red de 39 ECA (n= 142 555). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de cetoacidosis diabética se definió como el número de pacientes que presentaron al menos un episodio de cetoacidosis debido a la diabetes. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- **Infarto de miocardio:**
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Nong 2025, Drake 2024, Sohn 2023, Sim 2022.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 214 ECA (n= 303 654). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de infarto de miocardio se definió como el número de pacientes que sufrieron un infarto agudo de miocardio, pero no fallecieron durante el seguimiento. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- **Insuficiencia renal:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Nong 2025, Sim 2022.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 19 ECA (n= 123 636). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de insuficiencia renal se definió como el número de pacientes que recibían diálisis a largo plazo, trasplante renal o presentaban una TFG estimada (TFGe) sostenida <15 ml por minuto por 1.73 m². Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- **Pérdida visual severa:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Nong 2025 (44)** que realizó un MA en red de 116 ECA (n= 247 964). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de pérdida visual severa se definió como el número de pacientes con retinopatía diabética, ceguera, catarata o edema macular. La

retinopatía diabética se definió como la presencia de fotocoagulación u otro tratamiento con láser, enucleación, inyección de esteroides o Avastin, cerclaje escleral u otro procedimiento de fijación retiniana. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Neuropatía:
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Nong 2025 (44)** que realizó un MA en red de 69 ECA (n= 180 420). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de neuropatía se definió como el número de pacientes que presentaron neuropatía diabética, dolor neuropático o neuropatía periférica. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Nong 2025, Drake 2024, Sohn 2023, Sim 2022.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2 e incluyó mayor número de ECA.
 - Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 144 ECA (n= 257 718). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de hospitalización por insuficiencia cardíaca se definió como el número de pacientes hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con nuevos síntomas o agravamiento de los existentes al ingreso, hallazgos en el examen físico y pruebas de laboratorio que respaldaran dicho empeoramiento, y que permanecieron hospitalizados al menos 12 horas (o con cambio de fecha en el calendario si no se disponía de los horarios de ingreso y alta) para iniciar o intensificar el tratamiento específico para la insuficiencia cardíaca. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Nong 2025, Sohn 2023, Sim 2022, Huthmacher 2020.
 - Se decidió tomar como referencia la RS **Huthmacher 2020 (228)**, debido a que evaluó la población en específico de la pregunta.
 - Para este desenlace, la RS Huthmacher 2020 realizó un MA de 6 ECA (n=3119). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de hipoglucemia severa.

- **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos se definió como el número de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a cualquier evento adverso. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 6 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Huthmacher 2020, ya que la evidencia es reciente.
- Se realizó un MA ya que la RS solo reportaba el número de eventos y el total de participantes por cada brazo del estudio. A continuación, se presentan los resultados obtenidos., cuyos resultados presentamos a continuación:



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Eventos gastrointestinales severos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: **Nong 2025 (44)** que realizó un MA en red de 46 ECA (n= 73 270). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** de eventos gastrointestinales severos se definió como el número de pacientes que presentaron al menos un evento gastrointestinal grave o un evento gastrointestinal que llevó a la suspensión del tratamiento La RS priorizó la definición anterior, pero adoptó cualquier otra definición reportada por los estudios en caso de no estar disponible. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Peso corporal:
 - Para este desenlace se contó con ocho RS: Nong 2025, Huthmacher 2020, Maiorino 2019, Castellana 2019, Maiorino 2018, Yoon 2018, Wysham 2017, Maiorino 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Nong 2025 (44)**, debido a que obtuvo mayor puntaje en el AMSTAR-2, incluyó mayor número de ECA y evaluó la intervención en específico.

- Para este desenlace, la RS de Nong 2025 realizó un MA en red de 485 ECA (n= 263 620). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad por todas las causas.
 - El **desenlace** de peso corporal se definió como el cambio absoluto del peso corporal desde el inicio hasta el final del seguimiento. La unidad de medida es kilogramos (kg). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 24 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Nong 2025, ya que la evidencia es reciente.
- Hemoglobina glicosilada:
 - Para este desenlace se contó con nueve RS: Nong 2025, Shibuki 2022, Huthmacher 2020, Maiorino 2019, Castellana 2019, Maiorino 2018, Yoon 2018, Wysham 2017, Maiorino 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS **Shibuki 2022 (226)**, debido a que evaluó la población e intervención en específico de la pregunta.
 - Para este desenlace, la RS Shibuki 2022 realizó un MA de 6 ECA (n= 2060). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con diagnóstico de DM2 inadecuadamente controlada (≥ 18 años, HbA1c $\geq 7.0\%$, excluyendo mujeres embarazadas) que habían recibido tratamiento con una dosis fija de insulina (insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina neutra, insulina isofana, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec; sola o en combinación con metformina) durante al menos 8 semanas antes del inicio del tratamiento del estudio. La edad media varió entre 52.8 a 63.7 años, la duración media de la DM2 varió entre 10.0 a 17.3 años, la HbA1c media varió entre 8.2% a 9.0% y el IMC basal promedio varió entre 25.2 a 41.6 kg/m².
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio.
 - La **intervención** consistió en la liraglutida adicional coadministrada con terapia de insulina o una combinación a dosis fija de liraglutida e insulina. No se detallan las dosis de los fármacos.
 - El **comparador** fue placebo en lugar de liraglutida o únicamente insulina en lugar de la combinación a dosis fija de liraglutida e insulina. No se detallan las dosis de los fármacos.
 - El **desenlace** de hemoglobina glicosilada se definió como el cambio medio ajustado en los niveles de HbA1c. Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Shibuki 2022, ya que la evidencia es reciente.
- Hipoglucemia:
 - Para este desenlace se contó con diez RS: Sohn 2023, Shibuki 2022, Sim 2022, Huthmacher 2020, Maiorino 2019, Castellana 2019, Maiorino 2018, Yoon 2018, Wysham 2018, Maiorino 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS **Shibuki 2022 (37)**, debido a que evaluó la población e intervención en específico de la pregunta.

- Para este desenlace, la RS Shibuki 2022 realizó un MA de 6 ECA (n= 2067). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de hemoglobina glicosilada.
 - El **desenlace** de hipoglucemia se definió como el número de pacientes que presentaron al menos un episodio de hipoglucemia (sin especificación del valor laboratorial). Se incluyeron ECAs con un seguimiento mínimo de 12 semanas.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Shibuki 2022, ya que la evidencia es reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: En personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina

Intervención: Adición de liraglutida

Comparador: No adición de liraglutida

Autor: Ana Brañez Condorena

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por cualquier causa:** RS Nong 2025 (44)
- **Calidad de vida:** RS Nong 2025 (44)
- **Amputación:** RS Nong 2025 (44)
- **ACV no fatal:** RS Nong 2025 (44)
- **Hipoglucemia severa:** RS Huthmacher 2020 (228)
- **Cetoacidosis diabética:** RS Nong 2025 (44)
- **Infarto de miocardio no fatal:** RS Nong 2025 (44)
- **Insuficiencia renal:** RS Nong 2025 (44)
- **Pérdida visual severa:** RS Nong 2025 (44)
- **Neuropatía:** RS Nong 2025 (44)
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** RS Nong 2025 (44)
- **Discontinuasión por eventos adversos:** RS Huthmacher 2020 (228)
- **Eventos gastrointestinales severos:** RS Nong 2025 (44)
- **Peso corporal:** RS Nong 2025 (44)
- **Hemoglobina glicosilada:** RS Shibuki 2022 (226)
- **Hipoglucemia:** RS Shibuki 2022 (226)

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Añadir liraglutida	Comparación: No añadir liraglutida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%) *	Certeza	Interpretación**
Mortalidad todas las causas (5 años)	Crítico	268 ECA (n=357,369)	21.6 por 100	24 por 100	OR: 0.87 (0.82 a 0.92)	-2.4 por 100 (-3.4 a -1.5)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que causemos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas.
Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36- HRQoL score (5 años) <i>Va de 0 a 100 puntos. A mayor puntaje, mejor calidad de vida</i>	Crítico	35 ECA (n= 24,446)	Media: 52 puntos	Media: 50 puntos	-	DM: +2.0 puntos (+1.0 a +2.9)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en la calidad de vida.
Amputación (5 años)	Crítico	19 ECA (n= 108,256)	2.1 por 100	3 por 100	OR: 0.71 (0.07 a 6.95)	-0.9 por 100 (-2.8 a +14.7)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir liraglutida en lugar de no añadirla, con respecto a la amputación.
ACV no fatal (5 años)	Crítico	182 ECA (n=294,387)	7.9 por 100	9 por 100	OR: 0.87 (0.79 a 0.96)	-1.1 por 100 (-1.8 a -0.3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir liraglutida en lugar de no añadirla con respecto al ACV no fatal.
Hipoglucemia severa (≥26 semanas)	Crítico	6 ECA (n= 3,119)	7/1769 (0.4%)	3/1350 (0.2%)	RR: 1.43 (0.43 a 4.80)	+0.1 por 100 (-0.1 a +0.8)	⊕⊕○○ Moderada ^d	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, probablemente no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa.
Cetoacidosis diabética (5 años)	Crítico	39 ECA (n= 142,555)	por 100	1 por 100	OR: 1.12 (0.68 a 1.86)	+0.1 por 100 (-0.3 a +0.8)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en la cetoacidosis diabética.
Infarto de miocardio no fatal (5 años)	Importante	214 ECA (n=303,654)	6.410.1 por 100	711 por 100	OR: 0.91 (0.85 a 0.98)	-0.9 por 100 (-1.5 a -0.2)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en el infarto de miocardio no fatal.
Insuficiencia renal (5 años)	Importante	19 ECA (n=123,636)	09.9 por 100	110 por 100	OR: 0.86 (0.70 a 1.06)	-0.3 por 100 (-2.8 a +0.5)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir liraglutida en lugar de no añadirla con respecto a la insuficiencia renal
Pérdida visual severa (5 años)	Importante	116 ECA (n= 247,964)	15 por 100	15 por 100	OR: 1.00	0 por 100 (-0.9 a +0.9)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un

					(0.93 a 1.07)			efecto importante en la pérdida visual severa
Neuropatía (5 años)	Importante	69 ECA (n= 180,420)	20.2 por 100	20 por 100	OR: 1.01 (0.92 a 1.11)	+0.2 por 100 (-1.3 a +1.7)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en la neuropatía
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	Importante	144 ECA (n=257,718)	18.5 por 100	20 por 100	OR: 0.91 (0.83 a 0.99)	-1.5 por 100 (-2.8 a -0.2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir liraglutida en lugar de no añadirla con respecto a la hospitalización por insuficiencia cardíaca
Discontinuación por eventos adversos (≥26 semanas)	Importante	6 ECA (n= 3,119)	46/1769 (0.03%)	22/1350 (0.02%)	RR: 1.73 (0.72 a 4.19)	+1.2 por 100 (+0.5 a +5.2)	⊕⊕○○ Baja ^{c,d}	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en la discontinuación por eventos adversos a partir
Eventos gastrointestinales severos (5 años)	Importante	46 ECA (n=73,270)	9 en por 100	5 en por 100	OR: 1.88 (1.41 a 2.52)	+4 por 100 (+1.9 a +6.7)	⊕⊕○○ Muy baja ^{a,c,e}	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que causemos un aumento importante en los eventos gastrointestinales severos, pero la evidencia es muy incierta
Peso corporal (kg) (mediana meses)	Subrogado	485 ECA (n=263,620)	Media: 87.6 kg	Media: 90 kg	-	DM: -2.34 kg (-2.70 a -1.97)	⊕⊕○○ Baja ^f	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que no causaremos un efecto importante en el peso corporal.
Hemoglobina glicosilada (%) (≥26 semanas)	Subrogado	6 ECA (n=2,060)	Media de cambio de HbA1c: -1.88%	Media de cambio de HbA1c: -0.88%	-	DM: -1.00 % (-1.21 a -0.78)	⊕⊕○○ Baja ^{g,h}	Al añadir liraglutida en lugar de no añadirla, podría ser que causaremos una disminución importante en la hemoglobina glicosilada
Hipoglucemia (≥26 semanas)	Subrogado	6 ECA (n=2,067)	342/1033 (33.1%)	384/1034 (37.3%)	OR: 0.97 (0.50 a 1.87)	-0.7 por 100 (-14.3 a +15.4)	⊕⊕○○ Muy baja ^{c,g,h}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir liraglutida en lugar de no añadirla con respecto a la hipoglucemia

GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; IC: Intervalo de confianza; ECA: ensayo clínico aleatorizado; OR: Odds ratio; DM: Diferencia de medias; DMI: diferencia mínimamente importante; ACV: accidente cerebrovascular; SF-36: Short Form-36 Health Survey.

* En relación con los desenlaces abordados en la RS Nong 2025 (44), el propio estudio reportó los riesgos basales a cinco años estratificados según el nivel de riesgo. Se consideró **riesgo alto** para los desenlaces de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, insuficiencia renal y amputación; y **riesgo moderado** para hospitalización por insuficiencia cardíaca. En cambio, para los desenlaces de pérdida visual severa, neuropatía, cetoacidosis diabética, eventos gastrointestinales graves y peso corporal, no se realizó estratificación por nivel de riesgo.

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

†En relación con los desenlaces abordados en la RS Nong 2025 (44), el propio estudio reportó los efectos absolutos anticipados, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% estimados para mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, calidad de vida, eventos gastrointestinales graves y peso corporal. El metodólogo calculó los efectos absolutos anticipados para los desenlaces de amputación, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal, pérdida visual severa, neuropatía y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

DMI en 100 pacientes: mortalidad por cualquier causa: 1 evento (43); **calidad de vida relacionada con la salud:** 10 puntos (44); **amputación:** 1.9 eventos; **hospitalización por insuficiencia cardíaca:** 2 eventos (44); **insuficiencia renal:** 1 evento (44); **infarto de miocardio no fatal:** 2.3 eventos; **ACV no fatal:** 1 evento; **pérdida visual severa:** 1 evento (44); **neuropatía:** 2 eventos (44); **discontinuación por eventos adversos:** 4 eventos; **eventos gastrointestinales severos:** 3 eventos (44); **cetoacidosis diabética:** 1.6 eventos; **hipoglucemia severa:** 2.3 eventos; **peso corporal:** 4.4kg (45); **hemoglobina glicosilada:** 0.5% (45); **hipoglucemia:** 13.5 eventos (45).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta: ya que evaluó GLP-1 en general (acción corta y prolongada) e independiente a terapia farmacológica previa.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que evaluó GLP-1 de acción prolongada.
- Se disminuyó un nivel de certeza por intransitividad evaluada por la RS Nong 2025 (44) entre las comparaciones directas mediante la comparación de la distribución de las características de los pacientes.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que evaluó independiente a terapia farmacológica previa y es un desenlace subrogado.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta: ya que es un desenlace subrogado.
- Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo: ya que el 50 a 70% del weight del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?	
Población:	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina
Intervención:	Adición de liraglutida
Comparador:	No adición de liraglutida
Desenlaces:	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Amputación • Accidente cerebrovascular • Hipoglucemia severa • Cetoacidosis diabética Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Insuficiencia renal • Pérdida visual severa • Neuropatía • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Discontinuación por eventos adversos • Eventos gastrointestinales severos Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, los beneficios de añadir liraglutida en lugar de no añadirlo se consideraron pequeños por la disminución importante en mortalidad por todas las causas a los 5 años y hemoglobina glicosilada a las ≥26 semanas.
	Mortalidad todas las causas (5 años)	268 ECA (n=357,369)	OR: 0.87 (0.82 a 0.92)	-2.4 por 100 (-3.4 a -1.5)	⊕⊕○○○ Baja	
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36– HRQoL score (5 años) <i>Va de 0 a 100 puntos. A mayor puntaje, mejor calidad de vida</i>	35 ECA (n= 24,446)	-	DM: +2.0 puntos (+1.0 a +2.9)	⊕⊕○○○ Baja	
	Amputación (5 años)	19 ECA (n= 108,256)	OR: 0.71 (0.07 a 6.95)	-0.9 por 100 (-2.8 a +14.7)	⊕○○○○ Muy baja	

ACV no fatal (5 años)	182 ECA (n=294,387)	OR: 0.87 (0.79 a 0.96)	-1.1 por 100 (-1.8 a - 0.3)	⊕○○○ Muy baja
Cetoacidosis diabética (5 años)	39 ECA (n= 142,555)	OR: 1.12 (0.68 a 1.86)	+0.1 por 100 (-0.3 a +0.8)	⊕⊕○○ Baja
Infarto de miocardio no fatal (5 años)	214 ECA (n=303,654)	OR: 0.91 (0.85 a 0.98)	-0.9 por 100 (-1.5 a - 0.2)	⊕⊕○○ Baja
Insuficiencia renal (5 años)	19 ECA (n=123,636)	OR: 0.86 (0.70 a 1.06)	-0.3 por 100 (-2.8 a +0.5)	⊕○○○ Muy baja
Pérdida visual severa (5 años)	116 ECA (n= 247,964)	OR: 1.00 (0.93 a 1.07)	0 por 100 (-0.9 a +0.9)	⊕⊕○○ Baja
Neuropatía (5 años)	69 ECA (n= 180,420)	OR: 1.01 (0.92 a 1.11)	+0.2 por 100 (-1.3 a +1.7)	⊕⊕○○ Baja
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	144 ECA (n=257,718)	OR: 0.91 (0.83 a 0.99)	-1.5 por 100 (-2.8 a - 0.2)	⊕○○○ Muy baja
Peso corporal (kg) (mediana 6 meses)	485 ECA (n=263,620)	-	DM: -2.34 kg (-2.70 a - 1.97)	⊕⊕○○ Baja
Hemoglobina glicosilada (%) (≥26 semanas)	6 ECA (n=2,060)	-	DM: -1.00 % (-1.21 a - 0.78)	⊕⊕○○ Baja

En resumen, en personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, por cada **100** personas que se añade liraglutida en lugar de no hacerlo:

- Podría ser que causemos una disminución importante en la mortalidad por todas las causas y en la hemoglobina glicosilada
- Podría ser que no causaremos un efecto importante en la calidad de vida, cetoacidosis diabética, infarto de miocardio no fatal, pérdida visual severa, neuropatía, peso corporal.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la amputación, ACV no fatal, insuficiencia renal, hospitalización por insuficiencia cardíaca

Daños:

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
---------------	------------------	------------------------------------

- Grande
- Moderado
- Pequeño
- **Trivial**
- Varía
- Se desconoce

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
Hipoglucemia severa (5 años) (≥26 semanas)	6 ECA (n= 3,119)	RR: 1.43 (0.43 a 4.80)	+0.1 por 100 (-0.1 a +0.8)	⊕⊕○○ Moderada
Discontinuación por eventos adversos (≥26 semanas)	6 ECA (n= 3,119)	RR: 1.73 (0.72 a 4.19)	+1.2 por 100 (+0.5 a +5.2)	⊕⊕○○ Baja
Eventos gastrointestinales severos (5 años)	46 ECA (n=73,270)	OR: 1.88 (1.41 a 2.52)	+4 por 100 (+1.9 a +6.7)	⊕⊕○○ Muy baja
Hipoglucemia (≥26 semanas)	6 ECA (n=2,067)	OR: 0.97 (0.50 a 1.87)	-0.7 por 100 (-14.3 a +15.4)	⊕⊕○○ Muy baja

En resumen, en personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, por cada 100 personas que se añada liraglutida en lugar de no hacerlo:

- Podría ser que no causaremos un efecto importante en la discontinuación por eventos adversos.
- Podría ser que no causaremos un efecto importante en los eventos gastrointestinales severos, pero la evidencia es muy incierta.
- Probablemente no causaremos un efecto importante en la hipoglucemia severa.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la hipoglucemia.

El GEG consideró que los daños son **triviales** (puesto que no se evidenciaron efectos importantes).

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
○ Ningún estudio incluido	Mortalidad todas las causas (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a
	Calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario SF-36- HRQoL score (5 años) Va de 0 a 100 puntos. A mayor puntaje, mejor calidad de vida	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a
	Amputación (5 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}
	ACV no fatal (5 años)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
	Hipoglucemia severa (≥26 semanas)	Crítico	⊕⊕○○ Moderada ^d
	Cetoacidosis diabética (5 años)	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a
	Infarto de miocardio no fatal (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^a

La certeza más baja de los desenlaces críticos fue “muy baja”.

Insuficiencia renal (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
Pérdida visual severa (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^a
Neuropatía (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^a
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (5 años)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}
Discontinuación por eventos adversos (≥26 semanas)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{c,d}
Eventos gastrointestinales severos (5 años)	Importante	⊕⊕○○ Muy baja ^{a,c,e}
Peso corporal (kg) (mediana 6 meses)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^f
Hemoglobina glicosilada (%) (≥26 semanas)	Subrogado	⊕⊕○○ Baja ^{g,h}
Hipoglucemia (≥26 semanas)	Subrogado	⊕⊕○○ Muy baja ^{c,g,h}

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta: ya que evaluó GLP-1 en general (acción corta y prolongada) e independiente a terapia farmacológica previa.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta ya que evaluó GLP-1 de acción prolongada
- Se disminuyó un nivel de certeza por intransitividad evaluada por la RS Nong 2025 (44) entre las comparaciones directas mediante la comparación de la distribución de las características de los pacientes.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta ya que evaluó independiente a terapia farmacológica previa y es un desenlace subrogado.
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta: ya que es un desenlace subrogado
- Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo: ya que el+ 50 a 70% del weight del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo.

Se consideraron la relevancia de los desenlaces críticos. Por ende, se consideró la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos como “muy baja”.

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para los desenlaces críticos e importantes.	El GEG indicó que la tabla SoF incluye desenlaces críticos e importantes, teniendo información disponible y suficiente que permitió apoyar la toma de decisiones. Sin embargo, el juicio se clasificó como “ probablemente sí ” porque todos los desenlaces críticos y la mayoría de desenlaces importantes provinieron de evidencia indirecta.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
 (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

- Favorece al comparador
- Probablemente favorece al comparador
- No favorece a la intervención ni al comparador
- **Probablemente favorece a la intervención**
- Favorece a la intervención

- Varía
- Se desconoce

El GEG consideró que los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance de los efectos **“probablemente favorece a la intervención”**.

Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce		Intervención: Liraglutida	Comparador: No liraglutida	El GEG consideró que los costos aproximados de añadir liraglutida serían extensos.
	Presentación	1 lapicero de 3mL con concentración 6mg/mL -> 18 mg por lapicero	-	
	Costo unitario	S/. 255 por lapicero	-	
	Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis mínima)	Inicio: 0.6 mg/día -> usualmente escalada a 1.2 mg/día	-	
	Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)	Hasta 1.8 mg/día	-	
	Duración del esquema	Trimestral	Trimestral	
	Costo total del tratamiento por persona por 3 meses	Dosis mínima de inicio (0.6 mg/día): <ul style="list-style-type: none">Requerimiento: 0.6 mg × 90 días = 54 mg.54 ÷ 18 = 3 lapiceras.Costo: 3 × S/ 255 = S/ 765 por trimestre. Dosis 1.2 mg/día: <ul style="list-style-type: none">Requerimiento: 1.2 mg × 90 días = 108 mg.Cada lapicera = 18 mg → se necesitan 108 ÷ 18 = 6 lapiceras.Costo: 6 × S/ 255 = S/ 1,530 por trimestre Dosis 1.8 mg/día: <ul style="list-style-type: none">Requerimiento: 1.8 mg × 90 días = 162 mg.162 ÷ 18 = 9 lapiceras.Costo: 9 × S/ 255 = S/ 2,295 por trimestre. Agujas para dispositivos tipo lapiceros (las agujas son coste directo del paciente: gasto <i>out-of-pocket</i>) 1 aguja por día → 90 agujas/trimestre (aprox.) Cada aguja cuesta s/1.00	Ninguno	
	Otras consideraciones	<ul style="list-style-type: none">Costos de monitorización y visitas: añadir liraglutida puede implicar consultas extras (ajuste de insulina, educación) y posible monitoreo de glucemias.Ajuste de insulina: si se reduce dosis de insulina con liraglutida, es un ahorro que conviene cuantificar (menos dosis de insulina, menos hipoglucemias, menos hospitalizaciones).	Ninguno	
Diferencia	Por persona, la intervención cuesta entre s/. 765 a s/. 2295 más que el comparador.			
Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos – Setiembre 2025				

El GEG consideró que los costos aproximados de añadir liraglutida serían extensos.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- **Incrementa la equidad:** favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)
- **Reduce la equidad:** desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ● Probablemente reduce la 		Si bien el uso de liraglutida está aprobado en EsSalud mediante el

equidad

- Probablemente no tenga impacto en la equidad
- Probablemente incrementa la equidad
- Incrementa la equidad
- Varía
- Se desconoce

Dictamen N.° 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y su costo es cubierto por la institución, su prescripción está restringida a evaluación por el Comité Farmacoterapéutico y a establecimientos que disponen del medicamento.

Dado que las personas que requieren intensificación con liraglutida suelen encontrarse bajo manejo especializado (segundo o tercer nivel), el impacto en la equidad no se relaciona con la atención primaria, sino con la disponibilidad desigual del fármaco y del personal especializado entre regiones y establecimientos.

Por ello, el GEG consideró que, aunque la intervención beneficia a una población ya priorizada por su complejidad clínica, podría acentuar brechas de acceso entre pacientes con diferentes posibilidades de derivación, motivo por el cual se juzgó que **probablemente reduce la equidad**.

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí <p>● Varía</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: Para los profesionales, la aceptabilidad también puede variar. Si bien reconocen sus beneficios clínicos y metabólicos, algunos podrían percibir barreras relacionadas con la carga de trabajo adicional, la necesidad de capacitación para su uso conjunto con insulina y los procedimientos administrativos requeridos para su indicación. Además, dado que las guías internacionales promueven su uso en etapas más tempranas de la DM2 (8,9,37), la restricción normativa vigente en EsSalud, que limita su uso a pacientes con control inadecuado pese a insulina intensiva— puede generar cierto desalineamiento con la práctica clínica actual, afectando la percepción de su aplicabilidad y oportunidad.</p> <p>Pacientes: Algunos pacientes podrían mostrar una buena aceptación hacia la liraglutida por los beneficios sí como por la posibilidad de reducir dosis de insulina. Sin embargo, otros podrían mostrar reticencia ante la necesidad de una nueva inyección diaria o por temor a efectos adversos gastrointestinales. Asimismo, el hecho de que el medicamento solo se autorice en etapas avanzadas de la enfermedad puede generar frustración en quienes podrían haberlo considerado útil en fases previas.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que la aceptabilidad de la intervención “varía”.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no 	<p>Disponibilidad y restricciones: El dictamen N° 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 aprueba el uso de liraglutida en adultos con DM2, sobrepeso u obesidad</p>	<p>Disponibilidad real: Si bien el uso de liraglutida cuenta con aprobación</p>

o Probablemente sí o Sí ● Varía o Se desconoce	y control glucémico insuficiente, a pesar de un tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina (223).	<p>mediante el DICTAMEN N.º 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, su disponibilidad efectiva depende de la existencia del fármaco en cada establecimiento y de la evaluación del comité farmacológico que autoriza su uso según los criterios establecidos. Esto hace que algunos pacientes que cumplen los requisitos puedan no acceder oportunamente por limitaciones en el stock o demoras administrativas, lo que genera variabilidad en la factibilidad real de acceso.</p> <p>Personal e infraestructura: El personal médico de las especialidades que pueden solicitar liraglutida cuenta, en general, con la capacidad técnica para su prescripción y seguimiento, aunque el tiempo disponible y la carga laboral pueden limitar el proceso de solicitud y justificación ante el comité farmacológico. Además, la educación al paciente sobre el uso adecuado del lapicero inyectable puede requerir tiempo adicional durante la consulta, lo cual afecta la implementación práctica en contextos con alta demanda asistencial.</p> <p>Otras consideraciones: Aunque los criterios de uso son uniformes en todo el sistema, la aceptación de las solicitudes puede variar dependiendo de la disponibilidad del medicamento o de la evaluación de los expedientes. Estos factores administrativos, junto con posibles barreras asociadas al proceso de solicitud por parte del personal (por falta de tiempo o motivación), hacen que la factibilidad general no sea homogénea entre establecimientos.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención “varía”.</p>
--	---	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		

	JUICIOS						
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, los beneficios de añadir liraglutida en comparación a no hacerlo, se consideraron “pequeños”, ya que reduce la mortalidad por todas las causas a los 5 años y la hemoglobina glicosilada a las ≥ 26 semanas. En cuanto a los daños, estos se consideraron “triviales”, dado que no se evidenció daños importantes.</p> <p>El uso de recursos se valoró como extenso, principalmente por el alto costo del medicamento y el monitoreo requerido; sin embargo, este factor no recae directamente en el paciente, ya que el costo está cubierto por EsSalud bajo las condiciones del dictamen vigente. En cuanto a la equidad, se consideró que probablemente la reduce, debido a la disponibilidad desigual del medicamento y de los comités farmacoterapéuticos entre regiones y establecimientos. La aceptabilidad y la factibilidad se calificaron como variables: tanto el personal de salud como los pacientes podrían mostrar distintos niveles de aceptación, y la implementación depende de la disponibilidad del fármaco, de la carga administrativa asociada a su prescripción y de la capacidad del establecimiento.</p> <p>A pesar de estas limitaciones, el GEG consideró que los beneficios clínicos observados son relevantes. Además, el hecho de que su uso ya cuente con un dictamen aprobado y con cobertura por EsSalud favorece su implementación.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por ende, esta recomendación es condicional.</p>	<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>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
El GEG decidió que la administración de liraglutida debe realizarse de acuerdo con las condiciones de uso establecidas en el Dictamen N.º 082-SDEPFyOTS-	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.


Justificación	Consideración			
<p>DETS-IETSI-2016, que autoriza su empleo en la institución (223).</p> <p>Por tal motivo, el cumplimiento estricto de estas condiciones garantiza la seguridad, el uso racional del medicamento y la alineación con la normativa vigente de EsSalud, evitando su uso fuera de indicación o en poblaciones no aprobadas.</p>				
<p>El GEG decidió que la presentación, dosis y esquema de escalamiento de liraglutida deban seguir las especificaciones descritas en la ficha técnica del producto, para asegurar una titulación segura y una adecuada tolerabilidad gastrointestinal.</p> <p>Por tal motivo, el tratamiento debe iniciarse con 0.6 mg subcutáneo una vez al día, incrementando en 0.6 mg cada ≥1 semana según la tolerancia del paciente, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 1.2 mg/día o una dosis máxima de 1.8 mg/día.</p> <p>Este esquema es consistente con lo detallado en las fichas técnicas de liraglutida (Victoza Y Saxenda) de DIGEMID (15,16) y la GPC ADA 2025 (8), que enfatizan la importancia de una titulación gradual para minimizar eventos adversos gastrointestinales.</p>	<p>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>El GEG decidió resaltar las contraindicaciones y precauciones de liraglutida con base en las fichas técnicas de liraglutida (Victoza Y Saxenda) de DIGEMID (15,16) y las alertas de seguridad emitidas por agencias regulatorias internacionales (EMA <i>European Medicines Agency</i> (17,18), FDA <i>Food and Drug Administration</i> (19,20)).</p> <p>Por este motivo, se contraindica el uso de liraglutida en pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides, antecedentes personales o</p>	<p>Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de la liraglutida mencionados en la Tabla 4.</p> <table><tr><th>Consideraciones de seguridad</th></tr><tr><td>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.</td></tr><tr><td>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</td></tr></table>	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
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				

Justificación	Consideración
<p>familiares de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), o hipersensibilidad grave al fármaco o a sus componentes. Adicionalmente, su uso debe ser cauteloso en determinados escenarios, debido a reportes previos de casos adversos.</p> <p>Esta consideración busca prevenir complicaciones graves y optimizar la seguridad del paciente durante el tratamiento.</p> <p>Además, el GEG decidió incluir sobre el ajuste de la dosis de insulina al iniciar liraglutida debido al riesgo incrementado de hipoglucemia asociado con el uso concomitante. Por tal motivo, se debe reducir progresivamente la dosis de insulina y realizar autocontroles frecuentes de glucemia capilar, con ajustes individualizados según la respuesta. Esta indicación se sustenta en la fichas técnicas de liraglutida (Victoza Y Saxenda) de DIGEMID (15,16), donde se advierte sobre el riesgo de hipoglucemia al combinarla con insulina o sulfonilureas y se recomienda la reducción de dosis para mitigar dicho riesgo.</p>	<p>clínica, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata y referir a emergencias de un centro de mayor resolución. Tener en cuenta vigilar los factores predisponentes y reconocer los signos tempranos.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Depleción de volumen e interacción con diuréticos</p> <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. <p>Uso concomitante con insulina y sulfonilureas</p> <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. <p>Suspensión temporal del fármaco en situaciones de alto riesgo metabólico</p> <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. <p>Función renal</p> <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 considerar continuar el tratamiento, ya que una reducción de hasta un 30 % de la TFG 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 TFG 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). <p>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).</p>

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. En dicha guía se documentan el proceso de búsqueda y selección de evidencia, la evaluación de la calidad metodológica, la elaboración de la Tabla SoF, así como los juicios elegidos por el GEG en el EtD, los cuales condujeron a la siguiente recomendación.

Se decidió incorporar esta recomendación en la presente guía, dado que se aplica a la población cubierta por la misma:

Recomendación
<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>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja </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.

El GEG de la presente guía consideró relevante añadir la siguiente **consideración**:

Justificación	Consideración
<p>La definición de “terapia estándar” y los criterios clínicos para determinar si un paciente es apto para recibir finerenona se fundamentan en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria vigente del IETSI (Dictamen N.º 048-DETS-2025) (236). Dicho dictamen establece, con base en la evidencia disponible, que antes de iniciar finerenona, el paciente debe haber recibido un tratamiento óptimo dirigido a reducir la progresión de la ERC, el cual incluye el manejo hipoglucemiante y al menos 3 meses</p>	<p>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>

Justificación	Consideración
<p>de uso de un IECA o ARA II en combinación con un iSGLT2, siempre que exista tolerancia. Las guías ADA 2025 (162) y KDIGO 2024 (161) recomiendan el uso de un antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo (ns-MRA) en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC que, pese al tratamiento óptimo con un IECA o ARA II a dosis máxima tolerada, mantienen albuminuria ≥ 30 mg/g. Los criterios de seguridad incluyen una TFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m² y potasio sérico normal. KDIGO 2024 (161) también indica que un ns-MRA puede añadirse a un IECA o ARA II y, opcionalmente, a un iSGLT2, según la valoración clínica y tolerancia, pero esto no es obligatorio. En este sentido, la definición de terapia estándar aplicada por el GEG está supeditada al dictamen vigente del IETSI, que si establece la combinación con iSGLT2 como requisito previo antes de iniciar finerenona.</p>	

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC estará vigente hasta su actualización. Periódicamente se realizarán revisiones de la literatura para su actualización, y cuando se identifique evidencia que pueda modificar alguna recomendación, se evaluará la necesidad de actualizar la GPC.

VIII. 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]. 2025 Oct [cited 2025 Oct 19];82(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000249>
2. World Health Organization. Tobacco [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <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]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <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. 2019 June;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. 2011 Aug;93(2):243–7.
6. Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI EsSalud. Petitorio Farmacologico Essalud – IETSI [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>
7. Ministerio de Salud. La Vía de Abordaje Hearts para la Diabetes Mellitus 2 [Internet]. [cited 2025 Oct 22]. Available from: 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. 2025 Jan 1;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. 2024 Oct;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 [cited 2025 Oct 22]. Available from: <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. 2025 Jan 1;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. 2022 Nov;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 [cited 2025 Sept 19]. Available from: 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 [cited 2025 Sept 19]. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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 [cited 2025 Oct 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda>
18. European Medicines Agency. Victoza [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 21]. Available from: <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. Available from: 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. Available from: 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. 2015 July 23;1(1):15019.
22. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 2]. Available from: <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. 2023 July;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. 2025 July 11;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; [cited 2025 Oct 2]. Available from: <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. 2025 Jan 1;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*. 2022 Sept;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*. 2025 Jan 1;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. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.12959/5069>
31. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J*. 2010 Dec 14;182(18):E839–42.
32. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2015. Report No.: RM N° 414-2015. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/389998/3301.pdf?v=1605196584>
33. Qaseem A, Obley AJ, Shamliyan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2024 May;177(5):658–66.
34. Ji L, Luo Y, Bee YM, Xia J, Nguyen KT, Zhao W, et al. Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An ASIA-PACIFIC evidence-based clinical practice guideline. *J Diabetes*. 2023 June;15(6):474–87.
35. Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Available from: <https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf>
36. Mannucci E, Candido R, Monache LD, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, et al. 2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2023 May 26;60(8):1119–51.
37. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Report No.: NG28. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/>
38. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021 May 11;n1091.
39. 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. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
40. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sept 21;j4008.
41. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
42. 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*. 2021 Sept;137:163–75.

43. 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*. 2025 Mar;179:111639.
44. 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*. 2025 Aug 14;390:e083039.
45. Badrooj N, Jayedi A, Shab-Bidar S. Comparative effects of different macronutrient compositions for type 2 diabetes management: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Health Popul Nutr*. 2025 Apr 8;44(1):108.
46. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 July;66(7):726–35.
47. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ*. 2023 June 27;e074495.
48. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg 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*. 2016 June 30;i2089.
49. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg 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*. 2016 June 28;i2016.
50. 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*. 2013 July;66(7):719–25.
51. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998 Sept;352(9131):837–53.
52. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 June 12;358(24):2560–72.
53. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 June 12;358(24):2545–59.
54. Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S42–6.
55. 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*. 2024 June;26(6):2069–81.
56. 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*. 2023 Feb 24;2023:1–11.
57. Aldafas R, Crabtree T, Vinogradova Y, Gordon JP, Idris I. Efficacy and safety of intensive versus conventional glucose targets in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2023 Jan 2;18(1):95–110.
58. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E, Mannucci E, et al. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Mar;31(3):699–704.
59. Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. *Therapies*. 2022 July;77(4):413–23.

60. 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.* 2021 June;12(6):1661–76.
61. Usman M, Gillies CL, Khunti K, Davies MJ. Effects of intensive interventions compared to standard care in people with type 2 diabetes and microalbuminuria on risk factors control and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Dec;146:76–84.
62. Zhang X, Liu Y, Zhang F, Li J, Tong N. Legacy Effect of Intensive Blood Glucose Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Very High Risk or Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2018 May;40(5):776-788.e3.
63. Hasan R, Firwana B, Elraiyyah 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.* 2016 Feb;63(2):22S-28S.e2.
64. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016 Sept;218:50–8.
65. Seidu S, Achana FA, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabet Med.* 2016 Mar;33(3):280–9.
66. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015 May;4(5):e001577.
67. Wang P, Huang R, Lu S, Xia W, Sun H, Sun J, et al. HbA1c below 7 % as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Dec;14(1):124.
68. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May;3(5):356–66.
69. 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.* 2015 May;49(1):78–89.
70. Crabtree T, Ogendo JJ, Vinogradova Y, Gordon J, Idris I. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022 May 4;17(3):255–67.
71. Ohkuma T, Chalmers J, Cooper M, Hamet P, Harrap S, Marre M, et al. The comparative effects of intensive glucose lowering in diabetes patients aged below or above 65 years: Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 June;23(6):1292–300.
72. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius WT, Bonds DE, et al. Intensive Glycemic Control Is Not Associated With Fractures or Falls in the ACCORD Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2012 July 1;35(7):1525–31.
73. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR, et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia.* 2005 May;48(5):868–77.
74. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 Oct;28(10):923–1049.

75. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019 – ALAD – Asociación Latinoamericana de Diabetes [Internet]. 2019 [cited 2025 July 26]. Available from: <https://aladlatam.org/guias-clinicas/guia-alad-edicion-2019/>
76. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S266–82.
77. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S283–95.
78. Gabbay RA, Kendall D, Beebe C, Cuddeback J, Hobbs T, Khan ND, et al. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes*. 2020 Oct 1;38(4):371–81.
79. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, Da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec;12(1):45.
80. Cahn A, Cefalu WT. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Aug 1;39(Supplement_2):S137–45.
81. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
82. Zaki HA, Iftikhar H, Shallik NA, Shaban E, Al-Marri NDR, Bashir I, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Effects of Biguanides (Metformin) and Thiazolidinediones on Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Cureus* [Internet]. 2023 May 24 [cited 2025 Sept 18]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/158110-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-randomized-controlled-trials-comparing-the-effects-of-biguanides-metformin-and-thiazolidinediones-on-glucose-tolerance-and-insulin-sensitivity-in-patients-with-type-ii-diabetes-mellitus>
83. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, Candido R, Pintauro B, Targher G, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):444–53.
84. 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*. 2022 Nov 30;11(23):7094.
85. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sept;23(9):2116–24.
86. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, Silverii A, Dicembrini I, Pintauro B, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Apr;31(4):1027–34.
87. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 June 5 [cited 2025 Sept 18];2024(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012906.pub2>
88. Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, Glais F, Metge A, Linet T, et al. GLUcose Control Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETwork meta-analysis. Hirst JA, editor. *PLOS ONE*. 2019 June 25;14(6):e0217701.

89. Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung S -W. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2019 Jan;20(1):1–12.
90. Wang SL, Dong WB, Dong XL, Zhu WM, Wang FF, Han F, et al. Comparison of twelve single-drug regimens for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget*. 2017 Sept 22;8(42):72700–13.
91. 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*. 2016 July 19;316(3):313.
92. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 June 7;164(11):740–51.
93. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L, et al. Comparison of Glucose Lowering Effect of Metformin and Acarbose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Gong Y, editor. *PLOS ONE*. 2015 May 11;10(5):e0126704.
94. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open*. 2014 Sept 9;2(3):E162–75.
95. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria*. 2005 July;36(4):183–91.
96. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999 Jan 1;22(1):33–7.
97. Guo Z, Huang L, Jiang Z, Bai X, Wang Z, Huang H. Effects of different hypoglycaemic drugs on beta-cell function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025 Feb 21;30(1):121.
98. 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*. 2022 July;189:109937.
99. Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, et al. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Sept 16;11(18):5435.
100. Cintra RM, Nogueira AC, Bonilha I, Luchiari BM, Coelho-Filho OR, Coelho OR, et al. Glucose-lowering Drugs and Hospitalization for Heart Failure: A Systematic Review and Additive-effects Network Meta-analysis With More Than 500 000 Patient-years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sept 27;106(10):3060–7.
101. Peng Y, Chen S, Liu X, Sun Q. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. *J Cell Physiol*. 2019 Mar;234(3):2795–806.
102. Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-Analysis of Sulfonylurea Therapy on Long-Term Risk of Mortality and Cardiovascular Events Compared to Other Oral Glucose-Lowering Treatments. *Diabetes Ther*. 2018 Aug;9(4):1431–40.
103. 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*. 2018 Oct;9(5):1995–2014.
104. Yang X, Duo-Ji M, Long Z. Efficacy and Safety of Single- or Double-Drug Antidiabetic Regimens in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem*. 2017 Dec;118(12):4536–47.
105. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for

- Healthcare Research and Quality (US); 2016 [cited 2025 Sept 18]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>
106. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S86–127.
 107. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S64–79.
 108. Sherifali D, Berard LD, Gucciardi E, MacDonald B, MacNeill G. Self-Management Education and Support. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S36–41.
 109. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S54–63.
 110. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):75–81.
 111. Sahin I, Bakiner O, Demir T, Sari R, Atmaca A. Current Position of Gliclazide and Sulfonylureas in the Contemporary Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes: A Scoping Review. *Diabetes Ther*. 2024 Aug;15(8):1687–716.
 112. World Health Organization. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Apr. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331710>
 113. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2025 Oct 22]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532229/>
 114. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Mar;17(1):103–10.
 115. Van Wijngaarden RPT, Overbeek JA, Heintjes EM, Schubert A, Diels J, Straatman H, et al. Relation Between Different Measures of Glycemic Exposure and Microvascular and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Diabetes Ther*. 2017 Oct;8(5):1097–109.
 116. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta Diabetol*. 2023 Jan 30;60(6):721–38.
 117. Yang CY, Su PF, Hung JY, Ou HT, Kuo S. Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA1c variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec;19(1):105.
 118. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-Estimated Insulin Resistance Is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2002 July 1;25(7):1135–41.
 119. Grijalva Castro BJ, Zambrano Cevallos IN, Mina Ortiz JB. Índice HOMA-IR y resistencia a la insulina en pacientes diabéticos del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social – Jipijapa. *Rev Científica Salud BIOSANA*. 2025 Aug 6;5(4):665–74.
 120. Deconinck B, Mathieu C, Benhalima K. Characteristics and cardiovascular complications of a large cohort of adults diagnosed with type 2 diabetes <45 years. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Dec;9(1):28.
 121. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021 Feb;64(2):275–87.
 122. Silveira EA, De Souza Rosa LP, De Carvalho Santos ASEA, De Souza Cardoso CK, Noll M. Type 2 Diabetes Mellitus in Class II and III Obesity: Prevalence, Associated Factors, and

- Correlation between Glycemic Parameters and Body Mass Index. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 June 2;17(11):3930.
123. Chen JX, Geng T, Zhang YB, Wang Y, Li R, Qiu Z, et al. Associations of Clinical Risk Factors and Novel Biomarkers With Age at Onset of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 21;109(1):e321–9.
 124. Alharithy MK, Alobaylan MM, Alsugair ZO, Alswat KA. Impact of Family History of Diabetes on Diabetes Control and Complications. *Endocr Pract*. 2018 Sept;24(9):773–9.
 125. Wu M, Wen J, Qin Y, Zhao H, Pan X, Su J, et al. Familial History of Diabetes is Associated with Poor Glycaemic Control in Type 2 Diabetics: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*. 2017 May 3;7(1):1432.
 126. Arnold SV, Khunti K, Tang F, Chen H, Cid-Ruzafa J, Cooper A, et al. Incidence rates and predictors of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: Results from the longitudinal global discover study. *Am Heart J*. 2022 Jan;243:232–9.
 127. 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*. 2020 Aug 18;173(4):278–86.
 128. 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*. 1988 Mar 1;108(3):334–40.
 129. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial Effects of Insulin on Glycemic Control and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia After Short-Term Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care*. 2008 Oct 1;31(10):1927–32.
 130. Tenorio-Mucha J, Lazo-Porras M, Hidalgo-Padilla L, Beran D, Ewen M. Precios, disponibilidad y asequibilidad de insulina en farmacias públicas y privadas en Perú. *Rev Panam Salud Pública*. 2019 Oct 31;43:1.
 131. Cowart K. Overbasalization: Addressing Hesitancy in Treatment Intensification Beyond Basal Insulin. *Clin Diabetes*. 2020 July 1;38(3):304–10.
 132. Rajput R, Sinha B, Majumdar S, Shunmugavelu M, Bajaj S. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 May;127:10–20.
 133. Chen L, Xing Q, Li J, Zhou J, Yuan Y, Wan Y, et al. Injection Technique Education in Patients with Diabetes Injecting Insulin into Areas of Lipohypertrophy: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2021 Mar;12(3):813–26.
 134. Hirsch LJ, Strauss KW. The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. *Clin Diabetes*. 2019 July 1;37(3):227–33.
 135. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sept;23(9):2116–24.
 136. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075–90.
 137. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2016. (Drug Safety Communications). Available from: [https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication-FDA-revises-warnings-regarding-use-of-the-diabetes-medicine-metformin-in-certain-patients-with-reduced-kidney-function-\(PDF\).pdf](https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication-FDA-revises-warnings-regarding-use-of-the-diabetes-medicine-metformin-in-certain-patients-with-reduced-kidney-function-(PDF).pdf)
 138. Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 May;38(4):e3515.

139. 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]. 2019 Apr 18 [cited 2025 Sept 22]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012368.pub2>
140. 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.* 2018 Oct;9(5):1945–58.
141. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;82(5):1291–302.
142. 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.* 2015 Apr 28;10(4):e0125879.
143. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); Ministerio de Salud del Perú. Novolin® N 100 UI/ml suspensión inyectable. Ficha técnica FT_PB_BE01217_V01 [Internet]. DIGEMID, Ministerio de Salud del Perú; 2021. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01217_V01.pdf
144. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2001 July;111(1):10–7.
145. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, on behalf of the QUARTET Study Group. One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan 1;27(1):141–7.
146. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577–89.
147. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine. *Diabetes Care.* 2005 Apr 1;28(4):950–5.
148. 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.* 2015 Aug;52(4):649–62.
149. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016;40(6):423.
150. Lega IC, Yale JF, Chadha A, Paty B, Roscoe R, Snider M, et al. Hypoglycemia in Adults. *Can J Diabetes.* 2023 Oct;47(7):548–59.
151. 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.* 2007 Sept 1;30(9):2181–6.
152. 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.* 2013 Aug 1;36(8):2169–74.
153. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):449–92.
154. Howard JY, Watts SA. Bolus Insulin Prescribing Recommendations for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Fed Pract Health Care Prof VA DoD PHS.* 2017 Oct;34(Suppl 8):S26–31.

155. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther*. 1997 July;19(4):656–74.
156. Altuntaş Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019;53(3):215–20.
157. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):256–68.
158. Texas Department of State Health Services. Insulin Algorithm for Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adults [Internet]. 2010. Available from: https://www.dshs.texas.gov/sites/default/files/txdiabetes/toolkit/Ins_InsulinAlgorithmType2.pdf
159. Faris M. Simple Protocol to Initiate and Intensify Insulin in Primary Care. *J Fam Med Dis Prev* [Internet]. 2019 Mar 31 [cited 2025 Oct 21];5(1). Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/jfmdp/journal-of-family-medicine-and-disease-prevention-jfmdp-5-097.php?jid=jfmdp>
160. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sept;66(9):1050–67.
161. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):S117–314.
162. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S239–51.
163. Burrows NR, Koyama A, Pavkov ME. Reported Cases of End-Stage Kidney Disease — United States, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Mar 18;71(11):412–5.
164. Cao Y, Chen H, Liu H, Wu H, Gao W. Global, Regional, and National Temporal Trends in Incidence for Type 2 Diabetes Mellitus Related Chronic Kidney Disease from 1992 to 2021. *Diabetes Metab J*. 2025 July 1;49(4):848–61.
165. Tobe SW, Bajaj HS, Tangri N, Jain R, Pham T, Beaudin V, et al. Chronic Kidney Disease in Diabetes: A Clinical Practice Guideline. *Can J Diabetes*. 2025 Mar;49(2):73-86.e14.
166. Caramori ML, Rossing P. Diabetic Kidney Disease. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 Oct 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279103/>
167. Eknayan G. A Historical Overview of Diabetic Nephropathy. In: Roelofs JJ, Vogt L, editors. *Diabetic Nephropathy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2025 Oct 18]. p. 3–19. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-93521-8_1
168. Scilletta S, Di Marco M, Miano N, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, et al. Update on Diabetic Kidney Disease (DKD): Focus on Non-Albuminuric DKD and Cardiovascular Risk. *Biomolecules*. 2023 Apr 26;13(5):752.
169. Kramer HJ. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2003 June 25;289(24):3273.
170. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetic Patients and in the General Population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009 Aug 1;32(8):1497–502.
171. Speeckaert MM, Rossing P. Trends in nephrology: from “diabetic kidney disease” to “CKD with risk factor diabetes.” *Nephrol Dial Transplant*. 2025 July 15;gaf134.
172. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec;21(1):74.

173. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):633–44.
174. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1407–18.
175. Weng W, Tian Y, Kong SX, Ganguly R, Hersloev M, Brett J, et al. The prevalence of cardiovascular disease and antidiabetes treatment characteristics among a large type 2 diabetes population in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019 July;2(3):e00076.
176. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab*. 2018 June;20(6):1337–41.
177. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov;59(11):2298–307.
178. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580–91.
179. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
180. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 June 13;380(24):2295–306.
181. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
182. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
183. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
184. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.
185. Guo J, Wei M, Zhang W, Jiang Y, Li A, Wang C, et al. Clinical efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, and Finerenone in type 2 diabetes mellitus with non-dialysis chronic kidney disease: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pharmacol*. 2025 Mar 27;16:1517272.
186. 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]. 2024 May 21 [cited 2025 Sept 19];2024(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015588.pub2>
187. Felix N, Gauza MM, Teixeira L, Guisso MES, Nogueira A, Dagostin CS, et al. Cardiovascular Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Korean Circ J*. 2024;54(9):549.
188. Shiau CH, Tsau LY, Kao CC, Peng YC, Bai CH, Wu J, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023 Sept 26;56(4):1359–81.

189. Rahman H, Khan SU, Lone AN, Ghosh P, Kunduru M, Sharma S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2023 Aug 15;12(16):e030578.
190. Woodhams LM, Chalmers L, Sim TF, Yeap BB, Schlaich MP, Schultz C, et al. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors plus standard care in diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2023 June;37(6):108456.
191. Yang Q, Lang Y, Yang W, Yang F, Yang J, Wu Y, et al. Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Apr;198:110592.
192. Reyes-Farias CI, Reategui-Diaz M, Romani-Romani F, Prokop L. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus on cardiovascular and renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Zimbudzi E, editor. *PLOS ONE.* 2023 Nov 29;18(11):e0295059.
193. Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Nov;24(11):2159–68.
194. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 23;21(1):47.
195. Cao H, Liu Y, Tian Z, Lian Y, Jia J, Liu M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease 3b-4: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Oct;180:109033.
196. Zhao LM, Huang JN, Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, Ning J. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 1;100(39):e27362.
197. Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Med.* 2021 Sept;3(5):732-744.e1.
198. Yu B, Dong C, Hu Z, Liu B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 26;100(8):e24655.
199. Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, Jain D, Frishman WH, Aronow WS. Cardiovascular Outcomes With the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev.* 2020 May;28(3):116–24.
200. Shi S, Li X, Chen Y, Li J, Dai Y. Cardiovascular Therapy Benefits of Novel Antidiabetic Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Complicated With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis. *J Diabetes.* 2025 Jan;17(1):e70044.
201. 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.* 2025 Aug 14;390:e082071.
202. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021 Nov 4;385(19):1737–49.

203. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018 June;12(3):265–83.
204. Kittipibul V, Cox ZL, Chesdachai S, Fiuzat M, Lindenfeld J, Mentz RJ. Genitourinary Tract Infections in Patients Taking SGLT2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr;83(16):1568–78.
205. Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, St. Peter WL. Hypoglycemia Risk With SGLT2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sulfonylureas Among Medicare Insured Adults With CKD in the United States. *Kidney Med*. 2022 Aug;4(8):100510.
206. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6944.
207. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECODE-CHF Trial. *Circulation*. 2020 Nov 3;142(18):1713–24.
208. Murakami Y, Kiuchi S, Hisatake S, Ikeda T. Combination of SGLT2 Inhibitors and Loop Diuretics in the Treatment of Heart Failure. *J Pers Med*. 2025 Mar 3;15(3):99.
209. Van Poelgeest EP, Handoko ML, Muller M, Van Der Velde N, On behalf of the EUGMS Task & Finish group on Fall-risk-increasing drugs. Diuretics, SGLT2 inhibitors and falls in older heart failure patients: to prescribe or to deprescribe? A clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023 Feb 3;14(4):659–74.
210. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2022 May 3 [cited 2025 Oct 19];145(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
211. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
212. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2023 Aug 29 [cited 2025 Oct 19];148(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001168>
213. Zhao L, Zhou X, Lu Y, Chen M. Risk factors of diabetes in a high risk cardiovascular population in Hainan Province. *Sci Rep*. 2025 Mar 1;15(1):7274.
214. Brajkovich IE, Aschner P, Taboada L, Camperos P, Gómez-Pérez R, Aure G, et al. Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Alad*. 2019 July 22;9(91):1820.
215. Giorgino F, Bonadonna RC, Gentile S, Vettor R, Pozzilli P. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Sept;32(6):497–511.
216. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Åhrén B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ*. 2015 Oct 28;h5364.
217. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, De Loredó L, Tørnøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1056–64.

218. De Wit HM, Vervoort GMM, Jansen HJ, De Grauw WJC, De Galan BE, Tack CJ. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*. 2014 Sept;57(9):1812–9.
219. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Sept;16(9):827–32.
220. Li C jun, Li J, Zhang Q mei, Lv L, Chen R, Lv C feng, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Dec;11(1):142.
221. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S73–85.
222. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(Supplement_1):S90–102.
223. 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. Available from: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_082_SDEPFYOTS_DETS.pdf
224. Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, MacDonald R, Anthony M, Kalinowski C, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2024 May;177(5):618–32.
225. Sohn M, Frias JP, Lim S. Cardiovascular efficacy and safety of antidiabetic agents: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec;25(12):3560–77.
226. 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*. 2022 Apr;16(4):102474.
227. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022 Mar;39(3):e14780.
228. 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*. 2020 Sept 1;43(9):2303–12.
229. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Aug;154:101–15.
230. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP -1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3082.
231. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, et al. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sept;20(9):2309–13.

232. Zhuang X dong, He X, Yang D ya, Guo Y, He J gui, Xiao H peng, et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec;17(1):79.
233. Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4095.
234. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2017 May 19;129(4):436–45.
235. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2017 Apr 1;40(4):614–24.
236. 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. Available from: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2025/11/Dict-n-048-DETS-25.-Finerenona-003VFVF.pdf>

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

ANEXOS

GPC N° 81

Diciembre 2025



Firmado digitalmente por
HUAROTO RAMIREZ Fabiola Mercedes
FAU 20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 22.12.2025 16:56:40-0500



Firmado digitalmente por
GARAVITO FARRO Hector Miguel
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 22.12.2025 17:00:52 -05:00

IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



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: Anexos. 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

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	8
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	11
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?	11
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?	21
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?	36
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?	44
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?	52
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?	59
Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?	75
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	82
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?	82
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?	85
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?	88
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?	90
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?	91

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?	92
Pregunta 7. En personas adultas con DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina, ¿se debería añadir liraglutida?	95
Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC...	96
Anexo N° 5: Prioridades de investigación	105
Referencias.....	107

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO

2

ANEXOS

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El 06 de enero del 2025, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones.
- La población de la GPC fue personas adultas no gestantes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- El ámbito de la GPC incluye manejo de la DM2 sin abordar el manejo diferenciado de las complicaciones asociadas con la DM2.
- La GPC fue publicada entre enero del 2019 y diciembre del 2024.
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas (RS) de la literatura.
- La GPC se elaboró utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

Detalles de la búsqueda:

Búsqueda de guías:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Type 2 diabetes 	<p>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</p> <p>Se filtró por guías de práctica clínica.</p> <p>Se revisaron los primeros 100 resultados.</p>	4
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	<ul style="list-style-type: none"> • ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]) 	<p>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</p>	1
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • type 2 diabetes guideline guidelines recommendations <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetes tipo 2 guía practica clínica recomendaciones 	<p>Desde incógnito.</p> <p>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</p> <p>Se ordenó por relevancia.</p> <p>Se revisaron los primeros 100 resultados en inglés y 100 en español.</p>	3
Google (https://www.google.com)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • type 2 diabetes guideline guidelines recommendations <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetes tipo 2 guía practica clínica recomendaciones 	<p>Desde incógnito.</p> <p>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</p> <p>Se revisaron los primeros 100 resultados en inglés y 50 en español.</p>	3

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Google Perú (https://www.google.com)	<ul style="list-style-type: none"> diabetes tipo 2 guía practica clínica recomendaciones peru 	<i>Desde incógnito.</i> <i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se revisaron los primeros 100 resultados.</i>	2
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	<ul style="list-style-type: none"> Type 2 diabetes 	<i>Se usó el filtro "Clinical Guidelines"</i>	1

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 9 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
American College of Physicians (ACP)	Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians	Estados Unidos	2024
Independiente	Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline	Asia Pacífico	2023
Department of Veterans Affairs (VA) and the Department of Defense (DoD)	VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of type 2 diabetes mellitus	Estados Unidos	2017 (Actualizada en 2023)
Living Evidence for Diabetes Consortium	Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes	Australia	2020 (Actualizada en 2023)
Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD)	2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes	Italia	2022 (Actualizada en 2023)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Type 2 diabetes in adults: management	Reino Unido	2015 (Actualizada en 2022)
Independiente	SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline	Internacional	2021
Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)	Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019	Latinoamérica	2019
Ministerio de Salud Argentina	Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019	Argentina	2019

Seguidamente, se evaluó estas GPC utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Evaluador(es):

- Ana Brañez Condorena
- Mabel Challapa Mamani

Ítems	GPC ACP	GPC Asia Pacífico	GPC VA/DoD	GPC Australia	GPC Italia	GPC NICE	GPC Internacional	GPC ALAD	GPC Argentina
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7	7	7	7	7	7	1	5
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7	5	4	4	5	7	3	4
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	6	4	6	7	6	7	3	5
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6	4	4	4	5	5	3	5
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	5	7	7	6	7	5	5
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	4	6	5	5	6	3	4
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	2	6	1	1	3	4	1	1	6
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	3	2	3	6	6	4	1	4
Total	75,0%	83,3%	50,0%	62,5%	72,9%	75,0%	75,0%	25,0%	62,5%

Cada ítem tiene un puntaje del 1 al 7. Para calcular el puntaje expresado en porcentaje total, se usó la siguiente fórmula:

- $(\text{Suma de los puntajes de los ítems} - 8) * 100 / 48$

Como se observa, se identificaron 7 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el grupo elaborador (GEG) consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1.1	Personas adultas de 18 a 64 años con diagnóstico de DM2	Control glucémico intensivo	Control glucémico convencional	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía • Pérdida severa de la visión o ceguera
1.2	Personas adultas de 65 años a más con diagnóstico de DM2	Control glucémico intensivo	Control glucémico convencional	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro cognitivo • Caídas • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				<ul style="list-style-type: none"> Nefropatía Retinopatía Neuropatía

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero de 2020 a abril de 2025	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 271 Biblioteca Cochrane: 23 Total de citaciones después de excluir duplicados: 275 	PICO N° 1.1	28	15
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero de 2015 a mayo de 2025	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 280 Biblioteca Cochrane: 29 Otras fuentes: 9 Total de citaciones después de excluir duplicados: 293 	PICO N° 1.2	23	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 30 abril 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2015 a 30/04/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*"[TIAB] OR "type II diabet*"[TIAB]
#2	Intervención	("blood glucose"[MESH] OR "blood glucose"[TIAB] OR "blood sugar"[TIAB] OR "glycemic control"[MESH] OR "glucose control"[TIAB] OR "glycaemic control"[TIAB] OR "glycemic control"[TIAB] OR "glucose lowering"[TIAB] OR "glycosylated hemoglobin*"[TIAB] OR "glycosylated haemoglobin"[TIAB] OR "glycated hemoglobin"[TIAB] OR "glycated haemoglobin"[TIAB] OR "HbA1c target*"[TIAB] OR "haemoglobin A1c target*"[TIAB] OR "hemoglobin A1c target*"[TIAB] OR "target HbA1c*"[TIAB] OR "glucose target*"[TIAB] OR "Glycemic treatment"[TIAB] OR "glycaemic treatment"[TIAB]) AND (aggressive*[TIAB] OR tight*[TIAB] OR intensi*[TIAB] OR strict*[TIAB] OR relaxed*[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta

		Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: 30 Abril 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2015 a 30/04/2025 		
Término		
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	
#5	MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees	
#6	((("blood" NEXT glucose*):ti,ab,kw OR ("blood" NEXT sugar*):ti,ab,kw OR ("glycemic" NEXT control*):ti,ab,kw OR "glucose control":ti,ab,kw OR "glycaemic control":ti,ab,kw OR "glucose lowering":ti,ab,kw OR ("glycosylated" NEXT hemoglobin*):ti,ab,kw OR "glycosylated haemoglobin":ti,ab,kw OR "glycated hemoglobin":ti,ab,kw OR "glycated haemoglobin":ti,ab,kw OR ("haemoglobin A1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("hemoglobin A1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("HbA1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("target" NEXT HbA1c*):ti,ab,kw OR ("glucose" NEXT target*):ti,ab,kw OR "Glycemic treatment":ti,ab,kw OR "Glycaemic treatment":ti,ab,kw)	
#7	((aggressive*):ti,ab,kw OR (tight*):ti,ab,kw OR (intensi*):ti,ab,kw OR (strict*):ti,ab,kw OR (relaxed*):ti,ab,kw)	
#8	(#4 OR #5 OR #6) AND #7	
#9	#3 AND #8	

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, Kashif T, Usman N, Dasari A, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. Cureus. 11(9):e5634. doi: 10.7759/cureus.5634 	RS	No presenta la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Kieu A, King J, Govender RD, Östlundh L. The Benefits of Utilizing Continuous Glucose Monitoring of Diabetes Mellitus in Primary Care: A Systematic Review. J Diabetes Sci Technol. 2022;17(3):762–74. doi: 10.1177/19322968211070855 	RS	No presenta la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Machry RV, Rados DV, Gregório GR, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2018;142:173-187. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.037. 	RS	No presenta la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Crabtree T, Ogendo, Jael-Joy, Vinogradova, Yana, Gordon, Jason, and Idris I. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. Expert Review of 	RS	La población incluye solo a adultos mayores.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Endocrinology & Metabolism. 2022;17(3):255–67. doi: 10.1080/17446651.2022.2079495		
<ul style="list-style-type: none"> Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. J Am Heart Assoc. 2019;8(12):e012356. doi: 10.1161/JAHA.119.012356 	RS	No evalúa el desenlace de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Lin C, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, Ji L. Glycemic control and the incidence of neoplasm in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine. 2020;70(2):232–42. doi: 10.1007/s12020-020-02376-4 	RS	No evalúa el desenlace de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Endocr Connect. 2015;4(2):R16–24. doi: 10.1530/EC-15-0004 	RS	No evalúa el desenlace de interés
<ul style="list-style-type: none"> Tang X, Cardoso MA, Yang J, Zhou JB, Simó R. Impact of Intensive Glucose Control on Brain Health: Meta-Analysis of Cumulative Data from 16,584 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2021;12(3):765–79. doi: 10.1007/s13300-021-01009-x 	RS	No evalúa el desenlace de interés
<ul style="list-style-type: none"> Huang CJ, Wang WT, Sung SH, Chen CH, Lip GYH, Cheng HM, et al. Revisiting ‘intensive’ blood glucose control: A causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(12):2341–52. doi: 10.1111/dom.14819 	RS	No presenta la intervención ni el comparador de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, Lazzarini PA, Sangla KS, Cunningham M, et al. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(1):CD010764. doi: 10.1002/14651858.CD010764.pub2 	RS	La RS no encontró ECA para responder su pregunta, y la población incluyó diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Barer Y, Cohen O, Cukierman-Yaffe T. Effect of glycaemic control on cardiovascular disease in individuals with type 2 diabetes with pre-existing cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21(3):732–5. doi: 10.1111/dom.13581 	RS	No evalúa un desenlace de interés (desenlace compuesto).
<ul style="list-style-type: none"> Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(6):431–7. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3 	RS	No evalúa un desenlace de interés (desenlace compuesto).
<ul style="list-style-type: none"> Herrera-Gómez F, Asensio-González M, González-López A, Álvarez FJ. Effects of Intensive Control of Glycemia on Clinical Kidney Outcomes in Type 2 	RS	No evalúa un desenlace de interés

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Diabetes Patients Compared with Standard Control: A Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2017;8:845. doi: 10.3389/fphar.2017.00845		(desenlace subrogado).

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 1.1:	
<ul style="list-style-type: none"> 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, obesity & metabolism. 2024;26(6):2069-81. doi: 10.1111/dom.15511 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. Journal of diabetes research. 2023;2023:8818502. doi: 10.1155/2023/8818502 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Aldafas R, Crabtree T, Vinogradova Y, Gordon JP, Idris I. Efficacy and safety of intensive versus conventional glucose targets in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Expert review of endocrinology & metabolism. 2023;18(1):95-110. doi: 10.1080/17446651.2023.2166489 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Monami M, Candido R, Pintauro B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. 2021;31(9):2539-46. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. Therapie. 2022;77(4):413-23. doi: 10.1016/j.therap.2021.10.002 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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 therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2021;12(6):1661-76. doi: 10.1007/s13300-021-01062-6 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Usman M, Gillies CL, Khunti K, Davies MJ. Effects of intensive interventions compared to standard care in people with type 2 diabetes and microalbuminuria on risk factors control and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes research and clinical practice. 2018;146:76-84. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.002 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhang X, Liu Y, Zhang F, Li J, Tong N. Legacy Effect of Intensive Blood Glucose Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 	RS

Estudios	Tipo de estudio
2 Diabetes and Very High Risk or Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical therapeutics. 2018;40(5):776-88.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.015	
<ul style="list-style-type: none"> 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. Journal of vascular surgery. 2016;63(2 Suppl):22S-8S.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.005 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. International journal of cardiology. 2016;218:50-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.163 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Seidu S, Achana FA, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2016;33(3):280-9. doi: 10.1111/dme.12885 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association. 2015;4(5). doi: 10.1161/JAHA.114.001577 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Wang P, Huang R, Lu S, Xia W, Sun H, Sun J, et al. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. Cardiovascular diabetology. 2015;14:124. doi: 10.1186/s12933-015-0285-1 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. The lancet Diabetes & endocrinology. 2015;3(5):356-66. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00044-3 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2015;49(1):78-89. doi: 10.1007/s12020-014-0459-8 	RS

Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed	
Fecha de búsqueda: 1 mayo 2025	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2015 a 01/05/2025 	
Descripción	Término

#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*"[TIAB] OR "type II diabet*"[TIAB]
#2	Intervención	("blood glucose"[MESH] OR "blood glucose"[TIAB] OR "blood sugar"[TIAB] OR "glycemic control"[MESH] OR "glucose control"[TIAB] OR "glycaemic control"[TIAB] OR "glycemic control"[TIAB] OR "glucose lowering"[TIAB] OR "glycosylated hemoglobin*"[TIAB] OR "glycosylated haemoglobin"[TIAB] OR "glycated hemoglobin"[TIAB] OR "glycated haemoglobin"[TIAB] OR "HbA1c target*"[TIAB] OR "haemoglobin A1c target*"[TIAB] OR "hemoglobin A1c target*"[TIAB] OR "target HbA1c*"[TIAB] OR "glucose target*"[TIAB] OR "Glycemic treatment"[TIAB] OR "glycaemic treatment"[TIAB]) AND (aggressive*[TIAB] OR tight*[TIAB] OR intensi*[TIAB] OR strict*[TIAB] OR relaxed*[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 1 mayo 2025

Filtros:

- Desde 01/01/2015 a 01/05/2025

Término

- #1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
- #2 ("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees
- #6 (("blood" NEXT glucose*):ti,ab,kw OR ("blood" NEXT sugar*):ti,ab,kw OR ("glycemic" NEXT control*):ti,ab,kw OR "glucose control":ti,ab,kw OR "glycaemic control":ti,ab,kw OR "glucose lowering":ti,ab,kw OR ("glycosylated" NEXT hemoglobin*):ti,ab,kw OR "glycosylated haemoglobin":ti,ab,kw OR "glycated hemoglobin":ti,ab,kw OR "glycated haemoglobin":ti,ab,kw OR ("haemoglobin A1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("hemoglobin A1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("HbA1c" NEXT target*):ti,ab,kw OR ("target" NEXT HbA1c*):ti,ab,kw OR ("glucose" NEXT target*):ti,ab,kw OR "Glycemic treatment":ti,ab,kw OR "Glycaemic treatment":ti,ab,kw)
- #7 ((aggressive*):ti,ab,kw OR (tight*):ti,ab,kw OR (intensi*):ti,ab,kw OR (strict*):ti,ab,kw OR (relaxed*):ti,ab,kw)
- #8 (#4 OR #5 OR #6) AND #7
- #9 #3 AND #8

 Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Bolt J, Carvalho V, Lin K, Lee SJ, Inglis C. Systematic review of guideline recommendations for older and frail adults with type 2 diabetes mellitus. Age Ageing. 2024;53(11):afae259. doi: 10.1093/ageing/afae259. 	RS	No incluye ECA sino GPC
<ul style="list-style-type: none"> Kunutsor SK, Balasubramanian VG, Zaccardi F, Gillies CL, Aroda VR, Seidu S, Khunti K. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of trials 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2024;26(6):2069-2081. doi: 10.1111/dom.15511. E		
<ul style="list-style-type: none"> He J, Xi Y, Lam H, Du K, Chen D, Dong Z, Xiao J. Effect of Intensive Glycemic Control on Myocardial Infarction Outcome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2023;2023:8818502. doi: 10.1155/2023/8818502. 	RS	No evalúa los fármacos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Aldafas R, Crabtree T, Vinogradova Y, Gordon JP, Idris I. Efficacy and safety of intensive versus conventional glucose targets in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Endocrinol Metab. 2023;18(1):95-110. doi: 10.1080/17446651.2023.2166489. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, Boussageon R. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. Therapie. 2022;77(4):413-423. doi: 10.1016/j.therap.2021.10.002. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; of the SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(9):2539-2546. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2021;12(6):1661-1676. doi: 10.1007/s13300-021-01062-6. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Tang X, Cardoso MA, Yang J, Zhou JB, Simó R. Impact of Intensive Glucose Control on Brain Health: Meta-Analysis of Cumulative Data from 16,584 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2021;12(3):765-779. doi: 10.1007/s13300-021-01009-x. Epub 2021 Feb 6. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. J Am Heart Assoc. 2019;8(12):e012356. doi: 10.1161/JAHA.119.012356. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Barer Y, Cohen O, Cukierman-Yaffe T. Effect of glycaemic control on cardiovascular disease in individuals with type 2 diabetes with pre-existing cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):732-735. doi: 10.1111/dom.13581. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Usman M, Gillies CL, Khunti K, Davies MJ. Effects of intensive interventions compared to standard care in people with type 2 diabetes and microalbuminuria on risk factors control and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2018;146:76-84. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Zhang X, Liu Y, Zhang F, Li J, Tong N. Legacy Effect of Intensive Blood Glucose Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Very High Risk or Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Ther.</i> 2018;40(5):776-788.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.015. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017;6(6):CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2. 	RS	Junta DM1 con DM2
<ul style="list-style-type: none"> Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL, Chalmers J; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017;5(6):431-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Herrera-Gómez F, Asensio-González M, González-López A, Álvarez FJ. Effects of Intensive Control of Glycemia on Clinical Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes Patients Compared with Standard Control: A Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2017;8:845. doi: 10.3389/fphar.2017.00845. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2016;218:50-58. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.163. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, Lazzarini PA, Sangla KS, Cunningham M, Buttner PG, Golledge J. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016;2016(1):CD010764. doi: 10.1002/14651858.CD010764.pub2. 	RS	Junta DM1 con DM2
<ul style="list-style-type: none"> Wang P, Huang R, Lu S, Xia W, Sun H, Sun J, Cai R, Wang S. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2015;14:124. doi: 10.1186/s12933-015-0285-1. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta- 	RS	No evalúa adultos mayores

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis. Endocr Connect. 2015;4(2):R16-24. doi: 10.1530/EC-15-0004.		de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2015;4(5):e001577. doi: 10.1161/JAHA.114.001577. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2015;49(1):78-89. doi: 10.1007/s12020-014-0459-8. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado
<ul style="list-style-type: none"> Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(11):CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub4. 	RS	No evalúa adultos mayores de 65 años por separado

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 1.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Crabtree T, Ogendo JJ, Vinogradova Y, Gordon J, Idris I. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies. Expert Rev Endocrinol Metab. 2022;17(3):255-267. doi: 10.1080/17446651.2022.2079495. 	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención/ Comparador	Desenlaces
2.1	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 8%	Comparaciones entre monoterapia con: <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, • Sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) • Tiazolidinedionas (pioglitazona) 	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia
2.2	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 que no han recibido tratamiento previo con antidiabéticos orales y con una HbA1c entre 8% y <9%	Comparaciones entre: <ul style="list-style-type: none"> • Metformina + sulfonilureas (gliclazida o glibenclamida) • Metformina + tiazolidinedionas (pioglitazona) • Monoterapia con metformina 	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por eventos adversos • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía • Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a marzo 2025	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 397 Biblioteca Cochrane: 15 Otras fuentes: 9 Total de citaciones después de excluir duplicados: 403 	PICO N° 2.1	51	18
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2015 a marzo 2025	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 356 Biblioteca Cochrane: 27 Otras fuentes: 9 Total de citaciones después de excluir duplicados: 361 	PICO N° 2.2	38	12

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 02 marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*"[TIAB] OR "type II diabet*"[TIAB]
#2	Intervención	"Metformin"[Mesh] OR metformin[TIAB] OR dimethylbiguanidine[TIAB] OR dimethylguanylguanidine[TIAB] OR glucophage[TIAB] OR dimethylbiguanide[TIAB]
#3	Comparador	"Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR sulfonylurea*[TIAB] OR sulphonylurea*[TIAB] OR gliclazide[TIAB] OR glyclazide[TIAB] OR diabrezide[TIAB] OR glyade[TIAB] OR glyburide[TIAB] OR glybenclamide[TIAB] OR glibenclamide[TIAB] OR micronase[TIAB] OR maninil[TIAB] OR euglucon[TIAB] OR diabeta*[TIAB] OR daonil[TIAB] OR acetohexamide[TIAB] OR dymelor[TIAB] OR dimelor[TIAB] OR gamadiabet[TIAB] OR carbutamide[TIAB] OR aminophenurobutane[TIAB] OR glybutamide[TIAB] OR butylcarbamide[TIAB] OR oranil[TIAB] OR oranyl[TIAB] OR bucarban[TIAB] OR bukarban[TIAB] OR glucidoral[TIAB] OR chlorpropamide[TIAB] OR clorpropamid[TIAB] OR diabinese[TIAB] OR meldian[TIAB] OR glucamide[TIAB] OR insogen[TIAB] OR glipizide[TIAB] OR tolazamide[TIAB] OR tolinase[TIAB] OR tolbutamid*[TIAB] OR orinase[TIAB] OR diabetol[TIAB] OR artosin[TIAB] OR diaval[TIAB] OR dolipol[TIAB] OR rastinon[TIAB] OR orabet[TIAB] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR thiazolidinedione*[TIAB] OR glitazone*[TIAB] OR pioglitazone[TIAB] OR actos[TIAB] OR rosiglitazone[TIAB] OR avandia[TIAB] OR troglitazone[TIAB] OR rezulin[TIAB] OR prelay[TIAB]
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta

		Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: 02 de marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
Término		
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	
#5	metformin:ti,ab,kw OR dimethylbiguanidine:ti,ab,kw OR dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw OR glucophage:ti,ab,kw OR dimethylbiguanide:ti,ab,kw	
#6	#4 OR #5	
#7	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	
#8	MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees	
#9	sulfonylurea*:ti,ab,kw OR sulphonylurea*:ti,ab,kw OR gliclazide:ti,ab,kw OR gliklazid:ti,ab,kw OR glyclazide:ti,ab,kw OR diaikron:ti,ab,kw OR diabrezide:ti,ab,kw OR diaglyk:ti,ab,kw OR glyade:ti,ab,kw OR glyburide:ti,ab,kw OR glybenclamide:ti,ab,kw OR glibenclamide:ti,ab,kw OR micronase:ti,ab,kw OR maninil:ti,ab,kw OR euglucon:ti,ab,kw OR diabeta*:ti,ab,kw OR daonil:ti,ab,kw OR acetohexamide:ti,ab,kw OR dymelor:ti,ab,kw OR dimelor:ti,ab,kw OR gamadiabet:ti,ab,kw OR carbutamide:ti,ab,kw OR aminophenurobutane:ti,ab,kw OR glybutamide:ti,ab,kw OR butylcarbamide:ti,ab,kw OR oranil:ti,ab,kw OR oranyl:ti,ab,kw OR bucarban:ti,ab,kw OR bukarban:ti,ab,kw OR glucidoral:ti,ab,kw OR chlorpropamide:ti,ab,kw OR clorpropamid:ti,ab,kw OR diabinese:ti,ab,kw OR meldian:ti,ab,kw OR glucamide:ti,ab,kw or insogen:ti,ab,kw OR glipizide:ti,ab,kw OR tolazamide:ti,ab,kw OR tolinase:ti,ab,kw OR tolbutamid*:ti,ab,kw OR orinase:ti,ab,kw OR diabetol:ti,ab,kw OR artosin:ti,ab,kw OR diaval:ti,ab,kw OR dolipol:ti,ab,kw OR rastinon:ti,ab,kw OR orabet:ti,ab,kw OR thiazolidinedione*:ti,ab,kw OR glitazone*:ti,ab,kw OR pioglitazone:ti,ab,kw OR actos:ti,ab,kw OR rosiglitazone:ti,ab,kw OR avandia:ti,ab,kw OR troglitazone:ti,ab,kw OR rezulin:ti,ab,kw OR prelay:ti,ab,kw	
#10	#7 OR #8 OR #9	
#11	#3 AND #6 AND #10	

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Guo Z, Huang L, Jiang Z, Bai X, Wang Z, Huang H. Effects of different hypoglycaemic drugs on beta-cell function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2025;30(1):121. doi: 10.1186/s40001-025-02368-y. 	RS	Incluyeron participantes que recibían terapia doble como tratamiento de base.
<ul style="list-style-type: none"> Pan SY, Su EL, Huang CJ, Chuang SY, Chiang CE, Chen CH, Cheng HM. Evaluation of glucose-lowering medications in older people: a comprehensive systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Age Ageing. 2024;53(8):afae175. doi: 10.1093/ageing/afae175. 	RS	Solo reportan las comparaciones directas entre metformina o sulfonilureas y placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Shen Y, Shi Q, Zou X, Meng W, Tian H, Du L, Li S. Time-dependent risk of fracture in adults with type 2 diabetes receiving anti-diabetic drug: A one-stage network meta- 	RS	Reportan los resultados de ECA y EO juntos.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40(2):e3780. doi: 10.1002/dmrr.3780.		
<ul style="list-style-type: none"> Chen RD, Yang CW, Zhu QR, Li Y, Hu HF, Wang DC, Han SJ. Comparison of the Effects of Metformin and Thiazolidinediones on Bone Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2023 8;59(5):904. doi: 10.3390/medicina59050904. 	RS	Incluyen pacientes con DM1.
<ul style="list-style-type: none"> Volke V, Katus U, Johansson A, Toompere K, Heinla K, Rünkorg K, Uusküla A. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. BMC Endocr Disord. 2022;22(1):251. doi: 10.1186/s12902-022-01158-5. 	RS	El comparador de control activo es compuesto (junta metformina y otros fármacos)
<ul style="list-style-type: none"> Chai S, Liu F, Yang Z, Yu S, Liu Z, Yang Q, Sun F. Risk of Fracture With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, or Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis Combining 177 Randomized Controlled Trials With a Median Follow-Up of 26 weeks. Front Pharmacol. 2022;13:825417. doi: 10.3389/fphar.2022.825417. 	RS	No evalúa un desenlace de interés
<ul style="list-style-type: none"> Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:735824. doi: 10.3389/fendo.2021.735824. 	RS	No evalúa un desenlace de interés
<ul style="list-style-type: none"> Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(5):1213-1223. doi: 10.1002/cpt.1307. 	RS	Solo reportan las comparaciones directas entre los fármacos y placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Chai S, Yu S, Yang Z, Wu S, Gao L, Wang H, Zhang Y, Zhan S, Ji L, Sun F. Effect of incretin-based therapies on cancers of digestive system among 101 595 patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis combining 84 trials with a median duration of 30 weeks. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000728. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000728. 	RS	Incluyen solo estudios que comparan agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) o inhibidor de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (iDPP-4) con otros fármacos.
<ul style="list-style-type: none"> Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-Analysis of Sulfonylurea Therapy on Long-Term Risk of Mortality and Cardiovascular Events Compared to Other Oral Glucose-Lowering Treatments. Diabetes Ther. 2018;9(4):1431-1440. doi: 10.1007/s13300-018-0443-z. 	RS	Reportan los resultados de ECA y EO juntos.
<ul style="list-style-type: none"> Wu S, Cipriani A, Yang Z, Yang J, Cai T, Xu Y, Quan X, Zhang Y, Chai S, Sun F, Zhan S. The cardiovascular effect of incretin-based therapies among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(3):243-249. doi: 10.1080/14740338.2018.1424826. 	RS	incluyen solo estudios que comparan GLP-1RA o iDPP-4 con otros fármacos.
<ul style="list-style-type: none"> Xu C, Zhao J, Zhou X, Zhang R, Xie T, Zou Z, Liao L, Dong J. Thiazolidinediones versus metformin on improving abnormal liver enzymes in patients with type 2 diabetes 	RS	Solo se incluyeron pacientes con DM2 y pruebas de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
mellitus: a meta-analysis. Oncotarget. 2018;9(15):12389-12399.		función hepática anormales.
<ul style="list-style-type: none"> Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Fitterman N, Horwitch C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(4):279-290. doi: 10.7326/M16-1860. 	GPC	Es una GPC cuya RS ya está en los estudios incluidos
<ul style="list-style-type: none"> Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, Kwon H, Kim J, Park D. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. PLoS One. 2017;12(5):e0177646. doi: 10.1371/journal.pone.0177646. 	RS	Incluyeron participantes que recibían terapia doble como tratamiento de base.
<ul style="list-style-type: none"> Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2. 	RS	No evalúan la comparación con metformina
<ul style="list-style-type: none"> Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(12):e0166625. doi: 10.1371/journal.pone.0166625. 	RS	Solo reportan las comparaciones directas entre los fármacos y placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2015;58(10):2238-46. doi: 10.1007/s00125-015-3660-2. 	RS	Incluye personas sin DM2, como postmenopáusicas sanas, pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome metabólico.
<ul style="list-style-type: none"> Chen YH, Du L, Geng XY, Peng YL, Shen JN, Zhang YG, Liu GJ, Sun X. Effects of sulfonylureas on lipids in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Evid Based Med. 2015;8(3):134-48. doi: 10.1111/jebm.12157. 	RS	Metanaliza junto monoterapia y terapia combinada con sulfoniureas
<ul style="list-style-type: none"> Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis I, Kent DM, Hadjigeorgiou GM. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Clin Ther. 2014;36(10):1443-53.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.035. 	RS	Evalúan terapia doble con metformina + otro fármaco.
<ul style="list-style-type: none"> Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 	RS	El comparador es compuesto (junta metformina y otros fármacos)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
randomized trials. PLoS One. 2014;9(2):e82880. doi: 10.1371/journal.pone.0082880.		
<ul style="list-style-type: none"> Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. Diabetes Obes Metab. 2012;14(3):228-33. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x. 	RS	Solo reportan la proporción de pacientes con HbA1c <7% al final del tratamiento, sin comparar ambos grupos.
<ul style="list-style-type: none"> Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med. 2012;9(4):e1001204. doi: 10.1371/journal.pmed.1001204. 	RS	El comparador es compuesto (frente a placebo o control activo).
<ul style="list-style-type: none"> Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. Thorax. 2011;66(5):383-8. 	RS	El comparador es compuesto (frente a placebo o control activo).
<ul style="list-style-type: none"> Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(3):221-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x. 	RS	El comparador es compuesto (frente a placebo o control activo).
<ul style="list-style-type: none"> Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010;303(14):1410-8. doi: 10.1001/jama.2010.405. 	RS	Evalúan su uso en combinación con metformina, no en monoterapia.
<ul style="list-style-type: none"> Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med. 2008;168(19):2070-80. 	RS	El comparador es compuesto (frente a placebo o control activo).
<ul style="list-style-type: none"> Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007 Sep 18;147(6):386-99. doi: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00178. Epub 2007 Jul 16. Erratum in: Ann Intern Med. 2007;147(12):887. 	RS	Reportan los resultados de ECA y EO juntos.
<ul style="list-style-type: none"> Rajagopalan R, Xu Y, Abbadessa M; Quartet Study Group. The effect of pioglitazone on glycemic and lipid parameters and adverse events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of four randomized trials. Am J Geriatr Pharmacother. 2006;4(2):123-33. doi: 10.1016/j.amjopharm.2006.06.003. 	RS	Agrupan como comparadores la monoterapia con metformina y la monoterapia con sulfonilureas.
<ul style="list-style-type: none"> Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD002966. doi: 10.1002/14651858.CD002966.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD002966. doi: 10.1002/14651858.CD002966.pub4. 	RS	Es una versión previa de una RS ya está en los estudios incluidos
<ul style="list-style-type: none"> Charbonnel B, Roden M, Urquhart R, Mariz S, Johns D, Mihm M, Widell M, Tan M. Pioglitazone elicits long-term 	RS	Evalúan pioglitazona frente

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
improvements in insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: comparisons with gliclazide-based regimens. Diabetologia. 2005;48(3):553-60. doi: 10.1007/s00125-004-1651-9.		a glibenclamida, con brazos adicionales de terapia doble (pioglitazona + metformina y glibenclamida + metformina).
<ul style="list-style-type: none"> Belcher G, Lambert C, Goh KL, Edwards G, Valbuena M. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. Int J Clin Pract. 2004;58(9):833-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00291.x. 	RS	Incluyeron estudios en los que se evaluó la terapia doble con pioglitazona.
<ul style="list-style-type: none"> Wulffelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. J Intern Med. 2004;256(1):1-14. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x. 	RS	Metanáliza junto monoterapia y terapia combinada con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2001;23(11):1792-823; discussion 1791. 	RS	Solo comparan pioglitazona vs placebo

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 2.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Zaki HA, Iftikhar H, Shallik NA, Shaban E, Al-Marri NDR, Bashir I, Elhadad A, Zoghlami F, Abdalrubb A. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Effects of Biguanides (Metformin) and Thiazolidinediones on Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Patients With Type II Diabetes Mellitus. Cureus. 2023 May 24;15(5):e39445. doi: 10.7759/cureus.39445. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Monami M; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. Diabetes Obes Metab. 2023;25(2):444-453. doi: 10.1111/dom.14888. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Available from: https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf 	GPC que incluye RS
<ul style="list-style-type: none"> Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, Gu Y, Dong H. 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. 2022;11(23):7094. doi: 10.3390/jcm11237094. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/ 	GPC que incluye RS

Estudios	Tipo de estudio
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, Liakos A, Malandris K, Matthews DR, Bekiari E. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021;23(9):2116-2124. doi: 10.1111/dom.14451. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, Silverii A, Dicembrini I, Pintaudi B, Monami M. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2021;31(4):1027-1034. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.030. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; SID-AMD joint Panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2021;31(3):699-704. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020;6(6):CD012906. doi: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, Glais F, Metge A, Linet T, Kassai-Koupai B, Cornu C, Bejan-Angoulvant T, Erpeldinger S, Boussageon R, Gouraud A, Bonnet F, Cucherat M, Moulin P, Gueyffier F. GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETwork meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2019;14(6):e0217701. doi: 10.1371/journal.pone.0217701. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Obes Rev.</i> 2019;20(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12753. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Wang SL, Dong WB, Dong XL, Zhu WM, Wang FF, Han F, Yan X. Comparison of twelve single-drug regimens for the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Oncotarget.</i> 2017;8(42):72700-72713. doi: 10.18632/oncotarget.20282. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. <i>JAMA.</i> 2016;316(3):313-24. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2016;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L, Fonseca V, Dong H. Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2015;10(5):e0126704. doi: 10.1371/journal.pone.0126704. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. <i>CMAJ Open.</i> 2014;2(3):E162-75. doi: 10.9778/cmajo.20130073. 	RS

Estudios	Tipo de estudio
<ul style="list-style-type: none"> Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis [Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis]. Aten Primaria. 2005;36(4):183-91. Spanish. doi: 10.1157/13078602. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. Diabetes Care. 1999;22(1):33-7. doi: 10.2337/diacare.22.1.33. 	RS

Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 30 marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2015 a 30/03/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*" [TIAB] OR "type II diabet*" [TIAB]
#2	Intervención / Comparador	((combination*[TIAB] OR "add on"[TIAB] OR "added to"[TIAB] OR adding[TIAB] OR double[TIAB] OR plus[TIAB] OR dual[TIAB] OR "based on"[TIAB]) AND ("Metformin"[Mesh] OR metformin[TIAB] OR dimethylbiguanidine[TIAB] OR dimethylguanylguanidine[TIAB] OR glucophage[TIAB] OR dimethylbiguanide[TIAB] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR sulfonylurea*[TIAB] OR sulphonylurea*[TIAB] OR gliclazide[TIAB] OR glyclazide[TIAB] OR diabrezide[TIAB] OR glyade[TIAB] OR glyburide[TIAB] OR glybenclamide[TIAB] OR glibenclamide[TIAB] OR micronase[TIAB] OR maninil[TIAB] OR euglucon[TIAB] OR diabeta*[TIAB] OR daonil[TIAB] OR acetohexamide[TIAB] OR dymelor[TIAB] OR dimelor[TIAB] OR gamadiabet[TIAB] OR carbutamide[TIAB] OR aminophenurobutane[TIAB] OR glybutamide[TIAB] OR butylcarbamide[TIAB] OR oranil[TIAB] OR oranyl[TIAB] OR bucarban[TIAB] OR bukarban[TIAB] OR glucidoral[TIAB] OR chlorpropamide[TIAB] OR clorpropamid[TIAB] OR diabinese[TIAB] OR meldian[TIAB] OR glucamide[TIAB] OR insogen[TIAB] OR glipizide[TIAB] OR tolazamide[TIAB] OR tolinase[TIAB] OR tolbutamid*[TIAB] OR orinase[TIAB] OR diabetol[TIAB] OR artosin[TIAB] OR diaval[TIAB] OR dolipol[TIAB] OR rastinon[TIAB] OR orabet[TIAB] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR thiazolidinedione*[TIAB] OR glitazone*[TIAB] OR pioglitazone[TIAB] OR actos[TIAB] OR rosiglitazone[TIAB] OR avandia[TIAB] OR troglitazone[TIAB] OR rezulin[TIAB] OR prelay[TIAB])) OR ("metformin-based"[TIAB] OR "sulfonylurea-based"[TIAB] OR "sulphonylurea-based"[TIAB] OR "glibenclamide-based"[TIAB] OR "glyburide-based"[TIAB] OR "gliclazide-based"[TIAB] OR "thiazolidinedione-based"[TIAB] OR "pioglitazone-based"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: Biblioteca Cochrane		

Fecha de búsqueda: 30 marzo 2025

Filtros:

- Desde 01/01/2015 a 30/03/2025

Término

- #1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
- #2 ("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees
- #7 metformin:ti,ab,kw OR dimethylbiguanidine:ti,ab,kw OR dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw OR glucophage:ti,ab,kw OR dimethylbiguanide:ti,ab,kw OR sulfonylurea*:ti,ab,kw OR sulphonylurea*:ti,ab,kw OR gliclazide:ti,ab,kw OR gliklazid:ti,ab,kw OR glyclazide:ti,ab,kw OR diaikron:ti,ab,kw OR diabrezide:ti,ab,kw OR diaglyk:ti,ab,kw OR glyade:ti,ab,kw OR glyburide:ti,ab,kw OR glybenclamide:ti,ab,kw OR glibenclamide:ti,ab,kw OR micronase:ti,ab,kw OR maninil:ti,ab,kw OR euglucon:ti,ab,kw OR diabeta*:ti,ab,kw OR daonil:ti,ab,kw OR acetohexamide:ti,ab,kw OR dymelor:ti,ab,kw OR dimelor:ti,ab,kw OR gamadiabet:ti,ab,kw OR carbutamide:ti,ab,kw OR aminophenurobutane:ti,ab,kw OR glybutamide:ti,ab,kw OR butylcarbamide:ti,ab,kw OR oranil:ti,ab,kw OR oranyl:ti,ab,kw OR bucarban:ti,ab,kw OR bukarban:ti,ab,kw OR glucidoral:ti,ab,kw OR chlorpropamide:ti,ab,kw OR clorpropamid:ti,ab,kw OR diabinese:ti,ab,kw OR meldian:ti,ab,kw OR glucamide:ti,ab,kw OR insogen:ti,ab,kw OR glipizide:ti,ab,kw OR tolazamide:ti,ab,kw OR tolinase:ti,ab,kw OR tolbutamid*:ti,ab,kw OR orinase:ti,ab,kw OR diabetol:ti,ab,kw OR artosin:ti,ab,kw OR diaval:ti,ab,kw OR dolipol:ti,ab,kw OR rastinon:ti,ab,kw OR orabet:ti,ab,kw OR thiazolidinedione*:ti,ab,kw OR glitazone*:ti,ab,kw OR pioglitazone:ti,ab,kw OR actos:ti,ab,kw OR rosiglitazone:ti,ab,kw OR avandia:ti,ab,kw OR troglitazone:ti,ab,kw OR rezulin:ti,ab,kw OR prelay:ti,ab,kw
- #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 combination*:ti,ab,kw OR "add on":ti,ab,kw OR "added to":ti,ab,kw OR adding:ti,ab,kw OR double:ti,ab,kw OR plus:ti,ab,kw OR dual:ti,ab,kw OR "based on":ti,ab,kw
- #10 #9 AND #8
- #11 "metformin-based":ti,ab,kw OR "sulfonylurea-based":ti,ab,kw OR "sulphonylurea-based":ti,ab,kw OR "glibenclamide-based":ti,ab,kw OR "glyburide-based":ti,ab,kw OR "gliclazide-based":ti,ab,kw OR "thiazolidinedione-based":ti,ab,kw OR "pioglitazone-based":ti,ab,kw
- #12 #10 OR #11
- #13 #3 AND #12

 Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Chen R, Li J, Chen D, Wen W, Zhang S, Li J, Ruan Y, Zhang Z, Sun J, Chen H. Efficacy and Safety of DPP-4 Inhibitors and Metformin Combinations in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:2471-2493. doi: 10.2147/DMSO.S450994. Erratum in: Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:4199-4200. doi: 10.2147/DMSO.S502743. 	RS	El comparador es metformina + iDPP-4
<ul style="list-style-type: none"> Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Nakagawa Y, Tanaka S, Shimano H, Sone H. Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 	RS	Incluyeron ECA que evaluaron insulinas y/o sulfonilureas o glinidas.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia. J Investig Med. 2023;71(4):400-410. doi: 10.1177/10815589221149188.		
<ul style="list-style-type: none"> Paridari P, Jabermoradi S, Gholamzadeh R, Vazifekhah S, Vazirizadeh-Mahabadi M, Roshdi Dizaji S, Forouzannia SA, Hosseini M, Yousefifard M. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023;17(2):102721. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102721. 	RS	La intervención es compuesta (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina)
<ul style="list-style-type: none"> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/ 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia.
<ul style="list-style-type: none"> Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, Hsieh S, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Toupin-April K, Wells GA. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(4):e3515. doi: 10.1002/dmrr.3515. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Li T, Providencia R, Mu N, Yin Y, Chen M, Wang Y, Liu M, Yu L, Gu C, Ma H. Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):30. doi: 10.1186/s12933-020-01202-5. 	RS	La intervención es compuesta (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina)
<ul style="list-style-type: none"> Singh AK, Singh R, Chakraborty PP. Diabetes Monotherapies versus Metformin-Based Combination Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. Int J Gen Med. 2021;14:3833-3848. doi: 10.2147/IJGM.S295459. 	Revisión	Es una revisión de RS
<ul style="list-style-type: none"> Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, Kuang Y, He J, Singh R, Nevo A, Arnet U, Uyei J, Rajpathak S. Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2021;12(1):389-418. doi: 10.1007/s13300-020-00975-y. 	RS	No evalúa los fármacos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. 	RS	La intervención es compuesta (junta terapia doble y terapia triple de metformina)
<ul style="list-style-type: none"> Kamalinia S, Josse RG, Donio PJ, Leduc L, Shah BR, Tobe SW. Risk of any hypoglycaemia with newer antihyperglycaemic agents in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. 	RS	No evalúa los fármacos de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Endocrinol Diabetes Metab. 2019;3(1):e00100. doi: 10.1002/edm2.100.		
<ul style="list-style-type: none"> Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, da Costa Carvalho DM, Trujillo FR, Dos Santos Raposo JFC, Parente EB, Valente F, de Moura FF, Hohl A, Melo M, Araujo FGP, de Araújo Príncipe RMMC, Kupfer R, Costa E Forti A, Valerio CM, Ferreira HJ, Duarte JMS, Saraiva JFK, Rodacki M, Castelo MHCG, Monteiro MP, Branco PQ, de Matos PMP, de Melo Pereira de Magalhães PC, Betti RTB, Réa RR, Trujillo TDG, Pinto LCF, Leitão CB. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1. 	GPC	Es una GPC que cita RS ya incluidas para esta pregunta.
<ul style="list-style-type: none"> Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD012368. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):985-997. doi: 10.1111/dom.13185. 	RS	Evalúa terapia triple de metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, Zhao L, Zhang Y, Situ B. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2018;9(5):1945-1958. doi: 10.1007/s13300-018-0482-5. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, Jiang J, Situ B. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. PLoS One. 2018;13(8):e0202563. doi: 10.1371/journal.pone.0202563. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con sulfonilureas.
<ul style="list-style-type: none"> Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, Al Qur'an T, Woodham A, Kunnamo I, Sönnichsen A, Renom-Guiteras A. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. BMC Geriatr. 2017;17(Suppl 1):227. doi: 10.1186/s12877-017-0574-5. 	RS	Evalúa ECA y EO sobre metformina (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina).
<ul style="list-style-type: none"> Moon MK, Hur KY, Ko SH, Park SO, Lee BW, Kim JH, Rhee SY, Kim HJ, Choi KM, Kim NH; Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes 	GPC	Es una GPC que cita RS ya

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Association. Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2017;41(5):357-366. doi: 10.4093/dmj.2017.41.5.357.		incluidas para esta pregunta.
<ul style="list-style-type: none"> Bloomgarden Z. Is insulin the preferred treatment for HbA1c >9%? J Diabetes. 2017;9(9):814-816. doi: 10.1111/1753-0407.12575. 	Editorial	Es una editorial
<ul style="list-style-type: none"> Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. Drugs. 2017;77(3):247-264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4. 	Revisión	Es una revisión narrativa
<ul style="list-style-type: none"> Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Fitterman N, Horwitch C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(4):279-290. doi: 10.7326/M16-1860. 	GPC	Es una GPC cuya RS ya está en los estudios incluidos.
<ul style="list-style-type: none"> Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, Himaja D, Dharma Teja Y, Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. Curr Ther Res Clin Exp. 2017;84:4-9. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.01.005. 	RS	No evalúa los desenlaces de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2. 	RS	Evalúa metformina + rosiglitazona.
<ul style="list-style-type: none"> Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1291-1302. doi: 10.1111/bcp.13059. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet Med. 2015;32(12):1530-40. doi: 10.1111/dme.12837. 	RS	Evalúa terapia triple de metformina.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Goldman-Levine JD. Combination therapy when metformin is not an option for type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2015;49(6):688-99. doi: 10.1177/1060028015572653. 	RS	No evalúa los fármacos de interés.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 2.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Guo Z, Huang L, Jiang Z, Bai X, Wang Z, Huang H. Effects of different hypoglycaemic drugs on beta-cell function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2025;30(1):121. doi: 10.1186/s40001-025-02368-y. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Available from: https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf 	GPC que incluye RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2022;189:109937. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109937. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, Gu Y, Huang M, Dong H. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022;11(18):5435. doi: 10.3390/jcm11185435. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Cintra RM, Nogueira AC, Bonilha I, Luchiani BM, Coelho-Filho OR, Coelho OR, Schwartzmann P, Muscellie E, Nadruz W, Carvalho LSF, Sposito AC. Glucose-lowering Drugs and Hospitalization for Heart Failure: A Systematic Review and Additive-effects Network Meta-analysis With More Than 500 000 Patient-years. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):3060-3067. doi: 10.1210/clinem/dgab428. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. J Cell Physiol. 2019;234(3):2795-2806. doi: 10.1002/jcp.27097. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-Analysis of Sulfonylurea Therapy on Long-Term Risk of Mortality and Cardiovascular Events Compared to Other Oral Glucose-Lowering Treatments. Diabetes Ther. 2018;9(4):1431-1440. doi: 10.1007/s13300-018-0443-z. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2018;9(5):1995-2014. doi: 10.1007/s13300-018-0493-2. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Yang XL, Duo-Ji MM, Long ZW. Efficacy and Safety of Single- or Double-Drug Antidiabetic Regimens in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. J Cell Biochem. 2017;118(12):4536-4547. doi: 10.1002/jcb.26115. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, 	RS

Estudios	Tipo de estudio
Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400.	
<ul style="list-style-type: none"> Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Chu Y, Iyoha E, Maruthur NM. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Report No.: 16-EHC013-EF. 	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Personas adultas de 18 años a más con diagnóstico reciente de DM2 clínicamente estables, con HbA1c \geq 9% o glucosa en ayunas \geq 300 mg/dl y sin tratamiento farmacológico previo	Insulina basal	Antidiabético oral	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas Calidad de vida Infarto de miocardio Accidente cerebrovascular Insuficiencia cardíaca Hipoglucemia severa Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Discontinuación de eventos adversos por Retinopatía Nefropatía Neuropatía <p>Subrogados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Peso corporal HbA1c Hipoglucemia Glucosa en ayunas

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a junio 2025.	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 739 Biblioteca Cochrane: 26 Otras fuentes: 6 Total de citaciones después de excluir duplicados: 750 	PICO N° 3	26	3
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de ECA para actualizar la RS de Tsapas 2020	Desde el 2019 a julio del 2025.	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 575 Biblioteca Cochrane: 357 Otras fuentes: 1 Total de citaciones después de excluir duplicados: 425 	PICO N° 3	10	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 19 de junio del 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabet*" [Title/Abstract] OR "type ii diabet*" [Title/Abstract] OR "T2DM" [Title/Abstract]) AND (("early diagnosis" [MeSH Terms] OR "newly" [Title/Abstract] OR "recent*" [Title/Abstract] OR "early" [Title/Abstract] OR "naive" [Title/Abstract]) OR ("initia*" [Title/Abstract]))
#2	Intervención	("insulin" [MeSH Terms] OR "insulin" [Title/Abstract])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review" [PT] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Network Meta-Analysis" [Mesh] OR "Systematic Review" [TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses" [TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: 19 de junio del 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Término	
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
#2	(type 2 diabet*):ti,ab,kw OR (type ii diabet*):ti,ab,kw OR (T2DM):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	
#5	(insulin):ti,ab,kw	
#6	#4 OR #5	
#7	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	
#8	(newly):ti,ab,kw OR (recent*):ti,ab,kw OR (early):ti,ab,kw OR (naive):ti,ab,kw	
#9	#7 OR #8	
#10	(initia*):ti,ab,kw	
#11	#3 AND #6 AND (#9 OR #10)	

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3:		
<ul style="list-style-type: none"> Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2024;177(5):618-632. doi:10.7326/M23-1490 	RS	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Dehghani M, Sadeghi M, Barzkar F, et al. Efficacy and safety of basal insulins in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta- 	RS	Comparación entre insulinas.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis of randomized clinical trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1286827. Published 2024 Mar 21. doi:10.3389/fendo.2024.1286827		
<ul style="list-style-type: none"> Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia. 2009;52(10):1990-2000. doi:10.1007/s00125-009-1468-7 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Goldman-Levine JD. Combination therapy when metformin is not an option for type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2015;49(6):688-699. doi:10.1177/1060028015572653 	Revisión	Revisión narrativa. Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Endocr Disord. 2016;16(1):39. Published 2016 Jul 8. doi:10.1186/s12902-016-0120-z 	RS	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Reutrakul S, Wroblewski K, Brown RL. Clinical use of U-500 regular insulin: review and meta-analysis. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(2):412-420. Published 2012 Mar 1. doi:10.1177/193229681200600229 	RS	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther. 2003;25(6):1541-1540. doi:10.1016/s0149-2918(03)80156-x 	Revisión	Revisión narrativa. Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(4):CD003418. Published 2004 Oct 18. doi:10.1002/14651858.CD003418.pub2 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. Diabetes Metab. 2014;40(6):391-399. doi:10.1016/j.diabet.2014.08.006 	Revisión	Revisión narrativa.
<ul style="list-style-type: none"> Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg R, Pories WJ. Re-examining insulin compared to non-insulin therapies for type 2 diabetes: when in the disease trajectory is insulin preferable?. Postgrad Med. 2018;130(8):653-659. doi:10.1080/00325481.2018.1533381 	Revisión	Revisión narrativa.
<ul style="list-style-type: none"> Luo Y, Xia J, Zhao Z, et al. Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. J Diabetes. 2023;15(5):419-435. doi:10.1111/1753-0407.13381 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2012;14(1):47-57. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01487.x 	RS	Sin la población de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabet Med.</i> 2015;32(5):585-594. doi:10.1111/dme.12694 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Qayyum R, Greene L. AHRQ's comparative effectiveness research on premixed insulin analogues for adults with type 2 diabetes: understanding and applying the systematic review findings. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2011;17(3 Suppl):S3-S19. doi:10.18553/jmcp.2011.17.s9-b.S03 	Revisión	Revisión narrativa. Sin la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011;13(9):814-822. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x 	RS	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2013;1(1):28-34. doi:10.1016/S2213-8587(13)70006-8 	RS	No incluye ECA
<ul style="list-style-type: none"> Dujunco MM, Gorriceta JH, Dampil OA, Mirasol R. INITIATE STUDY: Insulin versus Oral Hypoglycemic Agent as Initial Therapy for Newly Diagnosed Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.</i> 2014;29(2):172-172. 	RS	No incluye ECA
<ul style="list-style-type: none"> Willis M, Asseburg C, Nilsson A, Johnsson K, Kartman B. Multivariate Prediction Equations for HbA_{1c} Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. <i>Value Health.</i> 2017;20(3):357-371. doi:10.1016/j.jval.2016.10.004 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Ther.</i> 2007;29(8):1607-1619. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.020 	RS	Comparación entre insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Mannucci E, Giannini S, Dicembrini I. Cardiovascular effects of basal insulins. <i>Drug Healthc Patient Saf.</i> 2015;7:113-120. Published 2015 Jul 10. doi:10.2147/DHPS.S43300 	RN	Revisión narrativa.
<ul style="list-style-type: none"> Khatib JE, Shao Y, Shi L, Fonseca VA. The Association Between Baseline Insulin Treatment and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. <i>J Endocr Soc.</i> 	RS	Sin la intervención de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
2020;5(2):bvaa193. Published 2020 Dec 31. doi:10.1210/jendso/bvaa193		
<ul style="list-style-type: none"> Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, LeReun C. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. Pharmacology. 2008;82(2):156-163. doi:10.1159/000149569 	RS	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(8):2139-2147. doi:10.1210/clinem/dgac277 	RS	Sin el comparador de interés.

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 3:	
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(3):313-324. doi:10.1001/jama.2016.9400 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173(4):278-286. doi:10.7326/M20-0864 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(9):2116-2124. doi:10.1111/dom.14451 	RS

Búsqueda B: búsqueda de ECA para actualización de la RS de Tsapas 2020:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 05 de julio del 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 18/12/2019 a 31/12/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabet*" [Title/Abstract] OR "type ii diabet*" [Title/Abstract] OR "T2DM" [Title/Abstract]) AND (("early diagnosis" [MeSH Terms] OR "newly" [Title/Abstract] OR "recent*" [Title/Abstract] OR "early" [Title/Abstract] OR "naive" [Title/Abstract]) OR ("initia*" [Title/Abstract]))

#2	Intervención/ Comparador	("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[Title/Abstract]) AND (("Metformin"[MeSH Terms] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Dimethylbiguanidine"[Title/Abstract] OR "Dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract]) OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[Title/Abstract] OR "Glyclazide"[Title/Abstract] OR "Diamicon"[Title/Abstract] OR "S852"[Title/Abstract] OR "S 852"[Title/Abstract] OR "S1702"[Title/Abstract] OR "S 1702"[Title/Abstract] OR "Diabrezide"[Title/Abstract]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Title/Abstract] OR "Glybenclamide"[Title/Abstract] OR "Glibenclamide"[Title/Abstract] OR "Neogluconin"[Title/Abstract] OR "Micronase"[Title/Abstract] OR "Maninil"[Title/Abstract] OR "HB420"[Title/Abstract] OR "HB 420"[Title/Abstract] OR "HB419"[Title/Abstract] OR "HB 419"[Title/Abstract] OR "Euglucon"[Title/Abstract] OR "Diabeta"[Title/Abstract] OR "Daonil"[Title/Abstract]) OR ("Pioglitazone"[MeSH Terms] OR "Pioglitazone"[Title/Abstract] OR "AD 4833"[Title/Abstract] OR "AD4833"[Title/Abstract] OR "U72,107A"[Title/Abstract] OR "Actos"[Title/Abstract]))
#3	Tipo estudio	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Random Allocation"[MeSH Terms] OR "Single-Blind Method"[MeSH Terms] OR "random*" [Title/Abstract] OR (("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "control*" [Title/Abstract]) AND "trial"[Title/Abstract]) OR ("singl*" [Title/Abstract] OR "doubl*" [Title/Abstract] OR "trebl*" [Title/Abstract] OR "trip*" [Title/Abstract]) AND ("blind*" [Title/Abstract] OR "mask*" [Title/Abstract])) OR ("Placebos"[MeSH Terms] OR "placebo*" [Title/Abstract]) OR "Cross-Over Studies"[MeSH Terms] OR ("crossover"[Title/Abstract] OR "cross-over"[Title/Abstract] OR "cross-over"[Title/Abstract]) AND ("design*" [Title/Abstract] OR "study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "procedure*" [Title/Abstract] OR "trial*" [Title/Abstract]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane vía OVID

Fecha de búsqueda: 05 de julio del 2025

Filtros:

- Ninguno

Término

1. Diabetes Mellitus, Type 2/ or (type 2 diabet* or type ii diabet* or T2DM).ti,ab.
2. Early Diagnosis/ or (newly or recent* or early or naive).ti,ab. or initia*.ti,ab.
3. 1 and 2
4. Insulin/ or insulin.ti,ab.
5. Metformin/ or metformin.ti,ab.
6. Gliclazide/ or gl?clazide.ti,ab.
7. Glyburide/ or glyburide.ti,ab. or gl?benclamide.ti,ab.
8. Pioglitazone/ or pioglitazone.ti,ab.
9. 5 or 6 or 7 or 8
10. 3 and 4 and 9
11. limit 10 to yr="2019 - 2025"

 Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3:		
<ul style="list-style-type: none"> Luchsinger JA, Rosin SP, Kazemi EJ, et al. Glucose-Lowering Medications, Glycemia, and Cognitive Outcomes: The GRADE Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2025;185(7):778-787. doi:10.1001/jamainternmed.2025.1189 	ECA	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Kuo CS, Chen HS. β-cell function and long-term glycemic control in patients newly diagnosed with type 2 diabetes with moderate hyperglycemia after a 6-month course of basal insulin therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2024;215:111814. doi:10.1016/j.diabres.2024.111814 	ECA	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet. 2024;404(10448):145-155. doi:10.1016/S0140-6736(24)00537-3 	ECA	Sin la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Yang X, Deng H, Lv J, et al. Comparison of changes in adipokine and inflammatory cytokine levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with exenatide, insulin, or pioglitazone: A post-hoc study of the CONFIDENCE trial. Heliyon. 2023;10(1):e23309. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e23309 	ECA	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Retnakaran R, Pu J, Emery A, et al. Determinants of sustained stabilization of beta-cell function following short-term insulin therapy in type 2 diabetes. Nat Commun. 2023;14(1):4514. Published 2023 Jul 27. doi:10.1038/s41467-023-40287-w 	ECA	Sin la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Abdelgani S, Puckett C, Adams J, Triplitt C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Insulin Secretion Predicts the Response to Antidiabetic Therapy in Patients With New-onset Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(12):3497-3504. doi:10.1210/clinem/dgab403 	ECA	Sin la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Retnakaran R, Emery A, Ye C, et al. Short-term intensive insulin as induction and maintenance therapy for the preservation of beta-cell function in early type 2 diabetes (RESET-IT Main): A 2-year randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2021;23(8):1926-1935. doi:10.1111/dom.14421 	ECA	Sin la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Adeshara KA, Bangar NS, Doshi PR, Diwan A, Tupe RS. Action of metformin therapy against advanced glycation, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes patients: 3 months follow-up study. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):1449-1458. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.036 	Estudio de intervención	Estudio de intervención sin aleatorización ni grupo control.
<ul style="list-style-type: none"> McInnes N, Hall S, Sultan F, et al. Remission of Type 2 Diabetes Following a Short-term Intervention With Insulin Glargine, Metformin, and Dapagliflozin. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):dgaa248. doi:10.1210/clinem/dgaa248 	ECA	Sin la intervención de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Agbaje OF, Coleman RL, Hattersley AT, et al. Predicting post one-year durability of glucose-lowering monotherapies in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus - A MASTERMIND precision medicine approach (UKPDS 87). Diabetes Res Clin Pract. 2020;166:108333. doi:10.1016/j.diabres.2020.108333 	ECA	Sin desenlace de interés.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
-	-

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención/ Comparador	Desenlaces
4	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina	Comparaciones entre: • Metformina sulfonilureas (gliclazida glibenclamida) + o • Metformina tiazolidinedionas (pioglitazona) + • Monoterapia con metformina con	Críticos: • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia cardíaca • Hipoglucemia severa • Eventos adversos serios Importantes: • Infarto de miocardio • Retinopatía • Nefropatía • Neuropatía • Discontinuación por eventos adversos Subrogados: • Peso corporal • HbA1c • Hipoglucemia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el 2015 a mayo 2025	• PubMed: 344 • Biblioteca Cochrane: 27 • Otras fuentes: 9 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 349	PICO N° 4	38	6

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed
Fecha de búsqueda: 31 mayo 2025
Filtros:

- Desde 01/01/2015 a 31/05/2025

	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*"[TIAB] OR "type II diabet*"[TIAB]
#2	Intervención / Comparador	((combination*[TIAB] OR "add on"[TIAB] OR "added to"[TIAB] OR adding[TIAB] OR double[TIAB] OR plus[TIAB] OR dual[TIAB] OR "based on"[TIAB]) AND ("Metformin"[Mesh] OR metformin[TIAB] OR dimethylbiguanidine[TIAB] OR dimethylguanylguanidine[TIAB] OR glucophage[TIAB] OR dimethylbiguanide[TIAB] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR sulfonylurea*[TIAB] OR sulphonylurea*[TIAB] OR gliclazide[TIAB] OR glyclazide[TIAB] OR diabrezide[TIAB] OR glyade[TIAB] OR glyburide[TIAB] OR glybenclamide[TIAB] OR glibenclamide[TIAB] OR micronase[TIAB] OR maninil[TIAB] OR euglucon[TIAB] OR diabet*[TIAB] OR daonil[TIAB] OR acetohexamide[TIAB] OR dymelor[TIAB] OR dimelor[TIAB] OR gamadiabet[TIAB] OR carbutamide[TIAB] OR aminophenurobutane[TIAB] OR glybutamide[TIAB] OR butylcarbamide[TIAB] OR oranil[TIAB] OR oranyl[TIAB] OR bucarban[TIAB] OR bukarban[TIAB] OR glucidoral[TIAB] OR chlorpropamide[TIAB] OR clorpropamid[TIAB] OR diabinese[TIAB] OR meldian[TIAB] OR glucamide[TIAB] OR insogen[TIAB] OR glipizide[TIAB] OR tolazamide[TIAB] OR tolinase[TIAB] OR tolbutamid*[TIAB] OR orinase[TIAB] OR diabetol[TIAB] OR artosin[TIAB] OR diaval[TIAB] OR dolipol[TIAB] OR rastinon[TIAB] OR orabet[TIAB] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR thiazolidinedione*[TIAB] OR glitazone*[TIAB] OR pioglitazone[TIAB] OR actos[TIAB] OR rosiglitazone[TIAB] OR avandia[TIAB] OR troglitazone[TIAB] OR rezulin[TIAB] OR prelay[TIAB])) OR ("metformin-based"[TIAB] OR "sulfonylurea-based"[TIAB] OR "sulphonylurea-based"[TIAB] OR "glibenclamide-based"[TIAB] OR "glyburide-based"[TIAB] OR "gliclazide-based"[TIAB] OR "thiazolidinedione-based"[TIAB] OR "pioglitazone-based"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 31 mayo 2025

Filtros:

- Desde 01/01/2015 a 31/05/2025

	Término
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees
#7	metformin:ti,ab,kw OR dimethylbiguanidine:ti,ab,kw OR dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw OR glucophage:ti,ab,kw OR dimethylbiguanide:ti,ab,kw OR sulfonylurea*:ti,ab,kw OR sulphonylurea*:ti,ab,kw OR gliclazide:ti,ab,kw OR gliklazid:ti,ab,kw OR glyclazide:ti,ab,kw OR diaikron:ti,ab,kw OR diabrezide:ti,ab,kw OR diaglyk:ti,ab,kw OR glyade:ti,ab,kw OR glyburide:ti,ab,kw OR glybenclamide:ti,ab,kw OR glibenclamide:ti,ab,kw OR micronase:ti,ab,kw OR maninil:ti,ab,kw OR euglucon:ti,ab,kw OR diabet*:ti,ab,kw OR daonil:ti,ab,kw OR acetohexamide:ti,ab,kw OR dymelor:ti,ab,kw OR dimelor:ti,ab,kw OR

gamadiabet:ti,ab,kw OR carbutamide:ti,ab,kw OR aminophenurobutane:ti,ab,kw OR glybutamide:ti,ab,kw OR butylcarbamide:ti,ab,kw OR oranil:ti,ab,kw OR oranyl:ti,ab,kw OR bucarban:ti,ab,kw OR bukarban:ti,ab,kw OR glucidoral:ti,ab,kw OR chlorpropamide:ti,ab,kw OR clorpropamid:ti,ab,kw OR diabinese:ti,ab,kw OR meldian:ti,ab,kw OR glucamide:ti,ab,kw OR insogen:ti,ab,kw OR glipizide:ti,ab,kw OR tolazamide:ti,ab,kw OR tolinase:ti,ab,kw OR tolbutamid*:ti,ab,kw OR orinase:ti,ab,kw OR diabetol:ti,ab,kw OR artosin:ti,ab,kw OR diaval:ti,ab,kw OR dolipol:ti,ab,kw OR rastinon:ti,ab,kw OR orabet:ti,ab,kw OR thiazolidinedione*:ti,ab,kw OR glitazone*:ti,ab,kw OR pioglitazone:ti,ab,kw OR actos:ti,ab,kw OR rosiglitazone:ti,ab,kw OR avandia:ti,ab,kw OR troglitazone:ti,ab,kw OR rezulin:ti,ab,kw OR prelay:ti,ab,kw

#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 combination*:ti,ab,kw OR "add on":ti,ab,kw OR "added to":ti,ab,kw OR adding:ti,ab,kw OR double:ti,ab,kw OR plus:ti,ab,kw OR dual:ti,ab,kw OR "based on":ti,ab,kw

#10 #9 AND #8

#11 "metformin-based":ti,ab,kw OR "sulfonylurea-based":ti,ab,kw OR "sulphonylurea-based":ti,ab,kw OR "glibenclamide-based":ti,ab,kw OR "glyburide-based":ti,ab,kw OR "gliclazide-based":ti,ab,kw OR "thiazolidinedione-based":ti,ab,kw OR "pioglitazone-based":ti,ab,kw 68

#12 #10 OR #11

#13 #3 AND #12

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
<ul style="list-style-type: none"> Guo Z, Huang L, Jiang Z, Bai X, Wang Z, Huang H. Effects of different hypoglycaemic drugs on beta-cell function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2025;30(1):121. doi: 10.1186/s40001-025-02368-y. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Chen R, Li J, Chen D, Wen W, Zhang S, Li J, Ruan Y, Zhang Z, Sun J, Chen H. Efficacy and Safety of DPP-4 Inhibitors and Metformin Combinations in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:2471-2493. doi: 10.2147/DMSO.S450994. Erratum in: Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:4199-4200. doi: 10.2147/DMSO.S502743. 	RS	El comparador es metformina + iDPP-4
<ul style="list-style-type: none"> Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Nakagawa Y, Tanaka S, Shimano H, Sone H. Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia. J Investig Med. 2023;71(4):400-410. doi: 10.1177/10815589221149188. 	RS	Incluyeron ECA que evaluaron insulinas y/o sulfonilureas o glinidas.
<ul style="list-style-type: none"> Paridari P, Jabermoradi S, Gholamzadeh R, Vazifekhah S, Vazirizadeh-Mahabadi M, Roshdi Dizaji S, Forouzannia SA, Hosseini M, Yousefifard M. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023;17(2):102721. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102721. 	RS	La intervención es compuesta (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2022;189:109937. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109937. 	RS	Evaluó en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo
<ul style="list-style-type: none"> Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, Gu Y, Huang M, Dong H. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022;11(18):5435. doi: 10.3390/jcm11185435. 	RS	Evaluó en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo
<ul style="list-style-type: none"> Cintra RM, Nogueira AC, Bonilha I, Luchiari BM, Coelho-Filho OR, Coelho OR, Schwartzmann P, Muscellie E, Nadruz W, Carvalho LSF, Sposito AC. Glucose-lowering Drugs and Hospitalization for Heart Failure: A Systematic Review and Additive-effects Network Meta-analysis With More Than 500 000 Patient-years. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):3060-3067. doi: 10.1210/clinem/dgab428. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Available from: https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf 	GPC	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Li T, Providencia R, Mu N, Yin Y, Chen M, Wang Y, Liu M, Yu L, Gu C, Ma H. Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):30. doi: 10.1186/s12933-020-01202-5. 	RS	La intervención es compuesta (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina)
<ul style="list-style-type: none"> Singh AK, Singh R, Chakraborty PP. Diabetes Monotherapies versus Metformin-Based Combination Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. Int J Gen Med. 2021;14:3833-3848. doi: 10.2147/IJGM.S295459. 	Revisión	Es una revisión de RS
<ul style="list-style-type: none"> Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, Kuang Y, He J, Singh R, Nevo A, Arnet U, Uyei J, Rajpathak S. Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2021;12(1):389-418. doi: 10.1007/s13300-020-00975-y. 	RS	No evalúa los fármacos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. 	RS	La intervención es compuesta (junta terapia doble y terapia triple de metformina)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. <i>J Cell Physiol.</i> 2019;234(3):2795-2806. doi: 10.1002/jcp.27097. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Kamalinia S, Josse RG, Donio PJ, Leduc L, Shah BR, Tobe SW. Risk of any hypoglycaemia with newer antihyperglycaemic agents in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2019;3(1):e00100. doi: 10.1002/edm2.100. 	RS	No evalúa los fármacos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, da Costa Carvalho DM, Trujillo FR, Dos Santos Raposo JFC, Parente EB, Valente F, de Moura FF, Hohl A, Melo M, Araujo FGP, de Araújo Príncipe RMMC, Kupfer R, Costa E Forti A, Valerio CM, Ferreira HJ, Duarte JMS, Saraiva JFK, Rodacki M, Castelo MHCG, Monteiro MP, Branco PQ, de Matos PMP, de Melo Pereira de Magalhães PC, Betti RTB, Réa RR, Trujillo TDG, Pinto LCF, Leitão CB. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1. 	GPC	Es una GPC que cita RS ya incluidas para esta pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-Analysis of Sulfonylurea Therapy on Long-Term Risk of Mortality and Cardiovascular Events Compared to Other Oral Glucose-Lowering Treatments. <i>Diabetes Ther.</i> 2018;9(4):1431-1440. doi: 10.1007/s13300-018-0443-z. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018;20(4):985-997. doi: 10.1111/dom.13185. 	RS	Evalúa terapia triple de metformina
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Diabetes Ther.</i> 2018;9(5):1995-2014. doi: 10.1007/s13300-018-0493-2. 	RS	Evaluó en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo
<ul style="list-style-type: none"> Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, Jiang J, Situ B. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2018;13(8):e0202563. doi: 10.1371/journal.pone.0202563. 	RS	Evalúa en pacientes que fallan con tratamiento de monoterapia con sulfonilureas
<ul style="list-style-type: none"> Yang XL, Duo-Ji MM, Long ZW. Efficacy and Safety of Single- or Double-Drug Antidiabetic Regimens in the 	RS	No precisa si evaluó

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. J Cell Biochem. 2017;118(12):4536-4547. doi: 10.1002/jcb.26115.		pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, Al Qur'an T, Woodham A, Kunnamo I, Sönnichsen A, Renom-Guiteras A. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. BMC Geriatr. 2017;17(Suppl 1):227. doi: 10.1186/s12877-017-0574-5. 	RS	Evalúa ECA y EO sobre metformina (junta monoterapia de metformina y terapia doble de metformina)
<ul style="list-style-type: none"> Moon MK, Hur KY, Ko SH, Park SO, Lee BW, Kim JH, Rhee SY, Kim HJ, Choi KM, Kim NH; Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association. Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2017;41(5):357-366. doi: 10.4093/dmj.2017.41.5.357. 	GPC	Es una GPC que cita RS ya incluidas para esta pregunta.
<ul style="list-style-type: none"> Bloomgarden Z. Is insulin the preferred treatment for HbA1c >9%? J Diabetes. 2017;9(9):814-816. doi: 10.1111/1753-0407.12575. 	Editorial	Es una editorial
<ul style="list-style-type: none"> Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. Drugs. 2017;77(3):247-264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4. 	Revisión	Es una revisión narrativa
<ul style="list-style-type: none"> Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Fitterman N, Horwitch C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(4):279-290. doi: 10.7326/M16-1860. 	GPC	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, Himaja D, Dharma Teja Y, Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. Curr Ther Res Clin Exp. 2017;84:4-9. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.01.005. 	RS	No evalúa los desenlaces de interés
<ul style="list-style-type: none"> Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2. 	RS	Evalúa metformina + rosiglitazona
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400.		monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Chu Y, Iyoha E, Maruthur NM. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Report No.: 16-EHC013-EF. 	RS	No precisa si evaluó pacientes con control inadecuado con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabou A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet Med. 2015;32(12):1530-40. doi: 10.1111/dme.12837. 	RS	Evalúa terapia triple de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Goldman-Levine JD. Combination therapy when metformin is not an option for type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2015;49(6):688-99. doi: 10.1177/1060028015572653. 	RS	No evalúa los fármacos de interés

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 4:	
<ul style="list-style-type: none"> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/ 	GPC que incluye RS
<ul style="list-style-type: none"> Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, Hsieh S, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Toupin-April K, Wells GA. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(4):e3515. doi: 10.1002/dmrr.3515. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD012368. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, Zhao L, Zhang Y, Situ B. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2018;9(5):1945-1958. doi: 10.1007/s13300-018-0482-5. 	RS

Estudios	Tipo de estudio
<ul style="list-style-type: none"> Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1291-1302. doi: 10.1111/bcp.13059. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879. 	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
5	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2 y control glucémico inadecuado con tratamiento farmacológico previo con dos ADO	Adición de un tercer ADO	Adición de insulina basal <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> (NPH)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Hipoglucemia severa • Amputación • Accidente cerebrovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Infarto de miocardio • Discontinuación por eventos adversos • Neuropatía • Retinopatía • Nefropatía <p>Subrogados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Peso corporal • Hipoglucemia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 1374 • Biblioteca Cochrane: 52 • Otras fuentes: 9 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 1385 	PICO N° 5	28	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: 31 de julio 2025

Filtros:

- Ninguno

	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*" [TIAB] OR "type II diabet*" [TIAB] OR T2D[TIAB] OR T2DM[TIAB]
#2	Intervención	((combination*[TIAB] OR "add on"[TIAB] OR "added to"[TIAB] OR adding[TIAB] OR double[TIAB] OR plus[TIAB] OR dual[TIAB] OR "based on"[TIAB] OR triple[TIAB]) AND ("Insulins"[Mesh] OR insulin*[TIAB] OR "Metformin"[Mesh] OR metformin[TIAB] OR dimethylbiguanidine[TIAB] OR dimethylguanylguanidine[TIAB] OR glucophage[TIAB] OR dimethylbiguanide[TIAB] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR sulfonylurea*[TIAB] OR sulphonylurea*[TIAB] OR gliclazide[TIAB] OR glyclazide[TIAB] OR diabrezide[TIAB] OR glyade[TIAB] OR glyburide[TIAB] OR glybenclamide[TIAB] OR glibenclamide[TIAB] OR micronase[TIAB] OR maninil[TIAB] OR euglucon[TIAB] OR diabet*[TIAB] OR daonil[TIAB] OR acetohexamide[TIAB] OR dymelor[TIAB] OR dimelor[TIAB] OR gamadiabet[TIAB] OR carbutamide[TIAB] OR aminophenurobutane[TIAB] OR glybutamide[TIAB] OR butylcarbamide[TIAB] OR oranil[TIAB] OR oranyl[TIAB] OR bucarban[TIAB] OR bukarban[TIAB] OR glucidoral[TIAB] OR chlorpropamide[TIAB] OR clorpropamid[TIAB] OR diabinese[TIAB] OR meldian[TIAB] OR glucamide[TIAB] OR insogen[TIAB] OR glipizide[TIAB] OR tolazamide[TIAB] OR tolinase[TIAB] OR tolbutamid*[TIAB] OR orinase[TIAB] OR diabetol[TIAB] OR artosin[TIAB] OR diaval[TIAB] OR dolipol[TIAB] OR rastinon[TIAB] OR orabet[TIAB] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR thiazolidinedione*[TIAB] OR glitazone*[TIAB] OR pioglitazone[TIAB] OR actos[TIAB] OR rosiglitazone[TIAB] OR avandia[TIAB] OR troglitazone[TIAB] OR rezulin[TIAB] OR prelay[TIAB] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MESH] OR "Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*" [TIAB] OR "SGLT 2 Inhibitor*" [TIAB] OR "SGLT2 Inhibitor*" [TIAB] OR Gliflozin*[TIAB] OR SGLT2i*[TIAB] OR dapagliflozin[Supplementary Concept] OR dapagliflozin[TIAB] OR Farxiga[TIAB] OR Forxiga[TIAB] OR empagliflozin[Supplementary Concept] OR jardiance[TIAB])) OR ("metformin-based"[TIAB] OR "sulfonylurea-based"[TIAB] OR "sulphonylurea-based"[TIAB] OR "glibenclamide-based"[TIAB] OR "glyburide-based"[TIAB] OR "gliclazide-based"[TIAB] OR "thiazolidinedione-based"[TIAB] OR "pioglitazone-based"[TIAB] OR "insulin-based"[TIAB] OR "SGLT2i-based"[TIAB] OR "dapagliflozin-based"[TIAB] OR "empagliflozin-based"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 31 de julio 2025

Filtros:

- Ninguno

Término

#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
----	--

```
#2      ("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR T2D:ti,ab,kw
OR T2DM:ti,ab,kw
#3      #1 OR #2
#4      MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#5      MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#6      MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees
#7      MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#8      MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees
#9      insulin*:ti,ab,kw OR metformin:ti,ab,kw OR dimethylbiguanidine:ti,ab,kw OR
dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw OR glucophage:ti,ab,kw OR dimethylbiguanide:ti,ab,kw OR
sulfonylurea*:ti,ab,kw OR sulphonylurea*:ti,ab,kw OR gliclazide:ti,ab,kw OR gliklazid:ti,ab,kw
OR glyclazide:ti,ab,kw OR diaikron:ti,ab,kw OR diabrezide:ti,ab,kw OR diaglyk:ti,ab,kw OR
glyade:ti,ab,kw OR glyburide:ti,ab,kw OR glybenclamide:ti,ab,kw OR glibenclamide:ti,ab,kw
OR micronase:ti,ab,kw OR maninil:ti,ab,kw OR euglucon:ti,ab,kw OR diabeta*:ti,ab,kw OR
daonil:ti,ab,kw OR acetohexamide:ti,ab,kw OR dymelor:ti,ab,kw OR dimelor:ti,ab,kw OR
gamadiabet:ti,ab,kw OR carbutamide:ti,ab,kw OR aminophenurobutane:ti,ab,kw OR
glybutamide:ti,ab,kw OR butylcarbamide:ti,ab,kw OR oranil:ti,ab,kw OR oranyl:ti,ab,kw OR
bucarban:ti,ab,kw OR bukarban:ti,ab,kw OR glucidoral:ti,ab,kw OR chlorpropamide:ti,ab,kw
OR clorpropamid:ti,ab,kw OR diabinese:ti,ab,kw OR meldian:ti,ab,kw OR glucamide:ti,ab,kw
OR insogen:ti,ab,kw OR glipizide:ti,ab,kw OR tolazamide:ti,ab,kw OR tolinase:ti,ab,kw OR
tolbutamid*:ti,ab,kw OR orinase:ti,ab,kw OR diabetol:ti,ab,kw OR artosin:ti,ab,kw OR
diaval:ti,ab,kw OR dolipol:ti,ab,kw OR rastinon:ti,ab,kw OR orabet:ti,ab,kw OR
thiazolidinedione*:ti,ab,kw OR glitazone*:ti,ab,kw OR pioglitazone:ti,ab,kw OR actos:ti,ab,kw
OR rosiglitazone:ti,ab,kw OR avandia:ti,ab,kw OR troglitazone:ti,ab,kw OR rezulin:ti,ab,kw OR
prelay:ti,ab,kw OR ("Sodium Glucose Transporter 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("SGLT 2"
NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (SGLT2 NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR Gliflozin*:ti,ab,kw OR
SGLT2i*:ti,ab,kw OR dapagliflozin:ti,ab,kw OR Farxiga:ti,ab,kw OR Forxiga:ti,ab,kw OR
empagliflozin:ti,ab,kw OR jardiance:ti,ab,kw
#10     #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11     combination*:ti,ab,kw OR "add on":ti,ab,kw OR "added to":ti,ab,kw OR adding:ti,ab,kw
OR double:ti,ab,kw OR plus:ti,ab,kw OR dual:ti,ab,kw OR "based on":ti,ab,kw OR
triple:ti,ab,kw
#12     #10 AND #11
#13     "metformin-based":ti,ab,kw OR "sulfonylurea-based":ti,ab,kw OR "sulphonylurea-
based":ti,ab,kw OR "glibenclamide-based":ti,ab,kw OR "glyburide-based":ti,ab,kw OR
"gliclazide-based":ti,ab,kw OR "thiazolidinedione-based":ti,ab,kw OR "pioglitazone-
based":ti,ab,kw OR "insulin-based":ti,ab,kw OR "SGLT2i-based":ti,ab,kw OR "dapagliflozin-
based":ti,ab,kw OR "empagliflozin-based":ti,ab,kw
#14     #12 AND #13
#15     #3 AND #14
```

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5:		
<ul style="list-style-type: none"> Guo Z, Huang L, Jiang Z, Bai X, Wang Z, Huang H. Effects of different hypoglycaemic drugs on beta-cell function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2025;30(1):121. doi: 10.1186/s40001-025-02368-y. 	RS	Combina pacientes que reciben tratamiento de base con solo dieta y ejercicio, solo metformina o metformina combinada con otro ADO.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Ji L, Luo Y, Bee YM, Xia J, Nguyen KT, Zhao W, Chen L, Chan SP, Deerochanawong C, Lim S, Yabe D, McGill M, Suastika K, Li X, Kong APS, Chen W, Zhao Z, Xu C, Deodat M, Yao X. Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline. J Diabetes. 2023;15(6):474-487. doi: 10.1111/1753-0407.13392. 	GPC	Compara insulinas análogas e insulina NPH
<ul style="list-style-type: none"> Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Monami M; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. Diabetes Obes Metab. 2023;25(2):444-453. doi: 10.1111/dom.14888. 	RS	No evalúa terapia triple sino efecto de cada tipo de fármaco
<ul style="list-style-type: none"> Australian Diabetes Society. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes [Internet]. Sydney: Australian Diabetes Society; 2021. Available from: https://www.diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf 	GPC	Evalúa terapias dobles basadas en metformina
<ul style="list-style-type: none"> Cintra RM, Nogueira AC, Bonilha I, Luchiari BM, Coelho-Filho OR, Coelho OR, Schwartzmann P, Muscellie E, Nadruz W, Carvalho LSF, Sposito AC. Glucose-lowering Drugs and Hospitalization for Heart Failure: A Systematic Review and Additive-effects Network Meta-analysis With More Than 500 000 Patient-years. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):3060-3067. doi: 10.1210/clinem/dgab428. 	RS	Compara terapias dobles basadas en metformina y monoterapia de ADOs
<ul style="list-style-type: none"> Rados DV, Falcetta MRR, Pinto LC, Leitão CB, Gross JL. All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2021;173:108688. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108688. 	RS	Compara insulina basal y fármacos no insulínicos (sulfonilureas, GLP-1RA, iDPP-4)
<ul style="list-style-type: none"> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173(4):278-286. doi: 10.7326/M20-0864. 	RS	Compara terapias dobles basadas en metformina
<ul style="list-style-type: none"> Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, da Costa Carvalho DM, Trujillo FR, Dos Santos Raposo JFC, Parente EB, Valente F, de Moura FF, Hohl A, Melo M, Araujo FGP, de Araújo Príncipe RMMC, Kupfer R, Costa E Forti A, Valerio CM, Ferreira HJ, Duarte JMS, Saraiva JFK, Rodacki M, Castelo MHCG, Monteiro MP, 	GPC	No realiza RS

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Branco PQ, de Matos PMP, de Melo Pereira de Magalhães PC, Betti RTB, Réa RR, Trujillo TDG, Pinto LCF, Leitão CB. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1.		
<ul style="list-style-type: none"> Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Am J Ther. 2020;27(1):e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088. 	Revisión	Evalúa comparación entre insulinas y resume las directrices de diferentes GPC sobre el uso de insulina
<ul style="list-style-type: none"> 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). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2019. Disponible en: guía-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf 	GPC	Compara terapia triple con terapia doble de antidiabéticos sin diferenciar los tipos de fármaco.
<ul style="list-style-type: none"> Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD012368. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. 	RS	Compara terapias dobles basadas en metformina
<ul style="list-style-type: none"> Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):985-997. doi: 10.1111/dom.13185. 	RS	Junta todas las insulinas basales (glargina, degludec, detemir y NPH) en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Moon MK, Hur KY, Ko SH, Park SO, Lee BW, Kim JH, Rhee SY, Kim HJ, Choi KM, Kim NH; Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association. Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2017;41(5):357-366. doi: 10.4093/dmj.2017.41.5.357. 	Revisión	No realiza RS
<ul style="list-style-type: none"> Wang LG, Wang H, Liu Q, Hua WC, Li CM. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes. Biomed Pharmacother. 2017;92:707-719. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.002. 	RS	Compara terapias dobles basadas en metformina
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd 	RS	Junta todas las insulinas basales (glargina, degludec,

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400.		determir y NPH) en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2016;116:149-58. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.037. 		Evalúa la adición de un tercer fármaco sin tener en cuenta los diferentes tratamientos duales de base. Además, junta insulinas en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. Curr Med Res Opin. 2016;32(5):807-16. doi: 10.1185/03007995.2015.1135110. 	RS	Junta todas las insulinas basales (glargina, degludec, determir y NPH) en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. PeerJ. 2015;3:e1461. doi: 10.7717/peerj.1461. 	RS	Junta todas las insulinas basales (glargina, degludec, determir y NPH) en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Goldman-Levine JD. Combination therapy when metformin is not an option for type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2015;49(6):688-99. doi: 10.1177/1060028015572653. 	RS	Evalúa la adición de un fármaco sin tener en cuenta el tratamiento de base.
<ul style="list-style-type: none"> Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2015;99(1):87-106. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.012. 	Revisión	No realiza RS
<ul style="list-style-type: none"> Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet Med. 2015;32(12):1530-40. doi: 10.1111/dme.12837. 	RS	Compara añadir pioglitazona vs añadir insulina glargina a terapia previa con metformina + sulfonilurea
<ul style="list-style-type: none"> Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis I, Kent DM, Hadjigeorgiou GM. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Clin Ther. 2014;36(10):1443-53.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.035. 	RS	Compara terapia triple basada en metformina con monoterapia de metformina
<ul style="list-style-type: none"> Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of β-cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. PLoS One. 	RS	Evalúa metformina + pioglitazona + iDPP-4

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
2013;8(10):e76713. doi: 10.1371/journal.pone.0076713.		
<ul style="list-style-type: none"> McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med. 2012;6(2):e62-74. 	RS	Junta todas las insulinas basales (glargina, degludec, determir y NPH) en un solo grupo.
<ul style="list-style-type: none"> Gamble J, Simpson SH, Brown LC, Johnson JA. Insulin versus an oral antidiabetic agent as add-on therapy in type 2 diabetes after failure of an oral antidiabetic regimen: a meta-analysis. Open Med. 2008;2(2):e26-38. 	RS	Evalúa adición de insulina o ADO ante falla de monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> Nelson SE, Palumbo PJ. Addition of insulin to oral therapy in patients with type 2 diabetes. Am J Med Sci. 2006;331(5):257-63. doi: 10.1097/00000441-200605000-00004. 	Revisión	No realiza RS
<ul style="list-style-type: none"> Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(4):CD003418. doi: 10.1002/14651858.CD003418.pub2. 	RS	Compara monoterapia de insulina y terapia doble o triple de insulina con ADO

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 5:	
<ul style="list-style-type: none"> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/ 	GPC que incluye RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 3 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
6.1	En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Enfermedad renal en etapa terminal • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Accidente cerebrovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Discontinuación por eventos adversos • Fractura • Insuficiencia renal • Infección genital Subrogados: <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la HbA1c
6.2	En personas adultas con DM2 y ECV establecida	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia renal • Retinopatía • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				<ul style="list-style-type: none"> • Infección de tracto urinario • Caídas
6.3	En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV	Añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	No añadir iSGLT2 al tratamiento farmacológico	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida • Cetoacidosis diabética • Hipoglucemia severa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Amputación <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio no fatal • Accidente cerebrovascular • Insuficiencia renal • Retinopatía • Demencia • Neuropatía • Fracturas osteoporóticas mayores • Infección genital • Infección de tracto urinario • Caídas

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente tres búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2020 a junio de 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 190 • Biblioteca Cochrane: 6 • Total citaciones después de excluir duplicados: 2 	PICO N° 6.1	44	16
B	Búsqueda para las definiciones de ECV establecida y alto riesgo CV	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a agosto de 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 866 • Biblioteca Cochrane: 32 • Otros: 1 • Total citaciones después de excluir duplicados: 15 	PICO para definir ECV establecida y alto riesgo CV	10	0
C	Búsqueda para las preguntas	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2025 a setiembre de 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 527 • Biblioteca Cochrane: 3 	PICO N° 6.2 y 6.3	25	3

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
	PICO N° 6.2 y 6.3			<ul style="list-style-type: none"> Total de citas después de excluir duplicados: 22 			

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 6.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 30 de junio 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2020 a 30/06/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*" [TIAB] OR "type II diabet*" [TIAB]) AND ("Renal Insufficiency, Chronic" [MESH] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [TIAB] OR "Chronic Renal Insufficienc*" [TIAB] OR "Chronic Kidney Insufficienc*" [TIAB] OR "Chronic Kidney Disease*" [TIAB] OR "Chronic Renal Disease*" [TIAB])
#2	Intervención	("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" [MESH] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*" [TIAB] OR "Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*" [TIAB] OR "SGLT-2 Inhibitor*" [TIAB] OR "SGLT 2 Inhibitor*" [TIAB] OR "SGLT2 Inhibitor*" [TIAB] OR iSGLT2 [TIAB] OR SGLT2 [TIAB] OR Gliflozin* [TIAB]) OR (dapagliflozin [Supplementary Concept] OR dapagliflozin [TIAB] OR Farxiga [TIAB] OR Forxiga [TIAB]) OR (empagliflozin [Supplementary Concept] OR empagliflozin [TIAB] OR Jardiance [TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review" [PT] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Network Meta-Analysis" [Mesh] OR "Systematic Review" [TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses" [TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: 30 de junio 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Término	
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw	
#3	(#1 OR #2)	
#4	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	
#5	("Renal Insufficiency" NEXT Chronic):ti,ab,kw OR ("Chronic Renal" NEXT Insufficienc*):ti,ab,kw OR ("Chronic Kidney" NEXT Insufficienc*):ti,ab,kw OR ("Chronic Kidney" NEXT Disease*):ti,ab,kw OR ("Chronic Renal" NEXT Disease*):ti,ab,kw	
#6	(#4 OR #5)	
#7	#3 AND #6	
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	

#9 ("Sodium-Glucose Transporter 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("Sodium Glucose Transporter 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("SGLT-2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("SGLT 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (SGLT2 NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (Gliflozin*):ti,ab,kw OR (iSGLT2):ti,ab,kw OR (dapagliflozin):ti,ab,kw OR Farxiga:ti,ab,kw OR Forxiga:ti,ab,kw OR (empagliflozin):ti,ab,kw OR jardiance:ti,ab,kw

#10 (#8 OR #9)

#11 dapagliflozin:ti,ab,kw OR Farxiga:ti,ab,kw OR Forxiga:ti,ab,kw

#12 (#10 OR #11)

#13 #7 AND #12

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Iatridi F, Karkamani E, Anastasiou V, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for all-cause and cardiovascular death in people with different stages of CKD: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Investigation. 2025;55(2):e14335. doi: 10.1111/eci.14335 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Liang IC, Chang HH, Lai YJ, Chan CM, Sung CH, Pu CM, et al. Update on the Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2025;61(2):202. doi: 10.3390/medicina61020202 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC y DM2 de manera separada.
<ul style="list-style-type: none"> Urban S, Biegus J, Błaziak M, Iwanek G, Fułek M, Fułek K, et al. Placebo-adjusted effect of the initial estimated glomerular filtration rate decline following sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor initiation: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2025;135(5):16981. doi: 10.20452/pamw.16981 	RS	No presenta la población de interés, incluye solo un estudio de ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Jia Q, Zuo A, Song H, Zhang C, Fu X, Hu K, An F. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2025;27(3):1276-1286. doi: 10.1111/dom.16122. 	RS	No presenta la población de interés, no incluye estudios con ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Zheng Y, Sun J. Long-term effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney functions: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2025;104(7):e41422. doi: 10.1097/MD.00000000000041422 	RS	No presenta la población de interés, incluye solo dos estudios de ERC.
<ul style="list-style-type: none"> Spiazzi BF, Piccoli GF, Wayerbacher LF, Lubianca JPN, Scalco BG, Scheffler MH, et al. SGLT2 inhibitors, cardiovascular outcomes, and mortality across the spectrum of kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2024;218:111933. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111933 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2, además de otras enfermedades crónicas.
<ul style="list-style-type: none"> Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Tsiouridis A, Kamperidis V, Pella E, Xanthopoulos A, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on heart failure events in chronic kidney disease: a systematic 	RS	No presenta la población de interés, ya que

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
review and meta-analysis. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2024;10(4):329–41. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae003		incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Kani R, Watanabe A, Miyamoto Y, Ejiri K, Iwagami M, Takagi H, et al. Comparison of Effectiveness Among Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors According to Underlying Conditions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2024;13(3):e031805. doi: 10.1161/JAHA.123.031805 	RS	No presenta la población de interés, no incluye estudios con ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Zhou Y, Wang ,Feng-Rong, Wen ,Fei-Fei, Li ,Chao, and Ye TT. The association between sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors and adverse clinical events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Acta Cardiologica. 2024;79(3):274–83. doi: 10.1080/00015385.2023.2250949 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Zou X, Shi Q, Olav Vandvik P, Mao Y, Agarwal A, Ponte B, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ Med. 2024;3(1):e001009. doi: 10.1136/bmjmed-2024-001009 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Wang X, Zhang X, Zhang W, Li J, Weng W, Li Q. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i) with Cardiac Arrhythmias: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(9):258. doi: 10.31083/j.rcm2409258 	RS	No presenta la población de interés, no incluye estudios con ERC y DM2, los reporta de manera individual.
<ul style="list-style-type: none"> Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Chuang MH, See CY, Yeh TH, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:290. doi: 10.1186/s12933-023-02035-8 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye a pacientes con o sin DM2, ERC e IC.
<ul style="list-style-type: none"> Rigato M, Fadini GP, Avogaro A. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023;25(10):2963–9. doi: 10.1111/dom.15193 	RS	No presenta la población de interés, no incluye estudios con ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Usman MS, Siddiqi TJ, Anker SD, Bakris GL, Bhatt DL, Filippatos G, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. JACC. 2023;81(25):2377–87. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.034 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye DM2 con o sin ERC.
<ul style="list-style-type: none"> Duo Y, Gao J, Yuan T, Zhao W. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on the rate of decline in kidney function: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes. 2023;15(1):58–70. doi: 10.1111/1753-0407.13348 	RS	No presenta la población de interés, debido a que no incluye estudios con ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Chen HB, Yang YL, Yu TH, Li YH. SGLT2 inhibitors for the composite of cardiorenal outcome in patients with 	RS	No presenta la población de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol. 2022;936:175354. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175354		interés, debido a que solo incluye ECAs de ERC.
<ul style="list-style-type: none"> Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(11):2159–68. doi: 10.1111/dom.14801 	RS	No presenta la intervención y el comparador de interés, ya que están comparando finerenona versus iSGLT2.
<ul style="list-style-type: none"> Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, et al. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. Europace. 2022;24(1):20–30. doi: 10.1093/europace/euab177 	RS	No presenta la población de interés, ya que no incluye solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Li N, Zhou G, Zheng Y, Lv D, Zhu X, Wei P, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with stage 3/4 CKD: A meta-analysis. PLoS One. 2022;17(1):e0261986. doi: 10.1371/journal.pone.0261986 	RS	No presenta la población de interés, ya que no incluye solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Wei W, Liu J, Chen S, Xu X, Guo D, He Y, et al. Sodium Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors Improve Cardiorenal Outcome of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:850836. doi: 10.3389/fendo.2022.850836 	RS	No presenta la población de interés, ya que no incluye solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. Int Urol Nephrol. 2022;54(9):2305–16. doi: 10.1007/s11255-022-03117-4 	RS	No presenta resultados por grupo farmacológico, como los iSGLT2.
<ul style="list-style-type: none"> Kamdar A, Sykes R, Morrow A, Mangion K, Berry C. Cardiovascular outcomes of glucose lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review with meta-analysis. RCM. 2021;22(4):1479–90. doi: 10.31083/j.rcm2204152 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A, et al. Net effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. eClinicalMedicine. 2021;41:101163. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101163 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye varios grupos de enfermedad, no solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Lin DSH, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(7):2133–45. doi: 10.1210/clinem/dgab274. PMID: 33895840 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye varios grupos de enfermedad, no solo ERC y DM2.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Li HL, Lip GYH, Feng Q, Fei Y, Tse YK, Wu M zhen, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:100. doi: 10.1186/s12933-021-01371-x 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye varios grupos de enfermedad, no solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. American Heart Journal. 2021;232:10–22. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.064 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye DM2 y insuficiencia cardíaca, pero no solo ERC y DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:728089. doi: 10.3389/fmed.2021.728089 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(11):3588–99. doi: 10.1210/clinem/dgaa534 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye DM2 con o sin ERC y otras enfermedades crónicas.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 6.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Guo J, Wei M, Zhang W, Jiang Y, Li A, Wang C, et al. Clinical efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, and Finerenone in type 2 diabetes mellitus with non-dialysis chronic kidney disease: a network meta-analysis of randomized clinical trials. Front Pharmacol. 2025;16:1517272. doi: 10.3389/fphar.2025.1517272 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Felix N, Gauza MM, Teixeira L, Guisso MES, Nogueira A, Dagostin CS, et al. Cardiovascular Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. Korean Circ J. 2024;54(9):549–61. doi: 10.4070/kcj.2023.0241 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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 Database Syst Rev. 2024;2024(5):CD015588. doi: 10.1002/14651858.CD015588.pub2 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Shiau CH, Tsau LY, Kao CC, Peng YC, Bai CH, Wu J, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2024;56(4):1359–81. doi: 10.1007/s11255-023-03789-6 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Rahman H, Khan SU, Lone AN, Ghosh P, Kunduru M, Sharma S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Primary Prevention of 	RS

Estudios	Tipo de estudio
Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Systematic Review. J Am Heart Assoc. 2023;12(16):e030578. doi: 10.1161/JAHA.123.030578	
<ul style="list-style-type: none"> Woodhams LM, Chalmers L, Sim TF, Yeap BB, Schlaich MP, Schultz C, et al. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors plus standard care in diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. 2023;37(6):108456. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108456 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Yang Q, Lang Y, Yang W, Yang F, Yang J, Wu Y, Xiao X, Qin C, Zou Y, Zhao Y, Kang D, Liu F. Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2023;198:110592. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110592. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Reyes-Farias CI, Reategui-Diaz M, Romani-Romani F, Prokop L. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus on cardiovascular and renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(11):e0295059. doi: 10.1371/journal.pone.0295059 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(11):2159–68. doi: 10.1111/dom.14801 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:47. doi: 10.1186/s12933-022-01476-x 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Cao H, Liu Y, Tian Z, Lian Y, Jia J, Liu M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease 3b-4: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021;180:109033. doi: 10.1016/j.diabres.2021 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhao LM, Zhan ZL, Qiu M. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular death and all-cause death in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis including the SCORED trial. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:20420188211044945. doi: 10.1177/20420188211044945 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Kidney Med. 2021;3(5):732-744.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2021.04.009 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Yu B, Dong C, Hu Z, Liu B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Medicine (Baltimore). 2021;100(8):e24655. doi: 10.1097/MD.00000000000024655 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhao LM, Huang JN, Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, Ning J. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases. Medicine (Baltimore). 2021;100(39):e27362. doi: 10.1097/MD.00000000000027362 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, Jain D, Frishman WH, Aronow WS. Cardiovascular Outcomes With the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: 	RS

Estudios	Tipo de estudio
An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cardiology in Review. 2020;28(3):116–24. doi: 10.1097/CRD.0000000000000265	

Búsqueda B: búsqueda de RS para las definiciones de ECV estable y alto riesgo CV:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed
Fecha de búsqueda: 12 de agosto 2025

Filtros:

- Desde 01/01/2025 a 12/08/2025

	Descripción	Término
#1	Población	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*" [TIAB] OR "type II diabet*" [TIAB])
#2	Intervención	((("Heart Disease Risk Factors"[MESH] OR "cardiovascular diseases"[MESH] OR "Heart Diseases"[MESH] OR "cardiovascular risk*" [TIAB] OR "cardiovascular disease*" [TIAB] OR "Heart Disease*" [TIAB] OR "Cardiac event*" [TIAB] OR "Residual Cardiovascular*" [TIAB] OR CVD[TIAB] OR ASCVD[TIAB]) AND ("risk assessment"[MESH] OR "risk factors"[MESH] OR "risk score*" [TIAB] OR "risk assess*" [TIAB] OR "risk model*" [TIAB] OR "risk tool*" [TIAB] OR "risk profile" [TIAB] OR "risk factor profile" [TIAB] OR "risk algorithm" OR "risk table" OR "risk function" OR "risk calculator" OR "risk calculation" OR "risk equation*" [TIAB] OR "risk formula*" [TIAB] OR "prediction model" [TIAB] OR "predictive model" [TIAB] OR "prognostic model" [TIAB] OR "prediction tool" [TIAB] OR "predictive tool" [TIAB] OR "risk algorithm" [TIAB] OR "risk equation" [TIAB] OR "risk formula" [TIAB] OR "risk predict*" [TIAB] OR "Risk Factor Score*" [TIAB] OR "scoring system*" [TIAB] OR "Framingham risk score" [TIAB] OR "SCORE" [TIAB] OR "QRISK" [TIAB] OR "UKPDS risk engine" [TIAB] OR "Reynolds risk score" [TIAB] OR "ASCVD risk estimator" [TIAB]))
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review" [PT] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Network Meta-Analysis" [Mesh] OR "Systematic Review" [TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses" [TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane
Fecha de búsqueda: 12 de agosto 2025

Filtros:

- Desde 01/01/2025 a 12/08/2025

	Término
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor: [Heart Disease Risk Factors] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Heart Diseases] explode all trees
#7	(cardiovascular NEXT risk*):ti,ab,kw OR (cardiovascular NEXT disease*):ti,ab,kw OR (Heart NEXT Disease*):ti,ab,kw OR (Cardiac NEXT event*):ti,ab,kw OR (Residual Cardiovascular*):ti,ab,kw OR CVD:ti,ab,kw OR ASCVD:ti,ab,kw
#8	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)
#9	MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees

#11 (risk NEXT score*):ti,ab,kw OR (risk NEXT assess*):ti,ab,kw OR (risk NEXT model*):ti,ab,kw OR (risk NEXT tool*):ti,ab,kw OR (risk profile):ti,ab,kw OR (risk factor profile):ti,ab,kw OR (risk algorithm):ti,ab,kw OR (risk table):ti,ab,kw OR (risk function):ti,ab,kw OR (risk calculator):ti,ab,kw OR (risk calculation):ti,ab,kw OR (risk NEXT equation*):ti,ab,kw OR (risk NEXT formula*):ti,ab,kw OR (prediction model):ti,ab,kw OR (predictive model):ti,ab,kw OR (prognostic model):ti,ab,kw OR (prediction tool):ti,ab,kw OR (predictive tool):ti,ab,kw OR (risk algorithm):ti,ab,kw OR (risk equation):ti,ab,kw OR (risk formula):ti,ab,kw OR (risk NEXT predict*):ti,ab,kw OR ("Risk Factor" NEXT Score*):ti,ab,kw OR (scoring NEXT system*):ti,ab,kw OR ("Framingham risk" NEXT score):ti,ab,kw OR (SCORE):ti,ab,kw OR (QRISK):ti,ab,kw OR (UKPDS risk engine):ti,ab,kw OR (Reynolds risk score):ti,ab,kw OR (ASCVD risk estimator):ti,ab,kw

#12 (#9 OR #10 OR #11)

#13 (#8 AND #12)

#14 (#3 AND #13)

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Agarwal A, Mustafa R, Manja V, Agoritsas T, Macdonald H, Li S, Foroutan F, Rayner D, Rodriguez-Gutierrez R, Åsvold BO, Heen AF, Gabi J, Guo L, Hao Q, Jeppesen BT, Jha V, Nagler E, Odom A, Rodondi N, Shetty S, Vermandere M, Wright R, Guyatt G, Vandvik PO. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. BMJ. 2025;390:e082071. doi: 10.1136/bmj-2024-082071. 	GPC	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Rayner DG, Shah D, Dai SC, Gou D, Chen JZX, Agarwal A, Mustafa RA, Manja V, Olav Vandvik P, Agoritsas T, Foroutan F. Prognostic models for cardiovascular and kidney outcomes in people with type 2 diabetes: living systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Med. 2025;4(1):e001369. doi: 10.1136/bmjmed-2025-001369. 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Wudu MA, Birhanu TA, Tegegne KD, Wondifraw EB. Incidence and predictors of diabetic kidney disease among type 2 diabetes mellitus adult patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2025;25(1):190. doi: 10.1186/s12902-025-02021-z 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Aftabi H, Aftabi R. Effects of canagliflozin on cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2025;25(1):164. doi: 10.1186/s12902-025-01984-3 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Aponte Ribero V, Efthimiou O, Abolhassani N, Alwan H, Bauer DC, Henrard S, et al. Diabetes and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality among older adults: an individual participant data analysis of five prospective studies. Eur J Clin Invest. 2025;55(2):e14340. doi: 10.1111/eci.14340 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Ahmad A, Lim LL, Morieri ML, Tam CHT, Cheng F, Chikowore T, et al. Precision Prognostics for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A 	RS	No realiza comparaciones de score para

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Systematic Review and Meta-analysis. medRxiv. 2023;2023.04.26.23289177. doi: 10.1038/s43856-023-00429-z		definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Alexander JT, Staab EM, Wan W, Franco M, Knitter A, Skandari MR, et al. Longer-term Benefits and Risks of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2022;37(2):439–48. doi: 10.1007/s11606-021-07227-0 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2142078. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42078 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.
<ul style="list-style-type: none"> SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309 	EO	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV. Incluye una variable que no se puede utilizar en zonas no europeas.
<ul style="list-style-type: none"> Castellana M, Procino F, Sardone R, Trimboli P, Giannelli G. Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):87. doi: 10.1186/s12933-020-01067-8 	RS	No realiza comparaciones de score para definir ECV establecida y alto riesgo CV.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
-	-

Búsqueda B: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 6.2 y 6.3.:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 12 de setiembre 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2025 a 12/09/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*" [TIAB] OR "type II diabet*" [TIAB]) AND ("Heart Disease Risk Factors"[MESH] OR "cardiovascular diseases"[MESH] OR "Heart Diseases"[MESH] OR "heart failure"[MESH] OR "heart failure*" [TIAB] OR "cardiac

		failure*[TIAB] OR "Congestive Heart Failure"[TIAB] OR "Myocardial Failure"[TIAB] OR "Heart Decompensation*[TIAB] OR "cardiovascular risk*[TIAB] OR "cardiovascular disease*[TIAB] OR "Heart Disease*[TIAB] OR "heart disorder*[TIAB] OR "cardiac disorder*[TIAB] OR "Cardiac event*[TIAB] OR "Major Adverse Cardiac Events"[TIAB] OR "Residual Cardiovascular*[TIAB] OR CVD[TIAB] OR "Atherosclerotic Cardiovascular Disease"[TIAB] OR ASCVD[TIAB])
#2	Intervención	("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MESH] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*[TIAB] OR "Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*[TIAB] OR "SGLT-2 Inhibitor*[TIAB] OR "SGLT 2 Inhibitor*[TIAB] OR "SGLT2 Inhibitor*[TIAB] OR iSGLT2[TIAB] OR SGLT2[TIAB] OR Gliflozin*[TIAB]) OR (dapagliflozin[Supplementary Concept] OR dapagliflozin[TIAB] OR Farxiga[TIAB] OR Forxiga[TIAB]) OR (empagliflozin [Supplementary Concept] OR empagliflozin[TIAB] OR Jardiance[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 12 setiembre 2025

Filtros:

- Ninguno.

Término

- #1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
- #2 ("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw
- #3 (#1 OR #2)
- #4 MeSH descriptor: [Heart Disease Risk Factors] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Heart Diseases] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
- #8 (heart NEXT failure*):ti,ab,kw OR (cardiac NEXT failure*):ti,ab,kw OR (Congestive NEXT Heart NEXT Failure):ti,ab,kw OR (Myocardial NEXT Failure*):ti,ab,kw OR (Heart NEXT Decompensation*):ti,ab,kw OR (cardiovascular NEXT risk*):ti,ab,kw OR (cardiovascular NEXT disease*):ti,ab,kw OR (Heart NEXT Disease*):ti,ab,kw OR (heart NEXT disorder*):ti,ab,kw OR (cardiac NEXT disorder*):ti,ab,kw OR (Cardiac NEXT event*):ti,ab,kw OR (Major Adverse Cardiac Events):ti,ab,kw OR (Residual NEXT Cardiovascular*):ti,ab,kw OR CVD:ti,ab,kw OR (Atherosclerotic Cardiovascular Disease):ti,ab,kw OR ASCVD:ti,ab,kw
- #9 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
- #10 (#3 AND #9)
- #11 MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees
- #12 ("Sodium-Glucose Transporter 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("Sodium Glucose Transporter 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("SGLT-2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR ("SGLT 2" NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (SGLT2 NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (Gliflozin*):ti,ab,kw OR (iSGLT2):ti,ab,kw OR (dapagliflozin):ti,ab,kw OR Farxiga:ti,ab,kw OR Forxiga:ti,ab,kw OR (empagliflozin):ti,ab,kw OR jardiance:ti,ab,kw
- #13 (#11 OR #12)
- #14 (#10 AND #13)

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Tang T, Guo M, Yu H, Huang L, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors in patients with comorbid type 2 diabetes and atrial fibrillation: A meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2025;226:112320. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112320 	RS	Población de pacientes con DM2 y fibrilación auricular.
<ul style="list-style-type: none"> Aftabi H, Aftabi R. Effects of canagliflozin on cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2025;25(1):164. doi: 10.1186/s12902-025-01984-3 	RS	Solo evalúa el efecto de un iSGLT2 (canagliflozina), no admitido en el petitorio
<ul style="list-style-type: none"> Ebrahimi P, Soleimani H, Mahalleh M, Farisi P, Taheri M, Ramezani P, et al. Cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors' subtypes in type 2 diabetes; an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Diabetes Metab Disord.</i> 2025;24(1):47. doi: 10.1007/s40200-024-01545-w 	RS	No presenta la población de interés, ya que incluye ERC con o sin DM2, además de otras enfermedades crónicas.
<ul style="list-style-type: none"> Su AY, Csere MM, Shan R, Pasupuleti V, Valenzuela GV, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of SGLT2 inhibitor class members in patients with heart failure and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2025;224:112219. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112219 	RS	Población de pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca.
<ul style="list-style-type: none"> Yao X, Zhang H, Lu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2025;104(18):e42196. doi: 10.1097/MD.00000000000042196 	RS	Población de pacientes con DM2 e insuficiencia.
<ul style="list-style-type: none"> Ameer MZ, Rehman AU, Amjad Z, Khan S, Ameer F, Shirwany HAK, et al. Cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors in individuals with diabetes and co-existing atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol.</i> 2025;426:133083. doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133083 	RS	Población de pacientes con DM2 y coexistencia de fibrilación auricular
<ul style="list-style-type: none"> Yamashita I, Fujisaki T, Romeo FJ, Sueta D, Yamamoto E, Tsujita K. Comparing the Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Among Nonolder and Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2025;85(5):329–37. doi: 10.1097/FJC.0000000000001659 	RS	Población de pacientes con DM2, ERC e insuficiencia cardíaca crónica
<ul style="list-style-type: none"> Dhana R, Aqel Y, Rawat A, Mahato A, Maali Abusal A, Munawar N, et al. Comparative Cardiovascular Outcomes of Dapagliflozin Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2025;17(5):e83449. doi: 10.7759/cureus.83449 	RS	El comparador era iSGLT2 (dapagliflozina vs. empagliflozina).
<ul style="list-style-type: none"> Dutta D, Nagendra L, Kamrul-Hasan A, Mahajan K. Efficacy and Safety of Early Initiation of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors Following Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta- 	RS	La población era solo pacientes con infarto de miocardio agudo.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis. touchREV Endocrinol. 2025;21(1):14–23. doi: 10.17925/EE.2025.21.1.1		
<ul style="list-style-type: none"> Shin H, Paik JM, Everett BM, DiCesare E, Alix C, Glynn RJ, et al. Comparative Effectiveness of Individual Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. JAMA Intern Med. 2025;185(3):302–13. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.7357 	Emulación de ensayo clínico aleatorizado	Diseño de estudio, y comparador iSGLT2 (empaglifozina)
<ul style="list-style-type: none"> Khan U, Amin AM, Mohamed Taha A, Khlidj Y, M AlBarakat M, Elewidi M, et al. The effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on clinical outcomes after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Future Cardiol. 2025;21(3):177–90. doi: 10.1080/14796678.2025.2464449 	RS	La población era solo pacientes después de tener un infarto de miocardio agudo.
<ul style="list-style-type: none"> Tang H, Zhang B, Lu Y, Donahoo WT, Singh Ospina N, Kotecha P, et al. Assessing the benefit-risk profile of newer glucose-lowering drugs: A systematic review and network meta-analysis of randomized outcome trials. Diabetes Obes Metab. 2025;27(3):1444–55. doi: 10.1111/dom.16147 	RS	Población de pacientes con DM2, ERC e insuficiencia cardíaca crónica.
<ul style="list-style-type: none"> Abdelhadi NA, Ragab KM, Elkholy M, Koneru J, Ellenbogen KA, Pillai A. Impact of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Atrial Fibrillation Recurrence Post-Catheter Ablation Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2025;36(3):673–82. doi: 10.1111/jce.16544 	RS	Población de pacientes solo con fibrilación auricular
<ul style="list-style-type: none"> Waseem R, Moaaz Bin Sultan SM, Hussain MS, Shah HH, Haque MA. Cardiovascular outcomes and safety assessment of SGLT2i on heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(3):1561–8. doi: 10.1097/MS9.0000000000002903 	RS	Población solo con insuficiencia cardíaca
<ul style="list-style-type: none"> Ma W, Wang K, Sun L, Su F. Efficacy of Dapagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. Br J Hosp Med (Lond). 2025;86(2):1–15. doi: 10.12968/hmed.2024.0336 	RS	Población con DM2 y enfermedad cardíaca coronaria.
<ul style="list-style-type: none"> Mousavi A, Shojaei S, Soleimani H, Semirani-Nezhad D, Ebrahimi P, Zafari A, et al. Safety, efficacy, and cardiovascular benefits of combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr. 2025;17(1):68. doi: 10.1186/s13098-025-01635-6 	RS	Intervención (iSGLT2) utilizada como monoterapia.
<ul style="list-style-type: none"> Scardini PG, Shih Katsuyama E, Armani Prata A, Marques Fernandes J, Ken Fukunaga C, Falco Neto W, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with recent versus previous myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2025;24(1):73. doi: 10.1186/s12933-024-02540-4 	RS	La población era pacientes con infarto de miocardio agudo.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Siddiqi TJ, Cherney D, Siddiqui HF, Jafar TH, Januzzi JL, Khan MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes across Baseline Cardiovascular-Kidney-Metabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analyses. J Am Soc Nephrol. 2025;36(2):242–55. doi: 10.1681/ASN.0000000000000491 	RS	Población de pacientes con DM2, ERC e insuficiencia cardíaca crónica.
<ul style="list-style-type: none"> Zhang M, Lin C, Cai X, Jiao R, Bai S, Li Z, et al. One or two? Comparison of the cardiorenal effects between combination therapy and monotherapy with SGLT2i or GLP1RA. Diabetes Obes Metab. 2025;27(2):806–15. doi: 10.1111/dom.16078 	RS	La intervención (iSGLT2) es evaluada como monoterapia.
<ul style="list-style-type: none"> Liang IC, Chang HH, Lai YJ, Chan CM, Sung CH, Pu CM, et al. Update on the Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2025;61(2):202. doi: 10.3390/medicina61020202 	RS	Población de pacientes con DM2, ERC e insuficiencia cardíaca crónica.
<ul style="list-style-type: none"> Maremmani M, Ebrahimi R, Centola M, Achilli F, Capone V, Bossone E, et al. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with mortality across the spectrum of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2025;24(1):29. doi: 10.1186/s12933-025-02592-0 	RS	La población era pacientes con infarto de miocardio agudo.
<ul style="list-style-type: none"> Zhang Y, Li Z, Hao Y. Comparative efficacy of GLP-1 RAs/SGLT-2 inhibitors in reducing cardiovascular events in type 2 diabetes according to baseline use of metformin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Med Res. 2025;30(1):13. doi: 10.1186/s40001-024-02241-4 	RS	Evalúa la intervención con y sin el uso inicial de metformina.
<ul style="list-style-type: none"> Ghukasyan H, Pedro Navalha DD, Pérez Romero I, Prato Wolwacz MV, Ghahramanyan A, Tsing Ngan CW, et al. Reducing hyperuricemic events with SGLT2 inhibitors: An updated systematic review with meta-regression. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2025;72(1):26–36. doi: 10.1016/j.endien.2024.12.005 	RS	Pacientes sin DM2.
<ul style="list-style-type: none"> Gao H, Wei Q, Zou A, Yu K, Song D, Li J, et al. Evaluation of three mechanisms of action (SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and sulfonylureas) in treating type 2 diabetes with heart failure: a systematic review and network meta-analysis of RCTs. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1562815. doi: 10.3389/fendo.2025.1562815 	RS	Población de pacientes con DM2 con insuficiencia cardíaca.
<ul style="list-style-type: none"> Li S, Wang L, Wang P, Xu X, Guo Y. Dapagliflozin improves cardiac function and reduces adverse events in myocardial infarction: a meta-analysis in diabetic and non-diabetic populations. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1594861. doi: 10.3389/fendo.2025.1594861 	RS	Población de pacientes con o sin DM2.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 6.2. y 6.3.:	
<ul style="list-style-type: none"> Agarwal A, Mustafa R, Manja V, Agoritsas T, Macdonald H, Li S, Foroutan F, Rayner D, Rodriguez-Gutierrez R, Åsvold BO, Heen AF, Gabi J, Guo L, Hao Q, Jeppesen BT, Jha V, Nagler E, Odom A, Rodondi N, Shetty S, Vermandere M, Wright R, Guyatt G, Vandvik PO. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. BMJ. 2025;390:e082071. doi: 10.1136/bmj-2024-082071. 	GPC que realiza RS
<ul style="list-style-type: none"> Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, Gao Y, Agarwal A, Macdonald H, Zou X, Millard T, Schnell O, Marx N, Brosius FC 3rd, McDonald S, Quigley M, Tian X, Fan Q, White B, Mao Y, Pan X, Liu C, Zhai C, Yuan C, Li Q, An J, Gan Y, Wang Y, Jin Y, Sun F, Zhu Z, Rydén L, Standl E, Turner T, Vandvik PO, Li S. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2025;390:e083039. doi: 10.1136/bmj-2024-083039. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Shi S, Li X, Chen Y, Li J, Dai Y. Cardiovascular Therapy Benefits of Novel Antidiabetic Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Complicated With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis. J Diabetes. 2025;17(1):e70044. doi: 10.1136/bmj-2024-083039 	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
7	Personas adultas de 18 años o más con diagnóstico de DM2, sobrepeso u obesidad y control glucémico inadecuado con tratamiento de insulina	Adición de liraglutida	No adición de liraglutida	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas Calidad de vida Amputación Accidente cerebrovascular Hipoglucemia severa Cetoacidosis diabética <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto de miocardio Insuficiencia renal Pérdida visual severa Neuropatía Hospitalización por insuficiencia cardíaca Discontinuación por eventos adversos Eventos gastrointestinales severos <p>Subrogados:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c Peso corporal Hipoglucemia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 7	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2017 a setiembre 2025	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 352 Biblioteca Cochrane: 7 Otras fuentes: 7 Total de citaciones después de excluir duplicados: 357 	PICO N° 7	35	13

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 12 de setiembre 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2017 a 12/09/2025 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabet*"[TIAB] OR "type II diabet*"[TIAB] OR T2D[TIAB] OR T2DM[TIAB]
#2	Intervención	"Liraglutide"[Mesh] OR liraglutide[TIAB] OR Victoza[TIAB] OR Saxenda[TIAB] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1"[Mesh] OR "Glucagon Like Peptide 1"[TIAB] OR "GLP1*"[TIAB] OR "GLP 1*"[TIAB] OR "Incretin mimetic*"[TIAB] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor"[Mesh]
#3	Comparador	"Insulins"[Mesh] OR insulin* [TIAB]
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[PT] OR "Network Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: 12 de setiembre 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Desde 01/01/2017 a 12/09/2025 		
	Término	
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	
#2	("type 2" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR ("type II" NEXT diabet*):ti,ab,kw OR T2D:ti,ab,kw OR T2DM:ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees	
#5	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists] explode all trees	
#6	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor] explode all trees	
#7	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide 1] explode all trees	
#8	liraglutide:ti,ab,kw OR Victoza:ti,ab,kw OR Saxenda:ti,ab,kw OR "Glucagon Like Peptide 1":ti,ab,kw OR GLP1*:ti,ab,kw OR (GLP NEXT 1*):ti,ab,kw OR (Incretin NEXT mimetic*):ti,ab,kw	
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	
#10	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	
#11	insulin*:ti,ab,kw	
#12	#10 OR #11	
#13	#3 AND #9 AND #12	

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7:		
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed A, Tan Z, Abd El-Radi W, Rajamani K. Insulin Versus Established GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and SGLT-2 Inhibitors 	RS	El tratamiento de base consistía en la ausencia de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2025;17(9):e92175. doi: 10.7759/cureus.92175.		tratamiento previo o en el uso de metformina sola o en combinación con otro ADO (como sulfonilureas, glinidas o pioglitazona), sin incluir insulina.
<ul style="list-style-type: none"> Lu J, Zou S, Liu X, Wong TYP, Zhang X, Xu KS, Zhao Y, Hong Y, Cen A, Wang Y. The effects of GLP-1 receptor agonists on body composition in patients with type 2 diabetes, overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol. 2025;1003:177885. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177885. 	RS	Evalúa desenlaces subrogados relacionados con la composición corporal, incluyendo cambios en la masa grasa y masa magra, porcentaje de grasa corporal y de masa magra, área de grasa visceral y subcutánea, y masa muscular esquelética.
<ul style="list-style-type: none"> Wen S, Yuan Y, Li Y, Xu C, Chen L, Ren Y, Wang C, He Y, Li X, Gong M, Yuan X, Xu D, Wang C, Zhou L. The effects of non-insulin anti-diabetic medications on the diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Endocr Disord. 2025;25(1):179. doi: 10.1186/s12902-025-01985-2. 	RS	Evalúa el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina
<ul style="list-style-type: none"> Ayesh H, Suhail S, Ayesh S, Niswender K. Comparative Efficacy and Safety of Weekly GLP-1/GIP Agonists vs. Weekly Insulin in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomedicines. 2024;12(9):1943. doi: 10.3390/biomedicines12091943. 	RS	Agrupar GLP-1RA y agonistas duales GLP-1/ <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i> (GIP) dentro de una misma categoría
<ul style="list-style-type: none"> Qaseem A, Obley AJ, Shamliyan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Balk EM, Cooney TG, Cross JT Jr, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Miller MC, Shekelle P, Tice JA, Tufte JE, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Yost J. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2024;177(5):658-666. doi: 10.7326/M23-2788. 	GPC	Evalúa escenario de control inadecuado con metformina
<ul style="list-style-type: none"> Chai S, Niu Y, Liu F, Wu S, Yang Z, Sun F. Comparison of GLP-1 Receptor Agonists, SGLT-2 Inhibitors, and DPP-4 Inhibitors as an Add-On Drug to Insulin Combined With Oral Hypoglycemic Drugs: Umbrella Review. J Diabetes Res. 2024;2024:8145388. doi: 10.1155/2024/8145388. 	RS	Es una revisión de RS

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Evans M, Kuodi P, Akunna CJ, McCreedy N, Donsmark M, Ren H, Nnaji CA. Cardiovascular and renal outcomes of GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors and basal insulin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2023;20(6):14791641231221740. doi: 10.1177/14791641231221740. 	RS	Metanaliza EO y ECA juntos
<ul style="list-style-type: none"> Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, Grewal DS, Hadziahmetovic M. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. Surv Ophthalmol. 2023;68(6):1071-1083. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.07.002. 	RS	No se sabe si existió un tratamiento estándar como terapia de base y si este incluyó insulina, ya que la insulina se utilizó como comparador activo.
<ul style="list-style-type: none"> Wu T, Wong CKH, Lui DTW, Wong SKH, Lam CLK, Chung MSH, McAllister DA, Welbourn R, Dixon JB. Bariatric surgery, novel glucose-lowering agents, and insulin for type 2 diabetes and obesity: Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. BJS Open. 2023;7(4):zrad077. doi: 10.1093/bjsopen/zrad077. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.
<ul style="list-style-type: none"> Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, Marx N, Brosius FC 3rd, Mustafa RA, Agarwal A, Zou X, Mao Y, Asadollahifar A, Chowdhury SR, Zhai C, Gupta S, Gao Y, Lima JP, Numata K, Qiao Z, Fan Q, Yang Q, Jin Y, Ge L, Yang Q, Zhu H, Yang F, Chen Z, Lu X, He S, Chen X, Lyu X, An X, Chen Y, Hao Q, Standl E, Siemieniuk R, Agoritsas T, Tian H, Li S. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2023;381:e074068. doi: 10.1136/bmj-2022-074068. 	RS	Es la versión previa de la RS de Nong 2025 que ya se ha incorporado.
<ul style="list-style-type: none"> Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Nakagawa Y, Tanaka S, Shimano H, Sone H. Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia. J Investig Med. 2023;71(4):400-410. doi: 10.1177/10815589221149188. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.
<ul style="list-style-type: none"> Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, Candido R, Pintaui B, Targher G, Monami M; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. Diabetes Obes 	RS	No se sabe si existió un tratamiento estándar como terapia de base y si este incluyó insulina, ya que la insulina se utilizó como comparador activo.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Metab. 2023;25(2):444-453. doi: 10.1111/dom.14888.		
<ul style="list-style-type: none"> Lisco G, De Tullio A, Disoteo O, De Geronimo V, Piazzolla G, De Pergola G, Giagulli VA, Jirillo E, Guastamacchia E, Sabbà C, Triggiani V. Basal insulin intensification with GLP-1RA and dual GIP and GLP-1RA in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A rapid review of randomized controlled trials and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:920541. doi: 10.3389/fendo.2022.920541. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.
<ul style="list-style-type: none"> Staszewsky L, Baviera M, Tettamanti M, Colacioppo P, Robusto F, D'Ettorre A, Lepore V, Fortino I, Bisceglia L, Attolini E, Graps EA, Caldo G, Roncaglioni MC, Garattini S, Latini R. Insulin treatment in patients with diabetes mellitus and heart failure in the era of new antidiabetic medications. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(2):e002708. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002708. 	EO	Es un EO
<ul style="list-style-type: none"> Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Am J Ther. 2020;27(1):e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088. 	Revisión	Es una revisión narrativa
<ul style="list-style-type: none"> Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, da Costa Carvalho DM, Trujilho FR, Dos Santos Raposo JFC, Parente EB, Valente F, de Moura FF, Hohl A, Melo M, Araujo FGP, de Araújo Príncipe RMMC, Kupfer R, Costa E Forti A, Valerio CM, Ferreira HJ, Duarte JMS, Saraiva JFK, Rodacki M, Castelo MHCG, Monteiro MP, Branco PQ, de Matos PMP, de Melo Pereira de Magalhães PC, Betti RTB, Réa RR, Trujilho TDG, Pinto LCF, Leitão CB. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:45. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1. 	GPC	No evalúa escenario de control inadecuado con insulina
<ul style="list-style-type: none"> Seufert J, Borck A, Bramlage P. Addition of a single short-acting insulin bolus to basal insulin-supported oral therapy: a systematic review of data on the basal-plus regimen. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000679. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000679. 	RS	Incluyeron solo un ECA con lixisenatida como comparador. El resto fue comparar insulinas.
<ul style="list-style-type: none"> Wu S, Cipriani A, Yang Z, Yang J, Cai T, Xu Y, Quan X, Zhang Y, Chai S, Sun F, Zhan S. The cardiovascular effect of incretin-based therapies among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(3):243-249. doi: 10.1080/14740338.2018.1424826. 	RS	Evaluaron solo un desenlace compuesto de eventos cardiovasculares que incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV
<ul style="list-style-type: none"> Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, Athanasiadou E, Bekiari E, Kazakos K, Tsapas A. Fixed ratio combinations of glucagon like 	RS	Evaluaron una combinación de proporción fija de

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017;56(3):485-494. doi: 10.1007/s12020-017-1293-6.		análogos de insulina basal con GLP-1
<ul style="list-style-type: none"> Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2017;19(2):216-227. doi: 10.1111/dom.12804. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.
<ul style="list-style-type: none"> Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, Waser NA, Yu MB, Juneja R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19(2):228-238. doi: 10.1111/dom.12805. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.
<ul style="list-style-type: none"> Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:123-139. doi: 10.2147/DMSO.S130834. 	RS	La insulina no formó parte de la terapia de base.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 7:	
<ul style="list-style-type: none"> Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, Gao Y, Agarwal A, Macdonald H, Zou X, Millard T, Schnell O, Marx N, Brosius FC 3rd, McDonald S, Quigley M, Tian X, Fan Q, White B, Mao Y, Pan X, Liu C, Zhai C, Yuan C, Li Q, An J, Gan Y, Wang Y, Jin Y, Sun F, Zhu Z, Rydén L, Standl E, Turner T, Vandvik PO, Li S. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2025;390:e083039. doi: 10.1136/bmj-2024-083039. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, MacDonald R, Anthony M, Kalinowski C, Ullman K, Billington CJ, Kaka A, Sultan S, Wilt TJ. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2024;177(5):618-632. doi: 10.7326/M23-1490. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Sohn M, Frias JP, Lim S. Cardiovascular efficacy and safety of antidiabetic agents: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2023;25(12):3560-3577. doi: 10.1111/dom.15251. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2022;16(4):102474. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102474. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, Khunti K, Lee SWH. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised 	RS

Estudios	Tipo de estudio
controlled trials. Diabet Med. 2022;39(3):e14780. doi: 10.1111/dme.14780.	
<ul style="list-style-type: none"> 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. 2020;43(9):2303-2312. doi: 10.2337/dc20-0498. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, Esposito K. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2019;154:101-115. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.009. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(1):e3082. doi: 10.1002/dmrr.3082. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, Giugliano D. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(9):2309-2313. doi: 10.1111/dom.13343. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, Liao XX. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):79. doi: 10.1186/s12933-018-0722-z. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):4095. doi: 10.1038/s41598-018-22443-1. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. Postgrad Med. 2017;129(4):436-445. doi: 10.1080/00325481.2017.1297669. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2017;40(4):614-624. doi: 10.2337/dc16-1957. 	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

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?

PICO 1.1: En personas adultas de 18 a 64 años con DM2:

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Kunutsor (2024)	He (2023)	Aldafas (2022)	Monami (2021)	Sun (2021)	Sinha (2021)	Usman (2018)	Zhang (2018)	Hasan (2016)	Fang (2016)	Seidu (2015)	Sardar (2015)	Wang (2015)	Udell (2015)	Zhang (2015)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Si se realizó algún metaanálisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>						<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Puntaje	11/11	8/11	9/10	11/11	4/10	9/11	9/10	9/10	8/10	11/11	9/11	8/11	9/11	9/11	8/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

PICO 1.2: En personas adultas de 65 años a más con DM2:

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Crabtree (2022)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/>
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	<input checked="" type="checkbox"/>
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
Puntaje	7/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA incluidos en la RS con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Ítems del instrumento	ACCORD	ADVANCE
Generación de la secuencia de aleatorización	+	+
Ocultamiento de la asignación	?	+
Cegamiento de los participantes	?	?
Cegamiento del personal	?	?
Cegamiento de los evaluadores del resultado	+	+
Datos de resultado incompletos	?	+
Notificación selectiva de resultados	+	+
Otros sesgos	+	+
Comentarios Adicionales	<ul style="list-style-type: none"> • El ECA Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) evalúa los desenlaces priorizados en tres publicaciones: Miller 2010 (1), Schwartz 2012 (2) y Miller 2014 (3). • El ECA The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) evalúa los desenlaces priorizados en una publicación: Ohkuma 2021 (4). 	

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

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?

PICO 2.1. Monoterapia con metformina, sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) y tiazolidinedionas (pioglitazona)

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Zaki (2023)	Mannucci (2023)	GPC Australia (2023)	Gu (2022)	GPC NICE (2022)	Tsapas (2021)	Monami (2021)	Mannucci (2021)	Gnesin (2020)	Grenet (2019)	Jia (2019)	Wang (2017)	Maruthur (2016)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓		
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?					✓				✓	✓			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*						✓	✓	✓					
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje	8/10	8/11	8/11	9/11	10/11	10/11	9/11	10/11	10/10	9/11	8/11	8/11	5/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Ítems del instrumento	Palmer (2016)	Gu (2015)	Hemmingse n (2014)	Calvo (2005)	Johansen (1999)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?					
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*					
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Puntaje	8/11	8/11	9/11	6/11	3/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

PICO 2.2. Terapia doble de metformina: con sulfonilureas (gliclazida, glibenclamida) o tiazolidinedionas (pioglitazona) vs monoterapia con metformina

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Guo (2025)	GPC Australia (2023)	Hung (2022)	Gu (2022)	Cintra (2021)	Peng (2019)	Powell (2018)	Cai (2018)	Yang (2017)	Palmer (2016)	Maruthur/Boelen (2016)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)			✓	✓				✓			
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓		✓						✓	
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓		✓				✓		✓	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓		✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?											
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓		✓	✓				✓	✓		
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje	8/11	7/11	8/11	9/11	6/11	3/10	3/10	9/11	7/11	7/11	4/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Palmer 2016	Tsapas 2020	Tsapas 2021
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓	✓	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓
Puntaje	10/11	10/11	10/11

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Ítems del instrumento	Nathan 1988
Generación de la secuencia de aleatorización	?
Ocultamiento de la asignación	?
Cegamiento de los participantes	?
Cegamiento del personal	?
Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Datos de resultado incompletos	?
Notificación selectiva de resultados	+
Otros sesgos	?

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	GPC NICE (2022)	Zheng (2022)	Madsen (2019)	Qian (2018)	Andersen (2016)	Mearns (2015)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓	✓		
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		✓	✓	✓		✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓		✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	✓		✓			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*				✓		
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje	9/11	9/11	10/10	10/11	6/11	8/11

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	GPC NICE (2022)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	✓
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
Puntaje	9/11

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?

PICO 6.1: En personas adultas con DM2 y ERC asociada a diabetes

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	GPC NICE (2022)	Guo (2025)	Felix (2024)	Natale (2024)	Shiau (2024)	Rahman (2023)	Woodhams (2023)	Yang (2023)	Reyes-Farías (2023)	Yang (2022)	Kaze (2022)	Cao (2021)	Zhao (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	✓	✓		✓									
9. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún metaanálisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *					✓								
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje	10/11	10/11	9/10	10/11	9/11	8/10	9/10	9/11	9/10	8/10	8/10	8/10	8/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Ítems del instrumento	Chun (2021)	Yu (2021)	Zhao (2021)	Malik (2020)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		✓		
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?				
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓		✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*				
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓
Puntaje	8/10	9/10	7/10	7/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

PICO 6.2. y 6.3.: En personas adultas con DM2 y ECV establecida o alto riesgo CV

Ítems del instrumento	GPC BMJ 2025	Nong (2025)	Shi (2025)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	✓	✓	
9. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún metaanálisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *	✓	✓	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓
Puntaje	11/11	11/11	10/11

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Nong (2025)	Drake (2024)	Sohn (2023)	Shibuki (2022)	Sim (2022)	Huthmac her (2020)	Maiorino (2019)	Castellan a (2019)	Maiorino (2018)	Zhuang (2018)	Yoon (2018)	Wysham (2017)	Maiorino (2017)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓	✓	✓	✓								
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓				✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	✓												✓
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓		✓		✓	✓		✓					
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓		✓	
Puntaje	11/11	9/11	8/11	8/10	9/11	6/11	7/11	9/11	7/11	7/11	6/11	6/11	7/11

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, el GEG valoró las recomendaciones de la GPC, por cada criterio: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención y costos de implementación, asignándose puntajes a cada una de las recomendaciones del 1 al 5, como se detalla:

Criterio	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente. <i>Por ejemplo, si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en la atención del paciente. <i>Por ejemplo: Si la intervención tiene un alcance mayor, es decir que podría implementarse en una gran cantidad de establecimientos de salud y favorecer a una gran cantidad de pacientes, el puntaje es mayor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generaría la implementación de la recomendación. Mientras más costosa sería la implementación de la recomendación, el puntaje que se asigna es menor; y viceversa.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1

Se promediaron los puntajes asignados por cada criterio, se sumaron, y se adicionó el puntaje correspondiente, en función al tipo de enunciado:

Tipo de enunciado	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 • Recomendación fuerte: 4 • Recomendación condicional: 3 • Buena práctica clínica: 2
--------------------------	---	---

Posterior a la valoración, se ordenaron las recomendaciones de mayor a menor puntaje, identificándose las recomendaciones trazadoras, las cuales están resaltadas en color azul:

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
Enunciado 2.1: En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para el inicio de ADOs y presentan HbA1c <8%, sugerimos iniciar monoterapia con metformina. <i>Consideraciones:</i> 1. 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.	4.23	4.15	4.15	3.00	15.54

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomen- - dación	Total						
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Impleme- ntación								
<p>2. 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).</p> <p>3. Tomar en cuenta las contraindicaciones, precauciones, efectos adversos y demás características del fármaco detalladas en la Tabla 1.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>											
<p>Enunciado 6.2: En personas adultas con DM2 y ECV establecida, recomendamos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <p>1. Se considera que un adulto con DM2 presenta ECV establecida (≈ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease) cuando presenta diagnóstico previo documentado de alguna de las siguientes condiciones:</p> <table><tr><th>Condiciones</th></tr><tr><td>Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, stent o bypass), 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></table> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>	Condiciones	Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, stent o bypass), 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.	4.46	3.85	2.62	4.00	14.92
Condiciones											
Enfermedad coronaria aterosclerótica: infarto agudo de miocardio previo, angina estable o inestable, con o sin revascularización coronaria u otra arteria (angioplastia, stent o bypass), 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.											
<p>Enunciado 6.1: 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>Recomendación condicional a favor Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>	4.38	3.92	2.54	3.00	13.85						
<p>Enunciado 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.</p> <p>Buena práctica clínica</p>	4.23	4.00	3.38	2.00	13.62						
<p>Enunciado 3.1: En personas adultas con DM2, clínicamente estables, con HbA1c ≥ 9% o glucosa en ayunas ≥ 300 mg/dl, iniciar insulina basal.</p> <p>Buena práctica clínica</p>	4.15	3.69	3.31	2.00	13.15						
<p>Enunciado 1.2: En personas adultas de 65 años o más con DM2, sugerimos mantener un control glucémico convencional con metas individualizadas de HbA1c.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p>	4.00	3.77	3.31	3.00	14.08						

Enunciados		Promedio del criterio			Tipo de Recomen - dación	Total										
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Impleme ntación												
<div>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.</div> <div>2. Escenarios clínicos orientativos:</div> <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> <div>*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.</div> <div>3. Tener en cuenta las situaciones clínicas mencionadas anteriormente que pueden afectar la interpretación de la HbA1c.</div> <div>Recomendación condicional a favor</div> <div>Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)</div>		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.															
<div>Enunciado 1.1:</div> <div>En personas adultas de 18 a 64 años con DM2, sugerimos alcanzar un control glucémico intensivo como meta objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c).</div> <div>Consideraciones:</div> <div>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.</div> <div>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.</div> <div>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:</div> <table><tr><th>Meta de HbA1c</th><th>Características del paciente</th></tr></table>		Meta de HbA1c	Características del paciente	4.00	3.85	3.08	3.00	13.92								
Meta de HbA1c	Características del paciente															

Enunciados		Promedio del criterio			Tipo de Recomen- - dación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Impleme- ntación		
≤ 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 hipoglucemia).					
≤ 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).						
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.						
Recomendación condicional a favor Certeza: Baja (⊕⊕⊕⊕)						
Enunciado 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.		3.92	3.77	3.23	3.00	13.92
Consideraciones: 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: • 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.						
Recomendación condicional a favor Certeza: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)						
Enunciado 6.3: En personas adultas con DM2 y alto riesgo CV, sugerimos añadir un iSGLT2 al tratamiento estándar.		4.38	3.92	2.62	3.00	13.92
Consideraciones: 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:						
Evidenciar daño de órgano diana	≥ a 3 factores de riesgo CV					

Enunciados		Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda, confirmado mediante ecocardiograma Retinopatía diabética 	<ul style="list-style-type: none"> Edad (≥ 55 años) Hipertensión Tabaquismo Dislipidemia Obesidad Diabetes de larga evolución (>10 años) 					
<p>Hipertensión: se define como presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg, en al menos dos mediciones en diferentes días.</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.</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.</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.</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> <p>Recomendación condicional a favor Certeza: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)</p>						
<p>Enunciado 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.</p> <p>Consideraciones:</p> <p>1. 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.</p> <p>2. 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.</p> <p>3. 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>Recomendación condicional a favor Certeza: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)</p>		3.85	3.46	3.46	3.00	13.77
<p>Enunciado 2.3: En personas adultas con DM2 que cumplen criterios para inicio de antidiabéticos orales 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>		3.92	3.62	3.23	3.00	13.77

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomen- dación	Total
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implemen- tación		
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, Geriátría o Medicina Familiar), para su evaluación. Buena práctica clínica					
Enunciado 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. Buena práctica clínica	3.92	3.69	2.85	2.00	12.46
Enunciado 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. <i>Consideraciones:</i> 1. La administración de liraglutida debe realizarse de acuerdo con las condiciones de uso establecidas según el dictamen vigente del IETSI. 2. 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. 3. Considerar los criterios de seguridad con respecto al uso de la liraglutida mencionados en la Tabla 4. Recomendación condicional a favor Certeza: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)	3.92	3.62	1.92	3.00	12.46
Enunciado 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. <i>Consideraciones:</i> 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. Buena práctica clínica	3.85	3.54	2.92	2.00	12.31
Enunciado 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. <i>Consideraciones:</i> 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.	3.69	3.54	2.85	3.00	13.08

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomen- - dación	Total						
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Impleme- ntación								
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.											
4. Las consideraciones detalladas para el inicio y la titulación de insulina basal descritas en la sección correspondiente.											
Buena práctica clínica											
Enunciado 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: 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:											
<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).○ 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.</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).○ 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.	3.92	3.38	2.69	2.00	12.00
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).○ 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.										

Enunciados		Promedio del criterio			Tipo de Recomen- dación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Impleme- ntación		
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. 					
<p><i>*Insulina Glargina e Insulina Lispro según uso autorizado en petitorio actual farmacológico institucional.</i></p> <p>Buena práctica clínica</p> <p>Enunciado 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.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Antes de iniciar la combinación de sulfonilurea con metformina, tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia según se define y detalla en la Tabla 2, con el fin de orientar la identificación de personas con riesgo elevado.</i> 2. <i>Dentro de las sulfonilureas, teniendo en cuenta las consideraciones de su uso y su combinación con metformina:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gliclazida es preferible en personas mayores de 60 años, por su menor riesgo de hipoglucemia.</i> • <i>Glibenclámda puede considerarse en personas de ≤60 años, sin alto riesgo de hipoglucemia y que no sean operadores de maquinaria pesada.</i> 3. <i>Las dosis iniciales y la titulación progresiva de ambos fármacos se detallan en la Tabla 1.</i> 4. <i>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.</i> 5. <i>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.</i> <p>Buena práctica clínica</p>		2.92	3.15	3.46	2.00	11.54

Enunciados seleccionados tras la validación realizada con el Equipo encargado del proceso de Implementación y Adherencia de la GPC.

Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones acorde al contexto peruano, es necesario tener presente las siguientes prioridades de investigación:

N° Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos del control glucémico intensivo en comparación con el control glucémico convencional sobre desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, complicaciones macrovasculares, microvasculares y calidad de vida), considerando las características y condiciones de atención de la población peruana con DM2. • Evaluar la seguridad del control glucémico intensivo en diferentes grupos etarios y niveles de atención. • Evaluar la costo-efectividad del control glucémico intensivo en contextos con limitada disponibilidad de recursos o acceso desigual al monitoreo glucémico.
Pregunta 2	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad y seguridad de la metformina en comparación con otras alternativas de ADOs como tratamiento inicial en población peruana. • Evaluar la costo-efectividad del uso de metformina como primera línea en los diferentes niveles de atención del sistema de salud. • Evaluar la efectividad y seguridad de otras alternativas terapéuticas en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina. • Evaluar la efectividad y seguridad de los diferentes esquemas de monoterapia y terapia dual como tratamiento inicial, que incluyan desenlaces clínicamente relevantes en población peruana.
Pregunta 3	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad, adherencia y seguridad del inicio temprano de insulina basal en comparación con ADOs en población peruana. • Evaluar los factores que influyen en la aceptación, factibilidad y adherencia al inicio de insulina basal en el primer nivel de atención. • Evaluar el impacto de intervenciones educativas o de acompañamiento en la transición hacia tratamiento con insulina. • Evaluar la costo-efectividad del inicio temprano de insulina basal frente a ADOs. • Desarrollar estudios locales que evalúen la implementación de protocolos o modelos de atención para el inicio de insulina en el primer nivel de atención.

N° Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 4	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad y seguridad del uso de sulfonilureas y pioglitazona como segunda línea de tratamiento en población peruana. • Evaluar la costo-efectividad de estas combinaciones terapéuticas en diferentes niveles de atención del sistema de salud peruano.
Pregunta 5	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad, seguridad y costo-efectividad del uso de triple terapia oral en comparación con el inicio de insulina basal en personas adultas peruanas con DM2 y control glucémico inadecuado con terapia dual. • Evaluar los desenlaces clínicos, la calidad de vida y la adherencia terapéutica asociados a ambas estrategias de intensificación en la población peruana. • Evaluar la efectividad y seguridad de los esquemas de intensificación con insulina basal-plus o basal-bolo (por ejemplo, glargina/lispro vs NPH/regular) en personas con DM2 que no logran control glucémico con insulina basal titulada. • Evaluar las barreras y facilitadores para la transición y titulación de la terapia insulínica en personas adultas con DM2 que no alcanzan el control glucémico con terapia dual, dentro del sistema de salud peruano.
Pregunta 6	<ul style="list-style-type: none"> • Analizar los patrones de uso concomitante de iSGLT2 con otros fármacos antidiabéticos en la práctica habitual. • Evaluar el impacto presupuestal y costo-efectividad de la incorporación de los iSGLT2 en el petitorio farmacológico institucional, considerando escenarios de disponibilidad y cobertura en los distintos niveles de atención. • Evaluar el impacto clínico y organizativo de introducir los iSGLT2 en la red de atención primaria (derivaciones, seguimiento, monitoreo). • Analizar las barreras y facilitadores para la prescripción, acceso y adherencia a los iSGLT2 en los distintos niveles de atención del sistema de salud peruano. • Explorar estrategias de implementación y seguimiento que optimicen el uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 y ERC asociada a diabetes, ECV establecida o alto riesgo CV. • Identificar o validar puntajes (scores) de riesgo CV o ECV en personas con DM2 en población peruana y/o latinoamericana.
Pregunta 7	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad, seguridad y costo-efectividad del uso de liraglutida en pacientes con DM2 tratados con insulina en el contexto nacional.

N° Pregunta	Prioridad de investigación
	<ul style="list-style-type: none"> Explorar los factores administrativos, logísticos y clínicos que limitan o facilitan el acceso a liraglutida mediante dictamen en diferentes establecimientos de salud.

Referencias

1. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010 Jan 8;340(jan08 1):b5444–b5444.
2. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius WT, Bonds DE, et al. Intensive Glycemic Control Is Not Associated With Fractures or Falls in the ACCORD Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2012 July 1;35(7):1525–31.
3. Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, Byington RP, Cushman WC, Ginsberg HN, et al. Effects of Randomization to Intensive Glucose Control on Adverse Events, Cardiovascular Disease, and Mortality in Older Versus Younger Adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2014 Mar 1;37(3):634–43.
4. Ohkuma T, Chalmers J, Cooper M, Hamet P, Harrap S, Marre M, et al. The comparative effects of intensive glucose lowering in diabetes patients aged below or above 65 years: Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 June;23(6):1292–300.