

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“CAMBIOS EN LA PERFUSION Y DENSIDAD VASCULAR EN PLEXOS
VASCULARES DE LA RETINA DURANTE UN EPISODIO DE
HIPOGLUCEMIA.”**

Por

Dr. Msc. GERARDO GONZÁLEZ SALDIVAR

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

NOVIEMBRE, 2025

**"CAMBIOS EN LA PERFUSION Y DENSIDAD VASCULAR EN PLEXOS
VASCULARES DE LA RETINA DURANTE UN EPISODIO DE
HIPOGLUCEMIA."**

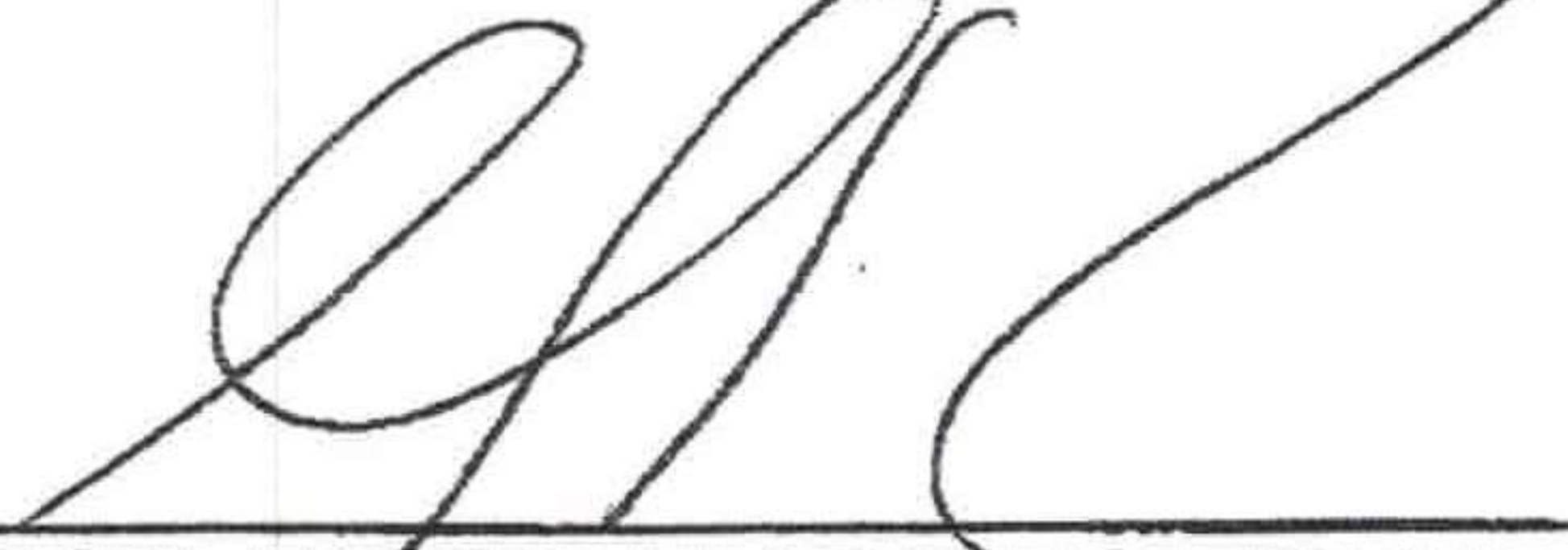
Aprobación de la tesis:



DR. med. JOSÉ GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Director de la tesis



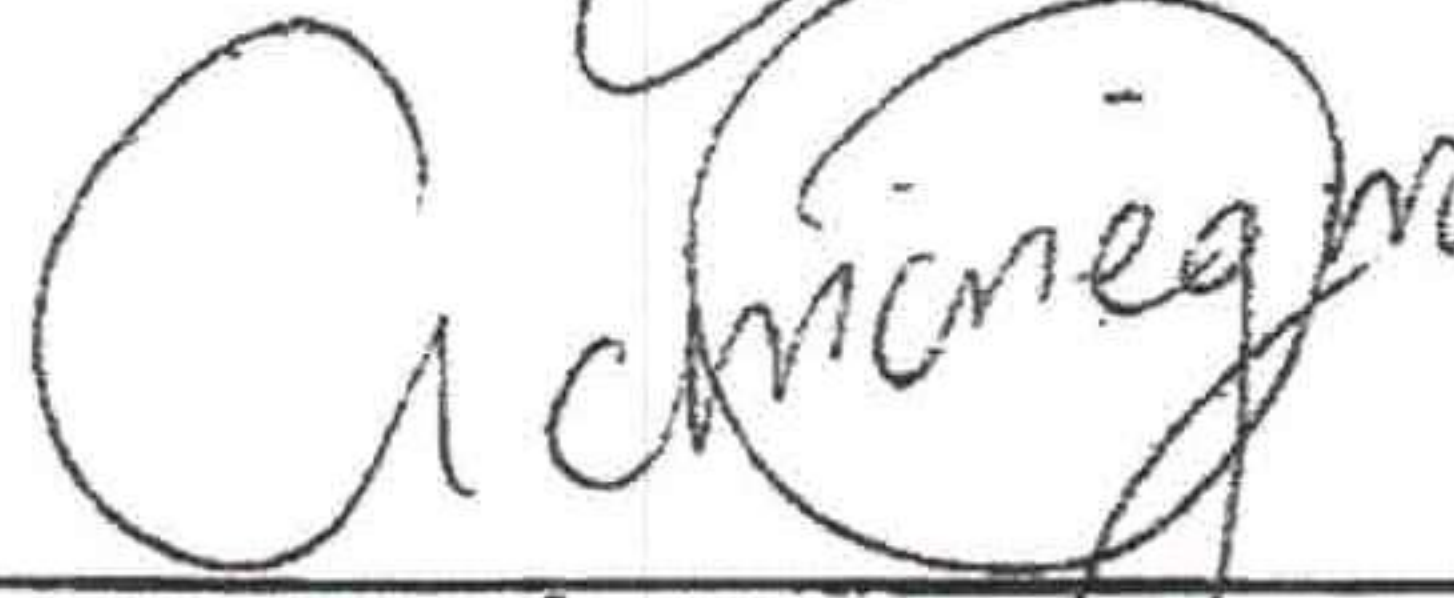
DR. C. ROBERTO MONTES DE OCA LUNA
Codirector de la tesis



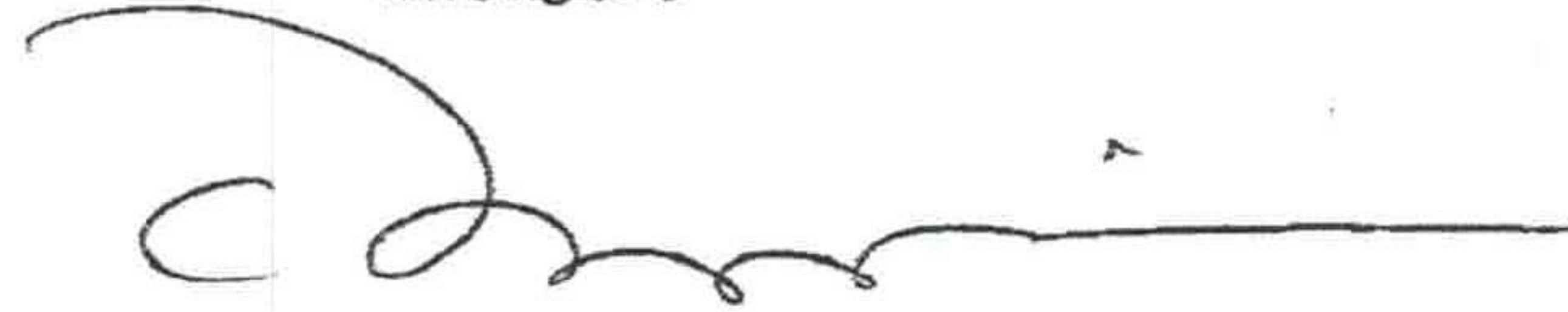
DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Miembro



DR. med. RENÉ RODRÍGUEZ GUTIÉRREZ
Miembro



DR. med. ADRIÁN ANTONIO NEGREROS OSUNA
Miembro



Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi papá, por ser la voz que desde el inicio me impulsó a creer que este camino era posible. Gracias por tu guía, tu ejemplo, tu congruencia y tu convicción inquebrantable en el valor del conocimiento y la investigación; aún y que mucho te ha costado.

Cuando surgieron obstáculos que nada tenían que ver con lo académico, tu fuerza, tu tenacidad y tu confianza en mí fueron el motivo de convencimiento en lograr lo plasmado en estas hojas. Este logro no solo es fruto del esfuerzo personal, sino reflejo de tu acompañamiento constante, de tu capacidad para alentarme aun y en mi contra y de tu deseo profundo de verme crecer.

Hoy, al finalizar esta etapa, quiero decirte que cada página de esta tesis lleva tu huella. Gracias por enseñarme a ser congruente, a siempre luchar por mis convicciones aun estando contra corriente y a nunca rendirme.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, pilar fundamental en cada etapa de este camino, agradezco profundamente el amor, la comprensión y el apoyo que me han brindado.

A mi papá, por haber despertado en mí la inquietud por la investigación y por impulsarme a iniciar este doctorado. Su ejemplo de disciplina, congruencia y perseverancia ha sido una guía constante, especialmente cuando los retos parecían superar las fuerzas.

A mi mamá, quien me dio una educación cimentada en valores, esfuerzo y dedicación; gracias por enseñarme que el conocimiento es una herramienta capaz de transformar vidas y abrir horizontes.

A mi esposa, compañera incansable, gracias por tu paciencia infinita, por tu apoyo silencioso y firme, por comprender mis ausencias y celebrar mis pequeños avances incluso cuando la carga era pesada. Tu presencia ha sido refugio y motor.

A mis hijos, quienes iluminan mi existencia y me recuerdan cada día el verdadero propósito de avanzar. Ustedes son el motivo más profundo y auténtico de este logro; deseo que algún día encuentren inspiración en este esfuerzo y sepan que todo fue también por ustedes.

A cada uno de ustedes: gracias por sostenerme, creer en mí y caminar conmigo hasta aquí.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Fundamentación Teórica	Página
1. INTRODUCCIÓN	9
2. CONTROL GLUCÉMICO Y CONTROVERSIAS	9
3. HIPOGLUCEMIA Y DAÑO MICROVASCULAR	10
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
Capítulo II. Participante y Métodos	
5. PARTICIPANTES.....	11
6. PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y MEDICIONES.....	12
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
Capítulo III. Resultados	
8. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	15
9. EVALUACIÓN OCTA ENTRE GRUPOS.....	17
10. EVALUACIÓN OCTA DURANTE EL EVENTO HIPOGLUCÉMICO.....	18
Capítulo IV. Discusión	
11. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	19
12. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS.....	20
13. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PARA LA INVESTIGACIÓN.....	22
14. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	23
Capítulo V.	
15. CONCLUSIONES	24
Capítulo VI.	
16. ANEXOS	29
16.1 Demographic and clinical characteristics	29

16.2 Vascular reactivity to hypoglycemia event.	30
16.3 Comparación basal de la perfusión y densidad vascular entre grupos.....	31
16.4. Cambios en la perfusión y densidad vascular durante hipoglucemia.....	32

Capítulo VII

10. BIBLIOGRAFÍA	26
------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Demographic and clinical characteristics	29
2. Vascular reactivity to hypoglycemia event.....	30

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Comparación basal de la perfusión y densidad vascular entre grupos.....	31
2. Cambios en la perfusión y densidad vascular durante hipoglucemia.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

RD: Retinopatía Diabética

DM: Diabetes Mellitus

AGEs: Productos finales de glicación avanzada

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

OCTA: Angiografía por tomografía de coherencia óptica

DE: Desviación estándar

RIC: Rango intercuartílico

IMC: Índice de masa corporal

CGM: Monitoreo continuo de glucosa

Fundamentación Teórica

Introducción

La severidad y duración de la hiperglucemia se han asociado de manera indiscutible con el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares diabéticas, entre las que destacan la retinopatía diabética (RD), la nefropatía y la neuropatía. Estas tres entidades constituyen lo que se conoce como la “triopatía microvascular diabética”, y representan una de las principales causas de morbilidad y deterioro de la calidad de vida en las personas con diabetes mellitus (DM).

A lo largo de las últimas décadas, los avances en biología molecular y medicina traslacional han permitido comprender con mayor precisión los mecanismos celulares y bioquímicos responsables de dichas alteraciones. Se ha demostrado que la exposición crónica a niveles elevados de glucosa induce una cascada de eventos moleculares que incluyen estrés oxidativo, inflamación crónica de bajo grado, formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), y activación de vías como la del poliol y la proteína quinasa C. Estas vías alteran la integridad del endotelio capilar, promueven la apoptosis celular y conducen a una disfunción microvascular progresiva.

Uno de los hallazgos más relevantes ha sido la identificación de la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la RD proliferativa. Este factor estimula la angiogénesis anómala y la permeabilidad vascular, dando lugar a hemorragias intraoculares, edema macular y pérdida visual. Este conocimiento ha sido determinante en el desarrollo de terapias antiangiogénicas dirigidas, las cuales han transformado el pronóstico visual de los pacientes diabéticos, reduciendo de forma significativa la progresión de la enfermedad.

Control glucémico y controversias

Los grandes estudios clínicos como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demostraron que mantener niveles de glucosa cercanos a la normalidad reduce el riesgo de aparición y progresión de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, estos

mismos estudios y otros posteriores pusieron de manifiesto que la búsqueda de un control glucémico demasiado estricto puede implicar riesgos significativos, entre ellos la hipoglucemia severa.

La hipoglucemia constituye la complicación más frecuente del tratamiento intensivo con insulina y agentes hipoglucemiantes. Sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el metabolismo sistémico han sido ampliamente documentados. A nivel cerebral, los episodios de hipoglucemia severa pueden producir daño neuronal, disfunción cognitiva y, en casos extremos, muerte. A nivel cardíaco, se ha observado un incremento del riesgo de arritmias y eventos isquémicos.

Más recientemente, diversas investigaciones han propuesto que la hipoglucemia, además de ser una consecuencia del tratamiento, podría desempeñar un papel activo en el desarrollo o exacerbación de las complicaciones vasculares diabéticas. Este fenómeno paradójico ha cobrado especial relevancia, pues sugiere que tanto la hiperglucemia crónica como las fluctuaciones glucémicas extremas pueden ser dañinas para los tejidos dependientes de una irrigación capilar fina, como la retina.

Hipoglucemia y daño microvascular

Estudios observacionales y retrospectivos han encontrado que los pacientes con antecedentes de múltiples episodios de hipoglucemia severa presentan un mayor riesgo de desarrollar o agravar la RD. Las posibles explicaciones fisiopatológicas incluyen vasoconstricción retiniana transitoria, hipoxia tisular secundaria, aumento del estrés oxidativo y liberación de mediadores inflamatorios.

En modelos animales y en estudios con pacientes con diabetes tipo 1, se ha demostrado que la hipoglucemia aguda puede disminuir las respuestas electrofisiológicas retinianas ante estímulos visuales, lo que indica un daño funcional temprano. Asimismo, la exposición repetida a hipoglucemias podría inducir procesos de neurodegeneración retiniana progresiva, que a largo plazo comprometen la integridad de las células ganglionares y de la microcirculación retiniana.

A pesar de estos hallazgos, hasta el momento se dispone de escasa evidencia in vivo que evalúe las repercusiones microvasculares retinianas durante un episodio de hipoglucemia aguda y tras la normalización de los niveles de glucosa en humanos. Esta brecha en el conocimiento limita la comprensión completa de cómo las oscilaciones glucémicas agudas afectan la perfusión y densidad capilar retiniana.

Justificación del estudio

Ante este contexto, realizamos un estudio comparativo, autocontrolado y con enmascaramiento ciego, cuyo objetivo principal fue evaluar los cambios microvasculares retinianos —particularmente la perfusión y la densidad vascular— mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA). Las mediciones se efectuaron antes, durante y después de inducir una hipoglucemia controlada con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, tanto con como sin retinopatía diabética, así como en sujetos controles sanos pareados por edad y sexo.

Se espera que los resultados de este trabajo contribuyan a esclarecer los efectos agudos de la hipoglucemia sobre la microvasculatura retiniana y ofrezcan bases fisiopatológicas que respalden la necesidad de estrategias de control glucémico más seguras y personalizadas, orientadas no solo a prevenir la hiperglucemia crónica, sino también a evitar las fluctuaciones glucémicas extremas que puedan resultar perjudiciales para los tejidos sensibles a la isquemia.

Participantes y Métodos

2.1 Participantes

El presente estudio se desarrolló conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. La propuesta fue revisada y aprobada por el Comité Institucional de Ética e Investigación del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina, garantizando el cumplimiento de las normativas nacionales e internacionales de protección de los participantes. Antes de su inclusión, todos los sujetos firmaron un consentimiento informado por escrito, luego de haber

recibido una explicación detallada sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio.

Los participantes fueron reclutados del servicio de endocrinología del hospital universitario. Se incluyeron hombres y mujeres con edades comprendidas entre 18 y 65 años, con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 con al menos un año de evolución. Los criterios de inclusión consideraron además un control metabólico estable durante las semanas previas al estudio y la capacidad de comprender y seguir las instrucciones del protocolo.

Se excluyeron los individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular isquémica, crisis convulsivas, trastornos neurológicos o endocrinopatías no tratadas (como hipotiroidismo, hipertiroidismo o síndrome de Cushing). También se excluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, y pacientes que hubiesen recibido tratamiento con fármacos capaces de alterar la respuesta glucémica o la perfusión retiniana en los tres meses previos.

Como criterios de eliminación, se estableció la no consecución de hipoglucemia luego de dos infusiones de insulina separadas por 45 minutos, la obtención de imágenes de OCTA con fuerza de señal inferior a 7%, o la presencia de artefactos de movimiento, segmentación o proyección que comprometieran la validez de las mediciones.

Los pacientes con diabetes se subdividieron en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de retinopatía diabética (RD), diagnosticada mediante examen oftalmológico y confirmada por imágenes OCTA. El grupo control estuvo constituido por adultos sanos, pareados por edad y sexo, sin antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia ni otras enfermedades sistémicas que pudieran afectar la microvasculatura ocular.

2.2 Protocolo del estudio y mediciones

El protocolo experimental se desarrolló bajo condiciones controladas, con el fin de minimizar variables de confusión. Todos los participantes acudieron al hospital en

horario matutino, tras un ayuno mínimo de 10 horas. Al ingreso, se verificó el cumplimiento del ayuno y se realizó una historia clínica completa, enfocada en el control glucémico, las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, el tiempo de evolución de la diabetes y los tratamientos farmacológicos en curso.

Posteriormente, se efectuó una evaluación oftalmológica integral que incluyó agudeza visual, presión intraocular, exploración del fondo de ojo y toma de imágenes OCTA basales. Dichas imágenes se obtuvieron con el equipo Cirrus HD Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA, EE. UU.), empleando los sistemas de seguimiento ocular automatizado y alineación precisa del paciente. Se generaron imágenes del cubo de espesor macular (512×128), así como protocolos de perfusión y densidad vascular en un campo de 3×3 mm, lo que permitió cuantificar parámetros microvasculares con alta resolución.

A continuación, se llevó a cabo una prueba de tolerancia a la insulina (Insulin Tolerance Test, ITT) para inducir hipoglucemia controlada. Este procedimiento fue realizado por personal médico especializado en un entorno hospitalario equipado para manejo de emergencias metabólicas. Se colocó un catéter calibre 22 en una vena antecubital, permitiendo la administración de fármacos y la extracción de muestras sanguíneas seriadas.

Cada participante recibió un bolo intravenoso de insulina de acción corta (0.15 unidades/kg de peso corporal). Durante la prueba, se obtuvieron muestras de glucosa plasmática y capilar cada 10 minutos, junto con registros OCTA realizados de forma sincronizada para evaluar los cambios microvasculares retinianos.

La glucosa plasmática se determinó mediante el método enzimático de glucosa oxidasa (Pointe Scientific Inc., EE. UU.), mientras que la glucosa capilar se midió con un glucómetro Accu-Chek Performa (Roche, Alemania). Se definió hipoglucemia como un valor de glucosa capilar inferior a 55 mg/dL, acompañado o no de síntomas clínicos como sudoración, temblor o palidez.

Cinco minutos después de alcanzar el umbral de hipoglucemia, y bajo estricta vigilancia médica, se administró glucosa intravenosa (12.5 mL de solución de dextrosa al 50%) hasta lograr la restauración de la euglucemia. Los pacientes permanecieron bajo observación clínica durante seis horas, con monitoreo continuo de signos vitales y niveles de glucosa.

Si no se alcanzaba hipoglucemia en los primeros 45 minutos, la dosis de insulina se repetía una sola vez siguiendo el mismo protocolo. En caso de no conseguir hipoglucemia tras la segunda administración, el procedimiento se interrumpía para preservar la seguridad del participante.

Las imágenes de OCTA se obtuvieron en tres momentos clave del estudio:

1. **Etapas basal (antes de la administración de insulina)**
2. **Durante la fase de hipoglucemia aguda**
3. **Tras la normalización de los niveles de glucosa (fase de recuperación)**

Las variables analizadas incluyeron la perfusión vascular retiniana, la densidad capilar del plexo superficial y la reactividad vascular frente al estímulo metabólico agudo. Los datos fueron revisados y validados por dos observadores independientes, enmascarados respecto al grupo de pertenencia del sujeto, con el fin de reducir sesgos de interpretación.

2.3 Análisis estadístico

Los datos fueron procesados utilizando el programa IBM SPSS Statistics versión 25 (Armonk, NY, EE. UU.). Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución de los datos. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para la comparación de variables categóricas se aplicaron las pruebas χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher en los casos con frecuencias pequeñas. Las comparaciones entre dos grupos se realizaron con la prueba t de Student para muestras

independientes o con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U cuando los datos no mostraron normalidad.

En los análisis que involucraron más de dos grupos, se emplearon ANOVA de una vía o pruebas de Kruskal-Wallis, según correspondiera. Cuando se identificaron diferencias significativas, se utilizó la corrección post-hoc de Bonferroni para controlar el error tipo I.

Para evaluar los cambios intragrupo en los parámetros microvasculares obtenidos durante las tres fases del estudio (basal, hipoglucemia y recuperación), se aplicó un modelo de ANOVA de medidas repetidas, considerando como variables dependientes la perfusión y densidad capilar.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo en todas las pruebas. Se realizaron además análisis exploratorios para detectar correlaciones entre la magnitud de la hipoglucemia y las variaciones microvasculares retinianas, con el fin de identificar posibles tendencias fisiopatológicas.

Resultados

3.1 Características demográficas y clínicas de la población de estudio

En total, 71 sujetos fueron inicialmente evaluados para participar en el estudio. Tras la aplicación de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, 19 individuos fueron descartados por no cumplir con las condiciones establecidas. Entre las causas más frecuentes de exclusión se encontraron resultados de OCTA con artefactos de movimiento o señal inadecuada, imposibilidad para inducir hipoglucemia controlada o la presencia de comorbilidades que comprometían la validez del análisis. Finalmente, 52 participantes (equivalentes a 97 ojos evaluados) cumplieron con todos los criterios y completaron el protocolo experimental en su totalidad.

La edad promedio de los participantes fue de 42.9 ± 15.1 años, con un rango que osciló entre los 22 y los 65 años, y un predominio de mujeres (61.8%). Las características basales se resumen en la Tabla 1.

Dentro del grupo de pacientes con diabetes mellitus (DM), 18 sujetos presentaban retinopatía diabética (RD) confirmada por exploración oftalmológica y estudio OCTA, mientras que el resto correspondía a casos sin evidencia de RD. Los controles sanos, por su parte, no mostraron alteraciones metabólicas ni antecedentes de enfermedad ocular.

Al comparar los grupos, se observó que los participantes con RD tendían a ser mayores en edad (47.1 ± 12.5 años) que los controles (36.7 ± 15.7 años, $p < 0.05$), aunque la diferencia entre los casos con y sin RD no fue significativa (47.1 ± 12.5 vs. 47 ± 14.3 años). Este patrón etario concuerda con la naturaleza progresiva de la enfermedad microvascular diabética.

El índice de masa corporal (IMC) mostró una tendencia hacia valores de sobrepeso y obesidad en ambos grupos con diabetes, con predominio de obesidad en los pacientes con RD. Este hallazgo es consistente con la literatura previa, que identifica la obesidad como un factor contribuyente a la disfunción endotelial y al empeoramiento del control glucémico.

Entre las comorbilidades asociadas, la hipertensión arterial fue reportada con mayor frecuencia en los casos con RD (42.9%) en comparación con los pacientes sin RD (23.1%), mientras que la dislipidemia se distribuyó de manera similar en ambos grupos. La prevalencia de tabaquismo activo fue más alta en el grupo sin RD, aunque sin alcanzar significación estadística frente al grupo control.

La duración de la diabetes fue significativamente más prolongada en los casos con RD (mediana de 13 años, rango intercuartílico 4–19) que en los pacientes sin RD (7 años, rango 3–12.2), lo que refuerza la relación temporal entre exposición a hiperglucemia crónica y daño microvascular retiniano.

En cuanto al tratamiento farmacológico, 57.1% de los pacientes con RD utilizaban insulina, mientras que en el grupo sin RD la proporción fue del 30.8%. Además, el 71.4% de los pacientes con RD reportó al menos un episodio de hipoglucemia severa durante el año previo al estudio, frente al 30.8% de los casos sin RD, evidenciando una posible asociación entre la exposición repetida a hipoglucemias y el deterioro microvascular.

Durante la evaluación oftalmológica, se identificó que 3 de los 18 pacientes con RD presentaban afectación unilateral, mientras que el resto mostró compromiso bilateral. Este hallazgo, aunque limitado por el tamaño muestral, sugiere que la progresión de la RD puede presentar asimetrías microvasculares entre ambos ojos, posiblemente moduladas por factores locales como la autorregulación vascular o la distribución regional de la hipoxia retiniana.

En conjunto, las características basales confirman que la población analizada representa un grupo clínicamente heterogéneo, pero con diferencias bien definidas en términos de edad, duración de la diabetes, exposición a hipoglucemia y parámetros metabólicos, lo cual ofrece un marco adecuado para analizar la respuesta retiniana a la hipoglucemia inducida.

3.2 Evaluación OCTA entre grupos

En el análisis basal, se observó una diferencia significativa en los valores de perfusión vascular del plexo superficial entre los tres grupos estudiados ($P = 0.009$). Según el análisis post-hoc, no se encontraron diferencias relevantes entre los controles y los pacientes sin RD, ni entre los casos con y sin RD; sin embargo, la comparación entre controles y pacientes con RD mostró una diferencia significativa (34.58 ± 3.5 vs. 31.08 ± 4.38 ; $P = 0.01$).

Este resultado evidencia que la retinopatía diabética se asocia con una reducción basal de la perfusión retiniana, incluso antes de inducir hipoglucemia, reflejando un estado de alteración microvascular crónica.

En cuanto a la densidad vascular del plexo superficial, se observaron diferencias globales significativas entre los tres grupos ($P < 0.05$, ver Tabla 2). Los valores promedio fueron de 19.62 ± 1.46 para los controles, 18.54 ± 2.02 para los casos sin RD y 16.85 ± 3.28 para los casos con RD. El análisis post-hoc mostró diferencias significativas únicamente entre los controles y los casos con RD ($P = 0.002$), lo que reafirma la pérdida progresiva de capilares funcionales en la retina diabética.

De manera general, los controles sanos exhibieron los valores más altos de perfusión y densidad, seguidos de los casos sin RD, mientras que los casos con RD presentaron los valores más bajos. Este gradiente descendente sugiere un continuum fisiopatológico, en el cual la disfunción microvascular precede y acompaña la progresión estructural de la retinopatía.

3.3 Evaluación OCTA durante el evento hipoglucémico

Durante la fase de hipoglucemia inducida mediante insulina, se registraron cambios significativos en la perfusión y densidad vascular del plexo superficial en todos los grupos (ver Tabla 2).

En lo que respecta a la perfusión vascular, se evidenció una disminución significativa durante la hipoglucemia en cada grupo:

- **Controles sanos:** $34.58 \pm 3.5 \rightarrow 32.42 \pm 3.74$ ($P = 0.008$)
- **Casos sin RD:** $33.54 \pm 2.79 \rightarrow 31.71 \pm 3.77$ ($P = 0.007$)
- **Casos con RD:** $31.08 \pm 4.38 \rightarrow 29.46 \pm 4.46$ ($P = 0.001$)

Esta reducción fue más marcada en los pacientes con RD, quienes mostraron además una recuperación más lenta tras la normalización de la glucosa. Estos resultados sugieren que la hipoglucemia aguda puede inducir una vasoconstricción transitoria o una disminución del flujo capilar retiniano, fenómeno que parece más pronunciado en sujetos con daño microvascular previo.

En relación con la densidad vascular, se observó una tendencia paralela:

- **Controles sanos:** $19.62 \pm 1.46 \rightarrow 18.46 \pm 2.32$ ($P = 0.041$)
- **Casos sin RD:** $18.54 \pm 2.02 \rightarrow 17.73 \pm 2.58$ ($P = 0.016$)
- **Casos con RD:** $16.85 \pm 3.28 \rightarrow 16.08 \pm 3.04$ ($P = 0.094$)

Aunque la disminución en el grupo con RD no alcanzó significación estadística, se observó una tendencia fisiológica consistente a la reducción de densidad capilar, que podría deberse a una menor capacidad de autorregulación vascular retiniana ante estímulos metabólicos agudos.

Durante la fase de recuperación (euglucemia), tanto la perfusión como la densidad tendieron a restablecerse hacia sus valores basales. Sin embargo, los pacientes con RD mostraron una recuperación parcial, indicando una persistente disfunción de la microcirculación que podría reflejar daño endotelial o rigidez capilar residual.

Estos hallazgos aportan evidencia sobre la vulnerabilidad de la retina diabética frente a la hipoglucemia aguda. En los sujetos sin enfermedad microvascular previa, los cambios parecen ser transitorios y reversibles; en cambio, en la RD establecida, la respuesta vascular es más limitada, lo que sugiere un riesgo acumulativo de hipoxia y neurodegeneración ante episodios repetidos de hipoglucemia.

En conjunto, los resultados obtenidos demuestran que tanto la hiperglucemia crónica como los descensos bruscos de glucosa pueden alterar la perfusión retiniana, lo que refuerza la necesidad de un control glucémico estable y seguro, evitando tanto la exposición prolongada a hiperglucemia como los descensos rápidos e intensos.

Discusión

4.1 Principales hallazgos

En este estudio comparativo, autocontrolado y ciego, se demostró que los episodios de hipoglucemia aguda inducen una reducción significativa en la densidad y perfusión vascular de la retina, tanto en personas con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 como en individuos sanos. Estos hallazgos confirman que los descensos súbitos de glucosa en sangre producen alteraciones hemodinámicas retinianas que pueden ser cuantificadas mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA).

Aunque la disminución fue transitoria y reversible tras la recuperación de la euglucemia, el hecho de que ocurriera en todos los grupos sugiere que la hipoglucemia actúa como un estresor metabólico directo sobre la microcirculación retiniana, independientemente del estado diabético. Este efecto podría relacionarse con mecanismos de vasoconstricción compensatoria, alteración del metabolismo energético retiniano o disfunción endotelial aguda.

Como era de esperarse, los pacientes con retinopatía diabética (RD) mostraron los valores más bajos de perfusión y densidad vascular tanto en el estado basal como durante la hipoglucemia, lo que refuerza la idea de que la retina diabética posee una menor capacidad de autorregulación vascular frente a cambios bruscos en los niveles de glucosa. La pérdida progresiva de esta autorregulación es un fenómeno bien documentado y se considera un paso intermedio entre la hiperglucemia sostenida y la aparición de lesiones microvasculares estructurales.

Además, los pacientes con RD presentaron una mayor duración de la enfermedad, mayor frecuencia de hipoglucemias severas en el último año y un mayor uso de insulina como parte del tratamiento, lo que coincide con la literatura previa que vincula la intensificación terapéutica con el riesgo de hipoglucemia y progresión de la RD. Nuestros resultados, por tanto, apoyan la noción de que la hipoglucemia no solo representa una complicación aguda del tratamiento, sino también un potencial factor modulador del daño vascular crónico.

De manera relevante, se observó que incluso episodios leves y breves de hipoglucemia —bajo condiciones controladas y seguras— fueron suficientes para provocar un descenso estadísticamente significativo en la perfusión y densidad vascular retiniana. Este hallazgo sugiere que los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño vascular pueden activarse con descensos moderados de glucosa, y no únicamente en situaciones extremas.

En conjunto, los resultados de este trabajo refuerzan la idea de que las fluctuaciones glucémicas agudas, tanto hacia la hiperglucemia como hacia la hipoglucemia, contribuyen de forma sinérgica al deterioro microvascular característico de la diabetes, siendo la retina uno de los órganos más sensibles a dichos cambios.

4.2 Comparación con estudios previos

Los resultados de este estudio concuerdan con la evidencia creciente que sugiere que la hipoglucemia inducida por tratamiento intensivo puede acelerar o agravar la retinopatía diabética. En un metaanálisis de cohortes realizado por Zhao et al., se

observó que el inicio del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2 se asoció a un mayor riesgo de RD, lo que fue atribuido en parte a la frecuencia de episodios hipoglucémicos derivados del control glucémico estricto.

Del mismo modo, Tanaka et al. documentaron que la hipoglucemia severa se relaciona con un incremento de hasta cuatro veces en el riesgo de desarrollar RD en pacientes con diabetes tipo 2, mientras que Diallo et al. encontraron resultados similares en diabetes tipo 1, incluso después de ajustar por múltiples factores de confusión. Estos hallazgos epidemiológicos refuerzan la hipótesis de que la hipoglucemia no es un evento inocuo, sino que puede tener repercusiones microvasculares concretas y sostenidas.

En el ámbito experimental, Di Leo et al. demostraron alteraciones funcionales en la retina —como la pérdida de sensibilidad al contraste— en pacientes con diabetes tipo 1 y antecedentes de hipoglucemia recurrente, incluso antes de la aparición clínica de la RD. Esto sugiere que la exposición repetida a hipoglucemia podría producir una disfunción neurovascular temprana, un estado previo al daño estructural irreversible.

Los modelos animales aportan evidencia complementaria. En estudios recientes, se ha observado que los descensos bruscos de glucosa reducen la concentración de glucosa en el vítreo, disminuyen la viabilidad neuronal bajo condiciones isquémicas y aumentan la expresión de VEGF en la retina, lo cual promueve la neovascularización patológica. En este contexto, Yoshinaga et al. demostraron que la hipoglucemia repetida activa rutas moleculares similares a las que se observan en la hipoxia, explicando así el fenómeno de disminución de perfusión detectado en nuestro estudio.

Entre las teorías que buscan explicar estos fenómenos destacan:

- **La teoría osmótica**, que postula un desequilibrio en el flujo de líquidos intraoculares ante cambios rápidos de glucosa.
- **La hipótesis sinérgica**, que propone que las fluctuaciones glucémicas potencian el daño endotelial previamente inducido por la hiperglucemia.
- **La disrupción de la barrera hematorretiniana**, que expone los tejidos retinianos a estrés oxidativo y a moléculas inflamatorias.
- **La hipótesis del VEGF**, que sugiere que la hipoglucemia actúa como un estímulo para la expresión de factores proangiogénicos.

De manera complementaria, estudios recientes con monitoreo continuo de glucosa (CGM) han revelado que la frecuencia de hipoglucemias inadvertidas es mucho mayor de lo estimado previamente, especialmente durante la noche. Esto implica que muchos pacientes experimentan alteraciones metabólicas que podrían afectar la retina sin ser clínicamente detectadas. Por tanto, el uso de CGM se perfila como una herramienta fundamental para la detección precoz y prevención de daños microvasculares asociados a la hipoglucemia.

En nuestro estudio, las hipoglucemias inducidas fueron leves y de corta duración, pero aun así generaron cambios estadísticamente significativos en los parámetros de OCTA. Esto permite inferir que, en condiciones clínicas reales —donde los episodios pueden ser más severos o prolongados—, el impacto sobre la retina podría ser más marcado y potencialmente irreversible. En consecuencia, resulta prioritario incluir estrategias de prevención de hipoglucemia dentro de los objetivos de manejo integral de la diabetes.

4.3 Implicaciones clínicas y para la investigación

Los resultados obtenidos tienen relevancia clínica directa. Aunque el estudio no evaluó desenlaces funcionales como pérdida visual o progresión de RD, la reducción en perfusión y densidad vascular representa un mecanismo temprano y crítico en la fisiopatología de la enfermedad. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de ajustar las metas glucémicas de forma individualizada, evitando descensos bruscos que comprometan la microcirculación retiniana.

Desde una perspectiva práctica, este estudio refuerza la importancia de:

1. Implementar **estrategias terapéuticas personalizadas** para minimizar la variabilidad glucémica.
2. Promover el uso de **monitoreo continuo de glucosa (CGM)** en pacientes en tratamiento con insulina.
3. Capacitar a los pacientes y cuidadores en la **detección temprana de hipoglucemia**.
4. Evaluar la perfusión retiniana como un **biomarcador temprano de disfunción microvascular**.

En el ámbito investigativo, la utilización de OCTA abre una línea prometedora para el estudio no invasivo de los cambios microvasculares inducidos por fluctuaciones metabólicas. Futuras investigaciones deberían:

- Analizar los **plexos retinianos profundos y coroideos**, más susceptibles a la isquemia.
- Explorar los **efectos acumulativos de hipoglucemias recurrentes** a lo largo del tiempo.
- Correlacionar los hallazgos de OCTA con **parámetros funcionales**, como la sensibilidad al contraste y la respuesta electroretinográfica.

Además, estudios longitudinales podrían determinar si la exposición repetida a hipoglucemia leve o moderada genera cambios estructurales progresivos en la retina. Dichos hallazgos podrían derivar en nuevas recomendaciones clínicas e incluso en el desarrollo de algoritmos predictivos que alerten sobre el riesgo de daño microvascular en tiempo real.

4.4 Fortalezas y limitaciones

Entre las principales fortalezas de este estudio destacan su diseño autocontrolado, la evaluación sistemática mediante OCTA, y el control estricto de las condiciones metabólicas durante la prueba. Estas características metodológicas confieren solidez a los resultados y reducen la influencia de variables externas.

Sin embargo, deben reconocerse ciertas limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal y experimental no permite establecer una relación causal directa entre las alteraciones agudas y la progresión crónica de la RD. En segundo lugar, no se evaluaron los plexos retinianos profundos, que probablemente son más vulnerables a los cambios metabólicos agudos. En tercer lugar, los episodios de hipoglucemia inducidos fueron leves y breves, por razones éticas y de seguridad, por lo que no se pueden extrapolar directamente a los efectos de hipoglucemias severas o prolongadas.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo constituye —hasta donde alcanza el conocimiento actual— el primer estudio en humanos que demuestra de manera objetiva, mediante OCTA, una disminución transitoria en la perfusión y densidad vascular retiniana

asociada a hipoglucemia aguda. Estos resultados aportan evidencia sólida de que las fluctuaciones glucémicas pueden tener efectos microvasculares inmediatos, aun antes de que se manifiesten los signos clínicos de la RD.

En consecuencia, se plantea la necesidad de realizar estudios que evalúen la influencia acumulativa de la hipoglucemia recurrente en la retina, integrando tanto variables estructurales como funcionales. La identificación de marcadores tempranos de vulnerabilidad microvascular podría tener un impacto significativo en la prevención y manejo de la retinopatía diabética.

Conclusiones

Durante más de medio siglo, la gestión clínica de la diabetes se ha centrado principalmente en alcanzar un control glucémico estricto, con el objetivo de minimizar la hiperglucemia y, de esta manera, prevenir o retrasar la aparición de así como de otras complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a la enfermedad. Este enfoque se ha consolidado en múltiples guías clínicas, enfatizando la importancia de mantener niveles de glucosa dentro de rangos cercanos a la normalidad para reducir el riesgo de daño tisular crónico.

No obstante, los episodios de hipoglucemia, particularmente en contextos de control glucémico intensivo, han sido tradicionalmente considerados únicamente como eventos agudos que requieren atención para evitar complicaciones neurológicas o cardiovasculares inmediatas. Poco se ha explorado su relación con la desarrollo o progresión de complicaciones microvasculares crónicas, como la RD, a pesar de que la retina es un órgano altamente sensible a alteraciones metabólicas abruptas.

En este estudio, hemos demostrado que la hipoglucemia aguda inducida provoca una reducción significativa en la densidad y perfusión vascular retiniana, observada mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA). Este hallazgo evidencia que incluso episodios leves y breves de hipoglucemia pueden inducir cambios fisiopatológicos detectables en la microcirculación retiniana, lo que plantea la necesidad

de reconsiderar la importancia clínica de la hipoglucemia en el manejo integral de la diabetes.

Estas observaciones sugieren que, en la vida real, los pacientes con diabetes experimentan múltiples episodios hipoglucémicos no detectados o subclínicos, que podrían contribuir de manera silenciosa al aumento del riesgo de progresión de la RD a largo plazo. Por ello, es imperativo que futuros estudios investiguen esta relación en contextos clínicos cotidianos, evaluando tanto la frecuencia como la severidad de los episodios de hipoglucemia y su impacto en la estructura y función retinal.

Si esta asociación se confirma mediante estudios longitudinales, la prevención de la hipoglucemia podría convertirse en un objetivo tan relevante como el control glucémico estricto, integrándose como una de las estrategias más costo-efectivas para prevenir el desarrollo y la progresión de la RD. En este escenario, la implementación de tecnologías como el monitoreo continuo de glucosa (CGM), la educación individualizada del paciente y la selección cuidadosa de agentes hipoglucemiantes se volverían herramientas esenciales dentro de un plan de manejo integral de la diabetes, orientado no solo a mantener la glucosa dentro de rangos objetivos, sino también a proteger la microvasculatura retiniana de fluctuaciones agudas y potencialmente dañinas.

En conclusión, nuestros hallazgos amplían la comprensión actual de la fisiopatología de la RD y subrayan la importancia de considerar la hipoglucemia como un factor potencial de riesgo microvascular, sugiriendo que los enfoques de manejo de la diabetes deben evolucionar hacia un modelo que equilibre la estricta normoglucemia con la prevención activa de hipoglucemias, con el objetivo último de preservar la función visual y la integridad vascular retiniana en pacientes con diabetes.

Bibliografía:

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1(4):252–63.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–25.
3. Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1816.
4. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–70.
5. 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). 1998;352(Ukpds 33):837–53.
6. Control TD. Diabetes Control and COmplications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. *Diabetes Care*. 1987;10(1).
7. Rodriguez-gutierrez R, Montori VM. Glycemic Control for Patients with Type 2 Diabetes: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(5):139–48.
8. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2021;64(5):963–70.
9. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus : epidemiology and clinical implications. *Nat Publ Gr*. 2014;10(12):711–22.
10. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:353–63.
11. Diallo AM, Novella J, Lukas C, Souchon P, Dramé M, François M, et al. Journal of Diabetes and Its Complications Early predictors of diabetic retinopathy in type 1 diabetes : The Retinopathy Champagne Ardenne Diabète (ReCAD) study. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8):753–8.
12. Tanaka S, Kawasaki R, Tanaka-mizuno S, Iimuro S, Matsunaga S, Moriya T. Severe hypoglycaemia is a major predictor of incident diabetic retinopathy in Japanese

- patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017;43(5):424-429.
13. Khan M, Barlow RB, Weinsthock RS. Acute Hypoglycemia Decreases Central Retinal Function in the Human Eye. *Vis Res.* 2011;51(14):1623–6.
 14. Stem MS, Dunbar GE, Jackson GR, Farsiu S, Gardner TW. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus. 2016;30(6):825–32.
 15. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–64.
 16. Zhao C, Wang W, Xu D, Li H, Li M, Wang F. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: Data from a meta-analysis of seven cohort studies. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):1–7.
 17. Rodriguez-gutierrez R, Ospina NS, Mccoy RG, Lipska KJ, Shah ND, Montori VM. Inclusion of Hypoglycemia in Clinical Practice Guidelines and Performance Measures in the Care of Patients With Diabetes Rene. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1714–6.
 18. Silbert R, Salcido-montenegro A, Rodriguez-gutierrez R, Katabi A, Mccoy RG, Salcido-montenegro A. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes : Epidemiology , Risk Factors , and Prevention Strategies. 2018;
 19. DiLeo MAS, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco A V., et al. Nonselective Less of Contrast Sensitivity in Visual System Testing in Early Type I Diabetes. 1992;15(5):620–5.
 20. Poulaki V, Qin W, Joussen AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia- inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002; 109(6):805-15.
 21. Casson RJ, Wood JP, Osborne NN. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6): 816-20.
 22. Emery M, Nanchen N, Preitner F, Ibberson M. Biological Characterization of Gene Response to Insulin-Induced Hypoglycemia in Mouse Retina. 2016;1–17.
 23. Emery M, Schorderet DF. Acute Hypoglycemia Induces Retinal Cell Death in Mouse. 2011;6(6).

24. Yoshinaga A, Kajihara N, Kukidome D, Motoshima H, Matsumura T, Nishikawa T, et al. Hypoglycemia Induces Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production through Increased Fatty Acid Oxidation and Promotes Retinal Vascular Permeability in Diabetic Mice. *Antioxidants Redox Signal*. 2021;34(16):1245–59.
25. Bain SC, KlufasMA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(3): 454-466.
26. Teom ZL, Tham Y-C, Yu M, Li Chee M, Hyungtaek Rim T, Lu Y, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophtalmology*. 2021;S0161-6420(21).
27. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(4): 335-342.

Table 1: Demographic and clinical characteristics

	Healthy participants (n=21)	DM without DR (n=20)	DM with DR (n=11)
Age, years (mean, SD)	36.79 (15.76)	47 (14.3)	47.71 (12.51)
Female gender (n, %)	12 (57.1)	12 (61.5)	8 (71.4)
BMI (mean, SD)	28.63 (4.02)	30.27 (5.9)	28.18 (3.42)
BMI, groups (n, %)			
- Normal	5 (21.4)	3 (15.4)	3 (28.6)
- Overweight	8 (42.9)	5 (23.1)	3 (28.6)
- Obesity	7 (35.7)	12 (61.5)	5 (42.9)
Hypertension diagnosis (n, %)	3 (14.3)	5 (23.1)	5 (42.9)
Dyslipidemia diagnosis (n, %)	0 (0)	9 (46.2)	5 (42.9)
Regular cigarette smoker (n, %)	3 (14.3)	5 (23.1)	2 (14.3)
<i>Diabetes related variables</i>			
- Years of diagnosis DNA (median, IQR)		7 (3-12.25)	13 (4-19)
- Diabetic nephropathy (n, %)	DNA	0 (0)	0 (0)
- Diabetic neuropathy (n, %)	DNA	8 (38.5)	5 (42.9)
Major adverse cardiovascular events (n, %)	DNA	0 (0)	0 (0)
Insulin use (n, %)	DNA	6 (30.8)	6 (57.1)
Level 3 hypoglycemic events in the year prior (n, %)	DNA	6 (30.8)	8 (71.4)

SD: Standard deviation; IQR: Interquartile Range; DM: Diabetes Mellitus

Table 2: Vascular reactivity to hypoglycemia event.

<i>3 x 3mm protocol</i>	Vascular Perfusion (%)				Vascular Density (%)			
	Healthy (n=42)	DM without DR (n=37)	DM with DR (n=18)	<i>p</i> <i>value</i>	Healthy (n=42)	DM without DR (n=37)	DM with DR (n=18)	<i>p</i> <i>value</i>
Baseline	34.58 (3.5)	33.54 (2.79)	31.08 (4.38)	0.009	19.62 (1.46)	18.54 (2.02)	16.85 (3.28)	0.002
Hypoglycemia	32.42 (3.74)	31.71 (3.77)	29.46 (4.46)	0.095	18.46 (2.32)	17.73 (2.58)	16.08 (3.04)	0.034
Return to normoglycemia	33.83 (2.74)	33.08 (4.1)	30.15 (4.24)	0.016	19.17 (1.6)	18.42 (2.5)	16.38 (2.98)	0.004
<i>P value</i>	0.011	0.011	0.001		0.041	0.016	0.094	

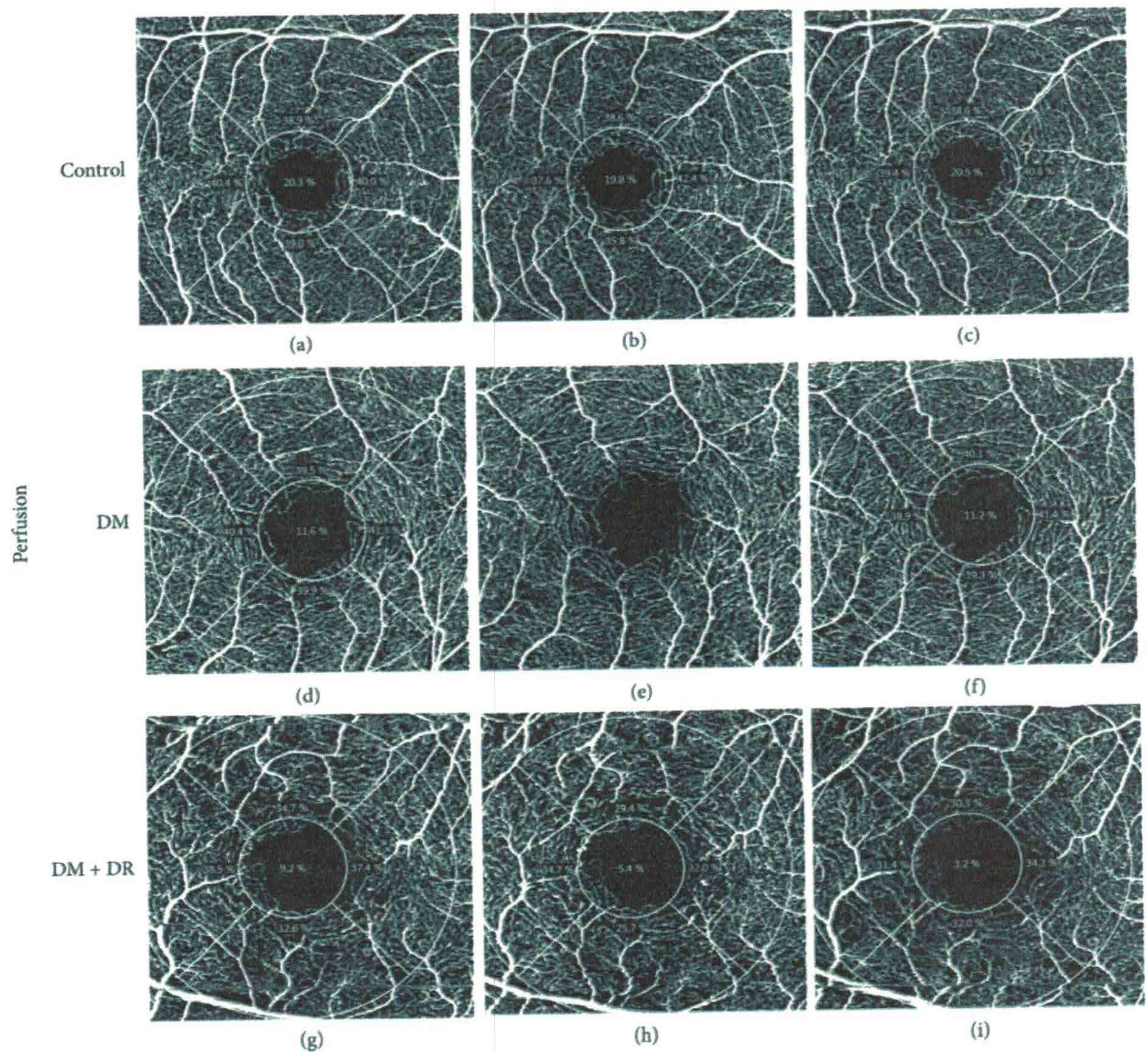


Imagen 1 Comparación basal de la perfusión y densidad vascular entre grupos.

Esta imagen ilustra la reducción significativa en la perfusión y densidad vascular entre los diferentes grupos. Demostrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos sanos y aquellos con diabetes sin retinopatía, así como sanos con aquellos con diabetes con retinopatía diabética pero no así entre los grupos con diabetes.

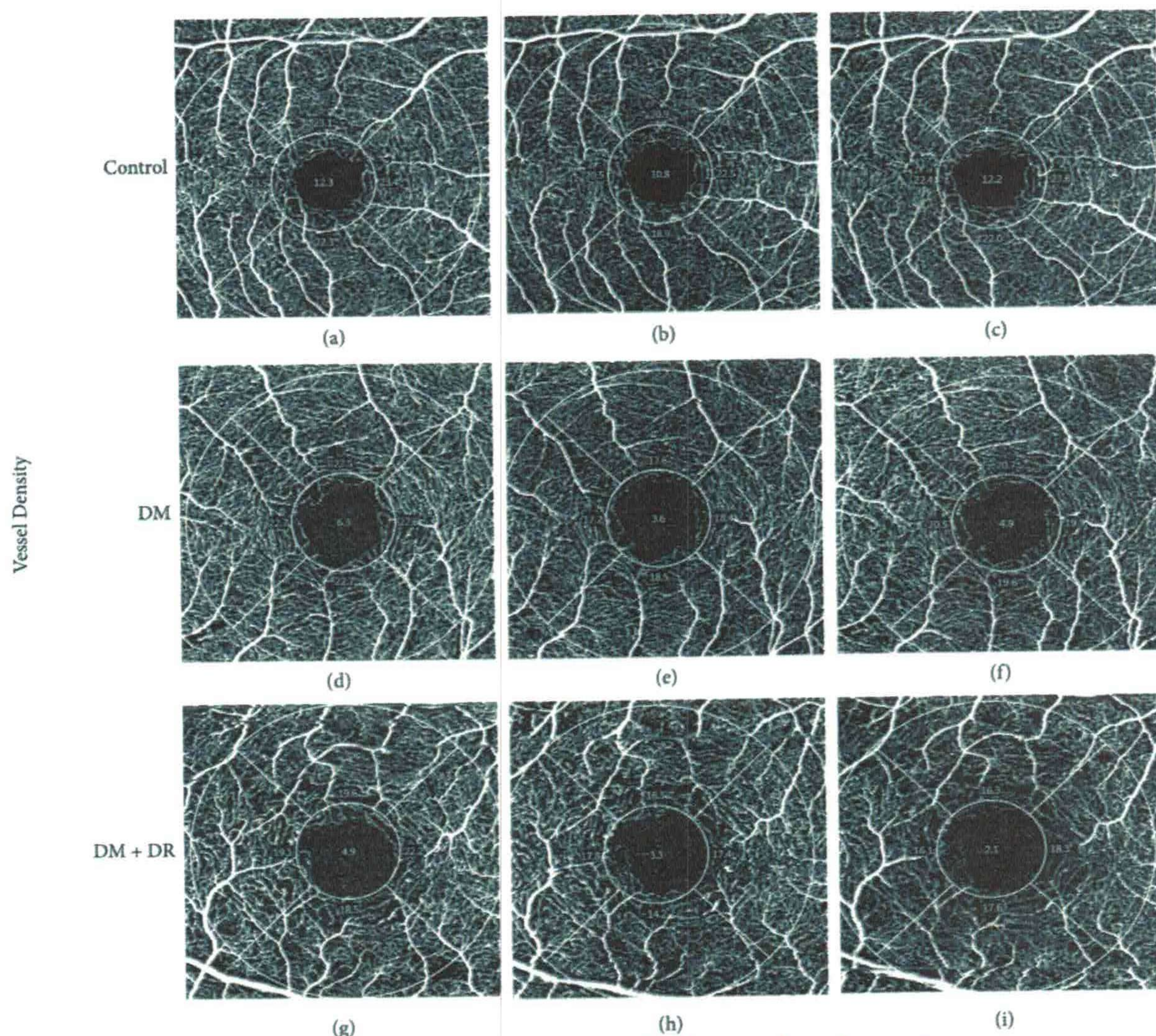


Imagen 2 Cambios en la perfusión y densidad vascular durante hipoglucemia.

Esta imagen ilustra la reducción significativa en la perfusión y densidad vascular durante el episodio agudo de hipoglucemia inducida, en comparación con el estado basal. La disminución fue más pronunciada en los participantes sanos y en pacientes con diabetes sin retinopatía. En pacientes con retinopatía diabética, la densidad vascular no mostró cambios estadísticamente significativos.