



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**LA HIPOGLUCEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL  
DESARROLLO DE DEMENCIA EN PACIENTES  
DIABÉTICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

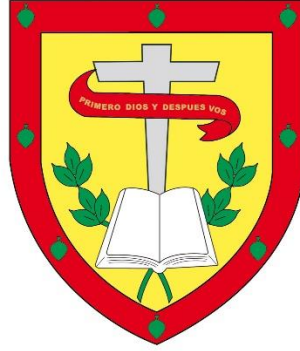
**AUTORA: MAYRA ALEJANDRA PESÁNTEZ CORONEL**

**DIRECTORA: MÉD. DIANA CAROLINA IZQUIERO CORONEL**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

LA HIPOGLUCEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL  
DESARROLLO DE DEMENCIA EN PACIENTES DIABÉTICOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTORA: MAYRA ALEJANDRA PESÁNTEZ CORONEL**

**DIRECTORA: MÉD. DIANA CAROLINA IZQUIERDO CORONEL**

**AZOGUES - ECUADOR**

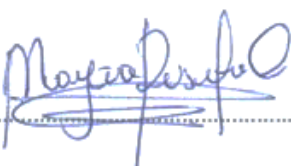
**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Mayra Alejandra Pesántez Coronel** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0350004651**. Declaro ser el autor de la obra: **“La hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 26 de febrero de 2025

F: 

**Mayra Alejandra Pesántez Coronel**

C.I. 0350004651

---

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Méd. Diana Carolina Izquierdo Coronel  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **“La hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos: revisión sistemática”**, realizado por la estudiante: Mayra Alejandra Pesántez Coronel, con documento de identidad: 0350004651. Previo a la obtención de título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 26 de febrero de 2025



Méd. Diana Carolina Izquierdo Coronel

0302151865

DIRECTORA

## AGRADECIMIENTO

A mi querida alma mater, Universidad Católica de Cuenca sede Azogues, englobando a todos quienes la conforman, por brindarme las herramientas y el entorno necesarios para mi formación. Gracias a todos los profesores y al personal administrativo por su dedicación y compromiso con la excelencia educativa.

A mi familia, mi núcleo, mi soporte y mi apoyo incondicional: mis padres, Xavier y Mayra, por su amor, paciencia y sacrificio; mis hermanos, Javi y Juanda, por su constante ánimo y comprensión, han sido el motor que me ha impulsado a seguir adelante. Gracias por ser mi fortaleza en los momentos más difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño logro.

A mi estimada tutora, Dra Dianita, por su guía, paciencia y sabiduría. Su apoyo constante y sus consejos han sido cruciales para el desarrollo de este proyecto. Gracias por creer en mí y por motivarme a seguir adelante.

A mi amigo Bryan, su compañía y fortaleza han sido un regalo invaluable durante estos seis años. Gracias por estar a mi lado en cada paso del camino, haciendo este recorrido mucho más llevadero. Su amistad ha sido un pilar fundamental para mí en cada etapa de esta travesía.

Y para terminar quiero agradecerme a mí misma por el esfuerzo, la perseverancia y la dedicación que he puesto a esta carrera. Me reconozco por no rendirme ante las dificultades y por mantenerme enfocada en mis objetivos, incluso cuando el camino se hizo difícil. Este logro no solo representa el resultado de mi esfuerzo, sino también de mi capacidad para superar obstáculos y crecer como persona y profesional.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento. Este logro es tanto suyo como mío.

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo a mi abuelo, Marco Coronel Andrade, quien me depositó su confianza desde el primer día y ha creído en mí incluso cuando yo misma dudaba. Sé que este sueño es compartido. Esta tesis, y todo lo que suceda en mi carrera profesional a partir de hoy, es para usted, papi Marco, con todo mi amor y gratitud.*

# La hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos: revisión sistemática

Mayra Alejandra Pesántez Coronel, Diana Carolina Izquierdo Coronel

Universidad Católica de Cuenca, [mapesantezc51@est.ucacue.edu.ec](mailto:mapesantezc51@est.ucacue.edu.ec)

## RESUMEN

La hipoglucemia recurrente se ha identificado como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2. Diversos estudios sugieren que los episodios hipoglucémicos, especialmente los graves, pueden desencadenar alteraciones estructurales en el cerebro, como la pérdida de volumen cerebral y atrofia cortical, lo que favorece el deterioro cognitivo. La hipoglucemia puede inducir daño neuronal directo, afectando áreas cerebrales clave como el hipocampo, y también generar hipoperfusión cerebral. El **objetivo general** es evaluar la relación entre los episodios de hipoglucemia y el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes a través de una revisión sistemática de la literatura científica disponible. Para su **metodología** se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura de carácter descriptivo, para realizar este proceso se siguió la declaración de PRISMA. En **resultados**, los estudios han demostrado que en pacientes con diabetes tipo 1, la exposición repetida a episodios hipoglucémicos puede duplicar el riesgo de desarrollar demencia en la vejez. En diabetes tipo 2, la incidencia de demencia aumenta en un 25.4% en aquellos con antecedentes de hipoglucemia. La frecuencia y gravedad de los episodios hipoglucémicos están directamente relacionadas con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, especialmente en adultos mayores. Estos hallazgos subrayan la importancia de un manejo adecuado de la glucosa en pacientes con diabetes para minimizar los episodios hipoglucémicos y, de este modo, prevenir el desarrollo de demencia, particularmente en aquellos con comorbilidades o con signos incipientes de deterioro cognitivo.

*Palabras clave:* hipoglucemia, demencia, riesgo cognitivo, diabetes mellitus

*Hypoglycemia as a Risk Factor for the Development of Dementia in Diabetic Patients:  
A Systematic Review*

**Abstract**

Recurrent hypoglycemia has been identified as a significant risk factor for the development of dementia in patients with diabetes mellitus, both Type 1 and Type 2. Several studies suggest that hypoglycemic episodes, especially severe ones, can trigger structural alterations in the brain, such as brain volume loss and cortical atrophy, which contribute to cognitive decline. Hypoglycemia can induce direct neuronal damage, affecting key brain areas such as the hippocampus, and can also lead to cerebral hypoperfusion. **Objective:** This study aims to evaluate the relationship between hypoglycemic episodes and the development of dementia in diabetic patients through a systematic review of the available scientific literature. **Methodology:** A descriptive systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines. **Results:** The results indicate that in patients with Type 1 diabetes, repeated exposure to hypoglycemic episodes can double the risk of developing dementia in old age. In Type 2 diabetes, the incidence of dementia increases by 25.4% in those with a history of hypoglycemia. The frequency and severity of hypoglycemic episodes are directly related to an increased risk of cognitive impairment, particularly in older adults. These findings highlight the importance of adequate glucose management in diabetic patients to minimize hypoglycemic episodes and, consequently, prevent the development of dementia, especially in individuals with comorbidities or early signs of cognitive decline.

*Keywords:* hypoglycemia, dementia, cognitive risk, diabetes mellitus

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTO .....	III
DEDICATORIA.....	IV
Resumen .....	V
CAPITULO I.....	1
Introducción.....	1
Planteamiento de problema.....	3
1.3 Justificación .....	4
Pregunta de investigación .....	5
CAPITULO II.....	6
MARCO TEÓRICO.....	6
CAPITULO III .....	13
OBJETIVOS .....	13
CAPITULO IV.....	14
METODOLOGÍA .....	14
RESULTADOS.....	16
CAPITULO V.....	27
DISCUSIÓN .....	27
LIMTACIONES .....	31
CONCLUSIONES .....	32
RECOMENDACIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA .....	35

## CAPITULO I

### **Introducción.**

La diabetes mellitus (DM) es conocida como una de las enfermedades más relevantes a nivel mundial, siendo la patología endocrina más frecuente, de tipo crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre. Esta condición afecta a millones de personas en todo el mundo y se ha convertido en una de las principales preocupaciones de salud pública debido a su alta prevalencia y la carga asociada a las complicaciones que genera; como la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, además de estas complicaciones ya conocidas, la diabetes también juega un papel en el aspecto neurológico, relacionándose con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, lo que agregaría complejidad en cuanto al manejo de la enfermedad (1).

En los últimos años, la relación entre diabetes y demencia ha sido objeto de numerosos estudios. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una mayor susceptibilidad a trastornos cognitivos y neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Y uno de los factores que podría jugar un papel crucial en este proceso es la hipoglucemia (2).

La hipoglucemia es la emergencia metabólica más común en los pacientes con diabetes insulino dependientes, aunque también ocurre, con menor frecuencia y gravedad en el paciente con diabetes tipo 2. Se puede definir como cifras de glucemia por debajo de rangos normales (<70 mg/dL). Aunque la hipoglucemia es comúnmente considerada un efecto adverso del tratamiento intensivo para controlar la diabetes, la evidencia sobre su impacto en el desarrollo de demencia sigue siendo de interés (2).

La hipoglucemia recurrente puede afectar el cerebro de diversas maneras, provocando desde alteraciones transitorias en la memoria hasta un daño neuronal irreversible en casos severos. Existen hipótesis sobre cómo los episodios frecuentes de hipoglucemia pueden inducir un ciclo de daño neurovascular, estrés oxidativo e inflamación, lo que contribuiría al deterioro cognitivo. Sin embargo, la investigación sobre este tema aún se encuentra en estudio, lo que hace necesario un análisis exhaustivo y sistemático de la literatura científica disponible (3).

La relación entre hipoglucemia y demencia en pacientes con diabetes es un área de gran interés, ya que una mejor comprensión de este vínculo podría contribuir a la optimización de los tratamientos para prevenir no solo las complicaciones metabólicas de la diabetes, sino también las complicaciones neurológicas, como la demencia. Esta revisión

sistemática tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre este tema, buscando esclarecer si los episodios de hipoglucemia pueden ser considerados un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes (2,3).

### **1.1. Epidemiología**

La diabetes mellitus afecta a más de 400 millones de personas a nivel mundial, y se espera que esta cifra siga aumentando debido a factores como el envejecimiento de la población, el estilo de vida poco saludable y la urbanización. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más del 8% de la población mundial padece de diabetes, y se proyecta que esta cifra podría superar los 700 millones para 2045 si las tendencias actuales continúan. La diabetes tipo 2, que representa la gran mayoría de los casos, es responsable de las complicaciones más graves asociadas a la enfermedad, incluyendo la mortalidad prematura y el deterioro de la calidad de vida (1). El deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con diabetes también son preocupaciones emergentes. Diversos estudios internacionales han demostrado que las personas con diabetes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia, especialmente enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. La prevalencia de demencia en pacientes con diabetes varía, pero se estima que las personas con diabetes tienen entre 1.5 y 2 veces más probabilidades de desarrollar demencia en comparación con aquellas sin la enfermedad (3,5). Latinoamérica es una de las regiones más afectadas por la diabetes, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), más de 50 millones de personas en América Latina viven con diabetes, y esta cifra está en constante aumento. La prevalencia de diabetes en adultos en la región es alarmante, especialmente en países como México, Brasil, Argentina y Chile. La urbanización, el sedentarismo y los hábitos alimenticios poco saludables son algunos de los factores que contribuyen a esta alta tasa (1). En cuanto a la relación entre diabetes y demencia en Latinoamérica, los estudios indican que los pacientes con diabetes en esta región tienen un riesgo elevado de desarrollar deterioro cognitivo, debido en parte a la alta prevalencia de diabetes tipo 2 y a la falta de diagnóstico temprano de trastornos cognitivos. Los factores socioeconómicos, como el acceso limitado a la atención médica de calidad, también contribuyen al alto riesgo de demencia entre los pacientes con diabetes en Latinoamérica (5,6).

En Ecuador, la diabetes es también un problema de salud pública creciente. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2018 reveló que la prevalencia de diabetes

en la población adulta ecuatoriana es de alrededor del 7%, lo que coloca a Ecuador dentro de los países de América Latina con una alta tasa de diabetes. Además, sumado a una creciente carga de enfermedades no transmisibles, como enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad, que son comórbidas con la diabetes (7).

La relación entre diabetes y demencia en Ecuador ha sido menos estudiada en comparación con otros países de la región. Sin embargo, la literatura local sugiere que los pacientes con diabetes en Ecuador, particularmente aquellos con diabetes tipo 2, tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones cognitivas a medida que envejecen. El acceso limitado a atención médica especializada, la falta de programas de detección temprana de deterioro cognitivo y la prevalencia de factores de riesgo metabólicos como la hipertensión y la obesidad, aumentan el riesgo de que los pacientes con diabetes ecuatorianos desarrollen demencia. Además, la falta de estudios específicos sobre la relación entre hipoglucemia y demencia en la población ecuatoriana subraya la necesidad de investigaciones más profundas sobre este tema en el contexto local (8).

La diabetes y sus complicaciones neurológicas, particularmente la demencia, constituyen un desafío global de salud pública. La relación entre hipoglucemia y demencia es un tema crucial, ya que podría representar un factor de riesgo adicional para el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes. En este sentido, comprender mejor esta relación es fundamental para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas, no solo para el control de la diabetes, sino también para la preservación de la salud cerebral (8).

## **1.2 Planteamiento de problema**

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de alta prevalencia que afecta a millones de personas a nivel mundial. La diabetes mellitus no solo conlleva un riesgo elevado de complicaciones macro y microvasculares, sino también de deterioro cognitivo y el desarrollo de demencia en etapas posteriores de la vida. Entre los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes, la hipoglucemia recurrente ha emergido como un factor de preocupación debido a los efectos adversos que puede causar en el cerebro (1). La hipoglucemia en pacientes con diabetes, particularmente en aquellos con control glucémico intensivo, se ha asociado con alteraciones cognitivas a corto, mediano y largo plazo (2), pero el impacto de los episodios hipoglucémicos recurrentes en el transcurso de demencia aún no está completamente desarrollado (3).

Existen diversos estudios que sugieren que los episodios de hipoglucemia severa pueden desencadenar daño neuronal debido a la falta de glucosa, que es esencial para el funcionamiento cerebral. Además, la hipoglucemia podría generar un ciclo vicioso de estrés oxidativo y activación de mecanismos inflamatorios que afectarían la función cognitiva. Sin embargo, la literatura sobre este tema es contradictoria, con algunos estudios indicando una posible relación entre hipoglucemia y mayor riesgo de demencia, mientras que otros no encuentran evidencia concluyente o presentan resultados mixtos. Esta falta de consenso en los estudios previos resalta la necesidad de una revisión sistemática que agrupe y analice los hallazgos de diferentes investigaciones para proporcionar una conclusión más clara sobre este tema (2,5).

Este vacío en la evidencia podría tener un impacto directo en el manejo clínico de los pacientes con diabetes, ya que el control ineficiente de la glucosa además de ser crucial para evitar complicaciones como la retinopatía y la neuropatía podría estar asociado con un riesgo elevado de episodios de hipoglucemia, lo que podría acelerar el deterioro cognitivo y favorecer el desarrollo de demencia. Por lo tanto, es esencial explorar la relación entre estos factores para poder optimizar las estrategias de manejo y prevención en pacientes con diabetes mellitus (8).

La demencia es una de las enfermedades más prevalentes y debilitantes que afectan a la población geriátrica, con un gran impacto tanto en la calidad de vida de los pacientes como en el bienestar de sus cuidadores y en los costos del sistema de salud. En este contexto, los pacientes con diabetes parecen estar en un riesgo elevado de desarrollar demencia, lo que agrava la carga que la diabetes ya representa debido a sus complicaciones crónicas. Si bien existen estudios que vinculan la diabetes con un mayor riesgo de demencia, la relación precisa entre los episodios de hipoglucemia y la aparición de demencia aún no ha sido suficientemente estudiada, y las implicaciones de esta relación son poco claras (2,3).

### **1.3 Justificación**

A pesar de que la hipoglucemia es un fenómeno común en pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con tratamientos intensivos, los efectos a largo plazo de estos episodios hipoglucémicos en la salud cognitiva siguen siendo objeto de debate. Algunos estudios sugieren que la hipoglucemia severa podría inducir cambios neurodegenerativos

y alteraciones en el funcionamiento cerebral, lo que podría contribuir al desarrollo de demencia. Sin embargo, el análisis de la literatura científica sobre este tema ha producido resultados mixtos, lo que pone de manifiesto la necesidad de una revisión sistemática que agrupe las investigaciones existentes y evalúe de manera integral los hallazgos (2,3).

Una revisión sistemática de este tipo es crucial no solo para clarificar la relación entre hipoglucemia y demencia, sino también para proporcionar una base sólida que pueda guiar a los clínicos en la toma de decisiones sobre el tratamiento de la hipoglucemia en pacientes con diabetes. Si se confirma que los episodios de hipoglucemia recurrente son un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, los resultados de esta revisión podrían ayudar a adaptar las estrategias de tratamiento, equilibrando la necesidad de controlar la glucosa con la prevención de la hipoglucemia. Además, esta investigación podría tener implicaciones en la prevención primaria de salud, sugiriendo intervenciones para reducir la incidencia de episodios hipoglucémicos en pacientes con diabetes, lo cual podría contribuir a una mejor calidad de vida y a un manejo más eficaz de la diabetes a largo plazo (2,3,5).

En resumen, la justificación de esta investigación radica en la necesidad de mejorar el entendimiento de los mecanismos que vinculan la hipoglucemia con el riesgo de demencia, lo cual puede tener un impacto directo en la práctica clínica y en la mejora de la atención de los pacientes con diabetes. La evidencia obtenida a partir de esta revisión permitirá no solo esclarecer esta relación, sino también proporcionar recomendaciones que optimicen el manejo integral de la diabetes en pacientes vulnerables a la demencia.

#### **1.4 Pregunta de investigación**

La interrogante se basa en el acrónimo PEO (población, exposición y resultados), que es usado para estudios observacionales, como en este caso estudios de cohorte. Por lo que la pregunta de investigación según el tema es la siguiente:

*¿En pacientes diabéticos que experimentan episodios de hipoglucemia existe un mayor riesgo de desarrollar demencia?*

Población: Pacientes diabéticos

Exposición: Episodios de hipoglucemia

Outcomes (desenlace): Riesgo de demencia

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una patología endocrina compleja, catalogada como un síndrome de evolución crónica; caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, en el que existe insuficiencia pancreática dando como resultado de defectos en la acción o secreción de insulina, y que en sus diferentes etapas de evolución puede ocasionar daño micro o macrovascular comprometiendo la calidad de vida en los pacientes (8).

#### Clasificación

La clasificación de la DM se encuentra en constante evolución a medida que se conoce más de la patogénesis. En general, el concepto prevalente para la clasificación de DM es la existencia de dos tipos principales de esta enfermedad: autoinmunitaria (DMT1) y no autoinmunitaria (DMT2) (8).

- 1) La DM1 se puede deber a un proceso autoinmunitario o idiopático, pero en la que siempre hay destrucción de la célula  $\beta$  y deficiencia prácticamente total de insulina (8).
- 2) La DM2 aparece como un defecto progresivo en la secreción de la insulina, con base de resistencia a la insulina (8).
- 3) La diabetes mellitus gestacional (DMG), la que aparece y desaparece con el embarazo y no incluye aquellas mujeres a las que se les diagnosticó DM antes de ese estado fisiológico (8).

Otros tipos específicos de DM Síndromes diabéticos monogénicos, enfermedades del páncreas exógeno (fibrosis quística), DM inducida por fármacos, químicos o virus (8).

#### Complicaciones de la Diabetes Mellitus

En agudas encontramos:

- La cetoacidosis diabética
- El estado hiperosmolar hiperglucémico
- Y la hiperglucemia (8).

Y las crónicas pueden ser:

- Vasculares tipo microangiopáticas (retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía y pie diabéticos) (8).
- Vasculares tipo macroangiopáticas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica)(8).
- Las no vasculares (gastropatía y diarrea, genitourinarias, dermatológicas, infecciosas, cataratas y glaucoma, enfermedad periodontal, pérdida de la audición) (8).

### **Hipoglucemia**

La hipoglucemia en personas con diabetes se define como episodios en donde la glucosa desciende a valores que exponen al individuo a un daño potencial (3). El valor de glucosa que define la presencia de hipoglucemia en sujetos con diabetes es de  $\leq 70$  mg/dl, más alto que el valor que en sujetos sin diabetes que es  $\leq 55$  mg/dl (9).

La guía de práctica clínica de Canadá define la hipoglucemia con la tríada de Whipple: aparición de síntomas autonómicos o neuroglucopénicos, un nivel bajo de glucemia ( $< 70$  mg/dl) y la mejoría sintomática de la hipoglucemia tras la terapia con hidratos de carbono (9).

### **Síntomas:**

Los síntomas de hipoglucemia se clasifican dos grupos,

1. Adrenérgicos: Se deben a un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo. En estos se encuentran cansancio, sudoración taquicardia, palpitaciones, temblor, ansiedad o nerviosismo, irritabilidad, sensación de hambre, náuseas, vomito, palidez, parestesias (9).
2. Neuroglucopénicas: Ocurre una disminución de la actividad en el sistema nervioso central. Como: cambios de humor, cefalea, cansancio, hipotermia, alteraciones visuales, depresión, confusión, incapacidad para articular palabras, enuresis, coma, crisis convulsivas (9).

### **Clasificación:**

En pacientes con diabetes se han propuesto las siguientes definiciones:

- **Hipoglucemia leve o nivel 1:** el individuo esta consiente, manifiesta síntomas adrenérgicos, pero responde a estímulos y puede resolver el cuadro por sí mismo. Generalmente valores de glucosa < 70 mg/dl (10).
- **Hipoglucemia moderada o nivel 2:** Existen manifestaciones adrenérgicas y neuroglucopénicas, donde el individuo necesita ayuda externa para resolver el episodio, pero tolera vía oral. En este caso los valores de glucosa están < 54 mg/dL (10).
- **Hipoglucemia severa o nivel 3:** con o sin manifestaciones adrenérgicas, existe un estado de inconciencia o coma, donde se utiliza vía venosa. En esta los valores de glucosa no tienen un valor específico (10).

Otros factores para considerar en la evaluación y clasificación de la hipoglucemia son los siguientes:

- Hipoglucemia documentada sintomática: los síntomas típicos de hipoglucemia son acompañados por una determinación de glucosa en plasma < 70 mg/dl o < 54 mg/dl (según el nivel) (9).
- Hipoglucemia asintomática: determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl sin síntomas acompañantes (9).
- Hipoglucemia sintomática probable: síntomas típicos de hipoglucemia que no se acompañan de una determinación de glucosa plasmática, pero que se presume que están causados por una concentración de glucosa inferior a 70 mg/dl (9).
- Hipoglucemia relativa: el sujeto con DM muestra los síntomas típicos de hipoglucemia, y los interpreta como indicativos de hipoglucemia, pero la concentración medida de glucosa en plasma es mayor de 70 mg/dl. Refleja el hecho de que los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con niveles de glucosa en plasma superiores a 70 mg/dl (9).

### **Complicaciones:**

La hipoglucemia en pacientes con diabetes tiene efectos graves:

1. **Cardiovasculares:** Aumenta el riesgo de isquemia, arritmias, y muerte súbita debido a alteraciones electrocardiográficas y respuestas inflamatorias (11).

2. **Cerebrales:** Puede causar ataques isquémicos transitorios (reversibles) y, en casos recurrentes, predispone a disfunción cognitiva y demencia (11).
3. **Calidad de vida:** Episodios severos generan temor, ansiedad, y depresión, afectando el bienestar y el tratamiento de los pacientes. Además, que la mortalidad en diabetes tipo 1, el 6-10% de las muertes son por hipoglucemia. Y en diabetes tipo 2, se reporta hasta un 10% de mortalidad en pacientes tratados con sulfonilureas (11).

### **Tratamiento:**

En las hipoglucemias leves a moderadas el tratamiento se da por vía oral. Administrar 20 gr de hidratos de carbono de absorción rápida, pudiendo optar: por cuatro cucharaditas de azúcar en 200cc de agua o también 200cc de jugo de fruta azucarado. Control en 15 minutos, si persiste con hipoglucemia repetir el procedimiento (11).

En casos de hipoglucemia severa la vía oral no es utilizada. Si es un caso extrahospitalario se administra glucagón 1mg por vía subcutánea o intramuscular, mejorando la situación clínica en 15 min. Si ya existe asistencia intrahospitalaria, se aplica glucosa hipertónica intravenosa (20 mg de glucosa al 30%) (11).

Cualquiera sea el grado de hipoglucemia una vez recuperado el paciente debe recibir 25 gr de hidratos de carbono complejos y analizar las causas de la hipoglucemia para su corrección (11).

### **Demencia**

La demencia es un síndrome neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de funciones cognitivas, como la memoria, el razonamiento y la capacidad de realizar actividades diarias. No es una enfermedad específica, sino un conjunto de síntomas causados por diversas afecciones que afectan al cerebro (6).

### **Tipos principales de demencia**

- ✓ **Alzheimer:** es la presentación más común (60-70%). Se caracteriza por pérdida progresiva de memoria, orientación y habilidades cognitivas debido a depósitos de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro (12).

- ✓ **Demencia vascular:** causada por reducción del flujo sanguíneo cerebral debido a accidentes cerebrovasculares o enfermedad de los vasos pequeños. Suele aparecer de forma repentina tras un ictus. Los síntomas incluyen problemas de planificación, atención y memoria (12).
- ✓ **Demencia con cuerpos de Lewy:** caracterizada por acumulaciones anormales de proteínas (cuerpos de Lewy) que afectan la cognición y el movimiento. menudo incluye síntomas motores similares al Parkinson, alucinaciones visuales y fluctuaciones en la cognición (12).
- ✓ **Demencia frontotemporal:** afecta principalmente a personas jóvenes y provoca cambios en la personalidad, el lenguaje y el comportamiento (12).
- ✓ **Demencia mixta:** combinación de Alzheimer y demencia vascular. Los síntomas son variados y suelen superponerse, dependiendo de las áreas cerebrales afectadas (12).
- ✓ **Demencia secundaria:** se debe a causas tratables o reversibles, como infecciones (VIH), traumatismos, deficiencias vitamínicas o intoxicaciones. Los síntomas pueden mejorar si se trata la causa subyacente (12).

### **Causas y factores de riesgo**

**Causas:** Depósitos de proteínas anormales, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales, infecciones (como VIH) y enfermedades neurodegenerativas (4).

**Factores de riesgo:** Edad avanzada, antecedentes familiares, hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad y bajo nivel educativo (4).

### **Síntomas**

Según las áreas funcionales afectadas:

1. **Cognitiva:**
  - ✓ Pérdida de memoria.
  - ✓ Dificultad para planificar, resolver problemas y comprender conceptos.
  - ✓ Desorientación (en tiempo y lugar) (12).
2. **Psicológica:**
  - ✓ Cambios de personalidad.
  - ✓ Depresión, ansiedad o irritabilidad.

- ✓ Alucinaciones o delirios (en etapas avanzadas) (12).

### 3. Funcional:

- ✓ Pérdida de habilidades básicas como vestirse, comer o higienizarse (12).

Según la etapa:

En una etapa inicial el individuo puede presentar olvidos frecuentes (nombres, fechas, eventos), dificultad para encontrar palabras o seguir conversaciones, desorientación en lugares conocidos, cambios leves en personalidad y humor (13).

Cuando la etapa es intermedia el individuo presenta pérdida de habilidades funcionales (vestirse, cocinar, control de dinero), mayor desorientación en tiempo y lugar, alucinaciones o delirios, cambios marcados de comportamiento como irritabilidad o apatía (5,13).

Y en una etapa avanzada existe pérdida total de autonomía, incapacidad para reconocer a familiares o amigos, problemas para tragar, problemas para comunicarse, inmovilidad y dependencia absoluta de un tercero (13).

### Complicaciones

- Dependencia progresiva.
- Mayor riesgo de caídas y lesiones.
- Desnutrición, infecciones recurrentes y úlceras por presión.
- Aislamiento social y sobrecarga en cuidadores (12).

### Tratamiento

No existe cura para la mayoría de los tipos, pero los tratamientos buscan aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida:

#### 1. Farmacológico:

- Inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina) para el Alzheimer.
- Memantina para etapas avanzadas (13).

#### 2. Terapias no farmacológicas:

- Terapia cognitiva y ocupacional.
- Actividades que estimulen la memoria y las funciones cognitivas (13).

### 3. **Prevención y manejo:**

- Control de factores de riesgo (hipertensión, diabetes).
- Dieta saludable y ejercicio regular.
- Participación en actividades sociales y cognitivas (13).

### **Relación entre hipoglucemia en paciente con diabetes y la demencia:**

La diabetes, la hipoglucemia y la demencia están interconectadas a través de mecanismos fisiológicos y clínicos. En caso de pacientes con diabetes, estos se relacionan debido a los siguientes mecanismos:

- **Inflamación crónica y estrés oxidativo:** La hiperglucemia crónica en la diabetes tipo 2 contribuye al daño vascular y cerebral, aumentando el riesgo de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer (2,5).
- **Resistencia a la insulina:** Está vinculada con alteraciones en el metabolismo cerebral, lo que afecta la memoria y otras funciones cognitivas (2,5).
- **Microangiopatía cerebral:** El daño a los pequeños vasos sanguíneos en pacientes con diabetes puede causar demencia vascular (2,5).

### **Hipoglucemia y daño cerebral**

- **Episodios de hipoglucemia severa:** Pueden causar daño neuronal debido a la falta de glucosa, que es el principal combustible del cerebro (5).
- **Ataques isquémicos transitorios (AIT):** La hipoglucemia puede desencadenar eventos isquémicos temporales, afectando la función cerebral (5).
- **Disfunción cognitiva a largo plazo:** Episodios frecuentes o graves de hipoglucemia se han asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia (5).

## CAPITULO III

### OBJETIVOS

#### **Objetivo general:**

Evaluar la relación entre los episodios de hipoglucemia y el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes a través de una revisión sistemática de la literatura científica disponible.

#### **Objetivos específicos:**

1. Analizar el comportamiento epidemiológico y las características sistemáticas de la relación entre hipoglucemia y demencia en pacientes con diabetes.
2. Identificar los mecanismos fisiopatológicos y los criterios diagnósticos que explican cómo la hipoglucemia puede contribuir al desarrollo de demencia.
3. Describir las estrategias terapéuticas para el manejo de la hipoglucemia, enfocándose en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia.

## CAPITULO IV

### METODOLOGÍA

#### **Diseño de estudio**

El presente estudio investigativo se realiza en forma de revisión sistemática, misma que seguirá las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Constituye una investigación de tipo cualitativa, en la que se incluirán estudios de cohortes, que contengan información y datos acerca de la hipoglucemia como un factor de riesgo en el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes.

#### **Criterios de elegibilidad**

La búsqueda y selección de artículos y estudios se rigen a la pregunta de investigación que corresponde al acrónimo PEO, que es utilizado en estudios observacionales (cohorte).

En este tema podemos plantear que:

Población: Pacientes diabéticos.

Exposición: Episodios de hipoglucemia.

Outcomes (resultados): Riesgo de demencia.

#### **Criterios de inclusión**

En este trabajo se incluyen estudios de cohorte que se encuentren en idiomas español, inglés, portugués y ruso, que sean de libre acceso, que hayan sido publicados en los últimos 9 años (2016-2025) y los que muestren un resultado significativo para el desarrollo del tema de hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos.

#### **Criterios de exclusión**

Se descartó estudios tipo revisión sistemática o metaanálisis, tesis, monografías, cartas al editor. Además de estudios que no correspondan a los últimos 9 años, que se encuentren redactados en otros idiomas que no permita traducción, y los que no se encuentre resultados relevantes acerca del tema a investigar.

### **Fuentes de información**

En cuanto a las fuentes de búsqueda, se utiliza la base de datos disponible proporcionada por la Universidad Católica de Cuenca que cuenta con buscadores como Scopus, PubMed, Science direct, Taylor y francis, Web of science, Springer, Proquest.

### **Estrategias de búsqueda**

Para la búsqueda de información se ingresa en cada buscador descrito anteriormente las palabras claves: “hipoglucemia”, “demencia”, “factor de riesgo”, “diabéticos”, así como la combinación entre las mismas. Además, se utiliza operadores Booleanos y de proximidad (AND; OR; NOT; “”) junto a las palabras clave que garantizan su aplicabilidad dentro de este contexto de investigación. Obteniendo ((hipoglucemia) AND (demencia)) OR (factor de riesgo)).

Así como también para priorizar la información, el uso de filtros en los distintos buscadores, es decir que, se encuentren en el tiempo, idioma, y acceso que fueron descritos en los criterios de inclusión.

Para la recopilación de los estudios nos sirve la plataforma Rayyan y el gestor bibliográfico Zotero en donde se permite que el autor incluya su material bibliográfico y se evite los artículos y estudios repetidos, además que se cuenta con estas revisiones ordenadas en una base digital y que en la misma se pueda desplegar de manera fácil y sintetizada la información acerca del estudio seleccionado.

### **Análisis de calidad de los estudios**

Se evaluará la calidad de los estudios incluidos y se utilizará herramientas de evaluación de riesgo de sesgo.

### **Herramientas de calidad de los estudios:**

Para la evaluación de la certeza de cada estudio se usa la escala “The National Heart, Lung, and Blood Institute” (NHLBI) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>) . Esta herramienta es utilizada para la evaluación de calidad de estudios de tipo observacional de cohorte considerados en los estudios, y está diseñada para que revisores en su evaluación identifiquen la calidad de la evidencia, en alta, media y baja.

## **Análisis de riesgo de sesgos de estudio**

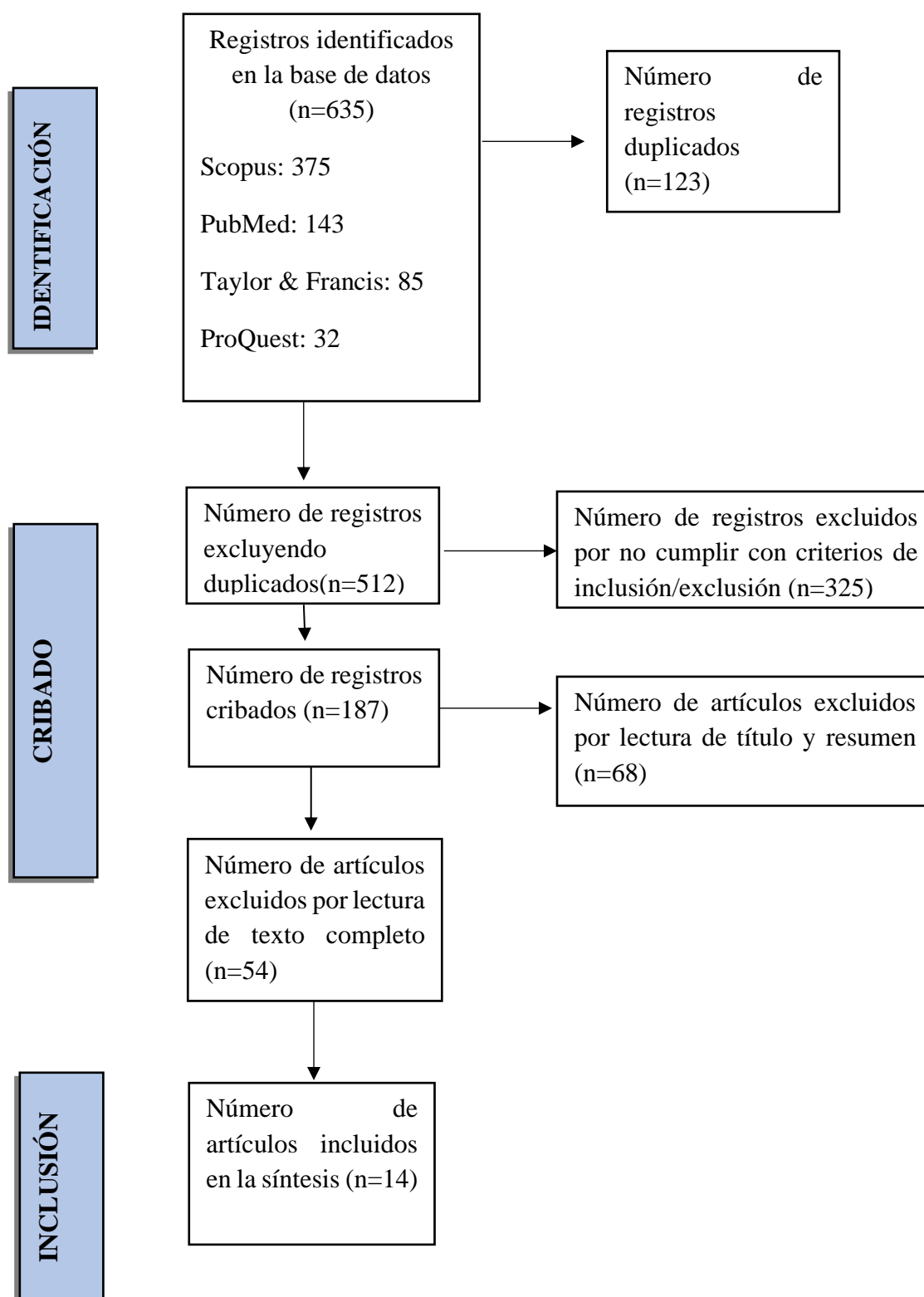
La evaluación de sesgo que se realiza, parte de la metodología de la colaboración Cochrane, en el cual, de cada estudio se toma en cuenta los resultados obtenidos, y la distribución es presentada por medio de la herramienta ROB-1 (<https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/7024>). Donde no se han incluido aquellos que no proporcionen información relevante para la revisión o que sus resultados no sean significativos.

## **RESULTADOS**

### **Selección de datos**

En el diagrama de flujo se describe el proceso de selección que se realizó para la recopilación de los estudios a utilizar. Principalmente en el proceso se tomaron 635 artículos de los diferentes buscadores bibliográficos, de éstos se recogió 512, tras la eliminación de duplicados. A continuación, tras el proceso de cribado, que consiste en aplicar criterios de inclusión y exclusión descritos, quedaron 187, de los cuales tras evaluar título y resumen encontramos 68, y de esos en una lectura de texto completo 14 fueron seleccionados como válidos para la realización de la revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo, PRISMA 2020.



Elaborado: Pesántez M. (autora)

## Características de los estudios

### Análisis de calidad:

Tabla 1. Calidad de los estudios según NHLBI.

REFERENCIA	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Whitmer R, et al. (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Zheng B, et al. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Kim Yong G, et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Moran C, et al. (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Alsharif A, et al. (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Han E, et al. (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	Media
Alkabbani W, et al. (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Collen J, et al. (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Hemalkumar B, et al. (2017)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Lee A, et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Sang Chin O, et al. (2016)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Mattishent K, et al. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	Media
Chung-Yi L, et al. (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Chi-Ho Lee, et al. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta

Elaborado: Pesántez M. (autora)

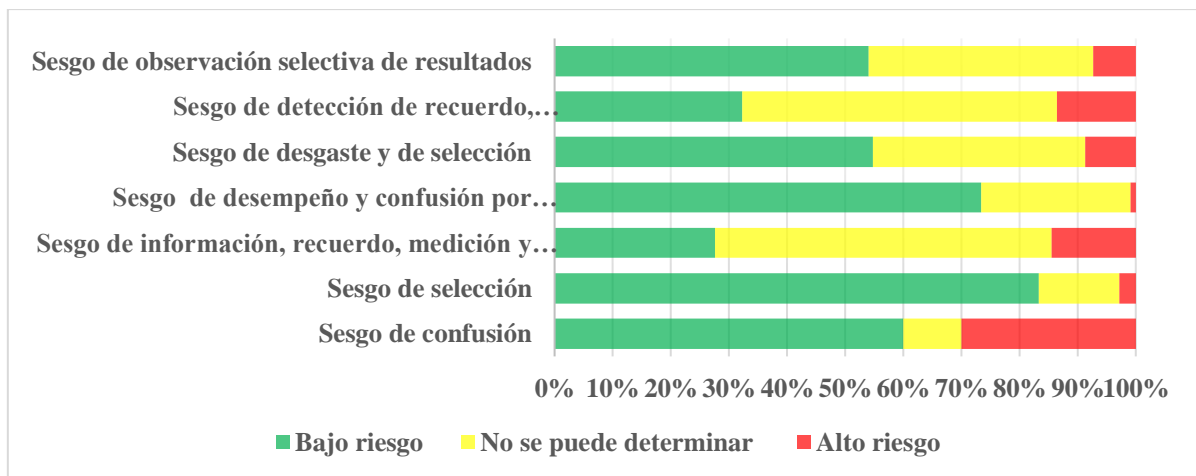
En la Tabla 1, se presenta el análisis de calidad de los estudios según NHLBI, de manera individual. Entre los estudios, existieron 9 que obtuvieron puntuación alta, es decir entre 11 a 14 puntos, en porcentaje nos referimos que 64,28% estudios se clasifican como “Aplica”. El 35,71% restante corresponde a 5 estudios que se ubican como calidad

media, es decir de 5 a 10 puntos. Ningún artículo seleccionado fue catalogado como calidad baja.

La mayor parte de estas investigaciones alcanzaron valores de entre 9 y 11 puntos, lo que indica una tendencia hacia la aplicabilidad, reflejando una calidad metodológica alta de manera general, así se reafirma que los estudios seleccionados tienen una base sólida de evidencia y calidad.

### Evaluación de sesgos:

Tabla 2. Análisis de riesgo de sesgo en escala RoB-1 para estudios de cohorte.



Elaborado: Pesántez M. (autora)

La tabla muestra el análisis de sesgos en estudios de cohorte según la escala RoB-1, destacando diferentes tipos de sesgo, como el de selección, detección, desgaste y confusión. Se observa que la mayoría de los sesgos presentan un predominio de bajo riesgo (verde), aunque en algunos casos hay una proporción considerable de sesgo indeterminado (amarillo) y alto riesgo (rojo), especialmente en el sesgo de detección y confusión. En general, la información presentada en los estudios parece ser confiable, ya que la mayoría de los sesgos analizados muestran un bajo riesgo.

## Tabla de variables

Tabla 3. Matriz de resultados

N	Autor/es y año	Idioma	Ubicación	Población	Edad	Sexo	Comorbilidades	Variables ajustadas	Eventos de hipoglucemia	Incidencia desarrollo de Demencia	Metodología
1	Whitmer R, et al. (2022)	Inglés	Carolina del Norte (Estados Unidos)	2 821 Diabéticos tipo 1	50-90 años	Masculino Femenino	Hipertensión, hiperlipidemia, accidente cerebrovascular, depresión	Raza, Etnia	No eventos  Un solo evento  Dos eventos	IC 95%: 1.09-2.53.  HR: 1.66. 66% más riesgo de demencia	Estudio de cohorte longitudinal, durante 6,9 años de seguimiento.
2	Zheng B, et al. (2021)	Inglés	Reino Unido	19 510 Diabéticos tipo 2	35-85 años	Masculino Femenino	Obesidad, Hipertensión, Fumador, EPOC.	Etnia, niveles de HbA1c.	Presencia de eventos hipoglucémicos	IC 95%: 1.07-1.09.  HR: 1.08	Estudio de cohorte a gran escala desde 1987 hasta 2018.
3	Kim Yong G, et al. (2019)	Inglés	Corea del Sur	5 966 Diabéticos tipo 2	65-75 años	Masculino Femenino	Accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio	Sexo, estatus económico, el uso de medicamentos antidiabéticos, etc.	Un episodio  Dos a tres episodios  Sin episodios	IC 95%: 1.16-1.34  HR: 1.17, 1.20,1.3 en un episodio de hipoglucemia, dos o tres episodios y más de tres episodios, respectivamente	Estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional desde el 2002 al 2015.

4	Moran C, et al. (2023)	Inglés	Carolina del Norte (Estados Unidos)	253 211 Diabéticos tipo 2	50 años o mas	Masculino Femenino	Complicaciones micro o microvasculares	Sexo, raza y etnia.	Presencia de eventos hipoglucémicos	IC 95%: 1.15-1.51. HR: 1.74	Estudio de cohorte retrospectivo desde 1996 a 2015.
5	Alsharif A, et al. (2023)	Español Inglés Árabe	Reino Unido	133 664 Diabéticos tipo 1 (2014) Diabéticos tipo 2 (131 650)	55-70 años	Masculino Femenino	Hipertensión, complicaciones microvasculares de la diabetes, obesidad	Duración de la diabetes, tipo de demencia.	Historial de hipoglucemia	IC 95%: 2.22-2.32 HR: 2.25	Estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional desde 2000 al 2017.
6	Han E, et al. (2022)	Inglés	Corea	14 443 Diabéticos tipo 2	60-80 años	Masculino Femenino	Hipertensión, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad isquémica	IMC, medicación adicional,	Hipoglucemia grave (más de dos episodios) Periodo de seguimiento	IC 95%: 1.66-1.94 HR: 1.80	Estudio de cohorte longitudinal de 2009 a 2015
7	Alkabbani W, et al. (2022)	Español Inglés	Canadá	13 970 Diabéticos tipo 2	40-70 años	Masculino Femenino	Cualquier indicador de gravedad de la diabetes	Sexo, duración de diabetes, estatus socioeconómico, numero de hospitalizaciones, medicación antidiabética.	Sin episodios Uno o más episodios	IC 95%: 1.31-2.57 HR: 1.83	Estudio de cohorte de base poblacional de 1996 a 2018
8	Collen J, et al. (2023)	Inglés	Estados Unidos	1 793 Diabéticos tipo 2 con	65 a 85 años	Masculino Femenino	Complicaciones macrovasculares y	Raza, duración de la diabetes, tratamiento antidiabético,	Episodio con internación o necesidad de	IC 95%: 1.72-4.72	Estudio de cohorte retrospectivo 1995 a 2015

				hipoglucemia			microvasculares de la diabetes	variables demográficas		HR: 2.85	
9	Hemalkumar B, et al. (2017)	Español Inglés	Estados Unidos	53 055 Diabéticos tipo 2	65 años o mas	Masculino Femenino	IMC, consumo de alcohol, tabaquismo	Raza, agentes hipoglucemiantes	Presentación de hipoglucemia	IC 95%: 1.06-1.51 HR: 1.27	Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo del año 2003 a 2012
10	Lee A, et al. (2019)	Inglés Español	Estados unidos	15 792 diabéticos tipo 2	55-75 años	Masculino Femenino	No especificadas	Raza, IMC, nivel de educación, medicamentos antidiabéticos	Antecedente de hipoglucemia  Sin antecedente de hipoglucemia	IC 95%: 1.04 OR 2.34	Estudio de cohorte retrospectivo 1989 a 2013
11	Sang Chin O, et al. (2016)	Inglés	Corea	4 540 Diabetes tipo 2	60-80 años	Masculino Femenino	Presencia de enfermedades previas.	IMC, duración de la diabetes	Experimentar on eventos hiperglucémicos  No experimentaron	IC 95%: 1.080 OR 2,69	Estudio observacional de cohorte prospectivo de 3.4 años
12	Mattishent K, et al. (2019)	Inglés	Inglaterra	1 098 Diabéticos con hipoglucemia	65-75 años	Masculino Femenino	No especificadas	Sexo, duración de la enfermedad diabética.	Eventos post glicemia	IC 95%: 1.14-1.26 OR: 2,24%	Estudio de cohorte prospectivo 1997-2016

13	Chung-Yi L, et al. (2022)	Inglés	Taiwan	35 720 Diabéticos tipo 2	50-70 años	Masculino Femenino	Hipertensión, EPOC, obesidad, depresión, complicaciones macro o microvasculares de la diabetes	Género, nivel de urbanización, nivel de ingresos, comorbilidades.	Sin episodios Uno o más episodios	IC 95%: 1.14-1.31	Estudio de cohorte retrospectivo 1997-2011
14	Chi-Ho Lee, et al. (2020)	Inglés	China	85 514 Diabéticos tipo 2	60-75 años	Masculino Femenino	Complicaciones macro o microvasculares de la diabetes	Factores de riesgo de hipoglucemia	Presencia de hipoglucemia	2.3% vs. 1.2%, $p < 0.001$	Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo del año 2005 a 2011

*IC: Intervalo de confianza, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio*

*Elaborado: Pesántez M. (autora)*

En la presente revisión sistemática se han identificado y analizado diversas variables relevantes en la relación entre hipoglucemia y el riesgo de desarrollar demencia en pacientes con diabetes. Dentro de estas, la hipoglucemia se considera la variable independiente, ya que se investiga su impacto como factor de riesgo. Por otro lado, la demencia representa la variable dependiente, al ser el desenlace de interés. Asimismo, se han contemplado diversas variables de control o confusión, como la obesidad, la hipertensión arterial, las complicaciones microvasculares y macrovasculares, el sexo y la raza/etnia, dado que pueden influir en la asociación entre hipoglucemia y deterioro cognitivo. Estas variables han sido operacionalizadas según los criterios reportados en los estudios incluidos, con el objetivo de garantizar una adecuada comparación de resultados y una interpretación más precisa de la evidencia disponible.

*Tabla 4. Operacionalización de variables*

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición en los estudios
<b>Hipoglucemia</b> (Variable independiente)	Disminución anormal de los niveles de glucosa en sangre, que puede causar síntomas neuroglucopénicos y autonómicos	Episodio con glucosa plasmática <70 mg/dL o diagnóstico clínico reportado en la historia médica.	Medición de glucosa en sangre por laboratorio o dispositivos de monitoreo continuo
<b>Demencia</b> (Variable dependiente)	Trastorno neurocognitivo caracterizado por deterioro en memoria, funciones ejecutivas y	Diagnóstico basado en criterios de DSM-5 o CIE-10, reportado por médico tratante en la historia clínica.	Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), u otros test neuropsicológicos

	habilidades cognitivas			
<b>Tipo de diabetes</b> (Variable de control)	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a deficiencia en la secreción o acción de la insulina.	Diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2 según historia clínica.	de	Historia clínica y criterios de la ADA (American Diabetes Association).
<b>Frecuencia de hipoglucemias</b> (Variable de control)	Número de episodios de hipoglucemia en un período determinado.	Reportado como número de episodios por mes o año	de	Autoreporte, registros en historia clínica o datos de dispositivos de monitoreo
<b>Edad</b> (Variable de control)	Años cumplidos por el paciente al momento de la evaluación.	Reporte en la historia clínica o autoreporte.		Registro en la historia médica o base de datos de salud
<b>Obesidad</b> (Variable de control)	Exceso de tejido adiposo asociado a mayor riesgo metabólico.	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> según la OMS.		Índice de Masa Corporal (IMC) calculado a partir de peso y talla en la historia clínica.
<b>Hipertensión</b> (Variable de control)	Elevación crónica de la presión arterial que aumenta el riesgo cardiovascular y neurológico.	Diagnóstico de hipertensión arterial basado en presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o uso de antihipertensivos.	de	Medición de presión arterial en consulta o historia clínica.

<b>Complicaciones microvasculares</b> (Variable de control)	Daño en pequeños vasos sanguíneos debido a la diabetes.	Diagnóstico de retinopatía, nefropatía o neuropatía diabética documentado en la historia clínica.	de Pruebas oftalmológicas, función renal (albuminuria, TFG) y evaluación neurológica.
<b>Complicaciones macrovasculares</b>	Enfermedades cardiovasculares asociadas a la diabetes.	Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica.	de Historia clínica, electrocardiograma, ecografía Doppler, angiografía.
<b>Sexo</b> (Variable de control)	Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que pueden influir en el riesgo de enfermedades.	Categoría asignada al nacer (masculino/femenino).	Registro en historia clínica o autoreporte
<b>Raza/Etnia</b> (Variable de control)	Características genéticas y culturales que pueden influir en la predisposición a enfermedades.	Autoreporte de la etnia (ej. caucásico, afroamericano, hispano, asiático).	Historia clínica o bases de datos de salud.

*Elaborado: Pesántez M. (autora)*

## CAPITULO V

### DISCUSIÓN

La diabetes, como es ampliamente conocida, conlleva diversas complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, lo que aumenta la complejidad de la enfermedad. Además, estudios han evidenciado que el cerebro es otro órgano afectado en los pacientes con diabetes (14). De hecho, se ha identificado un mayor riesgo de disfunción cognitiva o demencia en estos pacientes, siendo los episodios de hipoglucemia un factor clave dentro de los múltiples elementos que pueden contribuir a este deterioro (15).

La hipoglucemia como un factor de riesgo para el desarrollo de demencia influye en pacientes con diabetes tipo I y tipo II. En cuanto a pacientes con diabetes tipo I, Whitmer R et al. (16) incluyeron a una población de 2821 pacientes con dicha patología y durante su seguimiento encontró que el 75% de estos desarrollaron demencia debido a haber tenido eventos hipoglucémicos. Es importante mencionar que pacientes con diabetes tipo I difieren de los pacientes tipo II, ya que al tener un inicio y diagnóstico a edad más temprana influye para que el número de eventos hipoglucémicos (16). Chi-Ho Lee et al. (15) coinciden en su estudio con la existencia de un efecto hipoglucémico en el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes tipo 1; ya que en este se mostro que los pacientes con diabetes tipo 1 podrían tener hasta el doble de riesgo de presentar demencia en la vejez a comparación de pacientes que no hayan sufrido ningún evento hipoglucémico, además plantean que este fenómeno podría ser una consecuencia del uso de fármacos antidiabéticos, como la insulina, los cuales pueden inducir episodios recurrentes de hipoglucemia. A su vez, estos eventos repetidos contribuirían al deterioro cognitivo, favoreciendo eventualmente la aparición o progresión de la demencia (15).

Kim Young G et al. (17) demostraron que la presencia de episodios de hipoglucemia a lo largo del diagnóstico de diabetes tipo II aumenta un 25.4% el riesgo para el desarrollo de demencia como la demencia vascular o Alzheimer. De igual manera un estudio que se realizó en Corea en pacientes con diabetes tipo II concuerda que, haber sufrido eventos hipoglucémicos contribuye al desarrollo de demencia, en esta población de estudio de casi 6000 participantes, la incidencia de demencia fue de 7.5 casos por 1000 personas-año, además que el estar expuesto a esta condición (hipoglucemia) marca un Hazard Radio (HR):2.68, que indica que existe un 168% más riesgo de un desarrollo de demencia

(18). Kim YG et al. (17) en su estudio realizado en una cohorte de casi 458 000 pacientes con diabetes tipo 2, identificaron 28,627 nuevos casos de demencia durante un período de seguimiento de 6 años, lo que representa aproximadamente un 6.3% de la población analizada; los autores destacan que, aunque el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, fue suficiente para evidenciar una relación entre la hipoglucemia y la aparición de demencia, con un incremento del 10% en el riesgo de desarrollar esta condición en pacientes que experimentaron al menos un episodio hipoglucémico en comparación con aquellos que no los tuvieron (HR: 1.10). Además, sugieren que, con un período de seguimiento más prolongado, este riesgo podría aumentar de manera significativa, reforzando la asociación entre los episodios hipoglucémicos y el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes (17).

Considerando que los episodios de hipoglucemia pueden actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, Alkabbani W y su equipo (19) investigaron si este riesgo también estaba influenciado por la frecuencia y gravedad de los eventos hipoglucémicos. En su estudio, encontraron que el 66% de los pacientes con diabetes que habían experimentado hipoglucemia fueron posteriormente diagnosticados con demencia. Además, analizaron si este riesgo variaba entre aquellos que habían sufrido un solo episodio frente a quienes habían presentado múltiples eventos, los resultados mostraron que los pacientes con un solo episodio hipoglucémico tenían un HR de 1.15, lo que indica un 15% más de riesgo de desarrollar demencia en comparación con quienes no habían sufrido hipoglucemia. En aquellos con dos episodios, el HR fue de 1.21, es decir, su riesgo aumentó en un 21%. Finalmente, los pacientes que experimentaron tres o más episodios presentaron un HR de 1.254, lo que representa un 25.4% más de riesgo de desarrollar demencia. Además, los autores destacaron que este riesgo es aún mayor cuando la hipoglucemia es grave (19). Lo mismo que se planteó en otro estudio en Canadá, donde los pacientes que presentaron hipoglucemia grave con la necesidad de atención hospitalaria aumentó casi un 15% el desarrollo de demencia frente a pacientes que habían sufrido solo eventos hipoglucémicos que se han resuelto de manera ambulatoria (20).

Los resultados de un estudio de cohorte en Estados Unidos, ha mostrado que el riesgo de demencia por cualquier causa es significativamente mayor entre aquellos que han experimentado al menos un episodio de hipoglucemia grave, independientemente de la edad a la que ocurrió el primer episodio, después de los 45 años. En particular, el riesgo de desarrollar demencia se duplica en pacientes con diabetes que sufren hipoglucemia en

la mediana edad o en la vejez, en comparación con aquellos que no han tenido episodios graves de hipoglucemia durante ese período. Estos hallazgos sugieren una relación dosis-respuesta, en la que el riesgo de deterioro cognitivo aumenta progresivamente con el número de eventos hipoglucémicos y su gravedad (19).

Las comorbilidades también podrían tener un papel importante en la relación entre hipoglucemia y demencia (19). Ya que en las poblaciones de estudio que fueron pacientes con diabetes, alrededor de 60 a 70% eran pacientes diabéticos que ya tenían enfermedades de base como obesidad e hipertensión. Además, casi un 50% ya presentaba un historial de complicaciones macro y microvasculares de la diabetes (20). Un estudio realizado en Taiwán resaltó que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo II que experimentaron eventos de hipoglucemia y posteriormente desarrollaron demencia presentaban comorbilidades como obesidad e hipertensión. Los investigadores sugirieron que estas condiciones podrían influir en el deterioro cognitivo a través de distintos mecanismos fisiopatológicos. En el caso de la obesidad, se ha propuesto que conlleva a una inflamación crónica de bajo grado, disfunción endotelial y acumulación de placas amiloides en el cerebro, un proceso clave en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, además que una persona diabética con obesidad presentaría resistencia a la insulina, lo que podría llevar a un desequilibrio en la regulación de glucosa aumentando así el riesgo de episodios hipoglucémicos. Por otro lado, la hipertensión podría desempeñar un papel en el daño de los vasos sanguíneos cerebrales, favoreciendo la disminución del flujo sanguíneo y la aparición de lesiones isquémicas, lo que compromete la función cognitiva. Y en caso de que las medicaciones antidiabéticas en combinación con antihipertensivos pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia (21). No obstante, los autores enfatizaron que aún no existe evidencia sólida que demuestre de manera concluyente cómo cada una de estas variables independientes influye en la relación entre hipoglucemia y demencia. Sin embargo, destacaron que cualquier enfermedad adicional en un paciente con diabetes puede acelerar el deterioro cognitivo (20,21).

A su vez, Zheng B et al. (22) comparan sus resultados con estudios previos y concluye que inicio temprano de enfermedades crónicas como la diabetes, la depresión o la hipertensión, obesidad, etc. está relacionado con un mayor riesgo de demencia, lo cual se puede atribuir a la prolongada exposición al estrés crónico y a las complicaciones derivadas de estas condiciones. Sin embargo, los colaboradores mencionan que la hipoglucemia grave representa una agresión aguda, capaz de causar daños irreversibles,

como muerte neuronal, reducción en el volumen de materia gris y atrofia cortical en las áreas cerebrales responsables de las funciones cognitivas (22).

En cuanto al papel que juega la hipoglucemia en la demencia existen varias hipótesis que podrían ayudarnos a comprender como ocurre este mecanismo. Moran C et al. (23) manifiestan que, la hipoglucemia podría inducir neurodegeneración a través de múltiples mecanismos. Entre ellos, el daño neuronal directo causado por la privación de glucosa, especialmente en el hipocampo, se ha identificado como un factor clave. También proponen que la hipoglucemia severa puede generar hipoperfusión cerebral, lo que exagera la vulnerabilidad neuronal y aumenta el riesgo de deterioro cognitivo. A su vez Lee AK et al. (24) profundizaron también este punto, a través de un estudio en el que evaluaron los volúmenes cerebrales en pacientes con antecedentes de hipoglucemia. Sus hallazgos indicaron que la hipoglucemia está asociada con una reducción en el volumen cerebral total a lo largo de un período aproximado de 15 años. Este efecto podría estar mediado por diversos mecanismos, como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, el daño vascular y las alteraciones en la señalización de la insulina (25). Además, se documentó que los individuos que habían experimentado hipoglucemia grave presentaban una reducción aún más marcada en el volumen cerebral, con alteraciones estructurales comparables a un envejecimiento acelerado de siete años, lo que refuerza la relación entre los episodios hipoglucémicos y el deterioro neurológico progresivo (25,26).

Además, es importante resaltar que la presencia de eventos hipoglucémicos es más común en adultos mayores, especialmente entre los 75 y 80 años, debido a que han convivido durante más tiempo con diabetes (26). Matteishent et al. (27) refieren que a medida que las personas envejecen, la capacidad de regulación de la glucosa disminuye, lo que aumenta la probabilidad de sufrir episodios hipoglucémicos y por ende como se ha venido hablando también el desarrollo de demencia. Este aumento del riesgo es consistente tanto en hombres como en mujeres, y no muestra variación significativa en función del nivel socioeconómico o la residencia en áreas de ingresos bajos frente a altos, lo que sugiere que la hipoglucemia grave es un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo en adultos mayores con diabetes (27).

En resumen, la evidencia revisada sugiere que la hipoglucemia es un factor de riesgo crítico para el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes, con un efecto acumulativo relacionado con la frecuencia de episodios hipoglucémicos. La presencia de

comorbilidades y el control glucémico inestable también influyen en la progresión del deterioro cognitivo. Desde un punto de vista fisiopatológico, la hipoglucemia puede inducir alteraciones estructurales en el cerebro que favorecen la neurodegeneración. Además, la relación bidireccional entre hipoglucemia y demencia resalta la necesidad de estrategias de manejo que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos en pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con deterioro cognitivo incipiente.

## **LIMITACIONES**

En cuanto a las limitaciones encontradas, la principal fue en la recaudación de información, misma que ciertos estudios cuentan con buena calidad y evidencia, sin embargo, no se encuentran actualizados o en un periodo de tiempo considerable para usar su contenido en la revisión.

En cuanto al desarrollo, es importante resaltar que el estudio se limitó a la relación de la hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes por lo que no se pudo evaluar el impacto de variables independientes adicionales, así como tampoco se indagó en los tipos de demencia que se han presentado los pacientes con diabetes.

## CONCLUSIONES

- Los hallazgos de esta revisión sistemática confirman que la hipoglucemia es un factor de riesgo relevante en el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que experimentan episodios hipoglucémicos tienen un riesgo significativamente mayor de deterioro cognitivo y demencia en comparación con aquellos que no los presentan. Además, la relación entre hipoglucemia y demencia parece ser dosis-dependiente, ya que, a mayor número de episodios hipoglucémicos, mayor es el riesgo de deterioro cognitivo. Se ha identificado que pacientes con más de tres episodios de hipoglucemia tienen un riesgo mucho más elevado en comparación con aquellos que han sufrido solo uno o dos episodios. Esto sugiere que la hipoglucemia no solo es un marcador de progresión de la diabetes, sino también un factor que contribuye activamente a la neurodegeneración. Por lo tanto, su prevención y manejo adecuado son esenciales para reducir la carga de enfermedades neurodegenerativas en esta población vulnerable.
- El impacto de la hipoglucemia en la función cerebral puede explicarse a través de múltiples mecanismos fisiopatológicos que afectan la integridad neuronal y la función cognitiva. En primer lugar, la hipoglucemia severa causa una reducción en el suministro de glucosa al cerebro, lo que provoca daño neuronal, especialmente en regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal, áreas clave para la memoria y el aprendizaje. Además, la hipoglucemia recurrente se ha asociado con atrofia cortical y reducción del volumen de materia gris, lo que contribuye al deterioro cognitivo progresivo. Otro mecanismo implicado es la hipoperfusión cerebral, que puede agravar el daño neuronal al comprometer el suministro de oxígeno y nutrientes esenciales para la función cerebral. Adicionalmente, la hipoglucemia puede inducir estrés oxidativo y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que acelera los procesos de neuroinflamación y apoptosis neuronal. Así como sumados a factores como la presencia de obesidad, dislipidemias, hipertensión, complicaciones macro y microvasculares; están contribuirían a una aceleración del proceso neurodegenerativo y estos mecanismos en conjunto explican por qué los pacientes con episodios repetidos de hipoglucemia tienen una mayor predisposición a desarrollar demencia.

- Dado que la hipoglucemia representa un factor de riesgo modificable para la demencia en pacientes con diabetes, es fundamental implementar estrategias terapéuticas eficaces para su prevención y manejo. El control glucémico debe ajustarse de manera individualizada, priorizando la estabilidad de los niveles de glucosa y evitando episodios de hipoglucemia severa. Se ha observado que un control glucémico demasiado estricto puede aumentar el riesgo de hipoglucemia y, por lo tanto, el riesgo de deterioro cognitivo. Por ello, en pacientes de edad avanzada con diabetes y riesgo de demencia, es recomendable mantener niveles de HbA1c en un rango moderado (entre 6% y 7.5%), minimizando la variabilidad glucémica. También es crucial la educación del paciente y sus cuidadores sobre la identificación temprana de síntomas de hipoglucemia y su manejo adecuado. La terapia farmacológica debe evaluarse constantemente, evitando medicamentos con alto riesgo de inducir hipoglucemia. Adicionalmente, estrategias complementarias como la monitorización continua de glucosa pueden ser útiles para reducir la incidencia de episodios hipoglucémicos. Finalmente, es importante seguir investigando el impacto de la hipoglucemia en la cognición a largo plazo, con el fin de desarrollar mejores intervenciones terapéuticas que mitiguen su efecto sobre la salud cerebral.

## **RECOMENDACIONES**

Es fundamental profundizar en el estudio de las vías fisiopatológicas que vinculan la hipoglucemia con el deterioro cognitivo. Una mayor comprensión de estos mecanismos permitirá desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas, dirigidas a mitigar el daño neuronal y prevenir el desarrollo de demencia en pacientes con diabetes.

El desarrollo de programas de educación enfocados en el autocontrol de la diabetes es esencial para reducir la incidencia de episodios hipoglucémicos. La implementación de tecnologías como el monitoreo continuo de glucosa puede mejorar significativamente la detección temprana de variaciones en los niveles de glucosa y permitir una intervención oportuna, minimizando así el riesgo de hipoglucemia grave.

Es necesario evaluar de manera integral las comorbilidades en pacientes con diabetes, ya que muchas de estas condiciones pueden influir en el riesgo de deterioro cognitivo. La coexistencia de enfermedades como hipertensión, obesidad y enfermedad cardiovascular puede agravar el impacto de la hipoglucemia en la función cerebral, por lo que un enfoque multidisciplinario en su manejo es crucial.

Las futuras investigaciones deberían centrarse en estudios que permitan establecer relaciones causales entre la hipoglucemia y la demencia, además de evaluar el impacto de intervenciones específicas en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo. Ensayos clínicos bien diseñados y estudios longitudinales serán clave para generar evidencia sólida que respalde estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE, Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Rev Finlay*. 2022 Jun;12(2):168-76. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2221-24342022000200168&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342022000200168&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Husain KH, Sarhan SF, AlKhalifa HKAA, Buhasan A, Moin ASM, Butler AE. Dementia in Diabetes: The Role of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(12):9846. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/9846>
3. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, Galan BE de, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2019 May 1;7(5):385-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926258/>
4. Restrepo FJL. Longevidad y demencia. *Rev Mex Med Salud*. 2024 Apr 19;46(1):7-9. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/2322>
5. Jia Y, Liu R, Tang S, Zhang D, Wang Y, Cong L, et al. Associations of the Glycaemic Control of Diabetes with Dementia and Physical Function in Rural-Dwelling Older Chinese Adults: A Population-Based Study. *Clin Interv Aging*. 2021 Aug 13;16:1503-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413638/>
6. Valero-Merino C, Sánchez-Roy R. Demencia. *Med - Prog Med Contin Acreditado*. 2023 Mar 1;13(74):4345-59. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541223000586>
7. Arlett MQJ, Karellys MVL, Joel APJ, Alfredo GGM. Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con alzhéimer en Ecuador. EBSCOhost [Internet]. 2021 [citado 2025 Jan. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.31790%2Finspilip.v5i2.38?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.31790%2Finspilip.v5i2.38>. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/38>
8. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jul;16(7):377-90. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0278-5>
9. Salazar-Vilchez J, Carbonell Y, Briceño S, Borges I, Añez R. Características clínicas de pacientes diabéticos tipo 2 con hipoglucemia grave de un hospital venezolano. *Med Interna México*. 2021 Ago 11;37(4):506-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214f.pdf>
10. Pinés Corrales PJ, Arias Lozano C, Jiménez Martínez C, López Jiménez LM, Sirvent Segovia AE, García Blasco L, et al. Prevalencia de hipoglucemia grave en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021 Ene 1;68(1):47-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349942/>
11. Saban M, Peña S. Tratamiento de la hipoglucemia en sala de internación [Internet]. [citado 2025 Ene 12]. Disponible en:

[https://adm.meducatum.com.ar/contenido/numeros/8202303\\_327/pdf/8202303.pdf#page=36](https://adm.meducatum.com.ar/contenido/numeros/8202303_327/pdf/8202303.pdf#page=36)

12. Pesquera BL. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2023 Mar 1;13(74):4395-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541223000628>
13. Reuben DB, Kremen S, Maust DT. Dementia prevention and treatment: a narrative review. *JAMA Intern Med*. 2024 May 1;184(5):563-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8522>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38436963/>
14. Alsharif AA, Wong ICK, Ma T, Lau W, Alhamed M, Alwafi H, et al. The association between dementia and the risk of hypoglycaemia events among patients with diabetes mellitus: a propensity-score matched cohort analysis. *Front Med [Internet]*. 2023 Jul 5 [citado 2025 Feb];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1177636/full>
15. Lee CH, Lui DTW, Cheung CYY, Woo YC, Fong CHY, Yuen MMA, et al. Different glycaemia-related risk factors for incident Alzheimer's disease in men and women with type 2 diabetes—A sex-specific analysis of the Hong Kong diabetes database. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870568/>
16. Whitmer RA, Gilsanz P, Quesenberry CP, Karter AJ, Lacy ME. Association of Type 1 Diabetes and Hypoglycemic and Hyperglycemic Events and Risk of Dementia. *Neurology*. 2021 Jul 19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078717/>
17. Kim YG, Park DG, Moon SY, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, et al. Hypoglycemia and dementia risk in older patients with type 2 diabetes mellitus: a propensity-score matched analysis of a population-based cohort study. *Diabetes Metab J*. 2020 Feb;44(1):125-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31701690/>
18. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Baik SH, Park Y, Nam MS, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec 1;122:54-61. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(16\)30691-X/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(16)30691-X/abstract)
19. Alkabbani W, Maxwell CJ, Marrie RA, Tyas SL, Lega IC, Gamble JM. Associations of mid- and late-life severe hypoglycemic episodes with incident dementia among patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2022 Dec 14;46(2):331-40. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/2/331/148034/Associations-of-Mid-and-Late-Life-Severe>
20. Alkabbani W, Maxwell CJ, Marrie RA, Tyas SL, Lega IC, Gamble JM. Hypoglycaemia and the risk of dementia: a population-based cohort study using

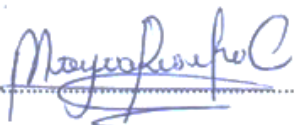
- exposure density sampling. *Int J Epidemiol*. 2023 Jun 1;52(3):908-20. Disponible en: <https://academic.oup.com/ije/article/52/3/908/6680498>
21. Li CY, Kuo CL, Chang YH, Lu CL, Martini S, Hou WH. Association between trajectory of severe hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes: a population-based study. *J Epidemiol*. 2022 Sep 5;32(9):42. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9359896/#abstract1>
  22. Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic control over multiple decades and dementia risk in people with type 2 diabetes. *JAMA Neurol*. [Internet]. [citado 2025 Feb 12]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2803244>
  23. Moran C, Lacy M, Whitmer R, et al. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: results from a large U.K. cohort study. *Diabetes Care*. [Internet]. [citado 2025 Feb 12]. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/7/1556/138822/Glycemic-Control-Diabetic-Complications-and-Risk>
  24. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1956-65. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6152822/>
  25. Han E, Han K do, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Ko SH, et al. Severe hypoglycemia increases dementia risk and related mortality: a nationwide, population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 1;107(5):e1976-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015886/>
  26. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol Ser A*. 2017 Aug 1;72(8):1110-6. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9359896/#abstract1>
  27. Mattishent K, Richardson K, Dhatariya K, Savva GM, Fox C, Loke YK. The effects of hypoglycaemia and dementia on cardiovascular events, falls and fractures and all-cause mortality in older individuals: a retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Sep;21(9):2076-85. Disponible en: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.13769>



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Mayra Alejandra Pesántez Coronel** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0350004651**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“La hipoglucemia como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 26 de febrero de 2025

F: 

**Mayra Alejandra Pesántez Coronel**

C.I. 0350004651