

REVISIÓN

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las hipoglucemias tras cirugía bariátrica



Nuria Vilarrasa^{a,*}, Irene Bretón^b, María Ballesteros-Pomar^c, Albert Lecube^d, Albert Goday^e, Silvia Pellitero^f, Raquel Sánchez^g, Ana Zugasti^h, Andrea Ciudinⁱ, Ana de Hollanda^j, Miguel Angel Rubio^k y en nombre de GOSEEN (Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. CIBERDEM (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, España)

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. Obesity, Diabetes and Metabolism Research Group (ODIM), IRBLLeida, Universitat de Lleida, CIBERDEM (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, España)

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. CIBERobn (Centros de Investigación Biomédica en Red—CIBER, Physiopathology of Obesity and Nutrition, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España)

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, IMPPC, Institut d'investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona, España

^g Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

^h Sección Nutrición y Dietética, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona/Iruña, España

ⁱ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), CIBERDEM (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, España) Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall Hebron, Barcelona, España

^j Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. CIBERobn (Centros de Investigación Biomédica en Red—CIBER, Physiopathology of Obesity and Nutrition, Instituto de Salud Carlos III, Madrid)

^k Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

Recibido el 3 de julio de 2021; aceptado el 12 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Hipoglucemias;
Cirugía bariátrica;

Resumen La hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial es una complicación frecuente de la cirugía bariátrica. Aunque en general tiene una evolución leve y autolimitada, puede cursar con neuroglucopenia y comprometer la seguridad y la calidad de vida del paciente. El objetivo de este documento es ofrecer unas recomendaciones para facilitar la atención clínica a estos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nuriavilarrasa@yahoo.es (N. Vilarrasa).

Hiperinsulinismo;
Neuroglucopenia;
Obesidad mórbida

KEYWORDS

Hypoglycaemia;
Bariatric surgery;
Hyperinsulinism;
Neuroglycopenia;
Morbid obesity

pacientes complejos, revisando la etiopatogenia, su diagnóstico y tratamiento que, de manera secuencial, incluirá medidas dietéticas, farmacológicas y cirugía en casos refractarios. Ante la ausencia de estudios de alta calidad, el abordaje diagnóstico y terapéutico propuesto se basa en el consenso de expertos del Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, GOSEEN. Las personas sometidas a cirugía bariátrica deben ser informadas de la posibilidad de desarrollar esta complicación.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the diagnosis and treatment of hypoglycaemia after bariatric surgery

Abstract Postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia is a common complication of bariatric surgery. Although in general its evolution is mild and self-limited, it can lead to neuroglycopenia and compromise the patient's safety and quality of life. The aim of this document is to offer some recommendations to facilitate the clinical care of these complex patients, reviewing the aetiopathogenesis, its diagnosis and treatment that, sequentially, will include dietary and pharmacological measures and surgery in refractory cases. In the absence of high-quality studies, the diagnostic and therapeutic approach proposed is based on the consensus of experts of the Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Obesity Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition], GOSEEN. Those undergoing bariatric surgery should be informed of the possibility of developing this complication.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipoglucemia posprandial es una complicación de la cirugía bariátrica (CB) de etiología no del todo conocida y cuyo diagnóstico y abordaje terapéutico supone un reto, especialmente en los casos más graves. Descrito inicialmente como *síndrome de dumping tardío*, haciendo referencia al vaciamiento gástrico acelerado, uno de los mecanismos patogénicos descritos, hoy en día se prefiere el término *hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial* (HHP), si bien algunos autores incluyen bajo este epígrafe únicamente los casos más graves. Su prevalencia en diferentes series varía en función del tipo de técnica quirúrgica, la gravedad y la herramienta diagnóstica. En general, aparecen con mayor frecuencia tras técnicas que excluyen el píloro, como el bypass gástrico (BPG)¹. En un estudio basado en un registro nacional sueco se observó un riesgo de ingreso hospitalario por hipoglucemia grave o subrogados (epilepsia, confusión, síncope) en personas con antecedente de BPG del 0,2%², siendo la prevalencia del 0,47% en el registro español multicéntrico del Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, GOSEEN³. Sin embargo, si se incluyen hipoglucemias menos graves autorreferidas, la prevalencia es más variable: entre el 0,1% tras BPG y 0,02% tras gastrectomía vertical (GV)¹, a un 30%⁴ y hasta un 75% si se utiliza la monitorización continua de glucosa (MCG)⁵.

En este trabajo revisamos la etiopatogenia, los métodos diagnósticos y el tratamiento nutricional, farmacológico y quirúrgico de las hipoglucemias posprandiales tras CB. GOSEEN ha consensado estas recomendaciones como grupo de expertos.

Mecanismos fisiopatológicos

La cirugía gastrointestinal produce alteraciones en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, creando unas condiciones que favorecen la HHP^{6,7} entre las que destacan (fig. 1):

Hiperglucemia posprandial

En el BPG, el paso de nutrientes al yeyuno se acelera hasta 100 veces y existe una hipertrofia de la mucosa intestinal que favorece una absorción más rápida de la glucosa. El vaciado gástrico también está acelerado tras GV^{6,7}.

Hiperinsulinemia posprandial

Tras el BPG se ha descrito una menor supresión de la secreción de insulina frente a la hipoglucemia y una mayor sensibilidad de las células β al aumento de la glucemia⁷, mediada tanto por factores hormonales intestinales (aumento de la secreción de GLP-1)^{8,9} como por factores no hormonales⁶⁻⁸ (elevación posprandial de ácidos biliares no conjugados)⁷, que se acompañará de un pico de insulinemia posprandial más temprano e intenso^{7,8}. Una de las primeras hipótesis propuestas fue el aumento de la masa de células β pancreáticas con nesidioblastosis, como resultado de la exagerada secreción de GLP-1¹⁰. Sin embargo, no se ha demostrado en los pacientes afectos una mayor masa de células β , ni de concentración de receptores de GLP-1 a nivel pancreático, ni una mayor sensibilidad de la célula β pancreática a GLP-1^{7,10,11}. Los pacientes con hipoglucemia tras BPG

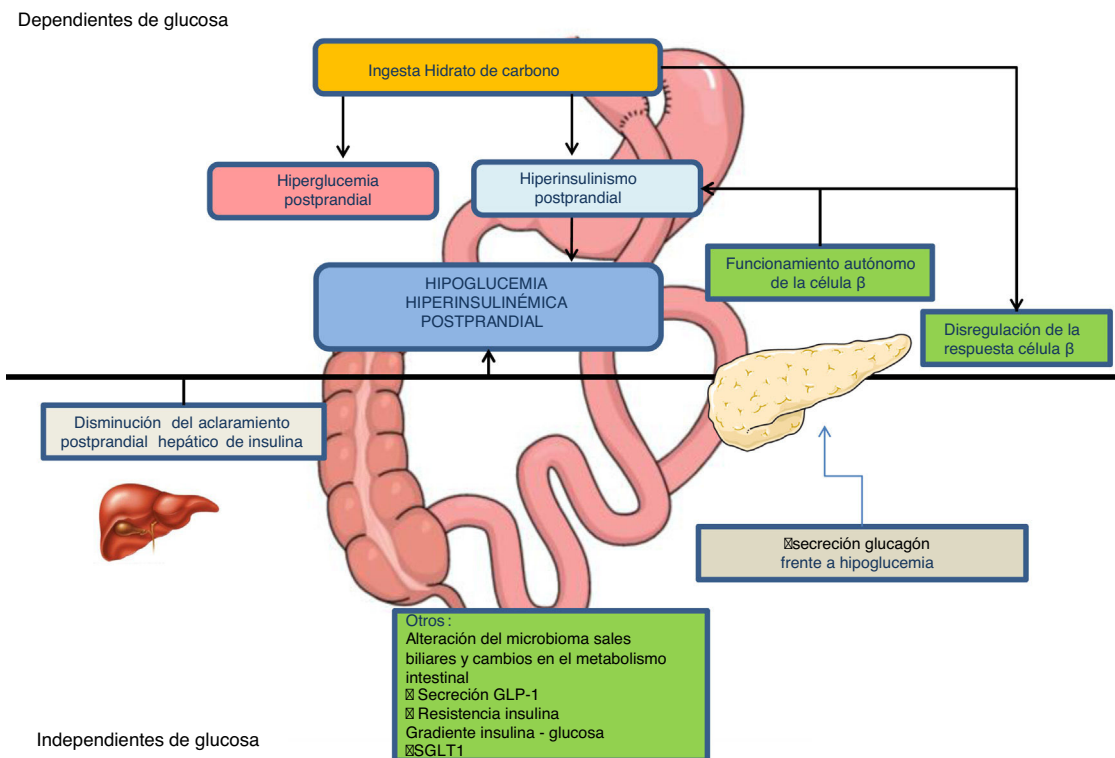


Figura 1 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial.

presentan además una disminución del 30% en el aclaramiento de insulina posprandial, fundamentalmente hepático¹⁰.

Respuesta alterada del glucagón frente a la hipoglucemia

Mecanismo que perpetuaría la hipoglucemia una vez instaurada^{7,9}.

Otros mecanismos

Incluyen, entre otros, cambios en la microbiota intestinal, en el gradiente de glucosa e insulina del eje porto-sistémico, en la acción de GLP-1 sobre los aferentes vagales, disminución de la producción endógena de glucosa¹², aumento de sales biliares y aumento en la absorción intestinal de glucosa por incremento en la expresión del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 1 (SGLT1)^{7,13-15}.

Definición y evaluación clínica

Actualmente no existe consenso sobre la concentración plasmática de glucosa que define la hipoglucemia poscirugía bariátrica. Aunque algunos autores asumen la definición de la ADA (≤ 70 mg/dl), GOSEEN como grupo de expertos, así como la mayoría de autores, está de acuerdo con utilizar

umbrales inferiores a 60 mg/dl o 3,3 mmol/L especialmente tras pruebas de provocación o inferiores a 50 mg/dl o 2,8 mmol/L cuando es espontánea^{6,16-19}.

La HHP se diagnostica cuando coexiste una glucemia posprandial baja (< 50 -60 mg/dl), junto con una insulinemia inapropiadamente elevada (> 3 -5 μ U/ml), péptido C $> 0,6$ ng/ml), con signos y síntomas compatibles con hipoglucemia que mejoran tras su corrección (tríada de Whipple)^{10,20}. La hipoglucemia origina síntomas adrenérgicos (palpitaciones, taquicardia, ansiedad, temblor), colinérgicos (sudoración, calor, náuseas, sensación de hambre) y, con menor frecuencia, síntomas de neuroglucopenia (mareos, debilidad, confusión, visión borrosa, déficit neurológico focal, convulsiones y coma).

La glucemia e insulinemia en ayunas son normales en estos casos. Sin embargo, en la práctica clínica es difícil obtener todos estos parámetros durante el episodio agudo.

Resulta fundamental hacer una historia clínica con una descripción detallada de los síntomas, de su gravedad (frecuencia, neuroglucopenia), su relación con el ayuno, posibles desencadenantes y el tiempo transcurrido desde la CB. Las hipoglucemias graves, que son infrecuentes, aparecen habitualmente tras 1-5 años de la cirugía. Ante hipoglucemias a los pocos meses de la cirugía (menos de 6 meses) y/o en ayunas hay que descartar otras etiologías de hipoglucemia diferentes a HHP, como nesidioblastosis o insulinooma (tabla 1).

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias con hiperinsulinismo posprandial

	Síndrome dumping precoz	Síndrome dumping tardío o Hipoglucemias con hiperinsulinismo posprandial	Nesidioblastosis	Insulinoma
Inicio	30-60 min tras la comida Poco después de la cirugía	1-3 h tras la comida 1-5 años tras la cirugía	Hipoglucemias en ayunas En cualquier momento tras la cirugía	Hipoglucemias en ayunas y posprandial En cualquier momento tras la cirugía
Clínica	Síntomas vasomotores y gastrointestinales	Síntomas adrenérgicos y colinérgicos En ocasiones síntomas de neuroglucopenia de distinta gravedad	Síntomas de neuroglucopenia grave	Síntomas de neuroglucopenia grave
Causa	Vaciado rápido contenido gástrico hiperosmolar al intestino delgado	Etiología multifactorial Incremento de la secreción posprandial de insulina mediada por GLP-1	Proliferación anormal de las células de los islotes pancreáticos con afectación difusa del páncreas	Tumor con aumento de la masa de células β pancreáticas
Tratamiento	Resolución con modificaciones dietéticas	Habitualmente responden al tratamiento dietético Los casos graves pueden precisar tratamiento farmacológico y/o quirúrgico	No responden al tratamiento dietético. Necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico	Indicación de tratamiento quirúrgico
Frecuencia	20-30%	1-6% 0,2-0,3% (casos graves con neuroglucopenia)	Casos aislados en literatura	Casos aislados en literatura

Métodos diagnósticos

Cuestionarios

Se han desarrollado varios cuestionarios para el diagnóstico del síndrome de dumping que carecen de utilidad en HHP puesto que no están validados en pacientes con CB previa. Los siguientes han sido utilizados tras CB.

- *Dumping Severity Score (DSS)*²¹: con este cuestionario se ha descrito una prevalencia de síndrome de dumping precoz y tardío tras BPG del 18,8% y 11,7%, respectivamente²².
- *The Edinburgh hypoglycemia Scale* valora síntomas de hipoglucemia en pacientes con diabetes; se ha utilizado una adaptación para pacientes intervenidos de CB. Hasta una tercera parte reportó síntomas compatibles con hipoglucemia posprandial⁴.

Detección de las hipoglucemias

La valoración de la hipoglucemia es compleja, ya que la mayor parte de los métodos pueden detectar hipoglucemia en sujetos asintomáticos.

Aunque la *glucemia capilar* en el momento de los síntomas puede orientar el diagnóstico, no se recomienda como método de confirmación por la falta de precisión de los

dispositivos en el rango de hipoglucemia²³. Hasta un 50% de pacientes con BPG presentan hipoglucemia en algún momento, la mayoría de ellas asintomáticas.

La *monitorización continua de glucosa* (MCG) mide la glucosa intersticial y proporciona información sobre la glucemia durante las 24 h; sin embargo, su fiabilidad en el rango de hipoglucemia es limitada²⁴. Hasta el 75% de los pacientes con BPG presentan hipoglucemia en la MCG^{5,7}.

La *sobrecarga oral de glucosa* prolongada no se recomienda, ya que con este test prácticamente la mitad de los pacientes presentan glucemias < 47 mg/dl²⁵, incluso estando asintomáticos^{13,26} y además es muy mal tolerada por estos pacientes.

El *Test de tolerancia a una comida mixta* (TTCM) es el más indicado. Intenta evaluar la respuesta que produce una comida habitual. Se han empleado alimentos naturales, de manera no estandarizada²⁴, pero es más aconsejable utilizar fórmulas líquidas de composición conocida (aproximadamente entre 40-50 g de hidratos de carbono complejos, con proteínas y grasas, en un volumen entre 250-300 ml y un aporte energético entre 250-400 kcal). Hasta un 50-80% de los individuos con neuroglucopenia muestran glucemias menores de 50 mg/dl con el TTCM, siendo este porcentaje menor en pacientes asintomáticos (15%)^{9,27,28}. No existe acuerdo sobre la duración de la prueba, los puntos de corte de hipoglucemia ni la interpretación en sujetos asintomáticos. A pesar de estas limitaciones, es el test de elección por

Tabla 2 Recomendaciones dietéticas en la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial

Comer en un ambiente relajado, lentamente, masticando mucho todos los alimentos. Reposar recostado 15-30 min después de las comidas principales para aumentar el tiempo de vaciado gástrico

La dieta debe fraccionarse en 5-6 tomas a lo largo del día, con tomas de pequeño volumen

No ingerir agua ni otros líquidos durante las comidas sino al menos 30 min antes y después de cada comida. Los líquidos hiperosmolares (sopas, cremas, purés), o de temperaturas extremas (muy fríos o calientes), favorecen un vaciado gástrico más rápido

Solo las comidas principales deben contener los HC, mientras que las colaciones y snacks proporcionarán preferentemente proteínas-grasas

Seleccionar hidratos de carbono complejos y cereales integrales: legumbres, hummus, frutos secos, quinoa, avena, pan y pasta integral (cocida al dente), verduras de hoja, tomates, zanahorias, calabacines, berenjenas... algunas frutas (manzana, peras, plátano verde, cítricos, melocotón, kiwi, granadas, frutas del bosque)

Suprimir todos los azúcares e HC de alta carga glucémica, como azúcar, fructosa, polioles, refrescos y zumos, caramelos, golosinas, helados, galletas, bollos-repostería, palomitas, cereales azucarados, miel, mermelada, pan blanco, patatas, boniatos, pasta, arroz, cuscús, maíz, tapioca, algunas frutas (frutas desecadas, ciruelas, caquis, chirimoya, uvas, plátano maduro, mango, piña)

Control porciones de HC: de 15 a 30 g/comida, 5-15 g/snack

Enfatizar la ingesta adecuada de proteínas en cada comida (60-80 g/día), añadiendo módulos de proteínas (aislado de proteína de suero lácteo) si es necesario

Incluir solo grasas saludables en cada comida o snack: unos 15 g/comida, 5 g/snack (no sobrepasar 3-4 g/100 kcal): aceites, aceitunas, aguacate, frutos secos, semillas, lácteos, pescados grasos (no fritos)

En casos graves, se puede emplear la administración de harina de maíz (Maizena®) cruda, a una dosis de 5-10 g por cada toma, diluida en agua o leche a temperatura ambiente. Otras opciones interesantes, como almidones modificados (Glycosade®), maltodextrinas estarían pendientes de evaluación en la HHP

Evitar el consumo de cafeína, alcohol y valorar la tolerancia a la lactosa

HC: hidratos de carbono; HHP: hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial.

ser el más fisiológico y puede ayudar a confirmar el diagnóstico de HHP, considerando un punto de corte de glucemia menor de 60 mg/dl o 3,3 mmol/L.

El *test de ayuno* estaría indicado exclusivamente en pacientes con hipoglucemias a los pocos meses de la cirugía (menos de 6 meses) y/o en ayunas para descartar insulinooma.

Pruebas de imagen

Al considerarse que HHP es una alteración funcional no está indicado realizar pruebas de imagen para localizar el foco de hipersecreción insulínica^{6,29,30}. En casos de hipoglucemia en ayunas se podría valorar la indicación de realizar pruebas de imagen como TAC, RMN pancreática o ecoendoscopia, si bien los resultados son, en general, negativos^{10,31–33}. Los tumores pancreáticos son excepcionales³⁴.

Tratamiento

Tratamiento agudo de la hipoglucemia

Si el paciente está consciente se aconseja consumir 15 g de glucosa o hidratos de carbono absorción rápida, pudiéndose repetir a los 15 minutos si no hay mejoría. Posteriormente se recomienda ingerir hidratos de carbono de absorción más lenta. En caso de tratamiento con acarbosa se deberá administrar glucosa pura.

La hipoglucemia grave con pérdida de conocimiento debe tratarse con la administración de glucagón (intranasal o intramuscular). El glucagón intranasal ofrece una vía de

administración y manejo más conveniente, por lo que sería el más recomendable en estos pacientes. Si no mejora se debe realizar traslado a un centro hospitalario para la administración de glucosa intravenosa.

Tratamiento dietético

La modificación de la dieta es la base del tratamiento y resulta beneficiosa para la mayoría de pacientes^{35–37}. Incluye una reducción de hidratos de carbono, especialmente de alto índice glucémico y cambios en la dieta para retrasar el vaciado gástrico (tabla 2).

En un estudio aleatorizado en pacientes con HHP, una dieta con restricción de hidratos de carbono (30% de la energía total) y rica en proteínas (30% de la energía total) mostró una reducción significativa del pico de glucosa posprandial, un aumento del nadir de glucosa, una reducción de la secreción de insulina, GLP-1 y GIP, así como un aumento en la secreción de glucagón comparado con la dieta convencional (55% de la energía total en forma de hidratos de carbono y 15% de proteínas)³⁸.

Algunos suplementos dietéticos (goma guar, pectina y glucomanano) aumentan la viscosidad de los alimentos, reducen la velocidad del vaciado gástrico y retrasan la absorción de glucosa, si bien la tolerancia es limitada. Estos suplementos han demostrado su eficacia en la mejora de los síntomas de hipoglucemia, si bien la mayor parte de los estudios se han realizado tras cirugía gastroesofágica pero no tras CB.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se plantea ante la refractariedad de los síntomas con modificaciones dietéticas. El nivel de evidencia de su eficacia es bajo y ninguno tiene aprobación en ficha técnica para su utilización en HHP. Los mecanismos de acción principales serían:

- Disminución del incremento posprandial de glucosa (acarbose, inhibidores de SGLT1/SGLT2).
- Reducción de la secreción de insulina (antagonistas del calcio, diazóxido, análogos de la somatostatina, antagonista del receptor IL-1 β).
- Enlentecimiento del vaciado gástrico (análogos de GLP-1).
- Incremento de la gluquemia (glucagón).
- Bloqueo de la acción del GLP-1 (antagonistas GLP-1).

Acarbosa: es un inhibidor de la α -glucosidasa hidrolasa que enlentece y reduce la absorción de glucosa al impedir la digestión de hidratos de carbono a monosacáridos, reduciendo las excursiones posprandiales de glucosa, insulina y GLP-1^{39,40}. Las dosis habituales son 100-300 mg/día, iniciándose a dosis inferiores (25 mg antes de las comidas) por sus efectos adversos gastrointestinales. En un estudio multicéntrico realizado por nuestro grupo³, la acarbosa fue el primer paso terapéutico y consiguió respuesta parcial (reducción del 50% en el número de hipoglucemias y en su gravedad) en un 18% de los pacientes.

Antagonistas del calcio: inhiben la secreción de insulina mediada por calcio. Existe experiencia con verapamilo (80 mg/12 h) y nifedipino (30 mg/d), con una respuesta parcial en el 50% de los pacientes^{3,41-43}. El efecto adverso principal es la hipotensión.

Diazóxido: agonista del canal de potasio de las células β -ATP dependiente. Dosis de 50 mg/12 h hasta 150 mg/8 h han mostrado conseguir una respuesta parcial en un 50% de los pacientes^{3,44,45}. Su utilización está limitada por sus efectos adversos: edema, náusea, hipotensión y cefalea.

Análogos de somatostatina: reducen el vaciado gástrico, enlentecen el tránsito intestinal, inhiben la secreción de hormonas gastrointestinales, entre ellas del GLP-1, insulina y la vasodilatación posprandial. Disponemos de análogos de acción corta (octreótida) y prolongada (octreótida-Lar, lanreótida, pasireótida). En el estudio multicéntrico de GOSEEN³, octreótida fue el fármaco más efectivo, consiguiendo respuesta parcial de las hipoglucemias en el 38,4% de pacientes y remisión clínica en el 23%. En casos descritos en la literatura esta remisión se ha mantenido a largo plazo⁴⁶. Pasireótida también previene las hipoglucemias tras TTCM pero se asocia a hiperglucemia posprandial, siendo la dosis de 75 μ g la más adecuada⁴⁷. Estos fármacos tienen alto coste y efectos secundarios (diarrea, esteatorrea, coleditiasis, dolor en el lugar de inyección y prolongación de QT).

Antagonistas del receptor de GLP-1: el antagonista del receptor de GLP-1, exendina 9-39, es un fármaco solamente disponible en el entorno de investigación^{8,48}. En el estudio PREVENT mostró un incremento de la glucosa nadir y reducción del pico de insulina en un 20% de los pacientes con HPP tras TTCM. La dosis de 60 mg en vida real consiguió reducción

de los eventos hipoglucémicos hasta en un 60% sin presentar hiperglucemias⁴⁹.

Análogos del receptor de GLP-1: la experiencia es muy limitada; se han tratado casos aislados con liraglutida o exenatida⁵⁰ con mejoría de las hipoglucemias y reducción de la variabilidad glucémica.

Inhibidores DPP-IV: existe un estudio con sitagliptina que no mostró efectividad en esta entidad⁵¹.

XOMA358: es un anticuerpo monoclonal IG2 de administración intravenosa en investigación, que induce resistencia a la insulina al unirse al receptor de la insulina e inhibe su autofosforilación y señalización. Un estudio fase 2 mostró un incremento del pico de insulina posprandial, del nadir de glucosa y de la glucosa en ayunas del 20%⁵².

Otros tratamientos ensayados en series muy cortas o de forma aislada incluyen a los iSGLT2 (empagliflozina) junto con un antagonista del receptor de IL-1 (anakinra)⁵³, canagliflozina 300 mg/día (inhibidor de SGLT1/SGLT2)⁵⁴ o la utilización de glucagón en bomba de infusión continua subcutánea conectada a un sensor de glucosa⁵⁵.

Un estudio ha comparado la efectividad de diferentes fármacos en 11 pacientes con HHP, utilizados de manera secuencial: acarbosa 50 mg/8 h, sitagliptina 100 mg /día, verapamilo 120 mg/día, liraglutida 0,6-1,2 mg/día y pasireótida 300 μ g dosis única. Únicamente el tratamiento con acarbosa y pasireótida redujo las hipoglucemias posprandiales de manera efectiva durante TTCM aunque pasireótida produjo hiperglucemia sostenida⁵¹.

Ante los datos actuales consideramos que el primer paso en el tratamiento médico de las hipoglucemias posprandiales sería la acarbosa (fig. 2). Si no hay mejoría y el paciente fuera hipertenso se podría introducir un antagonista del calcio. El segundo paso sería la utilización de análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótida-Lar, lanreótida), dejando pasireótida o diazóxido para casos refractarios.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de las hipoglucemias tras CB se debe considerar solamente cuando el resto de los tratamientos dietéticos y farmacológicos han fracasado.

Dado que la HHP no se debe a un crecimiento o hiperfunción de las células β pancreáticas sino a los cambios en la anatomía y fisiología digestivas inducidos por la CB, la pancreatectomía parcial o total no se considera una opción terapéutica. Esta técnica conlleva una alta morbilidad postoperatoria y recurrencia de los síntomas.

Las técnicas quirúrgicas estarán dirigidas a retrasar el tránsito rápido del reservorio gástrico al intestino o a reconstruir el tracto gastrointestinal a anatomía normal. En el primer caso, se han empleado la colocación de un anillo de silicona, banda⁵⁶ y/o la reducción del diámetro de la anastomosis y de la dilatación del reservorio gástrico (*candy-cane*)³, con resultados variables. Más recientemente, se han utilizado técnicas endoscópicas para reducir el diámetro de la anastomosis gastroyeyunal, como el método TORE (*endoscopic transoral outlet reduction*), asociadas o no al laser de coagulación con argón, o esta última técnica de manera aislada^{57,58}.

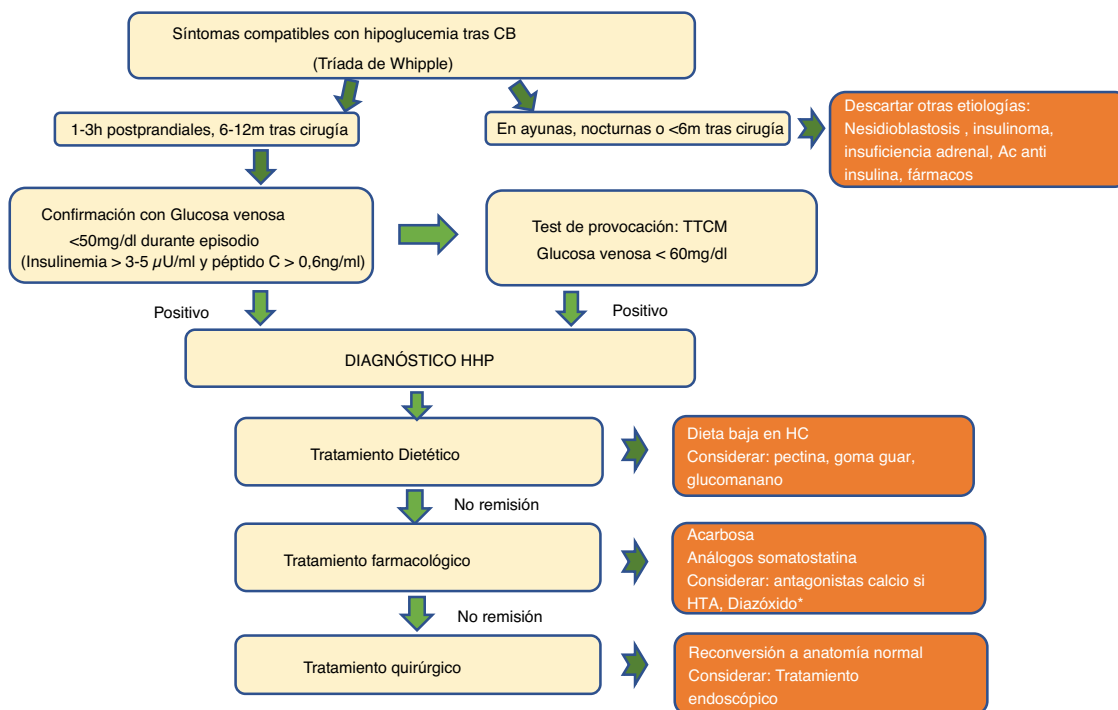


Figura 2 Algoritmo diagnóstico de las hipoglucemias poscirugía bariátrica. AC: anticuerpos; CB: cirugía bariátrica; h: horas; HC: hidratos de carbono; m: meses; HHP: hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial; HTA: hipertensión arterial; TTCM: test de tolerancia a comida mixta.

*Aunque con menor evidencia se puede valorar agonistas del receptor GLP-1, inhibidor SGLT2/SGLT1. Todavía los antagonistas del receptor GLP-1 y XOMA358 están disponibles solo en el entorno de investigación.

La alimentación por sonda de gastrostomía en el estómago remanente normaliza los niveles de glucosa, GLP-1, insulina y la respuesta incretínica⁶; por este motivo la mayoría de autores apoyan la cirugía de reversión del BPG a anatomía normal o bien a GV, para prevenir la recuperación ponderal, siendo este tipo de cirugía efectiva en el 80-88% de los pacientes⁵⁹⁻⁶². Esta cirugía no está exenta de complicaciones: persistencia de los episodios de hipoglucemia, náuseas y vómitos o limitaciones en la tolerancia oral, recuperación ponderal y reflujo gastroesofágico. Por este motivo, debe considerarse solamente en el caso de que fracase el tratamiento dietético y farmacológico.

Conclusiones

Las hipoglucemias posprandiales son una complicación frecuente tras CB y en su mayoría responden al tratamiento dietético. Sin embargo, estas hipoglucemias pueden ser graves y dar lugar a síntomas de neuroglucopenia cuyo abordaje es complejo y que abarca de manera secuencial desde medidas dietéticas a farmacológicas e incluso quirúrgicas. Las recomendaciones expuestas se basan en las escasas evidencias actuales del tema y sobre todo en la experiencia clínica de GOSEEN como grupo de expertos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sarwar H, Chapman WH, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ, Pories WJ, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg*. 2014;24:1120–4.
2. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53:2307–11.
3. Vilarrasa N, Goday A, Rubio MA, Caixàs A, Pellitero S, Ciudin A, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery: diagnosis and management experience from a Spanish multi-center registry. *Obes Facts*. 2016;9:41–51.
4. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:1079–84.
5. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat V* 11. 2015:564–9.
6. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia after gastric bypass surgery: current concepts and controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 103. 2018:2815–26.
7. Honka H, Salehi M. Postprandial hypoglycemia after gastric bypass surgery: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22:295–302.
8. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;3:669–80.
9. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass

- patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;6:2008–17.
10. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:249–54.
 11. Reubi JC, Perren A, Rehmann R, Waser B, Christ E, Callery M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors are not overexpressed in pancreatic islets from patients with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia following gastric bypass. *Diabetologia.* 2010;53:2641–5.
 12. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Beta-cell sensitivity to glucose is impaired after gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2018;4:872–8.
 13. Laurenus A, Werling M, Le Roux CW, Fändriks L, Olbers T. More symptoms but similar blood glucose curve after oral carbohydrate provocation in patients with a history of hypoglycemia-like symptoms compared to asymptomatic patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat DisV* 10. 2014:1047–54.
 14. Van den Broek M, de Heide LJM, Sips FLP, Koehorst M, van Zutphen T, Emous M, et al. Altered bile acid kinetics contribute to postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond).* 2021;45:619–30.
 15. Nguyen NQ, Debrececi TL, Bambrick JE, Chia B, Deane AM, Wittert G, et al. Upregulation of intestinal glucose transporters after Roux-en-Y gastric bypass to prevent carbohydrate malabsorption. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2164–71.
 16. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:155–7.
 17. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, Grover BT, Kim JJ. ASMBS Position statement on postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:371–8.
 18. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab.* 2011;37:274–81.
 19. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:448–66.
 20. Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, Buchwald H. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg.* 2007;17:592–4.
 21. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, Dewulf D, Holvoet L, Piessevaux H, et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:432–7.
 22. Emous M, Wolffenbuttel BHR, Totté E, van Beek AP. The short-to mid-term symptom prevalence of dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1489–500.
 23. Van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18:68–85.
 24. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev.* 2015;16:843–56.
 25. Halverson JD, Kramer J, Cave A, Permutt A, Santiago J. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery.* 1982;92:235–40.
 26. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709–28.
 27. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4678–85.
 28. Øhrstrøm CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:345–51.
 29. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10:1–14.
 30. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:1220–5.
 31. Ceppa EP, Ceppa DP, Omotosho PA, Dickerson JA, Park CW, Portenier DD. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:641–7.
 32. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia.* 2005;48:2236–40.
 33. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care.* 2006;29:1554–9.
 34. Edwards K, de La Portilla L, Mirza FS, Luthra P. Proinsulin-predominant pancreatic neuroendocrine tumor-induced hypoglycemia after roux-en-y gastric bypass surgery. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5:e339–43.
 35. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:492–9.
 36. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, Bleumink G, Janssen I, deBoer H. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24:1850–5.
 37. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-Gastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia: fructose is carbohydrate which can be safely consumed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3097–102.
 38. Kandel D, Bojsen-Møller KN, Svane MS, Samkani A, Astrup A, Holst JJ, et al. Mechanisms of action of a carbohydrate-reduced, high-protein diet in reducing the risk of postprandial hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:296–304.
 39. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg.* 2012;22:582–6.
 40. Ritz P, Vauris C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:736–40.
 41. Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Gonçalves TB, Coutinho WF. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg.* 2008;18:1618–21.
 42. Guseva N, Phillips D, Mordes JP. Successful treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia with nifedipine in an adult patient. *Endocr Pract.* 2010;16:107–11.
 43. Ames A, Lago-Hernandez CA, Grunvald E. Hypoglycemia after gastric bypass successfully treated with calcium channel blockers: two case reports. *J Endocr Soc.* 2019;3:1417–22.
 44. Spanakis E, Gagnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg.* 2009;19:1333–4.

45. Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes MD. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:e18–9.
46. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:951–5.
47. Øhrstrøm CC, Hansen DL, Kielgast UL, Hartmann B, Holst JJ, Worm D. A low dose of pasireotide prevents hypoglycemia in Roux-en-Y gastric bypass-operated individuals. *Obes Surg*. 2020;30:1605–10.
48. Tan M, Lamendola C, Luong R, McLaughlin T, Craig C. Safety, efficacy and pharmacokinetics of repeat subcutaneous dosing of avexitide (exendin 9-39) for treatment of post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1406–16.
49. Craig CM, Lawler HM, Lee CJE, Tan M, Davis DB, Tong J, et al. PREVENT: A randomized, placebo-controlled crossover trial of avexitide for treatment of post-bariatric hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e3235–40.
50. Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Karlsson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol*. 2013;169:885–9.
51. Øhrstrøm CC, Worm D, Højager A, Andersen D, Holst JJ, Kielgast UL, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2142–51.
52. Johson K, Johnson KW, Gordon A, Neale AC, Vella A, Lee D, et al. Single administration of Xoma 358, an insulin receptor attenuator improves post-meal and nighttime hypoglycemia profiles in post gastric bypass hypoglycemia (PGBH) patients. *Endocrine Rev*. 2017;38 2 Suppl.
53. Hepprich M, Wiedemann SJ, Schelker BL, Trinh B, Stärkle A, Geigges M, et al. Postprandial hypoglycemia in patients after gastric bypass surgery is mediated by glucose-induced IL-1 β . *Cell Metab*. 2020;31:699–709.
54. Ciudin A, Sánchez M, Hernandez I, Cordero E, Fidilio E, Comas M, et al. Canagliflozin: A new therapeutic option in patients that present postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: a pilot study. *Obes Facts*. 2021;14:291–7.
55. Mulla CM, Zavitsanou S, Laguna Sanz AJ, Pober D, Richardson L, et al. A Randomized, placebo-controlled double-blind trial of a closed-loop glucagon system for postbariatric hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e1260–71.
56. Z'graggen K, Guweidhi A, Steffen R, Potoczna N, Biral R, Walther F, et al. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2008;18:981–8.
57. Vargas EJ, Abu Dayyeh BK, Storm AC, Bazerbachi F, Matar R, Vella A, et al. Endoscopic management of dumping syndrome after Roux-en-Y gastric bypass: a large international series and proposed management strategy. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:91–6.
58. Stier C, Chiappetta S. Endoluminal revision (OverStitch (TM), Apollo Endosurgery) of the dilated gastroenterostomy in patients with late dumping syndrome after proximal Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2016;26:1978–84.
59. Carter CO, Fernandez AZ, McNatt SS, Powell MS. Conversion from gastric bypass to sleeve gastrectomy for complications of gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:572–6.
60. Arman GA, Himpens J, Bolckmans R, van Compernelle D, Vilallonga R, Leman G. Medium-term outcomes after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2018;28:781–90.
61. Vilallonga R, Rodríguez-Luna MR, Roriz-Silva R, Caubet E, Gonzalez O, Ruiz de Gordejuela A, et al. Reversal to normal anatomy (with sleeve gastrectomy) for severe hypoglycemia. *Surg Innov*. 2021;28:536–43.
62. Xu Q, Zou X, You L, Wu W, Zhu H, Wang L, et al. Surgical treatment for postprandial hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: a literature review. *Obes Surg*. 2021;31:1801–9.