



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Hipoglucemia tras derivación gástrica en Y de Roux

Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery

Sr. Editor:

La obesidad mórbida es una enfermedad grave asociada a múltiples comorbilidades, y a un incremento de la mortalidad¹. Por su escasa respuesta al tratamiento conservador (dietético, conductual y farmacológico), y por el incremento de su prevalencia, se ha desarrollado una alternativa terapéutica, la cirugía bariátrica, que ha mostrado su eficacia para la reducción del peso a largo plazo y la mejora o resolución de comorbilidades asociadas como la diabetes, hipertensión arterial y dislipemia.

Las complicaciones a medio y largo plazo de la cirugía gástrica han sido bien definidas, incluyendo déficits nutricionales, complicaciones gastrointestinales y neuropatía. Una complicación poco frecuente pero grave, descrita recientemente, es la hipoglucemia postprandial², debida a hiperinsulinemia endógena. Aunque algunos autores lo consideran una manifestación tardía del síndrome de *dumping*³, sus características clínicas con síntomas neuroglucopénicos graves, su aparición tardía, tras meses o años de un *by-pass* gástrico, y la falta de respuesta a tratamiento dietético, la convierten en una entidad bien diferenciada cuyos mecanismos fisiopatológicos aún no han sido bien aclarados.

Presentamos el caso de una mujer de 41 años con obesidad mórbida, sin historia previa de diabetes ni clínica previa similar, que mostró episodios repetidos de hipoglucemia grave, un año después de una re-intervención de *by-pass* gástrico (conversión a Y de Roux). La paciente acudió a nuestro servicio a los 34 años de edad. Refería incremento de peso progresivo desde la adolescencia, hábito dietético compulsivo con frecuentes atracones, picoteo habitual y seguimiento de múltiples regímenes dietéticos con ganancias ponderales posteriores, a pesar de recibir ayuda farmacológica ocasional. A la exploración física destacaba: peso de 142 kg, talla de 164 cm, con IMC (índice de masa corporal) de 52,8 kg/m². Previamente a la cirugía, se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG), destacando únicamente unos valores anormalmente elevados de insulina a las 2 horas (96,1 microU/ml) con glucemia dentro de los límites de la normalidad (132 mg/dl). Se programó para

by-pass gástrico, realizándose gastroyeyunostomía y anastomosis yeyuno-yeyunal, dejando un reservorio gástrico de 30 ml, con un asa alimentaria de 140 cm, un asa biliopancreática de 80 cm y un asa común de 340 cm. La evolución inicial fue satisfactoria con pérdida importante de peso (descenso hasta 104 kg e IMC de 38,6 kg/m²). Sin embargo, a los 2 años hubo una recuperación parcial del peso hasta 122 kg e IMC de 45 kg/m². Finalmente, se optó por una nueva intervención, realizándose alargamiento del *by-pass* gástrico con resección de fondo de saco dilatado (15 cm) distal a la anastomosis y reconstruyéndose un nuevo pie de asa a 80 cm de la válvula ileocecal junto a eventroplastia. Un año tras la re-intervención, el peso era de 103 kg con un IMC de 38 kg/m². La paciente comenzó a presentar episodios de hipoglucemia objetivada (glucemias capilares < 50 mg/dl, así como una glucosa plasmática de 41 mg/dl) con sintomatología principalmente neuroglucopénica (debilidad, mareo y visión borrosa, con caídas y traumatismos ocasionales), progresivamente más frecuentes hasta 1 o 2 episodios semanales, durante el período postprandial tardío, sin relación con el contenido de la ingesta, y nunca tras ayuno prolongado. Hubo una discreta ganancia ponderal (109 kg). La función tiroidea y el eje hipófiso-suprarrenal se encontraban dentro de la normalidad. Se realizó test de ayuno, que resultó negativo tras 72 horas, y SOG, con rápida elevación de la glucemia a los 30 y 60 minutos, respuesta insulínica elevada e hipoglucemia a los 180 minutos, con perfil de insulina y péptido-C inapropiadamente elevados para esa cifra de glucosa (tabla 1). Se diagnosticó hipoglucemia reactiva tras cirugía bariátrica, recomendando ingestas frecuentes cada 3 horas, pobres en hidratos de carbono, y 50 mg de acarbosa 3 veces al día con buena tolerancia (ligera flatulencia). Tras 3 meses la paciente experimentó una reducción en la frecuencia y en la intensidad de los episodios de hipoglucemia.

Los primeros casos de hipoglucemia postprandial reactiva tras cirugía bariátrica fueron descritos en el año 2005². Esta complicación aparece meses o años después de la cirugía, y cumple los criterios del denominado síndrome de hipoglucemia de origen pancreático no producida por insulinoma⁴. Se considera que su incidencia es baja, si bien no ha sido aún realmente cuantificada⁵.

Como en nuestro caso, se suele presentar como episodios de hipoglucemia con clínica predominantemente neuroglucopénica, entre 2 a 4 horas tras la ingesta. Su diagnóstico se basa en la SOG prolongada, donde existe un patrón característico, con hiperglucemia e hiperinsulinemia a los

Tabla 1 Resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa en el caso presentado.

	Glucosa (mg/dl)	Insulina (mcg/l)	Péptido-C (ng/ml)
Basal	85	8,9	2,72
30 minutos	218	91,2	10,01
60 minutos	224	133	15,46
90 minutos	112	44,2	10,21
120 minutos	73	16,9	6,52
180 minutos	49	7,2	3,95
240 minutos	72	2,7	2,35
300 minutos	84	5,4	2,17

30 minutos, descenso entre las 2 y 3 horas siguientes a una glucemia inferior a 50 mg/dl con niveles de insulina y péptido-C, inapropiadamente elevados, y finalmente normalización espontánea. El test de ayuno y las técnicas de imagen pancreáticas son normales. Este tipo de respuesta es similar a la presentada en nuestro caso.

Algunos autores consideran a esta entidad una manifestación tardía del síndrome de *dumping*³. Sin embargo, el caso que presentamos es diferente en aspectos clínicos y temporales. Consideramos, al igual que otros autores⁶, que se trata de 2 cuadros bien diferenciados, con mecanismos fisiopatológicos distintos. En la hipoglucemia reactiva existiría una alteración grave en la regulación de la secreción de la insulina asociada a cambios anatomopatológicos que perpetuarían esta situación. Otros mecanismos propuestos (disminución de la resistencia a la insulina tras la derivación gástrica, junto a la hipertrofia de células beta pancreáticas en obesos mórbidos, detectada precozmente tras la intervención⁷) tampoco explicarían el lapso de tiempo hasta la aparición de la hipoglucemia reactiva.

Por tanto, podría tratarse de un problema funcional asociado a cambios metabólicos, que aparecen por las modificaciones anatómicas realizadas en la derivación gástrica, que producirían un rápido flujo de nutrientes a íleon distal y un incremento en la liberación de GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) por las células L, tal y como mostraron Goldfine et al.⁸. Este péptido se ha relacionado con la hipoglucemia reactiva, con el aumento de la masa de estas células al inducir su proliferación y neogénesis, y con la disminución de la apoptosis en los islotes pancreáticos en roedores. Por otra parte, los estudios en pacientes que precisaron tratamiento quirúrgico mediante pancreatocetomía parcial⁹, revelaron una hiperplasia difusa de los islotes pancreáticos, a partir del epitelio ductal, compatible con el concepto de nesidioblastosis. Asimismo, se ha sugerido una hiperactividad de la célula beta y un incremento de la expresión de factores proteicos asociados con la neogénesis de islotes pancreáticos¹⁰.

El objetivo del tratamiento médico es evitar el pico de hiperglucemia postprandial mediante medidas dietéticas, tales como el fraccionamiento de la ingesta y evitar alimentos ricos en azúcares, y la administración de acarbose, que retrasa la absorción de hidratos de carbono. En pacientes con mala respuesta se ha intentado tratamientos con somatostatina, con escasos resultados, y como último recurso el tratamiento quirúrgico¹¹.

En conclusión, la hipoglucemia tras derivación gástrica es una complicación rara, pero cada vez más frecuente dado el incremento del uso de la cirugía bariátrica. Es una patología potencialmente grave, dadas sus repercusiones clínicas. Es importante establecer los mecanismos fisiopatológicos para un mejor enfoque terapéutico, así como identificar a los pacientes con predisposición a desarrollarla. Aunque el punto de partida parece ser el rápido tránsito de los nutrientes con una liberación excesiva de GLP-1 por las células L del íleon distal, provocando una hiperestimulación secundaria de las células beta pancreáticas, otros factores anatómicos, hormonales y genéticos podrían contribuir a su aparición, siendo necesarios más estudios.

Bibliografía

- Morales MJ, Delgado C, Mauri I, Parada P, Otero I, Olmos MAM, et al. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: ¿a quién? ¿qué técnica? ¿es necesario el seguimiento posoperatorio? *Endocrinol Nutr*. 2004;51:245–53.
- 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.
- 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.
- Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1582–9.
- 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.
- Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia—primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4563–5.
- Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16:1189–97.
- 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.
- Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48:2236–40.
- Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol*. 2006;65:566–78.
- Clancy TE, Moore Jr FD, Zinner MJ. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1116–9.

Mercedes Molina^a, Javier García^a, Miguel Civera^a, Joaquín Ortega^b, José Francisco Martínez-Valls^a, Sergio Martínez-Hervás^a, José T. Real^a y Rafael Carmena^{a,*}

^a Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: carmena@uv.es
(R. Carmena).

doi:10.1016/j.endonu.2010.10.012

Glucagonoma maligno como causa infrecuente de diabetes de inicio

Malignant glucagonoma: an uncommon cause of new onset diabetes

Sr. Editor:

Paciente mujer de 44 años, valorada por primera vez en endocrinología por hiperglucemia (glucemia plasmática al azar de 580 mg/dL y hemoglobina glucosilada del 10,3%) acompañada de pérdida de peso, clínica cardinal y astenia intensa. Ante la presencia de clínica de insulinopenia se inició insulinización en régimen bolo-basal. Dos semanas después, la paciente comenzó a presentar lesiones cutáneas tipo placas eritemato-descamativas en miembros superiores e inferiores, de crecimiento progresivo, coalescentes y con una distribución parcheada. Las lesiones evolucionaron a lo largo de los días hacia la regresión y el aclaramiento central de éstas. Junto a esto, se objetivó la presencia de otras lesiones eritematosas y costrosas periorificiales (perinasales, peribucales y perianales), glositis grave, distrofia ungueal, alopecia progresiva y blefaritis. La paciente presentó además un deterioro importante de su estado general y anímico con pérdida de peso progresiva e intensa anorexia, motivo por el que fue ingresada para completar estudio.

Las primeras determinaciones analíticas reflejaron anemia normocítica y normocrómica (hemoglobina 10 g/dL), hipoproteinemia con hipoalbuminemia (proteínas totales 5,6 g/dL [Valor normal (VN): 6,5-8 g/dL] y albúmina 2,9 g/dL [VN: 3,5-5,3 g/dL]) y descenso del zinc plasmático (46,9 µg/dL; VN: 70-120 µg/dL). Se le realizó una biopsia de tejido vulvar, que fue informada como fragmento de piel con pústula neutrofílica con paraqueratosis focal, acantosis e infiltrado inflamatorio mixto perivascular, sugestiva de eritema necrolítico migratorio (ENM). Ante la existencia de estas lesiones junto a la presencia de diabetes mellitus y el cuadro constitucional se procedió a la determinación de glucagón y cromogranina A. Los niveles de glucagón fueron elevados en dos determinaciones (510 y 655 pg/mL; VN: 59-177 pg/mL), así como los de cromogranina A (798,8 ng/mL, VN: 19,4-98,1 ng/mL). Con la sospecha clínica y bioquímica de glucagonoma se procedió a la realización de pruebas de imagen para la localización de la lesión. En estas pruebas (por orden cronológico fueron: tomografía axial computerizada [TAC] helicoidal abdominal, colangiorresonancia y ecoendoscopia) no se visualizaron a

nivel pancreático ni en otras localizaciones la existencia de lesiones tumorales. Ante la ausencia de localización de la lesión se realizó una gammagrafía con ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-octreótido (Octreoscan®) que mostró un gran foco de hipercaptación del trazador en línea media del epigastrio correspondiente con el área anatómica pancreática, además de otro acúmulo del radiofármaco de menor intensidad situado en el reborde hepático (fig. 1).

Se inició tratamiento con octreótide 50 µg diarios por vía subcutánea cada 12 horas durante dos semanas y posteriormente cada 8 horas. La tolerancia a este tratamiento fue buena y tras el inicio de éste, la paciente mejoró clínicamente con práctica desaparición de las lesiones cutáneas y con un descenso marcado de los requerimientos insulínicos.

Con el diagnóstico de glucagonoma pancreático fue intervenida la paciente. La exploración intraoperatoria confirmó la existencia de una gran lesión que afectaba al cuerpo y la cola del páncreas. Se efectuó una pancreatocoma corporocaudal laparoscópica y se exploró mediante ecografía intraoperatoria la superficie hepática sin visualizarse lesiones. La pieza quirúrgica pesó 46 gramos y tuvo unas dimensiones de 8,5 × 4,5 cm. El estudio anatómopatológico reveló un parénquima desestructurado con múltiples nódulos confluentes. Al microscopio óptico se observó necrosis, invasiones vasculares múltiples e infiltración de tejidos blandos peripancreáticos y de los márgenes de resección. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para marcadores de diferenciación neuroendocrina como la cromogranina y CD56, y para glucagón como marcador hormonal específico. El índice Ki-67 fue del 5-10%. El diagnóstico anatómo-patológico fue de tumor endocrino multifocal e histológicamente maligno compatible con glucagonoma (fig. 2).

Tras la intervención se retiró el tratamiento con octreótide, desaparecieron las lesiones cutáneas y mucosas por completo y no fue preciso la administración de insulina. Las pruebas complementarias efectuadas tras la intervención reflejaron la desaparición del foco de hipercaptación del trazador que estaba localizado en la línea media del epigastrio, sin observarse otras captaciones patológicas (Octreoscan®). La resonancia magnética de abdomen tras la cirugía no mostró la existencia de lesiones sugestivas de metástasis o signos de recidiva local/regional.

Los niveles de cromogranina A tras la intervención descendieron, aunque persistieron elevados (577 ng/mL), y se normalizaron los de glucagón (71 pg/mL). Se solicitó el estudio genético para descartar que el glucagonoma se encuentre el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).