



## ORIGINAL

# Valoración de la utilidad del test de estimulación intraarterial con calcio en el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno

Paloma Moreno Moreno<sup>a,\*</sup>, Carmen Gutiérrez Alcántara<sup>a</sup>, María del Carmen Muñoz-Villanueva<sup>b</sup>, Rafael Palomares Ortega<sup>a</sup>, María del Sierra Corpas Jiménez<sup>a</sup>, Luis Zurera Tendero<sup>c</sup> y Pedro Benito López<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup>Unidad de Apoyo Metodológico del Instituto Maimónides de Investigación Biológica y Clínica (IMIBIC), Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>c</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 26 de septiembre de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010  
Disponible en Internet el 5 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Test de estimulación intraarterial con calcio;  
Insulinoma;  
Hiperinsulinismo endógeno

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** El objetivo de este estudio fue valorar la utilidad del test de estimulación intraarterial con calcio (TEIC) en el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno no detectado por otros métodos.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 26 pacientes ingresados por hipoglucemias en los que se realizó un TEIC, ya que la localización del hiperinsulinismo no fue claramente establecida con otras técnicas de imagen. En los pacientes que recibieron cirugía se pudo establecer el diagnóstico anatomopatológico, y este se consideró el patrón de referencia para la validación del TEIC. El análisis estadístico se realizó mediante la comparación de proporciones por el test chi-cuadrado con corrección de Yates para tablas de contingencia y el coeficiente  $\kappa$  de Cohen como medida de acuerdo entre 2 observaciones.

**Resultados:** Se intervino quirúrgicamente a 17 pacientes; en 13 de ellos el TEIC fue positivo y en 4 fue negativo. En 12 pacientes se localizó un insulinoma, y el TEIC fue positivo en 10 de ellos. El 76,9% de los TEIC positivos se correspondió con el diagnóstico anatomopatológico de insulinoma, y el 83% de los insulinomas dio un resultado positivo en el TEIC; esta asociación fue estadísticamente significativa (chi cuadrado = 7,340;  $p=0,012$ ). En 2 de 3 nesidioblastosis el TEIC fue positivo en más de una arteria. Se obtuvo una buena y significativa concordancia entre el diagnóstico anatomopatológico y el TEIC ( $\kappa=0,556$ ;  $p=0,007$ ).

**Conclusiones:** El TEIC es un procedimiento útil para el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno no detectado con otros estudios de imagen, permite

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomamoreno83@hotmail.com (P. Moreno Moreno).

**KEYWORDS**

Intra-arterial calcium stimulation venous sampling;  
 Insulinoma;  
 Endogenous hyperinsulinism

regionalizar el tumor en la glándula pancreática y puede determinar la técnica quirúrgica que se va a desarrollar.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Usefulness of arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling in the localization diagnosis of endogenous hyperinsulinism

**Abstract**

*Background and objective:* The aim of this study was to assess the utility of arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling (ASVS) in the localization of tumors in patients with endogenous hyperinsulinism not detected with other methods.

*Patients and methods:* We performed a retrospective study of 26 patients admitted to our hospital for hypoglycemia who underwent ASVS because the source of hyperinsulinism was not clearly identified by other imaging techniques. The histopathological result in patients who underwent a surgical procedure was considered the reference for statistical study of the accuracy of this technique. Statistical analysis was performed by comparing proportions with the *chi-squared* test with Yates' correction for contingency tables, and *Cohen's kappa coefficient* as a measure of interrater agreement between two observations.

*Results:* Surgery was performed in 17 patients, 13 with positive ASVS and the remaining four with negative results. An insulinoma was removed in 12 patients, and 10 of these were detected in the ASVS. A total of 76.9 % of positive ASVS tests corresponded to a histological diagnosis of insulinoma, and 83% of these insulinomas were positive in ASVS. This association was statistically significant ( $\chi^2=7.340$ ;  $p=0.012$ ). Two of three patients with nesidioblastosis had a positive response in the ASVS. A good and statistically significant agreement was obtained between histopathologic diagnosis and ASVS results ( $\kappa=0.556$ ,  $p=0.007$ ).

*Conclusions:* ASVS is a useful procedure in the localization diagnosis of endogenous hyperinsulinism not detected by other imaging tests. This technique allows tumors in the pancreatic gland to be identified and may be useful in the choice of the surgical technique to be used.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La hipoglucemia es un diagnóstico sindrómico poco frecuente en pacientes no diabéticos, que se manifiesta con la aparición de la tríada de Whipple, caracterizada por un nivel bajo de glucosa plasmática junto con síntomas o signos de hipoglucemia que se resuelven tras la normalización de la glucemia al administrar hidratos de carbono.

Las causas de hipoglucemia en los adultos no diabéticos y aparentemente sanos son, mayoritariamente, las que originan un estado de hiperinsulinismo endógeno (insulinomas, nesidioblastosis y de origen autoinmunitario) y las hipoglucemias facticias<sup>1-7</sup>. La hipoglucemia por hiperinsulinismo de origen autoinmunitario es un trastorno muy raro, y la nesidioblastosis es una causa poco frecuente de hipoglucemia en el adulto.

El insulinoma es, tras la hipoglucemia facticia, la causa más frecuente de hipoglucemia en el paciente aparentemente sano. Aunque es una neoplasia rara, es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas (70%). El 90% son únicos, menores de 2 cm, de naturaleza benigna y de aparición esporádica, que se localizan casi exclusivamente en el páncreas, con igual frecuencia en la cabeza, el cuerpo y la cola de este. Solo en el 5-10% de los casos aparece formando parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o en forma de insulinoma maligno.

Su incidencia es de 4 casos por millón de habitantes y año, con un pico entre la tercera y la sexta décadas de la vida, con ligero predominio en las mujeres<sup>1-3</sup>. El diagnóstico de estos tumores y la resección quirúrgica son casi siempre curativos, por lo que su localización preoperatoria desempeña un papel crítico en el éxito de la cirugía y en la curación del paciente<sup>1-3,7-9</sup>. Esta localización fracasa hasta en un 75% de los casos, dependiendo de los métodos utilizados<sup>10</sup>. Las técnicas de imagen convencionales, como la ecografía (ECO) abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, la resonancia magnética (RM) abdominal, la ECO endoscópica y la gammagrafía con octreoscán (<sup>111</sup>In pentetreótido), localizan globalmente menos del 80% de estos tumores. Recientemente, se ha comunicado que la realización de un estudio prequirúrgico con TAC helicoidal multicorte y ECO endoscópica permite la localización del insulinoma con una sensibilidad (S) del 100% y una especificidad (E) del 95%, por lo que los autores consideran que los procedimientos invasivos como la arteriografía o el test de estimulación intraarterial con calcio (TEIC) deben reservarse para los pacientes en los que todas las pruebas de imagen sean negativas<sup>3,11</sup>.

Doppman et al<sup>12,13</sup> introdujeron el TEIC como método alternativo a la toma de muestras venosas selectiva tras punción transhepática percutánea, con resultados similares y menor morbilidad<sup>2</sup>. Está basado en la técnica de Imamura

et al<sup>14</sup> de la estimulación con secretina para el diagnóstico de gastrinoma; en este caso se utilizó el calcio, que es un secretagogo de la insulina. Hasta entonces, la punción transhepática percutánea era considerada la prueba invasiva con mayor S (75–100%)<sup>15</sup>.

Presentamos nuestra experiencia con el TEIC, con el objetivo de evaluar su utilidad en el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 26 pacientes ingresados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Reina Sofía de Córdoba entre los años 1997–2009 por hipoglucemia, a los que se les realizó un TEIC. En 22 de ellos se confirmó la existencia de un hiperinsulinismo endógeno mediante el test de ayuno, y en 4 el resultado fue dudoso o negativo, y se indicó el TEIC por persistir las hipoglucemias graves. En todos los casos analizados, las técnicas de localización no invasivas (ECO, TAC o RM abdominal, octreoscán y ECO endoscópica) fueron negativas o de dudosa interpretación.

A los pacientes en los que el TEIC fue positivo, y en los que el TEIC fue negativo pero persistían las hipoglucemias con hiperinsulinismo, se les realizó cirugía; el diagnóstico anatomopatológico sirvió como referencia para la valoración de las exploraciones realizadas.

## Test de estimulación intraarterial con calcio

Tras la punción de la arteria femoral derecha, se cateterizaron selectivamente las arterias gastroduodenal, mesentérica superior, hepática propia y esplénica proximal. Inicialmente, realizábamos la punción de ambas venas femorales colocando un catéter en la vena suprahepática derecha y otro en la izquierda, aunque en TEIC más recientes solo hemos cateterizado la vena suprahepática derecha para la toma de muestra venosa (modificación propia no comunicada). Tras la extracción de una muestra de sangre basal en las venas suprahepáticas (5 ml), se inyectó en cada una de las arterias un bolo de gluconato cálcico (Calcium Sandoz<sup>®</sup> al 10%, ampollas de 5 ml) en dosis de 0,025 mEq de calcio por kg. A continuación, se recogieron simultáneamente las muestras de sangre en la vena suprahepática a los 30, 60, 90 y 120 s de cada inyección intraarterial (con intervalos de al menos 10 min). Los tubos se marcaron para su identificación y se enviaban al laboratorio a fin de determinar las concentraciones de insulina por enzoinmunoanálisis de micropartículas (Axsym<sup>®</sup> insulina, Abbott, EE. UU.).

Si las concentraciones de insulina plasmática se elevaban por encima del doble de las concentraciones basales a los 30–90 s del estímulo en alguna de las 4 arterias, la prueba se consideraba positiva y localizaba el tumor en la zona irrigada por ella, sabiendo que la arteria gastroduodenal irriga la parte superior de la cabeza y el cuello del páncreas, la arteria mesentérica superior irriga la parte inferior de la cabeza y el proceso uncinado, la arteria esplénica proximal irriga el cuerpo y la cola del páncreas y la arteria hepática propia detecta posibles metástasis hepáticas<sup>11,12,14,15</sup>.

Previamente a la inyección de calcio se realizó una arteriografía selectiva en cada una de las arterias señaladas,

con el fin de confirmar la situación del catéter y analizar la existencia de irregularidades arteriales indicativas de tumoración.

El análisis estadístico consistió en la comparación de proporciones mediante el estadístico chi-cuadrado con corrección de Yates para tablas de contingencia  $2 \times 2$  y el coeficiente  $\kappa$  de Cohen como medida de acuerdo entre las técnicas exploratorias. También se calcularon los índices que evalúan la calidad de una prueba diagnóstica, es decir, S, E, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, coeficiente de probabilidad positivo y coeficiente de probabilidad negativo.

## Resultados

Se realizó un TEIC a un total de 26 pacientes. De ellos, 22 tenían un hiperinsulinismo endógeno claramente puesto de manifiesto en el test de ayuno, y en el resto el resultado fue de dudosa interpretación. El 84,6% de los pacientes eran mujeres y tenían una edad de 39 años  $\pm$  14 años; el resto eran varones con una edad media de 30  $\pm$  17 años.

El resultado de las pruebas de imagen no invasivas realizadas previamente a la realización del TEIC, de la arteriografía realizada durante esta exploración con el fin de confirmar la localización del catéter y de la ECO intraoperatoria fue el siguiente: la ECO abdominal no detectó en ningún caso anomalía pancreática, la TAC abdominal convencional detectó imagen indicativa de insulinoma en 5 casos de 25 exploraciones realizadas, la RM abdominal no detectó lesión en ningún caso, el octreoscán tampoco detectó ninguna alteración en los 6 casos en los que se realizó, la ECO endoscópica solo se realizó en los últimos 4 casos y fue negativa en todos ellos, la arteriografía realizada en el mismo acto que el TEIC fue positiva o sospechosa en 3 casos, y la ECO intraoperatoria fue positiva en 6 de los 17 casos en los que se realizó. El TEIC fue positivo en 14 casos (53,8%), fue negativo en 11 casos y en un caso la interpretación fue contradictoria por problemas técnicos.

Se intervino quirúrgicamente a 17 pacientes; en 13 de ellos el TEIC fue positivo y en 4 fue negativo. En 12 de los casos se extirpó un insulinoma; el 57% de estos se localizó en el cuerpo-cola del páncreas, teniendo un tamaño medio de 1,3 cm (0,6 – 1,7 mm). Diez de los insulinomas extirpados se localizaron en el área irrigada por la arteria en la que hubo elevación de insulina tras la inyección de calcio. Por eso el 76,9% de los TEIC positivos se correspondió con el diagnóstico anatomopatológico de insulinoma y el 83% de los insulinomas dio un resultado positivo en el TEIC; esta asociación fue estadísticamente significativa (chi cuadrado = 7,340;  $p=0,012$ ). El resto de los pacientes que presentaron TEIC positivo en los que no se confirmó la existencia de un insulinoma ( $n=3$ ) presentaron nesidioblastosis (en 2 casos) y una dudosa y moderada hiperplasia de islotes en el otro caso. A todos los pacientes les desapareció la hipoglucemia tras la intervención.

Se intervino quirúrgicamente a 4 pacientes con TEIC negativo debido a la persistencia de la hipoglucemia con hiperinsulinismo; 3 fueron falsos negativos para el TEIC, ya que en 2 se detectó un insulinoma y en uno se detectó una nesidioblastosis. En el cuarto paciente se realizó una pancreatectomía casi total (con preservación del duodeno) y

**Tabla 1** Índices de valoración de pruebas diagnósticas para la detección de insulinoma

	S	E	VPP	VPN	CPP	CPN
TAC	44%	100%	100%	37%	3,56	0,56
Arteriografía	27%	100%	100%	38%	3,20	0,73
Ecografía intraoperatoria	50%	75%	83%	37%	2,00	0,67
TEIC	83%	40%	77%	50%	1,39	0,42

CPN: cociente de probabilidades negativo; CPP: cociente de probabilidades positivo; E: especificidad; S: sensibilidad; TAC: tomografía axial computarizada; TEIC: test de estimulación intraarterial con calcio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

en el resultado anatomopatológico el páncreas no mostró ninguna alteración significativa. A estos 4 pacientes también les desapareció la hipoglucemia tras la cirugía.

En la *tabla 1* se muestran los índices de valoración de la TAC, de la arteriografía pancreática, de la ECO intraoperatoria y del TEIC en los pacientes estudiados. El TEIC mostró una S del 83% y una E del 40% para la detección de un insulinoma. Cuando se incluyó en el análisis estadístico también a los pacientes que tenían una nesidioblastosis, su S era del 80% y su E mejoró al 50%. En la misma tabla se incluyen el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el coeficiente de probabilidad positivo y el coeficiente de probabilidad negativo para la detección de un insulinoma, de cada una de las pruebas analizadas. El TEIC fue la técnica que presentó la mejor evaluación en estos índices como método diagnóstico de localización del insulinoma o de la detección de una nesidioblastosis.

## Discusión

En el presente estudio, presentamos una serie de 26 pacientes estudiados por hipoglucemias en los que el test de ayuno puso de manifiesto la existencia de un hiperinsulinismo endógeno, y en los que se realizó un TEIC. Este test se indicó tras el fracaso de las técnicas de localización de la lesión causante del hiperinsulinismo. La TAC convencional fue la técnica de imagen que presentó mayor S (44%), aunque este análisis se realizó a posteriori, ya que en el momento de indicar la realización del TEIC no teníamos seguridad de que la lesión detectada fuera la fuente de producción de insulina. En nuestras manos la ECO endoscópica ha tenido malos resultados, probablemente por haberla realizado en pocos casos, por no tener una gran experiencia el ecografista y por el pequeño tamaño (1,3 cm) y la localización de los insulinomas (el 57% en el cuerpo-cola).

El TEIC ha sido la prueba diagnóstica con mejores índices de calidad (S: 83%, E: 40%). La concordancia entre los resultados de TEIC y el diagnóstico final de insulinoma mediante estudio anatomopatológico fue buena ( $\kappa = 0,556$ ), y fue estadísticamente significativa ( $p = 0,007$ ). Se debe tener en cuenta que el TEIC también sirvió para diagnosticar 2 de las 3 nesidioblastosis, ya que se dio como positivo al mostrar una elevación de la secreción de insulina en varias

arterias pancreáticas, principalmente en las que irrigan la cabeza, ya que en ella está la mayor masa de islotes.

Los insulinomas son los tumores endocrinos pancreáticos más frecuentes y la causa principal de hipoglucemias por hiperinsulinismo endógeno, lo que se confirma en nuestra serie, ya que representan más del 70% del diagnóstico final. Dado que la cirugía presenta porcentajes de curación muy elevados, la localización prequirúrgica de estos tumores se convierte en un pilar fundamental, pues permite planificar el tipo de intervención, optar por un abordaje laparoscópico si es posible, acortar el tiempo quirúrgico y disminuir la morbimortalidad<sup>8</sup>. Las técnicas de localización convencionales detectan principalmente tumores mayores de 2 cm y con un mayor tiempo de evolución, aunque progresivamente muestran una mayor sensibilidad para detectar la existencia de un insulinoma, principalmente la ecografía intraoperatoria y la TAC multicorte<sup>1-3,11</sup>. En nuestra serie recogemos todos los casos en los que se ha realizado un TEIC en nuestro hospital desde el año 1997. La baja detección de los insulinomas que hemos obtenido con ellas puede atribuirse a que los medios técnicos que hemos utilizado en los primeros años eran más rudimentarios que los actuales, a que el tamaño medio de nuestros tumores era de 1,3 cm (0,2 – 2 cm), a su localización preferente en el cuerpo y la cola, y a la baja experiencia que aún tenemos en la ECO endoscópica, situación opuesta a la pericia que nuestros radiólogos intervencionistas tienen en la realización del TEIC. La ECO endoscópica es la técnica de elección recomendada por algunos autores<sup>3</sup>, ya que diagnostica el 83–100% de los tumores situados en la cabeza o el cuerpo del páncreas, aunque es menos sensible para las lesiones de la cola (60%)<sup>10</sup>. Creemos que su indicación está condicionada por la disponibilidad y la experiencia de cada centro, y debemos tener en cuenta que también es una técnica invasiva en la que es necesaria la sedación del paciente<sup>8</sup>.

Mediante el empleo de ECO intraoperatoria y palpación pancreática por parte de cirujanos experimentados se puede localizar hasta el 100% de los insulinomas<sup>3</sup>. La ECO intraoperatoria tiene una S superior al 95%, pero en nuestra serie no supera el 50%, probablemente por haberla realizado el cirujano y no un radiólogo experto. El pequeño tamaño de los tumores detectados en nuestro estudio puede explicar que no hayan sido palpables en el acto quirúrgico.

Es conveniente tener en cuenta que el páncreas exocrino puede presentar nódulos no funcionantes que pueden confundirse con un insulinoma. El TEIC, al ser una prueba funcional más que morfológica, es en nuestra opinión la única que confirma que una masa pancreática produce insulina de manera patológica, o que el hiperinsulinismo se debe a una hiperproducción difusa de insulina, como es el caso de la nesidioblastosis.

En los 6 pacientes no intervenidos, todos con hiperinsulinismo demostrado en el test de ayuno pero con TEIC negativo, las hipoglucemias desaparecieron durante el seguimiento clínico, por lo que pueden considerarse como verdaderos negativos para el TEIC. Obviamente, al no haberse intervenido quirúrgicamente no podemos realizar esta afirmación con certeza. En 2 de estos casos pudimos demostrar la toma de antidiabéticos orales en una hipoglucemia que el paciente tuvo con posterioridad a la realización del TEIC. Es posible que los otros casos también pudieran tomar de manera subrepticia antidiabéticos orales.

La dificultad que presenta la demostración objetiva de esta situación puede hacer necesaria la realización de un TEIC, que en nuestras manos ha sido negativa en todos los casos.

Por todo esto, de acuerdo con nuestros resultados y los publicados por otros autores<sup>1,2,8,11,12,15</sup>, consideramos que el TEIC es la prueba invasiva preoperatoria de elección para el diagnóstico de un posible insulinoma cuando no se ha detectado mediante otras técnicas, incluida la ECO endoscópica practicada por un profesional con experiencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Cryer P, Axelrod L, Grossman A. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709–28.
2. Palomares R, Zurera L, Gálvez MA, Tofe S, Canis M, Benito P. Utilidad de la arteriografía con inyección intraarterial selectiva de calcio en el diagnóstico del insulinoma. *Med Clin (Barc).* 2002;119:568–70.
3. Diéguez M, Riestra M, Menéndez E. Insulinoma: criterios diagnósticos y tratamiento. *Av Diabetol.* 2009;25:293–9.
4. Cryer P. Glucose homeostasis and hypoglycemia. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P, editores. *Williams textbook of endocrinology*, 11 ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1503–33.
5. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332:1144–52.
6. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:501–17.
7. Fisher KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcome. *N Engl J Med.* 1986;315:1245–50.
8. Guettier JM, Kam A, Chang R. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: The NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1074–80.
9. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: Incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:711–9.
10. Kimberly A, Placzkowsky K, Vella A. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1069–1073.
11. Bassam A, Joe B. Occult sporadic insulinoma. Localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol.* 2008;14:657–65.
12. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: Location with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology.* 1991;178:237–41.
13. Doppman JL. Questions and answers. *Am J Roentgenol.* 1997;168:1376–7.
14. Imamura M, Takahashi K, Adachi H. Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 1987;205:230–9.
15. Pereira PL, Roche AJ, Maier GW, Huppert PE, Dammann F, Farnsworth CT, et al. Insulinoma and islet cell hyperplasia: Value of the calcium intraarterial stimulation test when findings of other preoperative studies are negative. *Radiology.* 1998;206:703–9.