



ORIGINAL

Detección del shunt intrapulmonar en pacientes con cirrosis hepática mediante doppler transcraneal con contraste. Estudio de prevalencia, caracterización del patrón y validez diagnóstica



José María Ramírez Moreno^{a,*}, María Victoria Millán Núñez^c,
Marta Rodríguez Carrasco^b, David Ceberino^a, Olena Romaskevych-Kryvulya^a,
Ana Belén Constantino Silva^a, Pedro Muñoz-Vega^a, Carmen García-Corrales^c,
Ana Guiberteau-Sánchez^b, Ana Roa Montero^a, Patricia Márquez-Lozano^c
y Isidoro Narváez Rodríguez^b

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^b Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^c Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Recibido el 30 de octubre de 2014; aceptado el 23 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 1 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome
hepatopulmonar;
Dilataciones
vasculares
pulmonares;
Cirrosis;
Ecocardiografía con
contraste;
Doppler transcraneal
con contraste;
Trasplante hepático;
Estudios de validez
diagnóstica

Resumen

Introducción: Las dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIPu) están consideradas una complicación de la cirrosis. La ecocardiografía con contraste (ETC) es la técnica de elección para su diagnóstico. El objetivo de este estudio es demostrar que el doppler transcraneal con contraste (DTCc) puede servir para el diagnóstico de las DVIPu.

Método: Se incluyeron consecutivamente pacientes evaluados para trasplante hepático. Estudio transversal con enmascaramiento de la prueba de referencia (ETC) para quien interpreta la prueba a valorar (DTCc). Analizamos la exactitud de la prueba diagnóstica mediante los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y razón de verosimilitud.

Resultados: Por DTCc (n=43) existía shunt derecha-izquierda en 23 pacientes (62,2%): 4 precoces, 2 indeterminados y 17 tardíos. Diecinueve (51,4%) casos fueron clasificados DVIPu. Con ETC (n=37) 10 estudios (27%) fueron negativos para shunt y 27 (73%) positivos, 21 (56,8%) fueron compatibles con DVIPu. Los pacientes con y sin DVIPu no diferían en edad, sexo, etiología, gravedad o índice de MELD, independientemente del método diagnóstico. En el estudio de validez diagnóstica (n=37) del DTCc frente a la ETC, el rendimiento diagnóstico fue AUC=0,813 (IC 95%: 0,666-0,959; p=0,001), sensibilidad: 76,2% (IC 95%: 54,9-89,4) y especificidad: 90% (IC 95%: 63,9-96,5). Razón de verosimilitud positiva: 6,095.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.ramrez@gmail.com (J.M. Ramírez Moreno).

KEYWORDS

Hepatopulmonary syndrome;
Pulmonary vascular dilatations;
Cirrhosis;
Contrast-enhanced echocardiography;
Contrast-enhanced transcranial Doppler;
Liver transplantation;
Diagnostic validity studies

Conclusiones: Demostramos una alta prevalencia de DVIPu en candidatos a trasplante hepático. La probabilidad que tiene el DTCC en detectar DVIPu cuando se observa shunt derecha-izquierda tardío con recirculación es muy elevada, y con pocos falsos positivos. Al ser una técnica previamente no descrita en este contexto, deben llevarse a cabo estudios similares con fin comparativo.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Detection of an intrapulmonary shunt in patients with liver cirrhosis through contrast-enhanced transcranial Doppler. A study of prevalence, pattern characterization, and diagnostic validity

Abstract

Introduction: Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) are considered a complication of cirrhosis. The technique of choice for their diagnosis is contrast-enhanced echocardiography (CEE). The aim of this study was to determine the usefulness of contrast-enhanced transcranial Doppler (CETD) in the diagnosis of IPVD.

Method: We consecutively included patients evaluated for liver transplantation. A cross-sectional study was conducted. The investigator interpreting CETD was blind to the results of the gold standard (CEE). The accuracy of the diagnostic test was evaluated through sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratio.

Results: CETD (n = 43) showed a right-to-left shunt in 23 patients (62.2%): 4 early, 2 indeterminate and 17 late. Nineteen (51.4%) cases were classified as IPVD. With CEE (n = 37), 10 procedures (27%) were negative for shunt, 27 (73%) were positive, and 21 (56.8%) were compatible with IPVD. Patients with and without IPVD showed no differences in age, sex, etiology, severity, or MELD score, independently of the diagnostic test. In the diagnostic validity study (n = 37) of CETD versus CEE, the AUC for diagnostic yield was 0.813 (95% CI: 0.666-0.959; $P = .001$), sensitivity was 76.2% (95% CI: 54.9-89.4) and specificity was 90% (95% CI: 63.9-96.5). The positive likelihood ratio was 6.095.

Conclusions: We found a high prevalence of IPVD in candidates for liver transplantation. When a late right-to-left shunt with recirculation is observed, CETD has a high probability of detecting IPVD, with few false-positive results. Because this technique has not previously been described in this indication, similar studies are needed for comparison.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La interacción entre el hígado enfermo y el pulmón se conoce desde hace más de 100 años. En 1884 Flückiger describe un caso de enfermedad hepática avanzada, probablemente de origen sifilítico, con cianosis y acropaquias y sin que hubiera evidencia de enfermedad pulmonar¹. En el año 1956 los autores Rydell y Hoffbauer describen la fisiopatología de la hipoxemia arterial en la enfermedad hepática complicada². Los cambios arteriales (dilataciones vasculares) pulmonares que sufren los pacientes cirróticos los demostró Berthelot en estudios autopsicos una década más tarde³.

El capilar pulmonar normal mide en torno a 15 μm , encontrándose en la cirrosis hepática capilares pulmonares mayores de 100 y hasta de 500 μm , en ocasiones formando verdaderas malformaciones arteriovenosas³. En 1977 Kennedy y Knudson sugieren el término «hepatopulmonar» para describir el trastorno del intercambio gaseoso que sufren los pacientes con cirrosis hepática enólica⁴. En 1989 Sherlock definió el síndrome hepatopulmonar como la alteración de

la oxigenación por dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIPu) anormales en pacientes con patología hepática⁵.

La importancia clínica del síndrome hepatopulmonar radica en las implicaciones pronósticas para la supervivencia del paciente, en el sentido de que el síndrome hepatopulmonar es un factor independiente de mortalidad en la cirrosis hepática y puede llegar a ser una indicación de trasplante hepático^{5,6}.

El diagnóstico de las DVIPu puede realizarse en la actualidad con las siguientes técnicas: ecocardiografía bidimensional con segundo armónico y contraste, escintigrafía de macroagregados de albúmina con tecnecio-99 marcado y mediante arteriografía pulmonar³. El ecocardiograma trans-torácico con contraste es el test no invasivo de elección y propuesto como técnica de cribado⁷. La interpretación fisiológica de la prueba es sencilla: tras una inyección de solución salina agitada en una vena, las microburbujas resultantes (de 60-90 μm) son mayores que el lecho capilar pulmonar normal (8-15 μm), por lo que solo opacificarán las cavidades derechas en condiciones normales; cuando existen un shunt intracardiaco o intrapulmonar, aparecerá

una opacificación de las cavidades izquierdas después de su aparición en cavidades derechas. Esta es la base teórica que utilizamos en nuestra hipótesis de trabajo, sugiriendo que el doppler transcraneal con contraste salino agitado (DTCc) puede ser una técnica diagnóstica válida para la demostración de las DVIPu en el paciente cirrótico. El DTCc es una técnica empleada habitualmente para el estudio de la embolia paradójica por comunicación derecha-izquierda, que se produce cuando existe un foramen oval permeable o una fístula arteriovenosa extracardiaca⁸.

En el estudio analizamos la prevalencia de las DVIPu en pacientes cirróticos, la caracterización del patrón por DTCc y la validez diagnóstica del DTCc frente a la ecocardiografía con contraste (ETC). También evaluamos los factores pronósticos asociados con la presencia de las dilataciones vasculares según la técnica de estudio.

Material y método

Se incluyó consecutivamente y de forma prospectiva, durante un periodo de 6 meses, a los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cirrosis e ingresados para evaluación protocolizada de trasplante hepático. El diagnóstico de la cirrosis hepática se realizó por criterios clínicos, y en algunos casos estaba confirmado patológicamente. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita o trastorno cognitivo que impidiera la colaboración o la prestación del consentimiento. Los sujetos fueron informados individualmente sobre los objetivos de la investigación y otorgaron su consentimiento escrito. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Institución.

Los datos clínicos y analíticos recogidos fueron: edad, sexo, historia de tabaquismo, variables hematológicas (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina); bioquímica sanguínea (bilirrubina total, albúmina, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), coeficiente AST/ALT, creatinina, colesterol y sodio sérico) y gravedad de la enfermedad hepática determinada mediante el grado de Child-Pugh, clasificándola en 3 estadios según la puntuación: A⁵⁻⁶, B⁷⁻⁹ y C¹⁰⁻¹⁵. Se clasificó la etiología de la hepatopatía de la siguiente forma: enólica, vírica y otras etiologías (causa autoinmune, CBP, CEP, enfermedad de Wilson, fibrosis hepática congénita y criptogénica). Variables relacionadas con complicaciones de la cirrosis: ascitis (presencia de líquido en la cavidad abdominal por examen físico y/o ultrasonido abdominal; se determinó la presencia de esta complicación si el paciente presentaba ascitis en el momento de la evaluación o si tenía el antecedente de haberla presentado y estaba controlado con diuréticos), encefalopatía hepática (presencia de síntomas y signos neuropsiquiátricos que acontecen en el momento de la evaluación o por los antecedentes del paciente), peritonitis bacteriana espontánea (episodio de infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de foco infeccioso intraabdominal), sangrado digestivo alto (presencia en la evolución de al menos un episodio de hematemesis o melena relacionada con varices esofágicas y/o gastropatía portal). Variables del ultrasonido con doppler

esplenoportal: ecoestructura hepática (homogénea o heterogénea), diámetro longitudinal del bazo, diámetro de la porta y flujo de la porta (hepatocéntrico o hepatofugo en dependencia del flujo sanguíneo con relación al transductor). El riesgo de mortalidad de los pacientes se estimó a través del Modelo de Etapa Final de la Enfermedad Hepática (MELD), y el índice fue agrupado en menos de 10, entre 10-15 y mayor de 15.

Estudio ecocardiográfico

La ecocardiografía con imagen armónica y administración de suero fisiológico agitado se realizó con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo por un único ecocardiografista. Los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo iE33 (Philips) utilizando un transductor multifrecuencia. Las imágenes se grabaron en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) para su posterior cuantificación, que realizó un cardiólogo experto en ecocardiografía avanzada, quien desconocía el resultado del estudio doppler transcraneal. Las microburbujas fueron producidas manualmente, mediante la transferencia de 9 ml de solución salina estéril y 0,5 ml de aire entre 2 jeringas conectadas y, a continuación, administrado rápidamente a través de un acceso venoso periférico. El estudio se consideró positivo cuando se detectó la presencia anormal de contraste en las cámaras cardíacas izquierdas, con un retraso del ciclo 4 a 6, después de opacificación inicial de las cámaras cardíacas derechas. Se realizó en situación de reposo y tras maniobras de Valsalva en 3 ocasiones, para confirmar su reproducibilidad. Según la opacificación auricular izquierda, se realizó un análisis semicuantitativo de las microburbujas siguiendo los criterios establecidos por Aller et al.⁷ y Krowka et al.⁹ estableciendo la ausencia de microburbujas como el nivel 1; el paso de un par de microburbujas aisladas como nivel 2; varias microburbujas como nivel 3; el paso de varias microburbujas resultantes en un aumento de la ecogenicidad como nivel 4; la opacificación izquierda de nivel más bajo en comparación con la aurícula derecha fue considerado como nivel 5, y la opacificación izquierda similar a la derecha se consideró nivel 6. Para el análisis, los niveles 1 y 2 se consideraron normal o ausencia de vasodilataciones pulmonares; el nivel 3 como presencia de vasodilataciones pulmonares leves, y, por último, los niveles 4-6 vasodilataciones pulmonares significativas o importantes.

Estudio doppler transcraneal

El examen con DTC se realizó con un equipo Multi-Dop® X digital, DWL®. El flujo de la arteria cerebral media se monitorizó a través de la ventana temporal con un transductor de 2 MHz. El transductor del DTC se fijó a un casco rígido adaptable que permitía una insonación estable a 55-65 mm de profundidad. El estudio fue practicado por un neurólogo, especialista en esta técnica, que desconocía los resultados del estudio ecocardiográfico. El test se realizó con contraste salino agitado en situación de reposo y tras maniobras de Valsalva siguiendo las recomendaciones previamente consensuadas¹⁰. Las microburbujas fueron producidas manualmente, mediante la transferencia de 9 ml de solución salina estéril y 0,5 ml de aire entre 2 jeringas

conectadas y, a continuación, administrado rápidamente a través de un acceso venoso periférico. El test se realizó, al igual que el ETTc, en 3 ocasiones. Se cuantificó el tiempo de aparición del shunt desde la infusión, su grado (ligero, moderado o severo), se analizó si la maniobra de Valsalva anticipaba y/o aumentaba el shunt y si existía recirculación de microburbujas (persistencia de las microembolias en el DTCc durante más de 2 ciclos cardíacos tras la infusión de la emulsión gaseosa). Se definió el patrón compatible con DVIPu como aquel shunt presente en la fase basal del estudio con recirculación o bien aquel shunt tardío en fase basal con o sin recirculación. Los shunt precoces en basal o con aparición tras la maniobra de Valsalva se clasificaron como shunt de probable origen cardíaco.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS (versión 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables cuantitativas continuas se evaluaron con la prueba t de Student, usando la corrección de Tukey si fue necesario. La comparación de las frecuencias se realizó mediante el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo.

Se realizaron comparaciones univariadas y análisis multivariado (análisis de regresión logística por pasos hacia atrás) para identificar los factores independientes asociados con las DVIPu tanto por ETTc como por DTCc. La capacidad discriminativa de cada puntuación pronóstica se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC). Para probar la calibración, se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow.

Para el estudio de validez diagnóstica del DTC frente a la ETT se han seguido las directrices para los Estudios de Precisión Diagnóstica (STARD, *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*). En la [figura 1](#) se ofrece un diagrama de flujo del estudio. La principal medida de rendimiento diagnóstico en el análisis fue el área bajo la curva ROC (ABC). Para ello usamos un modelo binormal, obteniendo estimaciones de los parámetros que definen la curva ROC, estimaciones del ABC y de su error estándar, que empleamos para construir los intervalos de confianza y efectuar contrastes de significación. Para fines expositivos, analizamos la exactitud de la prueba diagnóstica mediante los valores de sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y razón de verosimilitud (RV). Se ofrece la estimación de VPP según hipotéticas prevalencias de DVIPu. Para estos análisis, la ETTc y el DTCc fueron clasificados como resultado negativo o positivo para DVIPu.

Resultados

Características de los pacientes

Hubo 48 pacientes con cirrosis que fueron ingresados consecutivamente durante el período de estudio, 5 sujetos fueron eliminados por criterios de exclusión y en 6 no se dispuso de estudio ecocardiográfico con contraste. Todos los pacientes habían sido incluidos en lista de espera de trasplante hepático. Las características de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Descripción de la cohorte de estudio

Variables	Serie DTCc n = 43	Serie ETTc n = 37
<i>Edad, años, media (DS)</i>	59,2 (7,1)	59,6 (7,3)
<i>Sexo varón, n (%)</i>	35 (81,4)	30 (81,1)
<i>Fumadores, n (%)</i>	32 (74,4)	27 (72,9)
<i>Etiología, n (%)</i>		
Enolismo	21 (48,8)	18 (48,6)
Viral	12 (27,9)	11 (29,7)
Otras	10 (23,3)	8 (21,6)
<i>Gravedad de la enfermedad hepática</i>		
Índice de Child, media (DS)	6,8 (1,6)	6,7 (1,6)
Estadio A, n (%)	21 (48,8)	20 (54,1)
Estadio B, n (%)	19 (44,2)	14 (37,8)
Estadio C, n (%)	3 (7,0)	3 (8,1)
<i>Modelo Enfermedad Hepática Estadio Terminal (MELD)</i>		
Índice, media (DS)	11,6 (6,6)	11,82 (6,88)
< 10, n (%)	18 (43,9)	15 (40,5)
10-15, n (%)	12 (29,3)	10 (27,0)
> 15, n (%)	11 (26,8)	12 (32,4)
<i>Complicaciones de la enfermedad hepática</i>		
Ascitis, n (%)	25 (58,1)	21 (56,8)
Encefalopatía, n (%)	15 (34,9)	12 (32,4)
PBE, n (%)	4 (9,3)	4 (10,8)
HDA, n (%)	5 (11,6)	4 (10,8)
Hepatocarcinoma, n (%)	21 (48,8)	18 (48,6)
<i>Datos ecográficos</i>		
Diámetro longitudinal bazo (mm), media (DS)	141,7 (24,7)	142,7 (26,5)
Diámetro vena porta (mm), media (DS)	12,6 (2,8)	12,7 (3,1)
Circulación colateral, n (%)	9 (20,9)	8 (21,6)

Patrones del estudio neurosonológico en las DVIPu

Existía shunt derecha-izquierda en 23 pacientes (62,2%): 4 de ellos eran precoces, 2 indeterminados y 17 fueron tardíos. El grado de shunt de la fase realizada en basal fue ligero en la mayoría de los casos (91,3%). Los 4 casos con shunt derecha-izquierda precoces (tiempo de aparición media 4 [± 1] s) se anticipaban y aumentaban tras la maniobra de Valsalva, y en ningún caso existió recirculación de las microburbujas, y fueron catalogados como shunt de origen cardíaco. De los 17 pacientes con shunt derecha-izquierda que se mostraron tardíos (tiempo de aparición media 12 [± 1] s), solo 4 aumentaban tras el Valsalva, pero sin anticipación, y existió recirculación en la mayoría de ellos 13 (76,5%). Los 2 casos con shunt derecha-izquierda temporalmente indeterminados (tiempo de aparición media 8 [± 1] s) presentaban recirculación en el estudio basal. Un total de 19 (44,2%) casos fueron clasificados finalmente compatibles con la presencia de DVIPu. La prevalencia de las DVIPu por DTCc fue del 44,2% (IC 95%: 30,4-58,9), mientras que la prevalencia

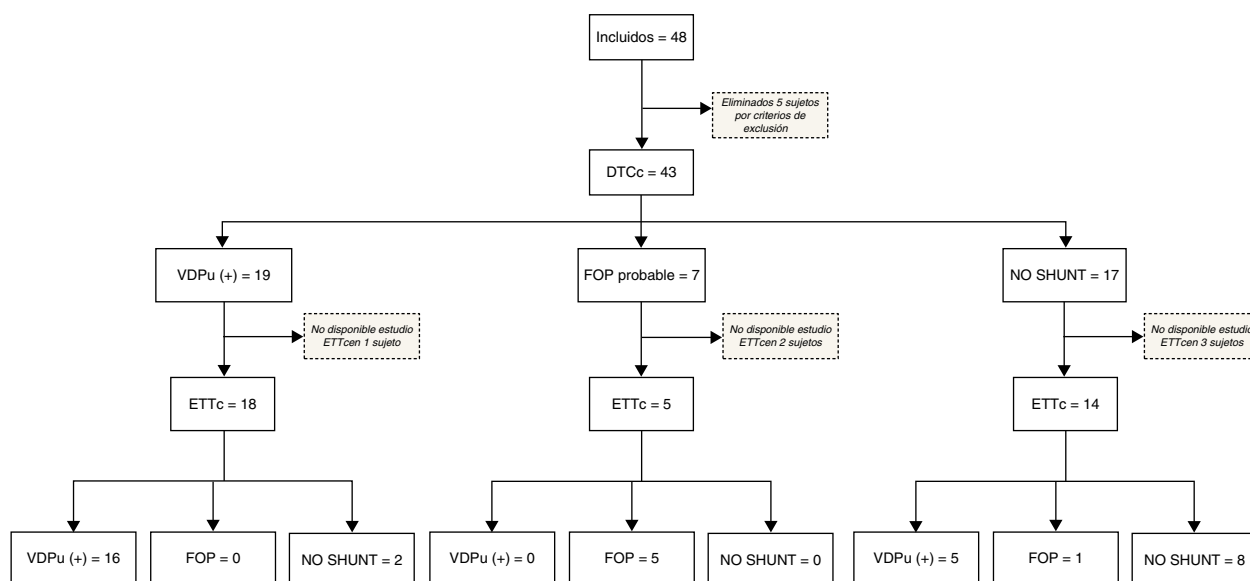


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio siguiendo la normativa STARD sobre estudios de validez de pruebas diagnósticas.

del shunt de origen cardíaco fue del 16,3% (IC 95%: 8,1-30,0) (fig. 2).

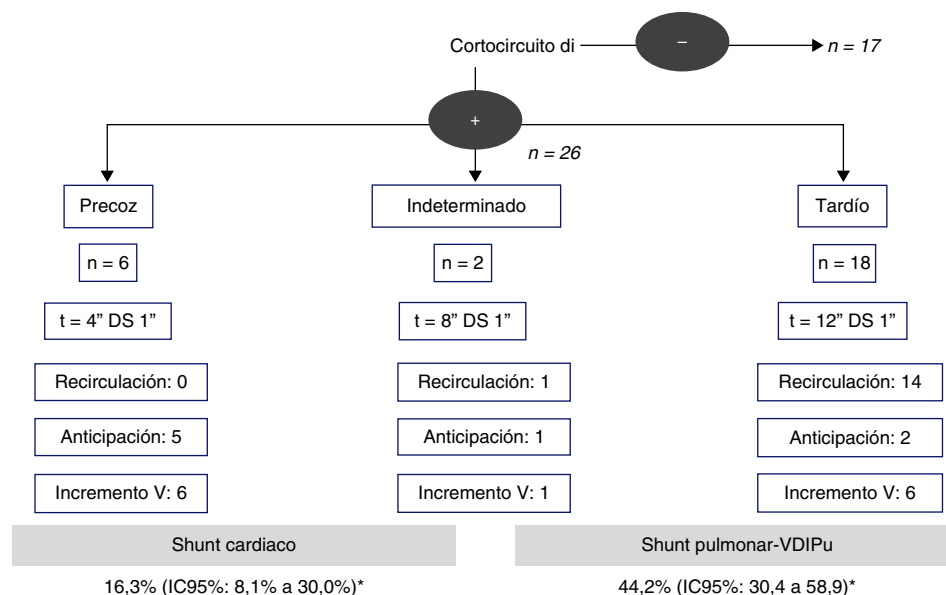
Patrones del estudio ecocardiográfico en las DVIPu

Diez (27%) estudios fueron negativos para shunt y 27 (73%) resultaron positivos. De estos, 6 (16,2%) fueron compatibles con la presencia de un shunt cardíaco por foramen oval permeable; en todos ellos el shunt aumentaba y se anticipaba con la maniobra de Valsalva. Y en 4 de estos pacientes existía además un aneurisma del septo interauricular. De los 21 (56,8%) casos compatibles con la presencia de DVIPu,

16 casos eran leves (nivel 3) y 5 casos eran de nivel 4-6 (vasodilataciones pulmonares importantes). La prevalencia de DVIPu por ETTc fue del 56,7% (IC 95%: 40,9-71,3), siendo la prevalencia del shunt de origen cardíaco del 16,2% (IC 95%: 7,6-31,1).

Factores asociados con la presencia de DVIPu

Los pacientes con y sin DVIPu no difieren en edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática, gravedad de la enfermedad hepática o índice de MELD, independientemente del método de diagnóstico en el análisis univariante (tabla 2).



*Método Wilson

Figura 2 Esquema que resume la prevalencia y patrones del estudio neurosonológico en la cohorte estudiada (n = 43). DI: derecha-izquierda; DS: desviación estándar; n: muestra; t: tiempo; V: Valsalva; DVIPu: vasodilataciones intrapulmonares.

Tabla 2 Características basales de los pacientes según la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares

	Ecocardiografía			Doppler transcraneal		
	DVIPu(+)	DVIPu(–)	p	DVIPu(+)	DVIPu(–)	p
Sexo varón	17 (81,0%)	13 (81,3%)	0,982	14 (77,%)	16 (84,2%)	0,618
Edad media (años)	58,8 ± 8,4	60,7 ± 5,8	0,443	59,7 ± 7,9	59,6 ± 7,0	0,943
Evolución cirrosis (años)	7,1 ± 7,7	10,3 ± 6,7	0,195	7,0 ± 5,7	9,9 ± 8,6	0,252
Índice de Child-Pugh	7,2 ± 1,6	6,3 ± 1,5	0,083	7,1 ± 1,4	6,5 ± 1,8	0,241
Índice MELD	11,7 ± 5,7	12,0 ± 8,4	0,913	12,1 ± 6,2	11,6 ± 7,6	0,822
Bilirrubina total (mg/dl)	2,7 ± 1,7	3,7 ± 6,2	0,461	2,9 ± 2,0	3,4 ± 5,6	0,749
Coefficiente AST/ALT	1,4 ± 0,4	2,5 ± 4,4	0,348	1,5 ± 0,5	2,3 ± 4,0	0,412
INR	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,3	0,473	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,3	0,406
AP	64,4 ± 18,1	73,1 ± 24,5	0,223	63,4 ± 17,2	72,6 ± 24,0	0,190
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,3 ± 1,2	0,158	0,9 ± 0,4	1,2 ± 1,2	0,301
Albumina (mg/dl)	3,3 ± 0,7	3,7 ± 0,6	0,087	3,1 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,004
Recuento plaquetario	74,8 ± 35,8	93,3 ± 50,5	0,200	72,9 ± 35,7	92,1 ± 48,4	0,181
PaO ₂ basal (mmHg)	85,0 ± 8,0	89,3 ± 12,8	0,265	84,2 ± 8,2	90,9 ± 12,9	0,074

Tampoco hay diferencias significativas con respecto a las variables del estudio ecográfico hepático y doppler esplenoportal. Tan solo los niveles de albúmina son significativamente más bajos en los pacientes con DVIPu. La presión parcial de oxígeno es más baja en los pacientes con DVIPu, pero sin llegar a ser significativo. En el análisis de regresión logística ajustado por tiempo de evolución de la cirrosis e índice de Child no logramos identificar factores independientes asociados con las DVIPu ni por ETTc ni por DTCC, salvo los niveles séricos de albúmina; OR: 3,0 (IC 95%: 1,0-9,1), $p=0,039$, y OR: 6,9 (IC 95%: 1,7-27,9), $p=0,001$, respectivamente.

Estudio de validez diagnóstica del DTC frente a la ETT

El rendimiento diagnóstico de la prueba fue AUC = 0,813% (IC 95%: 0,666 a 0,959), estadísticamente significativa ($p=0,001$). El DTCC tiene una sensibilidad del 76,2% (IC 95%: 54,9 a 89,4) y una especificidad cercana al 90% (IC 95%: 63,9 a 96,5). La probabilidad de acertar cuando el DTCC da un resultado compatible con DVIPu es del 88,9% (IC 95%: 67,2 a 96,9) y su valor predictivo negativo es del 73,7% (IC 95%: 51,2 a 88,2). En la estimación de estos valores no solo influyen la sensibilidad y la especificidad, sino también la frecuencia de la condición de estudio; así se ofrece en la [tabla 3](#) un listado de los valores predictivos positivos y negativos según diferentes prevalencias hipotéticas. Los resultados indican que manteniendo la sensibilidad y la especificidad constantes el valor predictivo positivo del DTCC mejora cuando la prevalencia es más alta. Y la razón de verosimilitud positiva fue de 6,095; es decir, el resultado positivo es proporcionalmente 6 veces más frecuente en los sujetos con DVIPu. La razón de verosimilitud negativa fue del 0,271.

Discusión

En base a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el doppler transcraneal con contraste salino

Tabla 3 Valores predictivos positivos y negativos del doppler transcraneal con contraste para detectar dilataciones vasculares intrapulmonares en sujetos cirróticos aplicada en diferentes contextos

Prevalencia hipotética	Valor predictivo positivo (intervalo de confianza asintótico)	Valor predictivo negativo
5,00%	24,3 (7,906-54,521)	98,6 (96,949-99,352)
10,00%	40,4 (15,343-71,678)	97,1 (93,771-98,643)
20,00%	60,4 (28,966-85,062)	93,6 (86,997-96,997)
30,00%	72,3 (41,143-90,708)	89,6 (79,603-94,960)
40,00%	80,3 (52,093-93,821)	84,6 (71,501-92,373)
50,00%	85,9 (61,993-95,794)	78,6 (62,583-88,980)
60,00%	90,1 (70,986-97,156)	71,0 (52,720-84,334)

agitado como técnica diagnóstica válida para la demostración de las DVIPu en pacientes cirróticos.

Los cambios vasculares pulmonares encontrados en pacientes con enfermedad hepática crónica son vasodilataciones diseminadas con diámetros que van de 15 a 150 μm , y que son más prominentes a nivel capilar y cerca de las zonas de intercambio gaseoso^{3,4}. La desviación del flujo sanguíneo pulmonar a los capilares dilatados evita las unidades alveolares, lo que podría afectar a la relación de difusión-perfusión pulmonar con la consiguiente disminución en la saturación arterial de oxígeno². Estudios con ecocardiografía de contraste en pacientes con cirrosis hepática severa han revelado la existencia de DVIPu en el 13 al 47% de los pacientes, incluso con estudios angiográficos normales¹¹⁻¹⁸.

Las DVIPu son el evento clave en el desarrollo del síndrome hepatopulmonar cuando se asocia con diferencia alveoloarterial de O₂ mayor de 15 mmHg, y la enfermedad hepática con hipertensión portal^{13,14,19}. La historia natural de DVIPu no ha sido suficientemente comprendida, ya que su mecanismo patogénico exacto no está claro, aunque la hipertensión portal puede ser el estímulo inicial para la vasodilatación. Se sabe que, en pacientes con síndrome

hepatopulmonar, la obstrucción al flujo sanguíneo hepático causado por la fibrosis periportal conduce a un aumento de la presión en el sistema venoso portal. Los cambios causados por la hipertensión portal se encuentran entre las principales causas de morbilidad en pacientes con cirrosis. La formación de dilataciones vasculares pulmonares podría ser un mecanismo de defensa para evitar el aumento de la presión vascular y el flujo sanguíneo en la circulación pulmonar^{20,21}. El interés clínico por la presencia de DVIPu en pacientes cirróticos es que es un dato de mal pronóstico cuando se asocia a síndrome hepatopulmonar⁵. Sin embargo, no hay muchos estudios que hayan evaluado el significado clínico y pronóstico de las DVIPu que no han desarrollado síndrome hepatopulmonar^{2,22,23}. La presencia de síndrome hepatopulmonar es una indicación para trasplante de hígado, ya que es la única terapia disponible actualmente para los pacientes con hipoxemia significativa. Con el trasplante se consigue una resolución de las DVIPu, aumentando la supervivencia a los 5 años en un 70% o más⁵.

Los estudios realizados por Vedrinne y Aller demostraron la superioridad de la ecocardiografía transesofágica con contraste para el diagnóstico de las DVIPu en candidatos para trasplante hepático^{7,24}. La calidad subóptima de la imagen por ETTc se ha considerado un factor limitante²⁵. No obstante, con la introducción de la imagen armónica ha mejorado significativamente la calidad de imagen y la detección de las microburbujas del suero agitado. Recientes estudios han señalado que la ETT con imagen armónica y la ETE tienen similar exactitud en la detección del cortocircuito auricular derecha-izquierda²⁶⁻²⁸, y se acepta que, cuando la calidad de imagen es adecuada, la ETT puede ser suficiente para la detección del cortocircuito. Actualmente el método más utilizado para diagnosticar las DVIPu es la ecocardiografía Doppler transtorácica^{14,19}. De ahí que en nuestro estudio comparemos el DTCc frente a la ETTc, por ser esta técnica no invasiva.

Algunos estudios han sugerido que la gammagrafía con macroagregados de albúmina y tecnecio-99m (GG-Tc-MAA) es una alternativa válida, por ser sensible y específica y porque cuantifica la magnitud de las DVIPu²⁹. Los estudios que comparan la ecocardiografía Doppler transtorácica y la GG-Tc-MAA mostraron resultados contradictorios con respecto a la sensibilidad y la especificidad, sugiriéndose una mayor sensibilidad de la GG-Tc-MAA, la cual es capaz de identificar pequeñas dilataciones en la vasculatura pulmonar incluso antes del desarrollo de hipertensión pulmonar³⁰. Su coste, la posibilidad de efectos adversos y las interacciones por el uso de radiofármacos son limitaciones a la generalización de su uso como técnica de cribado.

Diversos estudios han valorado la utilidad del DTCc^{8,31,32}, la ETTc³³⁻³⁶ y la ETE³⁷ en el diagnóstico del shunt derecha-izquierda de origen cardíaco. Los neurólogos han utilizado el DTCc de forma generalizada para diagnosticarlo, y existe un consenso internacional para su diagnóstico¹⁰. En estudios comparativos con la ETE, la sensibilidad se ha considerado superior al 90%^{8,32,38}. El DTCc es una técnica no invasiva que ha demostrado ser tanto o más sensible que el ecocardiograma para la demostración de una comunicación derecha-izquierda⁸. Obviamente, la ETT ofrece al mismo

tiempo una valoración de la función cardiológica en la cirrosis (disfunción diastólica y sistólica, presión estimada de la presión en la arteria valvular, valvulopatías, etc.) que no puede ser evaluada por DTC y, por tanto, no sería sustituible en la evaluación de estos pacientes.

La experiencia diagnóstica por DTCc del shunt derecha-izquierda de origen pulmonar se circunscribe al diagnóstico de las fistulas arteriovenosas pulmonares, donde ha mostrado una evidente capacidad diagnóstica^{39,40}. Aunque no esté claramente demostrado, se han observado algunas características diferenciales entre el shunt de origen cardíaco y el pulmonar. Algunos autores han sugerido que podría sospecharse la localización del shunt considerando que en el primer caso se requiere la maniobra de Valsalva para demostrar la magnitud real del shunt, a diferencia del segundo, en el que el shunt es máximo y espontáneo en situación basal, sin modificarse de forma significativa tras efectuar la maniobra de Valsalva⁴¹. Este hecho lo demostramos en nuestro trabajo, ya que de los 17 pacientes con shunt derecha-izquierda que se mostraron tardíos, solo 4 aumentaban tras el Valsalva, pero sin anticipación, y con recirculación en la mayoría de ellos; esta última es una característica que creemos típica en las DVIPu. Hay también quien postula que el tiempo transcurrido entre la inyección de contraste salino por una vena periférica y la aparición de señal en la arteria intracerebral monitorizada permite sospechar la localización del shunt. Así, cuando transcurren menos de 5 s se consideraría claro origen cardíaco; en cambio, cuando se excede de los 10 s se consideraría pulmonar, y habría un espacio temporal entre los 6-9 s de indefinición. Aunque la temporalidad puede ser controvertida según la opinión de expertos^{10,42}, al menos para el estudio de las DVIPu en pacientes cirróticos parece existir una correlación temporal bastante clara y definitiva en este sentido según nuestras observaciones, ya que el tiempo de aparición media fue de 12 s. El ámbito de estudio de las DVIPu generalmente es hospitalario y en sujetos candidatos a trasplante hepático, donde la prevalencia de esta condición es más alta, y en este sentido demostramos de forma hipotética que el DTCc funciona mejor cuanto mayor es la prevalencia.

Consistente con otros estudios, no encontramos diferencias en la etiología de la enfermedad hepática, o en el índice de MELD, en los pacientes cirróticos con DVIPu comparados con los que no tienen shunt intrapulmonar. Los factores que se relacionan mejor con el grado de hipertensión portal, como el índice de Child, la presencia de ascitis o la trombocitopenia, se correlacionarían mejor con la incidencia de DVIPu, pero en nuestro estudio no logramos demostrarlo⁴³. En la literatura se señala que el gradiente de albúmina sérica/líquido ascítico es un valor que permite sospechar que la ascitis es secundaria a hipertensión, sin existir correlación con el grado de hipertensión portal⁴⁴. Esta variable no fue medida en nuestro trabajo. Este estudio tiene algunas limitaciones que es necesario comentar. Los resultados son aplicables solo al grupo poblacional seleccionado. El estudio no ha analizado la variabilidad del observador; dado que la mayor variabilidad se generaría con la administración del contraste y la efectividad de la maniobra de Valsalva, no se consideró ético repetir las pruebas según el diseño aplicado en el estudio. El número de pacientes incluidos en este estudio puede no haber sido suficiente para demostrar

diferencias más significativas en marcadores indirectos de hipertensión portal, evolución clínica o parámetros analíticos entre los grupos con y sin DVIPu, aunque este no era nuestro principal objetivo. Este estudio no evalúa la presencia de síndrome hepatopulmonar, lo cual podría tener un mayor interés clínico, pero decidimos centrarlo en el estudio de validez diagnóstica de la presencia de las DVIPu como criterio obligado para el desarrollo del síndrome. En conclusión, nuestro estudio demuestra una alta prevalencia de DVIPu en candidatos a trasplante hepático. La probabilidad que tiene el DTCc en detectar DVIPu en pacientes cirróticos cuando se observa shunt derecha-izquierda tardío con recirculación es muy elevado, y con pocos falsos positivos. El DTCc es una técnica válida, rápida, segura, no invasiva, fiable y de bajo costo para el estudio de esta condición. Al ser una técnica previamente no descrita para el estudio del shunt derecha-izquierda en la cirrosis, deben llevarse a cabo estudios similares en otras regiones y centros con fines de comparación. Adicionalmente, se necesitarían más estudios para determinar la importancia clínica del diagnóstico precoz y la evolución natural de DVIPu en esta población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122:521-9.
2. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:42-8.
3. Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:250-8.
4. Palma D. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2006;45:617-25.
5. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1122-9.
6. Alonso Martinez JL, Zozaya Urmeneta JM, Garcia Sanchotena JL, Olaz-Preciado F, Estebanez-Estebanez C, Berjon-Reyero J. Hepatopulmonary syndrome: Relationship with liver dysfunction and systemic hemodynamic disorder. *Med Clin (Barc).* 2004;123:721-5.
7. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1243-8.
8. Serena J, Martín-Fábreas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al., on Behalf of the CODICIA (Right-to-left shunt in cryptogenic stroke) study and for the Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: Results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) Study. *Stroke.* 2008;39:3131-6.
9. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates: Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest.* 1990;97:1165-70.
10. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:490-6.
11. Muller C, Schenk P. Hepatopulmonary syndrome. Review article. *Wien Klin Wochenschr.* 1999;111:339-47.
12. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, Spiropoulos KV, Lambropoulou-Karatza CA, Thomopoulos KC, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2303-7.
13. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clinics Chest Med.* 1996;17:35-48.
14. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:407-18.
15. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med.* 1991;90:693-700.
16. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: An echocardiography study. *Angiology.* 2000;51:1013-20.
17. Murakami JW, Rosebaum DM. Right-to-left pulmonary shunting in pediatric hepatopulmonary syndrome. *Clin Nucl Med.* 1999;24:897.
18. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol.* 1992;70:516-9.
19. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med.* 1966;274:291-8.
20. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2002;13:311-8.
21. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut.* 1988;29:129-31.
22. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;125:1042-52.
23. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135:1168-75.
24. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest.* 1997;111:1236-40.
25. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J.* 1994;128:520-5.
26. Ciappi G, Chiesa A, Chiandussi L, Balbi L, Rappelli A, Sardi G, et al. Study of the causes of the hypoxemia in hepatic cirrhosis. Relative importance of pulmonary and extra-pulmonary shunt. *Minerva Med.* 1966;57:3533-6.
27. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberg D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol.* 1991;68:1507-10.
28. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiography measurements. *Circulation.* 1978;58:1072-83.
29. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan

- in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109:1283-8.
30. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1006-12.
 31. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33:2211-6.
 32. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Frachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, et al. Comparison of transcranial contrast doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol*. 1994;74:381-4.
 33. Kühl HP, Hoffmann R, Merx MW, Franke A, Klötzsch C, Lepper W, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1823-30.
 34. Souteyrand G, Motreff P, Lusson JR, Rodríguez R, Geoffroy E, Dauphin C, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:147-54.
 35. Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vano-verschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol*. 2000;86:1284-7.
 36. Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: The new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5:449-52.
 37. Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol*. 1992;70:668-72.
 38. Droste DW, Kriete JU, Stypman J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 1999;30:1827-32.
 39. Chimowitz MI, Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Furlan AJ, Salcedo EE. Transcranial doppler ultrasound identifies patients with right-to-left cardiac or pulmonary shunts. *Neurology*. 1991;41:1902-4.
 40. Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yasaka M, Tagaya M, Kuri-bayashi S, et al. Transcranial doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:1881-4.
 41. Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:311-3.
 42. Aguirregomez M1, Ustrell X, Ramió-Torrentà LL, Serena J. Diagnosis of isolated pulmonary arterio-venous fistula using contrast transcranial Doppler. *Neurologia*. 2006;21:40-3.
 43. Agarwal PD1, Hughes PJ, Runo JR, Ibrisim D, Lucey MR, Said A. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2013;27:148-53.
 44. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;15:1646-54.