

Criobiopsia pulmonar transbronquial: procedimiento e indicaciones

VIRGINIA PAJARES, ALFONSTORREGO

Servicio de Neumología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

vpajares@santpau.cat

RESUMEN

El concepto de criobiopsia transbronquial nace de la utilización de sondas de crioterapia flexibles para la realización de la biopsia pulmonar transbronquial. Estas sondas, con mayor poder y velocidad de congelación que las sondas rígidas, permiten un incremento de la tracción sobre el tejido que condiciona un mayor tamaño de las muestras obtenidas. Clásicamente, la utilización de criosondas en broncoscopia estaba limitada a la exéresis de tumores endobronquiales de pequeño tamaño o al tratamiento de lesiones superficiales en la mucosa bronquial respondiendo, principalmente, a un objetivo terapéutico. Sin embargo, los resultados de los estudios que evaluaron el material histológico obtenido mediante criosonda en casos de tumor endobronquial, mostraron muestras de mayor tamaño que las obtenidas con pinzas convencionales y que además ofrecían una estructura histológica preservada que permitía aplicar con éxito técnicas de inmunohistoquímica. Estos datos han posibilitado plantear la utilización de criosondas para la realización de la biopsia pulmonar transbronquial como alternativa al método convencional. Los resultados de este uso indican una mejora en la eficacia diagnóstica de la biopsia que, junto con la interacción entre los clínicos, radiólogos y patólogos, ha permitido situar la criobiopsia transbronquial como técnica diagnóstica en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas.

Palabras clave: Broncoscopia; Criobiopsia; Criosonda; Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; Biopsia Pulmonar Transbronquial.

Introducción

La biopsia pulmonar transbronquial (BPTB) es una técnica broncoscópica indicada en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. Esta técnica, descrita por Levin et al¹, proporciona muestras de parénquima pulmonar periférico obtenidas mediante una pinza de biopsia introducida por el canal del broncoscopio flexible. Sin embargo, los estudios que han evaluado el rendimiento diagnóstico de

este procedimiento, ponen de manifiesto la variabilidad en la capacidad de obtener un diagnóstico histológico cuando las muestras se obtienen con una pinza convencional²⁻⁶. Esta variabilidad se debe, entre otros factores, al pequeño tamaño de las biopsias^{7,8} y a la presencia de artefactos que alteran la calidad de las muestras⁹.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la BPTB, en la última década se ha comenzado a utilizar sondas de crioterapia para la obtención de muestras pul-

monares. La crioterapia es un procedimiento aplicado en broncoscopia que consiste en la congelación del tejido sobre el que se aplica la sonda. La congelación se produce por la descompresión de un gas, el óxido nitroso, en el extremo de la sonda¹⁰. La indicación principal ha sido inicialmente el tratamiento y la exéresis de lesiones endobronquiales¹¹. Sin embargo, desde hace unos años, la modificación de las sondas de crioterapia ha permitido aumentar el poder y la velocidad de congelación, incrementando así la tracción de la sonda sobre el tejido y, por tanto, aumentando su eficacia terapéutica. Los estudios que han evaluado el material histológico obtenido mediante criosonda en casos de tumor endobronquial mostraron que se trataba de muestras de mayor tamaño que las obtenidas con pinza convencional y con una histología mejor preservada, lo que facilitaba el diagnóstico histológico y la aplicación con éxito de técnicas de inmunohistoquímica^{12, 13}. Estos resultados posibilitaron plantear la utilización de criosondas para la realización de la BPTB como alternativa al método convencional en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. Actualmente, varios estudios han confirmado la mejora en la eficacia diagnóstica de la técnica sin que se haya observado un aumento significativo de las complicaciones¹⁴⁻¹⁷.

Descripción del procedimiento

Preparación del paciente

La evaluación clínica individual de cada paciente es imprescindible antes de la realización de una criobiopsia transbronquial. En cuanto al riesgo de la sedación, es preciso realizar una valoración previa del paciente que incluya los antecedentes patológicos, alergias, tratamiento farmacológico habitual (posibilidad de efecto sedante sinérgico), hora de última ingesta (riesgo aumentado de aspiración pulmonar si han transcurrido menos de 6 horas desde última ingesta) y la valoración de la vía aérea mediante la escala de Mallampati. La American Society of Anesthesiology (ASA) establece una clasificación del riesgo anestésico en función del estado físico y de la presencia y tipo de patologías, siendo mayor el riesgo cuanto mayor ASA tengan¹⁸.

Los procedimientos para la evaluación de los pacientes incluyen una TAC de tórax para la selección de las áreas

donde se ha de llevar a cabo la criobiopsia. Otras exploraciones complementarias que deben realizarse para detectar contraindicaciones o factores de riesgo son: análisis de sangre que incluya un estudio celular hematológico, bioquímico con función renal y hepática y pruebas de coagulación. En este sentido, la detección de una insuficiencia renal grave con cifras de uremia elevada puede contribuir a producir sangrado tras la realización de la BPTB. La uremia afecta a la función plaquetaria mediante la inducción de alteraciones bioquímicas que alteran la capacidad de agregación e interacción con las paredes de los vasos sanguíneos¹⁹.

Si existe sospecha de la presencia de hipertensión arterial pulmonar, se ha de realizar un ecocardiograma. La evaluación de la función pulmonar mediante espirometría, determinación de volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial es útil en la valoración de posibles complicaciones.

De la misma forma que en otras técnicas broncoscópicas, el paciente ha de firmar un consentimiento informado previamente a la exploración. En general, los riesgos no difieren de los producidos tras una BPTB convencional pero la realización de la intubación orotraqueal y de la sedación profunda requiere un consentimiento específico.

Monitorización y sedación del paciente

La monitorización de la técnica se realiza de acuerdo con las guías clínicas para procedimientos que precisan sedación moderada o profunda²⁰. Se recomienda de forma rutinaria el registro de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, la pulsioximetría continua, la monitorización del CO₂ y el registro electrocardiográfico.

Previamente al inicio del procedimiento, es necesario el adecuado control de la tos con lidocaína tópica (2-4%) en solución, en spray o en gel. La sedación endovenosa se puede realizar siguiendo diferentes estrategias. Los fármacos más ampliamente utilizados son las benzodiacepinas de vida media corta con efecto amnésico como el midazolam, los anestésicos de corta duración como el propofol y los opioides como el fentanilo por su efecto analgésico y antitusivo. Nuestro grupo utiliza midazolam (0,05-0,1 mg/kg), remifentanilo (0,05-0,1 µg/kg³/h³) y propofol



Figura 1. Intubación del paciente mediante broncoscopio con tubo endotraqueal flexible (Bronchoflex 7,5 mm, Rüsch, Teleflex Medical, Durham, NC, USA).

(3-6 mg/kg⁻¹/h⁻¹) en perfusión para conseguir una sedación adecuada, mejorar la tolerancia de la exploración y reducir las complicaciones. Además, es necesario contar con un anestesista para llevar a cabo ventilación convencional, ventilación de alta frecuencia (jet) o unipulmonar, según el caso.

Descripción de la técnica

La técnica de la criobiopsia transbronquial es en general similar a la de la biopsia transbronquial con pinzas convencionales. La diferencia principal entre las dos técnicas es la necesidad de intubación, que se realiza con tubo endotraqueal flexible (Bronchoflex 7,5 mm, Rüsch, Teleflex Medical, Durham, NC, USA). Por este motivo los pacientes requieren sedación profunda aunque no se requiera la

utilización de fármacos relajantes musculares, por lo que el paciente puede permanecer en respiración espontánea o ser ventilado en el momento que lo requiera (figura 1).

La intubación es necesaria debido al tamaño de las biopsias obtenidas mediante criobiopsia, que excede el diámetro del canal de trabajo del broncoscopio. Tras la intubación y, a través del canal lateral del tubo endotraqueal, se coloca un balón de oclusión²¹ a la entrada de los bronquios segmentarios dónde se realizará la criobiopsia con el fin de controlar un posible sangrado en la zona biopsiada (figura 2).

De esta forma, el tubo endotraqueal permite la extracción del broncoscopio y la criosonda con la muestra adherida el extremo de la misma tantas veces como el número de biopsias necesarias, sin incrementar el riesgo de lesión de la vía aérea superior o la pérdida de la muestra durante el paso

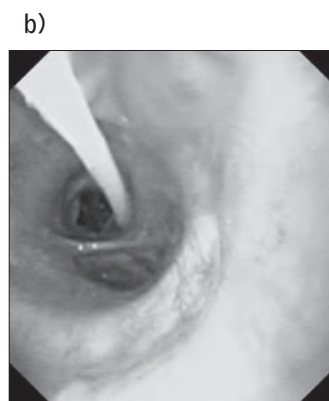


Figura 2. a) Colocación del balón de oclusión a través del canal lateral del tubo endotraqueal. b) Imagen endoscópica del balón no insuflado y c) Imagen endoscópica del balón insuflado y comprobación del sellado correcto en el bronquio segmentario.

a)



b)



Figura 3. a) Arco de fluoroscopia utilizado (Philips).

b) Imagen fluoroscópica de la criosonda en una zona periférica pulmonar antes de la realización de la criobiopsia.

de la criosonda a través de la laringe. Sin embargo, otros autores han realizado el procedimiento mediante mascarilla laríngea o broncoscopio rígido^{22, 23} sin haber observado complicaciones o dificultades por ello.

A través del tubo endobronquial se efectúa la exploración endoscópica del árbol bronquial mediante un videobroncoscopio y se realizan, si es necesario, otras exploraciones complementarias como la punción con aspiración con aguja fina de adenopatías o el lavado broncoalveolar de acuerdo con la información radiológica de la TAC de tórax. De forma similar a la técnica empleada para la realización de la biopsia transbronquial con pinza convencional, se coloca el broncoscopio hasta visualizar la entrada del bronquio segmentario. En este momento, la criosonda se introduce a través del canal de trabajo del broncoscopio y se controla su avance hacia las áreas periféricas pulmonares mediante fluoroscopia (figura 3. b). En el momento en el que la criosonda encuentra resistencia, se retira aproximadamente 1-1,5 cm y se procede a la aplicación de frío durante 3 ó 4 segundos, tras los cuales se retira junto con el broncoscopio, la sonda con el fragmento pulmonar congelado y adherido en su extremo. Inmediatamente tras la realización de la biopsia se insufla el balón de oclusión hasta la comprobación endoscópica de la ausencia de sangrado.

En cuanto a la criosonda utilizada, varios autores han utilizado la criosonda flexible con un diámetro de 2,4mm y una longitud de 900 mm (modelo 20416-032, ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany) aunque la de 1,9mm puede utilizarse de la misma forma.

Obtención y procesado de muestras

A diferencia de las muestras obtenidas con pinza convencional, en el momento de la extracción, la criobiopsia queda adherida a la criosonda durante unos segundos hasta que aumenta la temperatura en su extremo y permite la separación de la muestra (figura 4). De forma general, y tal y como se procesan las biopsias transbronquiales con pinza, la criobiopsia debe introducirse en un recipiente hermético correctamente identificado que contiene formol tamponado u otro elemento para facilitar la fijación posterior de las muestras. Se ha de reducir la exposición al aire de las biopsias al menor tiempo posible para que el tejido no se deseeque. Se aconseja agitar suavemente la muestra sumergida en formol para disminuir el colapso de la biopsia²⁴. En los casos en los que se plantee realizar estudio microbiológico, las muestras deben introducirse en un recipiente estéril con suero.

a)



b)



Figura 4. a) Extracción del broncoscopio con la criosonda y la muestra adherida en su extremo.
b) Imagen de una muestra obtenida con criosonda en el interior de un recipiente con formol.

Indicaciones de la criobiopsia transbronquial

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

El estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) es una indicación habitual para la realización de la BPTB. Varios autores han cuestionado el papel de la BPTB con pinza convencional en el diagnóstico de algunas enfermedades intersticiales, especialmente en el caso de la neumonía intersticial usual (NIU) (25-27). En el año 2002, se publicó el consenso de la ATS/ERS con la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), recientemente actualizada^{28, 29}. Esta guía recomienda un algoritmo diagnóstico en el que la BPTB es una alternativa únicamente en casos seleccionados de pacientes, siendo la biopsia quirúrgica la técnica de elección. La histología es el elemento clave en el diagnóstico multidisciplinar cuando los datos clínicos y radiológicos no permiten establecer un diagnóstico preciso, sobre todo en las patologías intersticiales difusas que presentan un patrón fibrótico. En este grupo de procesos, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la entidad más frecuente y de peor pronóstico. Esta entidad se caracteriza por la presencia de un patrón histológico de NIU en un contexto clínico adecuado. Se han

definido los hallazgos radiológicos típicos que permiten el diagnóstico mediante una TAC de tórax de alta resolución (TACAR). Otras entidades que pueden presentar un patrón histológico de NIU son algunas enfermedades sistémicas, las formas fibróticas de neumonía intersticial no usual, la alveolitis alérgica extrínseca en fase crónica, la neumonitis por fármacos o algunas fibrosis familiares, entre otras. En estos procesos resulta crucial establecer un diagnóstico adecuado debido a sus diferencias de pronóstico respecto a la FPI, y a la posibilidad de iniciar tratamientos específicos. Es por ello que el hallazgo de un patrón de NIU en la biopsia no debe interpretarse como FPI sino que debe integrarse de forma adecuada la información de la TACAR, la clínica y los hallazgos histopatológicos^{29, 30}.

Existen pocos datos que avalen el papel de la criobiopsia en el diagnóstico de patologías intersticiales con un patrón fibrótico. Casoni et al.³¹ realizaron un estudio en el que incluyeron 69 pacientes que presentaban hallazgos clínicos y radiológicos de neumoopatía intersticial difusa con patrón fibrótico. En este estudio el análisis histológico de las muestras obtenidas con criosonda permitió establecer un diagnóstico específico en el 76% de los pacientes. En el 32% de estos casos se objetivó un patrón típico de NIU y en el 30% un patrón de posible NIU. Estos resultados

coinciden con el estudio realizado por Kropski et al.³² que evaluaron el papel de la criobiopsia en 25 pacientes con enfermedad intersticial difusa. El rendimiento diagnóstico de las biopsias obtenidas con criosonda fue del 80% y, en 7 de los 25 casos estudiados, las biopsias mostraron un patrón histológico compatible con NIU. En el estudio realizado por nuestro grupo, el rendimiento diagnóstico de la BPTB con criosonda fue del 74,4% frente al 34,1% cuando la BPTB se realizó con pinza convencional. En cuanto a los diagnósticos específicos es interesante destacar que en el 30,8% de los casos del grupo criosonda se pudo establecer el diagnóstico de neumonía intersticial no específica basado en el hallazgo de un infiltrado crónico celular con afectación homogénea en las biopsias obtenidas con criosonda, mientras que en el grupo convencional este diagnóstico sólo fue posible en 1 caso (2,6%). Recientemente, Tomassetti et al.³³ valoraron el impacto de la criobiopsia en el diagnóstico multidisciplinar de FPI y para ello incluyeron 117 pacientes con sospecha clínica de EPID fibrótica y con una TACAR con patrón no concordante con NIU. En todos los casos se obtuvieron biopsias pulmonares (58 pacientes con criobiopsia y 59 con biopsia quirúrgica). De forma secuencial, se registraba la impresión diagnóstica y el nivel de confianza del comité multidisciplinar. Los resultados de este estudio fueron un aumento de la precisión diagnóstica tras la adición de la criobiopsia similar a la de la biopsia quirúrgica (de 29 a 63%, $p=0.0003$ y de 30 a 65% $p=0.0016$) en el diagnóstico de FPI, con una concordancia inter-observador similar en ambos grupos (Criobiopsia, índice kappa 0.96; Biopsia quirúrgica, índice kappa 0.93). Así, los resultados de este estudio permiten posicionar a la criobiopsia como técnica útil en el algoritmo diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas, aunque sigue siendo necesario confirmar estos hallazgos con estudios multicéntricos más amplios.

Criobiopsia transbronquial en el paciente inmunodeprimido

En los pacientes inmunodeprimidos, el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares difusos incluye los procesos infecciosos por gérmenes oportunistas, la toxicidad farmacológica, la neumonitis por radiación y otras enfermedades no infecciosas. Existen pocos datos acerca del rendimiento diagnóstico de la criobiopsia en estos pacientes.

Fruchter et al.³⁴ evaluaron la eficacia y la seguridad de la criobiopsia en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares difusos. En este estudio no se observaron complicaciones graves y el análisis histológico de las muestras obtenidas mediante criosonda permitió establecer varios diagnósticos específicos, lo que proporcionó una información útil para llevar a cabo un manejo específico en el 80% de los pacientes incluidos. Sin embargo, estas conclusiones deberían interpretarse con cautela ya que, hasta la fecha, no se dispone de otros estudios que valoren el rendimiento diagnóstico de esta técnica en pacientes inmunodeprimidos.

Criobiopsia transbronquial en el trasplante pulmonar

En los pacientes con trasplante pulmonar, la obtención de parénquima pulmonar para su análisis tiene como objetivo principal la identificación de hallazgos compatibles con el rechazo pulmonar agudo y/o crónico así como el diagnóstico específico de enfermedades infecciosas. La realización de la BPTB con criosonda parece viable para el estudio del rechazo pulmonar en estos pacientes y, en los estudios realizados, se han analizado los datos sobre seguridad sin observarse un incremento de las complicaciones con respecto la BPTB convencional^{22, 34}.

Yarmus et al.²² realizaron un estudio en 17 pacientes con trasplante pulmonar en los que la BPTB se llevó a cabo con pinza de biopsia convencional y criosonda de forma secuencial. En este estudio, un paciente desarrolló un neumotórax pero, por las características del diseño del estudio (las dos técnicas se realizaron en el mismo paciente), los autores no pudieron atribuir esta complicación a una u otra técnica. Las muestras obtenidas mediante criosonda fueron significativamente más grandes que las obtenidas con pinza y no se observaron diferencias en cuanto al sangrado entre las dos técnicas broncoscópicas. En otro estudio reciente, en el que se evaluó de forma retrospectiva el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la BPTB con criosonda en pacientes con trasplante pulmonar en comparación con un grupo control, los autores concluyen que el aumento en el tamaño y la mejora en la calidad de las biopsias obtenidas con criosonda implica un aumento en el número de diagnósticos específicos tales como el rechazo agudo y el daño alveolar agudo³⁴. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados

destinados a confirmar la utilidad clínica y el rendimiento diagnóstico en los pacientes con trasplante pulmonar.

Criobiopsia transbronquial en pacientes con ventilación mecánica

La presencia de infiltrados pulmonares difusos no filiados en pacientes graves que requieren ventilación invasiva en una unidad de cuidados intensivos (UCI) supone un reto diagnóstico por la amplitud de posibilidades, como la insuficiencia cardíaca, las enfermedades pulmonares infecciosas y el síndrome de distrés respiratorio (SDRA), entre otras entidades³⁵. En aquellos pacientes en los que las exploraciones complementarias (análisis microbiológicos, de sangre y estudios radiológicos) no identifican una causa ni se llega aun diagnóstico específico, el enfoque diagnóstico es difícil por lo que se suelen indicar tratamientos empíricos no exentos de efectos secundarios. En esta situación se recomienda obtener muestras de tejido pulmonar con el objetivo de iniciar el tratamiento específico y establecer el pronóstico de la enfermedad pulmonar⁵. Sin embargo, la posibilidad de obtener muestras histológicas en estos pacientes con biopsia transbronquial o quirúrgica es limitada debido al bajo rendimiento y al riesgo que implican. La realización de BPTB con pinzas convencionales en pacientes con ventilación mecánica se ha evaluado previamente^{36, 37}, pero el rendimiento diagnóstico es variable (30-60%) y el riesgo/beneficio no está bien establecido (38, 39). En este escenario, nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio prospectivo para evaluar la viabilidad y la seguridad de la criobiopsia transbronquial. Los resultados histológicos obtenidos en este estudio permitieron establecer un diagnóstico específico y/o fueron útiles en el manejo terapéutico de la mayoría de los pacientes incluidos (88,2%). Así, la criobiopsia transbronquial podría mejorar el diagnóstico en los pacientes con infiltrados pulmonares difusos y sometidos a ventilación mecánica invasiva⁴⁰ aunque en este subgrupo de pacientes deberá establecerse el riesgo/beneficio y el rendimiento diagnóstico mediante estudios más amplios.

Criobiopsia transbronquial en el nódulo pulmonar periférico

La detección de nódulos pulmonares ha aumentado en los últimos años⁴¹. Debido a las limitaciones en el rendimiento

diagnóstico de las técnicas broncoscópicas convencionales, se están desarrollando procedimientos endoscópicos alternativos para la obtención de material histológico en los nódulos pulmonares periféricos. Entre estas técnicas, la ultrasonografía endobronquial con sonda radial para la guía de una criosonda ha permitido llevar a cabo la biopsia transbronquial de lesiones periféricas⁴². En un estudio, realizado en 39 pacientes con nódulos pulmonares periféricos, se localizó el nódulo pulmonar mediante ultrasonografía endobronquial con sonda radial y se aleatorizó el orden de los métodos de biopsia; criosonda y pinza de biopsia convencional. En este estudio, el rendimiento diagnóstico general fue del 60.5%. La biopsia mediante pinza convencional permitió establecer el diagnóstico en 19(48,7%) casos mientras que utilizando la criosonda el diagnóstico se logró en 23(58,9%) casos. Los autores concluyen que la biopsia transbronquial con criosonda guiada por EBUS es segura y útil para obtener biopsias de mayor tamaño que con las pinzas convencionales.

Complicaciones

En relación con la seguridad, las complicaciones descritas más frecuentes asociadas a la realización de la BPTB con pinza convencional son la hemorragia grave y el neumotórax. Respecto a la hemorragia, la observación de un sangrado leve o moderado tras la BPTB es habitual y se ha descrito en múltiples estudios⁴³⁻⁴⁵. Zavala et al.⁴⁶ establecieron recomendaciones y propusieron intervenciones endoscópicas como la oclusión y succión del bronquio segmentario donde se había realizado la biopsia pulmonar transbronquial con pinza convencional. Por otro lado, en la literatura no existe un criterio único para cuantificar la cantidad del sangrado producido por la biopsia pulmonar transbronquial. En el estudio realizado por nuestro grupo¹⁷, se objetivó un número mayor de hemorragias moderadas en el grupo de BPTB con criosonda que en el grupo de BPTB convencional (56,4% *versus* 34,2%) aunque este dato no resultó estadísticamente significativo ni clínicamente relevante. Además, de la misma forma que con la técnica convencional, la utilización de un balón de oclusión en el segmento pulmonar donde se realizó la BPTB, permitió un mejor control del sangrado. Con respecto al neumotórax, la incidencia oscila en general entre el 1 y el 10%,

excepto en el estudio de Casoni et al.³¹ en el que esta complicación se observó en el 29% de los casos y se atribuyó a las características de los pacientes incluidos (pacientes con neumopatía intersticial y patrón fibrótico) y a la obtención de un mayor número de biopsias subpleurales (< 1 cm). En la literatura, existen todavía pocos datos acerca de la seguridad de la BPTB con criosonda, aunque nuestros datos están en consonancia con los resultados de los últimos estudios publicados en los que se incluyen pacientes con patologías pulmonares graves, inmunodeprimidos y con trasplante pulmonar^{22, 34}.

Contraindicaciones de la criobiopsia transbronquial

No existen contraindicaciones específicas para la realización de la BPTB con criosonda por lo que se pueden equiparar a las descritas clásicamente para la BPTB convencional. Así, las contraindicaciones generales incluyen la insuficiencia respiratoria grave, la arritmia cardíaca no controlada, el infarto agudo de miocardio, la hemoptisis masiva y la coagulopatía no corregida. La presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) se ha considerado clásicamente como una contraindicación para la realización de BPTB debido al mayor riesgo de sangrado, aunque varios estudios en los que se realizó BPTB con pinza convencional en pacientes con HAP leve-moderada no mostraron un aumento de esta u otras complicaciones^{47, 48}. De todas formas, no se dispone de estudios dirigidos a la evaluación de las posibles complicaciones de la BPTB con criosonda en estos pacientes.

Los pacientes con trombocitopenia (< 50.000/mm³) deberían recibir una transfusión de plaquetas antes del procedimiento. Otras alteraciones en el número de plaquetas (>1 millón/mm³) podrían también incrementar el riesgo de sangrado. En cuanto a los fármacos antiagregantes, la retirada de la aspirina no es necesaria si la dosis no supera los 100 mg/día. Sin embargo, dosis mayores (300 mg/día) y la administración de otros fármacos como el clopidogrel y la ticlopidina deben interrumpirse entre 5 y 7 días antes del procedimiento. Los fármacos anticoagulantes requieren recomendaciones específicas: la warfarina se ha de suspender 3 días antes, la heparina de bajo peso molecular 12 horas antes y la suspensión de la heparina fraccionada

ha de hacerse entre 4 y 6 horas antes de la criobiopsia. Una ratio internacional normalizada (INR) menor de 1,5 y un tiempo de tromboplastina parcial activa (aPTT) menor de 50 segundos son datos seguros.

Conclusión

En resumen, las importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas de los pacientes con infiltrados pulmonares difusos otorgan un máximo interés al hecho de intentar obtener un diagnóstico específico. En concreto, en el diagnóstico de la EPID, la biopsia transbronquial con criosonda ha permitido establecer un mayor número de diagnósticos histológicos lo que supone un aumento del rendimiento diagnóstico de la técnica con respecto a la biopsia pulmonar transbronquial con pinza convencional. Por ello, la utilización de criosondas para realizar la biopsia transbronquial y el trabajo conjunto del clínico, el radiólogo y el patólogo, permiten mejorar la estrategia diagnóstica en los pacientes con enfermedad intersticial difusa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH, Jr. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *The American review of respiratory disease*. 1974;110(1):4-12.
2. Smith CW, Murray GF, Wilcox BR, Starek PJ, Delany DJ. The role of transbronchial lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1977;24(1):54-8.
3. Clark RA, Gray PB, Townshend RH, Howard P. Transbronchial lung biopsy: A review of 85 cases. *Thorax*. 1977;32(5):546-9.
4. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest*. 1975;68(1):12-9.
5. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, Simonetti M, Spiga L. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis*. 1988;5(1):43-50.
6. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br J Dis Chest*. 1981;75(3):258-62.
7. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest*. 1998;113(4):1037-41.
8. Loube DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1411-3.

9. Kendall DM, Gal AA. Interpretation of tissue artifacts in transbronchial lung biopsy specimens. *Ann Diag Pathol.* 2003;7(1):20-4.
10. Gorenstein A, Neel HB, 3rd, Sanderson DR. Transbronchoscopic cryosurgery of respiratory structures: experimental and clinical studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(5 Pt.1):670-8.
11. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Res J.* 2006;28(1):200-18.
12. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1427-31.
13. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Moller P, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):417-21.
14. Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, Moeller P, Babiak A. Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology. *Respiration.* 2008;76(2):193-7.
15. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration.* 2009;78(2):203-8.
16. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil De Bernabe MA, Franquet T. [Transbronchial lung biopsy using cryoprobes]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(3):111-5.
17. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial. *Respirology.* 2014. 19(6):900-6.
18. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaes Intensive Care.* 2002;30(5):633-40.
19. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest.* 2004;125(2):712-22.
20. Sarkiss M. Anesthesia for bronchoscopy and interventional pulmonology: from moderate sedation to jet ventilation. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):274-8.
21. Pajares Ruiz V, Torrego Fernandez A, Puzo Ardanuy C, Gil de Bernabe A. Use of an occlusion balloon in transbronchial lung cryobiopsy. *Arch Bronconeumol.* 2013.
22. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Illei P, Shah P, Merlo C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest.* 2013;143(3):621-6.
23. Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, Raviv Y, Rosanov V, Kramer MR. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report. *Respirology.* 2013;18(4):669-73.
24. Castro MC TA. Broncoscopia estándar. In: Cordovilla R, Macián V, editores. Plan de calidad para la toma y procesado de las muestras endoscópicas. Manual de Procedimientos SEPAR. 2013 (28): 9-28.
25. Andersen HA. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest.* 1978;73(5):734-6.
26. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(3):280-5.
27. Churg A. Transbronchial biopsy: nothing to fear. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(6):820-2.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
29. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
30. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53.
31. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS one.* 2014;9(2):e86716.
32. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS one.* 2013;8(11):e78674.
33. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):745-52.
34. Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, Rahman NA, Kramer MR. Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study. *Lung.* 2013;191(6):619-24.
35. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest.* 2004;125(4):1530-5.
36. Papin TA, Grum CM, Weg JG. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Chest.* 1986;89(2):168-70.
37. Rao VK, Ritter J, Kollef MH. Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: a postmortem study. *Chest.* 1998;114(2):549-55.
38. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2003;21(3):489-94.

39. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1997;25(3):440-6.
40. Munoz-Fernandez AM PV, Lucena C, Andreo F, Betbesé A, López L. Safety of transbronchial lung criobiopsy in mechanically ventilated patients in critical care. Multicenter study. *Eur Respir J.* 2016;48: Suppl. 60, 3019.
41. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
42. Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):233-9.
43. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52(4):324-9.
44. Ahmad M, Livingston DR, Golish JA, Mehta AC, Wiedemann HP. The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest.* 1986;90(3):403-5.
45. Herf SM. Complications of Transbronchial Lung Biopsies. *Chest.* 1978;73(5):759.
46. Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest.* 1978;73(5): 727-33.
47. Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, Gildea TR, Mehta AC. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. *Respiration.* 2009;77(3):292-7.
48. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration.* 2005;72(3):285-95.