

Influencia en la rentabilidad diagnóstica del momento de realización del aspirado bronquial en los carcinomas broncogénicos endoscópicamente visibles

Alberto Fernández-Villar^a, Ana González^b, Virginia Leiro^a, Cristina Represas^a, María Isabel Botana^a, Purificación Blanco^a, Mar Mosteiro^a y Luis Piñeiro^a

^aServicio de Neumología. Hospital Xeral-Cíes. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Xeral-Cíes. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

OBJETIVO: Además del cepillado y de la biopsia bronquiales, el aspirado bronquial (AB) es una técnica utilizada habitualmente en el diagnóstico del cáncer de pulmón endoscópicamente visible. Existe controversia sobre el momento adecuado para su realización. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar si el momento de la realización del AB puede influir en el rendimiento diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha llevado a cabo un estudio transversal prospectivo, en el que se incluyó a pacientes con carcinomas broncogénicos endoscópicamente visibles a los que se hizo una videofibrobroncoscopia con fines diagnósticos. A todos se les realizaba AB previo y tras el cepillado y la biopsia bronquiales. El resultado se analizó de forma global y para cada tipo de lesión endobronquial.

RESULTADOS: Se incluyó a 75 pacientes con una edad media de 63,3 años siendo el 81% varones. La broncoscopia fue diagnóstica en 71 (94,7%). El AB previo fue positivo en 40 pacientes (53,3%) y el posterior en 43 (57,3%) ($p = 0,6$). La rentabilidad conjunta de ambos fue del 69,3%, significativamente superior a la del AB previo ($p = 0,001$) y la del AB posterior ($p = 0,004$) por separado. En el 43,7% de los casos en que el AB posterior fue negativo, la valoración citológica se vio dificultada por ser muy hemática, frente al 8,5% de los AB previos negativos ($p = 0,002$).

CONCLUSIONES: El orden de la realización del AB en el diagnóstico de neoplasias bronquiales no influye en el rendimiento diagnóstico, probablemente por la mayor frecuencia de AB hemorrágicos que se producen cuando el AB se realiza tras el cepillado y la biopsia bronquiales. El estudio conjunto de ambos AB incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico de la técnica.

Palabras clave: Fibrobroncoscopia. Carcinoma broncogénico. Lesión endobronquial. Aspirado bronquial. Citología.

Effect of Different Bronchial Washing Sequences on Diagnostic Yield in Endoscopically Visible Lung Cancer

OBJECTIVE: Aspiration of bronchial wash fluid is commonly used in conjunction with brushing and forceps biopsy to diagnose endoscopically visible lung cancer. However, the optimal sequence of these procedures is subject to debate. The objective of this study was to determine if the order in which bronchial washing is performed relative to bronchial brushing and forceps biopsy has any effect on the diagnostic yield.

PATIENTS AND METHODS: A prospective, cross-sectional study was carried out on patients with endoscopically visible lung cancer who underwent video-assisted fiberoptic bronchoscopy for diagnostic purposes. Aspiration of bronchial wash fluid was performed on all patients both before and after bronchial brushing and forceps biopsy. The results were analyzed separately for each type of endobronchial lesion and for both together.

RESULTS: The study included 75 patients, with a mean age of 63.3 years; 81% were men. Bronchoscopy was diagnostic in 71 (94.7%) cases. Findings from bronchial washing fluid were positive in 40 (53.3%) patients when washing was performed prior to brushing and forceps biopsy; when washing was performed after these procedures, findings were positive in 43 (57.3%) patients ($P=0.6$). The combined diagnostic yield of washing before and after brushing and forceps biopsy was 69.3%, a significantly better result than either washing before ($P=0.001$) or after ($P=0.004$) the other sampling techniques. In cases where findings from washing done after brushing and forceps biopsy were negative (14 of 32, 43.7%), blood in the aspirated sample interfered with cytology. In comparison, when washing was performed prior to brushing and biopsy, that problem arose in only 3 of the 35 cases (8.5%) ($P=0.002$).

CONCLUSIONS: The order in which bronchial washing is performed in relation to other sampling techniques for diagnosing bronchial tumors does not influence the diagnostic yield. This is probably because the aspirated fluid sample is more likely to contain excessive blood when washing is performed after brushing and forceps biopsy. However, the diagnostic yield can be significantly increased by combining the findings from bronchial washings performed both before and after other sample collection procedures.

Key words: Fiberoptic bronchoscopy. Lung cancer. Endobronchial lesion. Bronchial lavage fluid. Cytology.

Correspondencia: Dr. A. Fernández-Villar.
Joaquín Costa, 60, 6.º C. 36004 Pontevedra. España.
Correo electrónico: jfv01po@saludalia.com

Recibido: 12-9-2005; aceptado para su publicación: 8-11-2005.

Introducción

La fibrobroncoscopia es el método más utilizado en el diagnóstico del carcinoma broncogénico¹⁻⁵. En los tumores endoscópicamente visibles, los más frecuentes, tradicionalmente se ha empleado la combinación de técnicas como la biopsia (BB), el cepillado (CB) y el aspirado bronquial (AB), ya que con ellas se consigue una rentabilidad diagnóstica elevada, con frecuencia superior al 90%¹⁻¹². En la práctica habitual, recomendado además por varias sociedades científicas⁶⁻⁸ y broncoscopistas expertos⁹⁻¹², deben llevarse a cabo estas 3 técnicas en todos los casos en los que sea posible, teniendo en cuenta que sus complicaciones son muy escasas.

En el momento actual no existe consenso sobre la secuencia óptima de realización de las técnicas endoscópicas, fundamentalmente sobre cuál es el momento adecuado para la llevar a cabo el AB^{1,8,10,12}. Si se efectúa antes del CB y BB, disminuye el riesgo de contaminación con contenido hemático, pero si se lleva a cabo tras el CB y BB aumenta esta posibilidad, aunque es probable que se obtenga una mayor rentabilidad, ya que estas técnicas pueden favorecer el desprendimiento de células de la superficie tumoral^{1,8-15}. En una exhaustiva búsqueda bibliográfica únicamente hemos encontrado 2 artículos^{16,17} y varias publicaciones en forma de resumen¹⁸⁻²¹ donde se analiza este aspecto y cuyos resultados no han sido del todo homogéneos. Con el objetivo de contribuir a aclarar la influencia del momento de la realización del AB en la rentabilidad diagnóstica de los tumores broncogénicos endoscópicamente visibles y analizar el papel del tipo de neoplasia endobronquial o la contaminación hemática de las muestras, llevamos a cabo el presente estudio.

Pacientes y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio transversal prospectivo con componente analítico entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Se incluyó a todos los pacientes con neoplasias endobronquiales primarias o metastásicas a quienes se practicó una videofibrobroncoscopia con fines diagnósticos. Se excluyeron los casos en los que tras la videofibrobroncoscopia o técnicas quirúrgicas (videotoracoscopia o toracotomía) se obtuvo un diagnóstico distinto del de carcinoma. La técnica fue realizada por 2 broncoscopistas experimentados y 2 médicos residentes supervisados por los anteriores en el Hospital Xeral-Ciés de Vigo. Éste es un centro de tercer nivel que es referencia para una población de unos 250.000 habitantes. Los pacientes fueron premedicados con 0,5 mg de atropina por vía intramuscular y generalmente se realizó sedación consciente con midazolam por vía intravenosa. La broncoscopia se efectuó vía transnasal, en decúbito supino, y la anestesia local se llevó a cabo con lidocaína al 2%. Tras la visualización de la lesión tumoral endobronquial, en todos los casos se realizaba la siguiente secuencia de técnicas: AB previo, CB, BB y AB posterior. Los broncoaspirados se obtuvieron instilando 20-30 ml de suero fisiológico perpendicularmente a la lesión y aspirándolo a un contenedor. Se realizaban 2 cepillados sobre la superficie tumoral que se extendían en 2 portas y se fijaban inmediatamente con alcohol al 96%. El número de biopsias osciló entre 4 y 6, a criterio del broncoscopista responsable. En el caso de detectarse en la tomografía axial computarizada de tórax adenopatías paratraqueales de diáme-

tro superior a 10 mm, previamente a la realización de las técnicas endobronquiales, se procedía a la punción aspirativa transtraqueal con aguja fina de dichas adenopatías.

Las lesiones se describieron como masa endobronquial (formación endobronquial vegetante claramente distinguible del resto de la pared bronquial), mucosa infiltrada (área irregular y friable con hipervascularización y borramiento de pliegues cartilaginosos) y lesiones submucosas (engrosamiento o pérdida de los pliegues longitudinales o edema de mucosa con pliegues engrosados y estenosis).

Para los procedimientos se utilizaron varios modelos de videofibrobroncoscopios de la casa Olympus (Olympus, Tokio, Japón). Para el AB se intercaló un recipiente para recogida de muestras tipo Lukens (Tycohealthcare, Gosport, Reino Unido) de 20 ml y conexión de 30 cm inmediatamente conectado a la válvula de aspiración del broncoscopio. Para el CB se utilizó el modelo Cellebrity Endoscopic Cytology Brush (Boston Scientific, Spencer, EE.UU.) de 150 cm de longitud, diámetro de 1,8 mm, con cepillo de 12 mm de longitud y diámetro de 3 mm. Las biopsias se realizaron con pinzas ovales fenestradas FB-21C-1 (Olympus, Tokio, Japón) con longitud de 100 cm y diámetro de 1,8 mm.

Los AB se etiquetaron aleatoriamente como A y B para su estudio ciego por el citólogo. Se centrifugaron a 1.500 rpm durante 10 min y se pipeteó el material sedimentado y el sobrenadante en varios portas que se fijaron con alcohol al 96%. Las muestras obtenidas tras la BB con fórceps se fijaron en solución de formaldehído, se bañaron en parafina y se seccionaron. Las muestras citológicas se tiñeron de forma sistemática con técnica de Papanicolaou y los histológicos con hematoxilina y eosina.

Estudió las muestras un solo patólogo que desconocía el orden de cada AB. En cuanto a la secuencia del estudio citohistológico, se estudiaron siempre primero las muestras de los AB A y B y posteriormente el CB y la BB para que los resultados de éstas no influyeran en la rentabilidad diagnóstica del AB. Se indicaban específicamente aquellos casos del AB que, por ser muy hemáticos, dificultaban o impedían su estudio adecuado. Las muestras "sospechosas o no concluyentes" se consideraron negativas.

Se explicaron los riesgos potenciales de las distintas técnicas endoscópicas y el objetivo del estudio a todos los pacientes, que firmaron un documento de consentimiento informado no específico, aunque aceptaron verbalmente su participación. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro.

Análisis estadístico

Los resultados globales se expresan como porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas y como la media \pm desviación estándar para las numéricas. El valor diagnóstico de los procedimientos se analizó con el test exacto de McNemar, utilizando un nivel de significación de 2 colas de 0,05. Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences versión 9.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se incluyó en el estudio a 78 pacientes con lesiones endobronquiales y sospecha de neoplasias primarias o metastásicas de pulmón. Se excluyó a 3 pacientes con diagnóstico final de procesos benignos (n = 2) y linfoma pulmonar primario (n = 1). Los datos generales de la población final del estudio se resumen en la tabla I. Los tipos histológicos fueron: 54 (72%) carcinomas no microcíticos (28 escamosos, 20 adenocarcinomas y 6 car-

cinomas indiferenciados de células grandes), 19 (25,3%) carcinomas microcíticos y 2 (2,7%) metástasis endobronquiales de carcinomas de células renales.

El rendimiento diagnóstico de las distintas técnicas endoscópicas de forma global y para cada tipo de lesión endobronquial se representa en la tabla II. La broncoscopia fue diagnóstica en 71 casos (94,7%). En los otros 4 pacientes el diagnóstico de neoplasia se realizó por técnicas quirúrgicas (n = 2), biopsia pleural (n = 1) y por punción transbronquial en otro. La rentabilidad fue significativamente inferior en las lesiones submucosas frente a los otros tipo de lesiones (11 de 14 [78,6%] en las submucosas y 60 de 61 [98,3%] en las lesiones tipo masa o infiltrantes; p = 0,002)

La rentabilidad conjunta de los AB previos y posteriores fue del 69,3%, significativamente superior a la del AB previo (p = 0,001) y la del AB posterior (p = 0,004) por separado. En 18 casos (24%) los hallazgos citológicos de los AB no fueron coincidentes: en 11 el AB posterior fue diagnóstico y no el AB previo, y en 7 ocurrió lo contrario. En 14 de los 32 casos (43,7%) en que el AB posterior fue negativo, la valoración citológica se vio dificultada por ser muy hemática, frente a 3 de los 35 (8,5%) AB previos negativos (p = 0,002).

La BB fue la única técnica diagnóstica en 9 pacientes (12%) (3 masas, 4 mucosas infiltradas y 2 lesiones submucosas), el CB lo fue en uno (1,3%) (una mucosa infiltrada) y el AB posterior en 2 (2,7%) (una masa y una lesión submucosa).

TABLA I
Datos clínicos de los pacientes con neoplasias endobronquiales

| Variable | |
|-----------------------------------|-------------|
| N.º de pacientes | 75 |
| Varones | 61 (81,3%) |
| Mujeres | 14 (18,7%) |
| Edad media ± DE (años) | 66,3 ± 10,5 |
| Tipo de tumor | |
| Primario, no microcítico | 54 (72,0%) |
| Primario, microcítico | 19 (25,3%) |
| Metastásico | 2 (2,7%) |
| Localización del tumor | |
| Bronquios principales y lobulares | 53 (70,7%) |
| Bronquios más distales | 22 (29,3%) |
| Tipo de lesión | |
| Masa endobronquial | 32 (42,7%) |
| Mucosa infiltrada | 29 (38,7%) |
| Lesión submucosa | 14 (18,6%) |

DE: desviación estándar.

Se procedió además a la punción transtraqueal de adenopatías paratraqueales o subcarinales en 17 casos, de los que en 13 (76,4%) se obtuvo una citología positiva.

No se describieron complicaciones destacables relacionadas con las técnicas endoscópicas.

Discusión

El AB es la aspiración de las secreciones bronquiales, ya sea directamente o después de la instilación de suero fisiológico⁹⁻¹¹. La muestra que se obtiene es la mezcla, en proporción desconocida, de secreciones bronquiales y de vías altas, de suero y del agente anestésico⁹⁻¹¹. La indicación más frecuente es su análisis citológico en el diagnóstico del cáncer de pulmón¹⁻¹². Aunque en los tumores endoscópicamente visibles existen estudios en los que el AB no ha mostrado un incremento de la sensibilidad diagnóstica de las otras técnicas broncoscópicas, o éste ha sido modesto^{1,4,5,10,12}, varias sociedades científicas⁶⁻⁸ y opiniones de expertos^{9-11,14} sostienen que siempre que sea posible se realicen sistemáticamente las 3 técnicas. En el presente estudio las técnicas citológicas (AB y CB) han sido la única técnica diagnóstica únicamente en un 4% de los casos. Sin embargo, el AB se ha mostrado como una técnica económica, muy segura y coste-efectiva, sobre todo en lesiones muy vascularizadas o carcinomas microcíticos, donde los artefactos por aplastamiento son relativamente frecuentes^{1,4,10,14,16}. Permite además la obtención de muestras para cultivos microbiológicos^{9,10,14}.

El orden en el que se debe realizar estas 3 técnicas es un tema de amplia controversia^{1,8,12}. En las recomendaciones sobre fibrobroncoscopia de la British Thoracic Society⁸ publicadas en 2001, se indica que la secuencia óptima para realizar las técnicas endoscópicas en las neoplasias endobronquiales visibles no está clara y que es necesario llevar a cabo estudios que analicen este tema. Lee y Metha¹¹, en un manual de referencia, indican que el AB debe efectuarse antes del CB y la BB para evitar la contaminación con sangre, que podría dificultar el análisis citológico de las muestras. Una excepción podrían ser las lesiones de aspecto submucoso, donde la rentabilidad del AB podría ser mayor si se altera previamente la integridad de la mucosa¹¹.

Castella⁹, en el manual *Medicina respiratoria*, publicado recientemente por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, afirma que es conveniente recoger una muestra antes del CB y la BB y otra después, que podría ser más sensible al aprovechar la des-

TABLA II
Rentabilidad diagnóstica de las distintas técnicas broncoscópicas según el tipo de lesión endobronquial

| | Masa endobronquial (n = 32) | Mucosa infiltrada (n = 29) | Lesión submucosa (n = 14) | Total (n = 75) |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| AB previo | 16 (50%) | 19 (65,5%) | 5 (35,7%) | 40 (53,3%) |
| AB posterior | 17 (53%) | 19 (65,5%) | 7 (50%) | 43 (57,3%) |
| AB previo + AB posterior | 23 (71,9%) | 22 (75,9%) | 7 (50%) | 52 (69,3%) |
| Cepillado | 25 (78,1%) | 20 (69%) | 7 (50%) | 52 (69,3%) |
| Biopsia | 30 (93,8%) | 28 (96,6%) | 10 (71,4%) | 68 (90,7%) |
| Todas | 32 (100%) | 28 (96,6%) | 11 (78,6%) | 71 (94,7%) |

AB: aspirado bronquial.

camación celular provocada por las otras técnicas. Esta segunda aspiración podría ser inútil si se ha producido una hemorragia, aunque si ésta no ha tenido lugar se deben mezclar los 2 frascos y remitirlos como una muestra única⁹.

A pesar de esta controversia, el tema se ha estudiado poco, al menos hasta los últimos años, cuando se han publicado 2 artículos^{16,17} y 4 resúmenes¹⁴⁻²¹ en los que prospectivamente se ha intentado aclarar esta cuestión.

Raymond et al¹⁸ no encontraron diferencias significativas en tumores centrales, pero sí en neoplasias no visibles endoscópicamente (un 25% de resultados positivos del AB previo y un 45% del AB posterior). Scriven et al¹⁹, en una serie de 36 pacientes, comunican una sensibilidad del AB previo del 65% y del AB posterior del 85% ($p = 0,01$), siendo la del CB del 43% y la de la BB del 86%. En otros 2 estudios más recientes tampoco se encuentran diferencias al realizar distintas secuencias en el orden del AB, CB y BB^{20,21}. En estos 4 estudios, al tratarse de resúmenes, no es posible analizar con detalle el método ni los resultados, lo que hace difícil extraer conclusiones.

Yigla et al¹⁶, en una muestra de 54 pacientes, encuentran una frecuencia de AB positivo para malignidad del 33% antes del CB y BB y del 48% cuando se realizaba tras estas técnicas; aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, en nuestra opinión sí puede tener relevancia clínica.

Muy recientemente Van der Drift et al¹⁷ describen, en una serie de 137 pacientes con tumores endoscópicamente visibles, una rentabilidad diagnóstica del AB previo y del AB posterior del 72 y el 74%, respectivamente ($p = 0,85$).

En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias (un 53,7% del AB previo y un 57,7% del AB posterior; $p = 0,6$). Las mayores diferencias, aunque sin significación estadística debido probablemente al reducido tamaño muestral de este subgrupo, se han observado en los tumores submucosos, donde la alteración de la integridad de la mucosa que se produce tras el CB y BB podría producir un mayor desprendimiento celular que el que existe con respecto al AB previo en los otros tipos de lesiones endobronquiales^{1,11,17,21}. La rentabilidad global del total de las técnicas broncoscópicas ha sido significativamente inferior a la de los casos de tipo masa o lesiones infiltrantes. Es en estos casos en los que estaría indicada la realización de una punción aspirativa con aguja de las lesiones endobronquiales^{1,9,11,16,22,23}.

El motivo por el que el momento de realización del AB no influye en su rentabilidad podría ser, en contra de la opinión de otros autores¹⁷, la elevada frecuencia de AB hemáticos que se producen tras el CB y BB. Este exceso de sangre dificulta el procesamiento y la obtención citológica de calidad óptima, con probable repercusión en la cantidad de células incluidas para la valoración diagnóstica citológica^{15,24}.

Debemos destacar la alta frecuencia de discordancia entre los resultados del AB previo y posterior, lo que ha hecho que la rentabilidad conjunta de ambos sea significativamente superior a la de cada uno por separado. Este dato, no analizado en ningún otro estudio, parece

confirmar la recomendación de Castilla⁹, que aconseja el procesamiento conjunto de ambos AB para incrementar en lo posible la rentabilidad. No es posible saber si esta estrategia de realizar los 2 AB podría sustituir a la realización sistemática del CB, ya que la influencia de éste en los resultados del AB posterior no se ha analizado hasta el momento en ningún estudio.

En conclusión, el orden de la realización del AB en el diagnóstico de neoplasias bronquiales endoscópicamente visibles no parece influir en la rentabilidad diagnóstica de la técnica, probablemente por la mayor frecuencia de AB excesivamente hemorrágicos que se producen cuando se llevan a cabo tras el CB y la BB. Debido a la alta discordancia de resultados entre los AB antes y después del CB y BB, el estudio de ambos incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico de la técnica. Serían necesarios más estudios para analizar si esta estrategia podría evitar la realización de otras técnicas citológicas como el CB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23:137-58.
2. Martínez Moragón E, Aparicio Urtasun J, Sanchís Aldás J, De Diego Damiá A, Martínez Francés M, Cases Viedma E, et al. Fibrobroncoscopia en el cáncer de pulmón: relación entre radiología, endoscopia, histología y rendimiento diagnóstico en una serie de 1.801 casos. *Arch Bronconeumol*. 1994;30:291-6.
3. Mark VHF, Johnston ID, Hetzel MR, Grubb C. Value of washing and brushings of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax*. 1990;45:373-6.
4. Govert JA, Kopita JM, Matchar D, Kussin PS, Samuelson WH. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest*. 1996;109:451-6.
5. Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Özvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy of endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely? *Respiration*. 2001;68:611-4.
6. Ramí R, Duque JL, Hernández JR, Sánchez de Cos J. Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-52.
7. Schreiber, G, McCrory, DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest*. 2003;123 Suppl:115-28.
8. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56 Suppl 1:1-21.
9. Castilla J. Broncoscopia general. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, editores. *Medicina respiratoria*. 2.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2005. p. 409-27.
10. Prakash UBS. Bronchoscopic specimen collection: is there a proper order of sequence. *J Bronchol*. 2002;9:269-71.
11. Lee FYW, Metha AC. Basic techniques in flexible bronchoscopy. En: Wang KP, Metha AC, editores. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge: Blackwell Science; 1995. p. 95-118.
12. Yick D, Kamangar N, Wallace JM. Noninvasive bronchoscopic specimens in the diagnosis of lung cancer. *J Bronchol*. 2001;8:301-8.
13. Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK. Fiberoptic bronchoscopy: comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76:33-7.
14. Metha AC. Wash or not to wash, brush or not to brush. That is the question. *J Bronchol*. 2001;7:293-4.
15. Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytologic specimens obtained from the respiratory tract. *Diagn Cytopathol*. 1999;21:61-9.

FERNÁNDEZ-VILLAR A ET AL. INFLUENCIA EN LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL MOMENTO DE REALIZACIÓN DEL ASPIRADO BRONQUIAL EN LOS CARCINOMAS BRONCOGÉNICOS ENDOSCÓPICAMENTE VISIBLES

16. Yigla M, Nagiv D, Solomonov A, Malderger E, Ben-Izhak O, Rubin AE, et al. Timing of collecting bronchoscopic cytologic specimens in endobronchial malignant neoplasms. *J Bronchol.* 2002;9:272-5.
17. Van der Drift MA, Van der Wilt G, Thumissen FBJM, Janssen JP. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest.* 2005;128:394-400.
18. Raymond NJ, McLeod S, Thornley PE. Timing of bronchial washing at fibrebronchoscopy improves the diagnostic rate of primary bronchial carcinoma. *Thorax.* 1991;46 Suppl:289.
19. Scriven NA, MacFarlane JT, Clelland CA. Bronchial washings: when should we do them? *Thorax.* 1999;54 Suppl:84.
20. Test VJ, Petersen WG. Does the sequence of sample collection alter the yield of fiberoptic bronchoscopy in patients with suspected malignancy. *Chest.* 2003;124 Suppl:78.
21. Eather G, Nickels R, Feenstra J, Armstrong J, Turner M, Garske L. The effect of altering the sequence order of saline washing in the bronchoscopic diagnosis of lung cancer. Abstract of 2005 Annual Scientific Meeting of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. [consultado 28/08/2005]. Disponible en: <http://www.thoracic.org.au/asma2005abstractslist.php>
22. Disdier C, Rodríguez de Castro F. Punción transbronquial aspirativa. *Arch Bronconeumol.* 2000;36:580-93.
23. Gullón JA, Fernández R, Medina A, Rubinos G, Suárez I, Ramos C, et al. Punción transbronquial en el carcinoma broncogénico con lesión visible: rendimiento y coste económico. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:496-500.
24. Goellner JR. Evaluation of the cellular sample. En: Bibbo M, editor. *Comprehensive cytopathology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 69-74.