

Original

Rentabilidad diagnóstica y seguridad de la criobiopsia pleural durante la toracoscopia médica en el estudio del derrame pleural. Una revisión sistemática y metaanálisis

Maribel Botana Rial^{a,b,*}, Irene Lojo Rodríguez^a, Cecilia Mouronte Roibás^{a,b},
Virginia Leiro Fernández^{a,b}, Manuel Núñez Delgado^a, Ángel Salgado Barreira^c,
Andrea Pereira Torrado^d y Alberto Fernández Villar^{a,b}

^a Unidad de Técnicas Broncopleurales, Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Área Sanitaria de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Grupo de Investigación NeumoVigo I+i, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^c Unidad de Metodología y Estadística, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^d Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2019

Aceptado el 2 de diciembre de 2019

On-line el 20 de enero de 2020

Palabras clave:

Criobiopsia
Toracoscopia médica
Rentabilidad diagnóstica
Complicaciones
Derrame pleural

RESUMEN

Objetivo: La evidencia disponible sobre la rentabilidad diagnóstica y la seguridad de la criobiopsia pleural (CB) está basada en una serie de estudios que presentan casuísticas limitadas y diferentes diseños. Un análisis agrupado de los mismos podría mejorarla y aportar una visión global de esta novedosa técnica. **Metodología:** Revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados en los que se incluían resultados sobre rendimiento y seguridad diagnóstica de la CB pleural comparados con la realizada con pinzas flexibles convencionales. Se evaluó la heterogeneidad del análisis determinando el índice I^2 y la calidad de los estudios mediante la herramienta QUADAS-2.

Resultados: Para la evaluación final se incluyeron 7 trabajos con 356 pacientes. En el 55,6% el derrame pleural fue de etiología maligna, 61,1% de ellos cáncer de pulmón. La rentabilidad diagnóstica de la CB pleural fue del 95% (IC 95% 92-97) frente al 91% (IC 95% 87-94) con las pinzas flexibles convencionales ($p = 0,019$). Se describió sangrado leve en el 67% (IC 95% 62-72) de las CB frente al 85% (IC 95% 79-90) de las realizadas con pinzas flexibles convencionales ($p < 0,001$). El tamaño de las muestras de CB fue superior y el porcentaje de artefactos menor. No fue posible realizar un análisis agrupado en la evaluación de la detección de alteraciones moleculares. La heterogeneidad observada fue moderada-alta, aunque la calidad de los estudios fue aceptable.

Conclusiones: La CB pleural es una técnica segura y con elevada rentabilidad para el diagnóstico etiológico del derrame pleural, obteniéndose muestras de mayor tamaño con menos artefactos. Son necesarios más estudios sobre determinaciones moleculares.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnostic Yield and Safety of Pleural Cryobiopsy during Medical Thoracoscopy to Diagnose Pleural Effusion. A Systematic Review and Meta-Analysis

ABSTRACT

Objective: Current evidence on the diagnostic yield and safety of pleural cryobiopsy (CB) is based on a series of heterogeneous studies with limited cohorts. A pooled analysis of these studies could improve the evidence and contribute to a better understanding of this new technique.

Methodology: We performed a systematic review and meta-analysis of published studies that included data on the yield and diagnostic safety of pleural CB compared with procedures performed using conventional flexible forceps. The heterogeneity of the analysis was evaluated by determining the I^2 index, while study quality was measured with the QUADAS-2 tool.

Keywords:

Cryobiopsy
Medical thoracoscopy
Diagnostic yield
Complications
Pleural effusion

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.isabel.botana.rial@sergas.es (M. Botana Rial).

Results: Seven studies involving 356 patients were used for the final evaluation. In 55.6%, the etiology of the pleural effusion was malignant, 61.1% of which were lung cancer. The diagnostic yield of pleural CB was 95% (95% CI 92–97) vs. 91% (95% CI 87–94) with conventional flexible forceps ($P = .019$). Mild bleeding was reported in 67% of CB procedures (95% CI 62–72) compared with 85% of conventional flexible forceps procedures (95% CI 79–90) ($P < .001$). CB specimens were larger, and fewer artifacts were detected. A pooled analysis of the detection of molecular changes could not be performed. Heterogeneity was moderate to high, although the quality of the studies was acceptable.

Conclusions: Pleural CB is a safe technique with a high yield for etiological diagnosis of pleural effusion, and larger specimens with fewer artifacts are obtained. Molecular determinations should be investigated in more depth.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La toracoscopia médica (TM), también denominada pleuroscopia o toracoscopia con anestesia local, es una técnica mínimamente invasiva que permite examinar el espacio pleural y realizar biopsias dirigidas de la pleura parietal^{1–3}. Es considerada la técnica de elección en el diagnóstico del derrame pleural (DP) con criterios de exudado de etiología incierta^{4,5}. En una revisión publicada en 2010 que incluyó múltiples series de casos, la TM con biopsia pleural mediante pinzas convencionales tenía una sensibilidad del 92,6% para el diagnóstico de DP maligno³. La TM puede ser realizada con toracoscopia rígida o pleuroscopia semirrígida^{1–3}. El resultado de los principales estudios que comparan la rentabilidad diagnóstica entre TM rígida y semirrígida han demostrado que no existen diferencias significativas entre ambas técnicas^{6–8}. Sin embargo, cuando la toracoscopia se hace con el pleuroscopio semirrígido deben hacerse entre 6–8 biopsias debido a su menor tamaño^{1–3}. Actualmente es una técnica en expansión que se considera segura, dado que el porcentaje de complicaciones graves es menor del 5%^{1,3,9,10}. Sin embargo, sobre todo en la afectación neoplásica pleural, la eficacia diagnóstica y la seguridad descrita no han sido uniformes en todos los estudios^{3,9,10}, lo que, añadido a que cada vez es necesario disponer de muestras histológicas de mayor tamaño para la caracterización molecular de los tumores¹¹, ha potenciado el desarrollo de nuevas técnicas de biopsia pleural como es el caso de la criobiopsia (CB). Inicialmente, la CB fue descrita como una técnica endoscópica de elevada rentabilidad diagnóstica y segura para el diagnóstico de tumores endobronquiales y más recientemente en el estudio de la enfermedad pulmonar intersticial^{12,13}. En el estudio del DP, su validez y seguridad han sido publicadas por varios grupos, aunque estos estudios presentan casuísticas limitadas y diferentes diseños¹⁴, lo que al menos de forma individual limita su evidencia científica. De hecho, estas nuevas técnicas de biopsia pleural no se incluyen en las guías de práctica clínica^{4,5}.

En este contexto, creemos que parece oportuno revisar la evidencia disponible sobre este tema realizando un análisis sistemático agrupado de la literatura publicada sobre la rentabilidad diagnóstica y la seguridad de la CB de la pleura parietal en el diagnóstico del DP frente a la biopsia mediante pinza flexible convencional (PFC), y evaluar algunos aspectos como la implantación de esta novedosa técnica diagnóstica en la práctica clínica habitual. Con estos objetivos se llevó a cabo el presente estudio.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática y un posterior metaanálisis de la evidencia existente desde enero de 2010 hasta mayo de 2019 siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA para revisiones y metaanálisis. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed (MEDLINE), Embase, The Cochrane Library, Web of Science y

TheClinicalTrials.gov en relación con la CB pleural durante la TM. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: «semi-rigid pleuroscopy», «rigid thoracoscopy», «medical thoracoscopy», «cryobiopsy», «pleural effusion», «cryoprobe biopsy». Se realizó también una búsqueda manual para evitar la pérdida de estudios o revisiones no seleccionadas de forma electrónica. Se incluyeron en la búsqueda metaanálisis y revisiones sistemáticas, estudios aleatorizados, de cohortes, de casos y controles y series de casos en los que se describía en sus resultados la rentabilidad de la CB pleural en el estudio del DP durante la TM. Se excluyeron aquellos estudios con menos de 10 pacientes o casos clínicos aislados. La búsqueda no se limitó a ningún idioma.

La revisión sistemática se complementó con el análisis de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y las principales guías de práctica clínica.

Dos autores (MBR y CMR) seleccionaron de forma independiente los resúmenes para determinar su elegibilidad y excluyeron los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión. Las discrepancias fueron resueltas mediante la discusión con un tercer autor (AFV). Los estudios elegibles se obtuvieron en formato completo y fueron revisados de forma independiente por los 2 autores (MBR y CMR).

La información relevante de cada uno de los estudios se recogió mediante tablas de evidencia.

Las principales variables analizadas fueron la rentabilidad diagnóstica de las muestras de pleura parietal obtenidas mediante criosonda frente a las obtenidas con PFC. La rentabilidad fue calculada dividiendo el número de sujetos en quienes las biopsias mostraban hallazgos histológicos definitivos (incluyendo pleuritis inespecífica) por el diagnóstico final del paciente. Como variable principal se registraron también las complicaciones, como el grado de sangrado de la CB y la PFC o de dolor debido al procedimiento. Se consideró sangrado leve aquel autolimitado, moderado cuando era necesario el uso de fármacos vasoactivos de forma tópica (adrenalina) y grave cuando requería intervención con electrocauterio o argón plasma^{1,3}.

Como variables secundarias se definieron el tamaño medio de las CB (en mm), el grado de profundidad de la muestra obtenida y el grado de artefactos de las muestras definidos por el nivel de aplastamiento que afectaba a más del 25% de su área o la interpretabilidad, así como el grado de integridad¹⁴.

Con respecto al procedimiento, se analizó el tiempo de congelación de la criosonda (en segundos) y la duración de la prueba.

Como variable secundaria se analizó también la rentabilidad en el diagnóstico molecular de la CB en el DP maligno por cáncer de pulmón.

De forma general se describieron además las características clínicoepidemiológicas de los pacientes (edad, sexo) y la etiología específica del DP benigno y maligno.

La calidad de los estudios fue valorada siguiendo los niveles de evidencia y grados de recomendación descritos en las guías

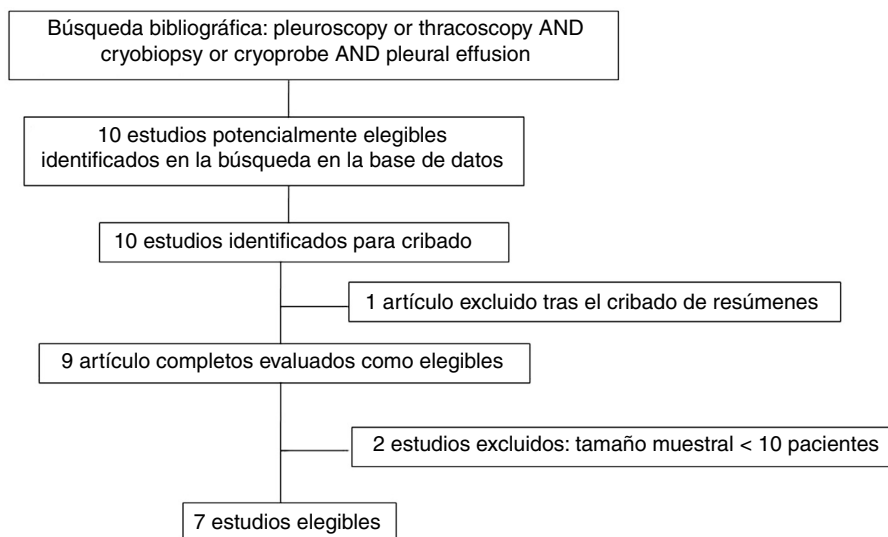


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

Tabla 1

Diseño del estudio y características de la toracoscopía médica con criosonda

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al., 2016 ²³	Pathak et al., 2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooria et al., 2019 ²⁴
Tipo de estudio	Observacional Retrospectivo	Observacional Prospectivo	Observacional Prospectivo	Observacional Prospectivo	Observacional Prospectivo	Observacional Retrospectivo	Ensayo clínico Prospectivo
Tipo TM	Semirrígida	Semirrígida	Rígida	Semirrígida	Semirrígida	Semirrígida	Semirrígida
Tipo de pinza biopsia	PFC vs. criosonda	PFC vs. criosonda	Rígida vs. PFC vs. criosonda	PFC vs. criosonda	PFC vs. criosonda	Criosonda ^a	1. ^a PFC, 2. ^a criosonda vs. 1. ^o criosonda, 2. ^o PFC
Tamaño muestral	22	15	80	10	92	87 ^a	50
Tipo de criosonda (mm diámetro)	2,4	2,4	2,4	2,4	1,9	2,4	2,4
Tiempo contacto criosonda (segundos)	3	3	-	3	3	8 (6-10)	3 (máximo 6)
N.º biopsias	-	3 CB	3-4 biopsias rígido 1-2 CB 1-2 flexible	3,7 ± 1,4 CB 4,5 ± 1,5 flexible	4 CB 4 flexible	2-3 CB	4 (2-4 ^b) CB 8 (7,5-8 ^b) PFC
Tiempo criobiopsias (min)	-	4 (3-6)	-	-	34 ± 8,6 (tiempo total del procedimiento)	-	10 (6-12)

CB: criobiopsia; PFC: pinza flexible convencional; TM: toracoscopía médica.

^a Compara los resultados de la criosonda con una serie histórica de toracoscopía médica con biopsia con pinza flexible de 52 pacientes.

^b Expresado como mediana y rango intercuartil.

científicas¹⁵ y para la redacción de este manuscrito se comprobaron 27 ítems de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis¹⁶. Además, se realizó un resumen de los resultados de la evaluación QUADAS-2 de todos los estudios que fueron incluidos en esta revisión sistemática y metaanálisis.

Se estimaron las proporciones y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de la rentabilidad diagnóstica y de las complicaciones, concretamente del sangrado, de la criosonda y de la PFC de cada uno de los estudios y de forma conjunta. Esta información se mostró mediante *forest plots* elaborados con la librería «meta» del software estadístico R 3.4.2. La heterogeneidad entre los resultados de los estudios se evaluó mediante la prueba estadística Q de Cochran y el estadístico I². Se consideró que existía heterogeneidad significativa si I² era > 50% y/o p < 0,1.

Resultados

Descripción general de los estudios revisados

Obtuvimos 10 estudios potencialmente elegibles e identificados para cribado. Un artículo fue excluido tras la lectura del resumen y 9 fueron leídos a texto completo. Después de revisar detenidamente el texto completo, 2 estudios fueron excluidos por incluir menos de 10 pacientes^{17,18}, por lo que finalmente se incluyeron 7 trabajos en el análisis agrupado^{14,19-24}. La figura 1 muestra el diagrama de flujo del trabajo y la tabla 1, las características generales y los aspectos del procedimiento de los estudios. Cuatro fueron observacionales prospectivos^{14,19,21,23}, 2 observacionales retrospectivos^{20,22} y solo uno de ellos fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado²⁴ (tabla

Tabla 2

Características clínicoepidemiológicas de todos los pacientes incluidos en los estudios de esta revisión

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al., 2016 ²³	Pathak et al., 2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooira et al., 2019 ²⁴
Edad (años)	72 (47-89)	61 (33-83)	67,5 ± 13,5	69 ± 11	64 (22-92)	54,1 ± 14,9 (27-88)	53 (39-65)
Sexo, H/M	21/1	12/3	-	5/5	60/32	77/62	32/18
Etiología DP, DPB/DPM	8/13	1/14	37/43	5/5	23/69	73/63	30/20
Causas de DPB	8 idiopáticas	1 idiopática	33 idiopáticas 3 tuberculosis 1 asbestosis	5 idiopáticas	2 autoinmunes 8 tuberculosis 13 idiopáticas	24 idiopáticas 49 inflamación granulomatosa	1 pleuritis IgG4 2 infecciosos 3 autoinmunes 3 trasudados 16 tuberculosis 2 idiopáticas 27
Total	8	1	37	5	23	73	27
Causas de DPM	1 ca metastásico 1 linfoma	1 sarcoma sinovial 4 ca pulmón	19 ca pulmón 4 linfomas	1 adenocarcinoma 2 mesoteliomas	1 angiosarcoma 1 ca gástrico 1 ca urotelial 1 ca cérvix 1 colangiocarcinoma 1 ca sarcomatoide 2 ca colon 2 ca tiroides 2 ca mama 2 ca nasofaríngeo 2 mesoteliomas 3 linfomas 50 ca pulmón	53 ca pulmón 7 ca metastásicos 3 mesoteliomas	14 ca pulmón 1 linfoma 1 ca mama 1 melanoma 1 ca ovario 1 ca vejiga 1 ca escamoso pulmón
Total	13	14	43	5	69	63	20

ca: carcinoma; DPB: derrame pleural benigno; DPM: derrame pleural maligno; H: hombre; M: mujer. Los datos se expresan como mediana (rango) o media ± desviación típica.

1). Todos fueron realizados en un único centro. No se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre el tema.

En todos ellos la TM fue realizada en una sala de técnicas con anestesia local y sedación leve-moderada por el neumólogo intervencionista. En el caso de las pleuroscopias semirrígidas se utilizó el pleuroscopio semirrígido Olympus LTF-160 (Olympus, Tokio, Japón), con un canal de trabajo de 2,8 mm de diámetro interno. Solo en un estudio se utilizó un toracoscopio rígido de 11 mm (Storz, Tuttlingen, Alemania)²³. Las CB se hicieron en zonas seleccionadas de la pleura parietal de cada paciente sospechosas de malignidad que fueron obtenidas con una criosonda flexible de 2,4 mm (Erbokryo CA, Erbe, Alemania). Solo un estudio utilizó una sonda de 1,9 mm²¹. La punta de la criosonda se colocaba sobre la zona de la pleura parietal a biopsiar, activándose a -89 °C, un mínimo de 3 s hasta un máximo de 10 (tabla 1). El número de CB osciló desde un mínimo de 2 a un máximo de 4 (tabla 1). No fue posible estimar la duración de las TM, ya que la mayoría de los estudios incluidos no describían el tiempo medio del procedimiento.

En la tabla 2 se resumen las características clínicoepidemiológicas y la etiología del DP de los sujetos incluidos en los estudios. La mayoría fueron hombres, 207 (75%), todos adultos, con un rango de edad de 22 a 92 años. En total se incluyeron 408 pacientes, realizándose CB a 356.

La causa más frecuente del DP fue el DP maligno, con un total de 227 (55,6%) casos, de los cuales 141 (61,1%) fueron DP por cáncer de pulmón no microcítico (tabla 2).

Rentabilidad diagnóstica

En la tabla 3 se representa la rentabilidad diagnóstica de las diferentes muestras obtenidas por criosonda y PFC. Se describe

también la rentabilidad diagnóstica de la pinza rígida en el único estudio que utilizó un toracoscopio rígido²³. Chen et al.²¹ describieron una rentabilidad de la CB de casi un 99% frente al 91% de la PFC (p=0,017). Resultados similares fueron descritos por Tousheed et al.²², 99 frente a 96% (p=0,02), respectivamente, aunque en este último trabajo se compararon los resultados de la CB con una serie histórica de TM con PFC²². La rentabilidad diagnóstica de la CB pleural obtenida en este análisis agrupado fue del 95% (IC 95% 92-97) frente al 91% de la PFC (IC 95% 87-94), con diferencias estadísticamente significativas (p=0,019), pero con una heterogeneidad moderada-alta en los resultados, debido al bajo tamaño muestral de los mismos (fig. 2). Con respecto a uno de los objetivos secundarios del metaanálisis, solo 2 de los estudios analizaron la capacidad de establecer una caracterización molecular del cáncer de pulmón no microcítico en las CB^{14,22}. En el primero, que incluyó 14 casos de DP maligno (4 adenocarcinomas de pulmón), se pudo realizar un análisis de las mutaciones del gen *EGFR* en todas las muestras¹⁴. En el segundo estudio, que incluyó 139 pacientes, a 87 de los cuales se les realizó CB, en 29 el diagnóstico fue de cáncer de pulmón no microcítico, siendo también todas las muestras válidas para este estudio molecular²², aunque en ninguno de estos trabajos se analizó la rentabilidad de la PFC para el análisis de ADN en las muestras de tumor.

Características histológicas de las muestras obtenidas

En la tabla 4 se describe el tamaño medio de las CB (en mm o mm²), el grado de profundidad de las muestras obtenidas y de artefactos. El tamaño de las CB fue de 7 a 35 mm, siendo significativamente mayor cuando se comparó con el tamaño de la PFC

Tabla 3
Rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia pleural frente a la biopsia con pinza convencional de la pleura parietal

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al., 2016 ²³	Pathak et al., 2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooira et al., 2019 ²⁴
Criosonda	90,9% (20/22)	93,3% (14/15)	91,3% (73/80) ^a	100% (10/10)	98,9% (91/91)	99% (86/87)	84,7% (39/46)
Pinza flexible	90,9% (20/22)	100% (15/15)	92,5% (74/80) ^a	100% (10/10)	91,3% (84/92)	96% (50/52)	77,5% (38/49)
Pinza rígida			97,5% (79/80)				
p	NDS	NDS	NDS ^a	NDS	0,017	0,0289	NDS

NDS: no diferencias significativas.

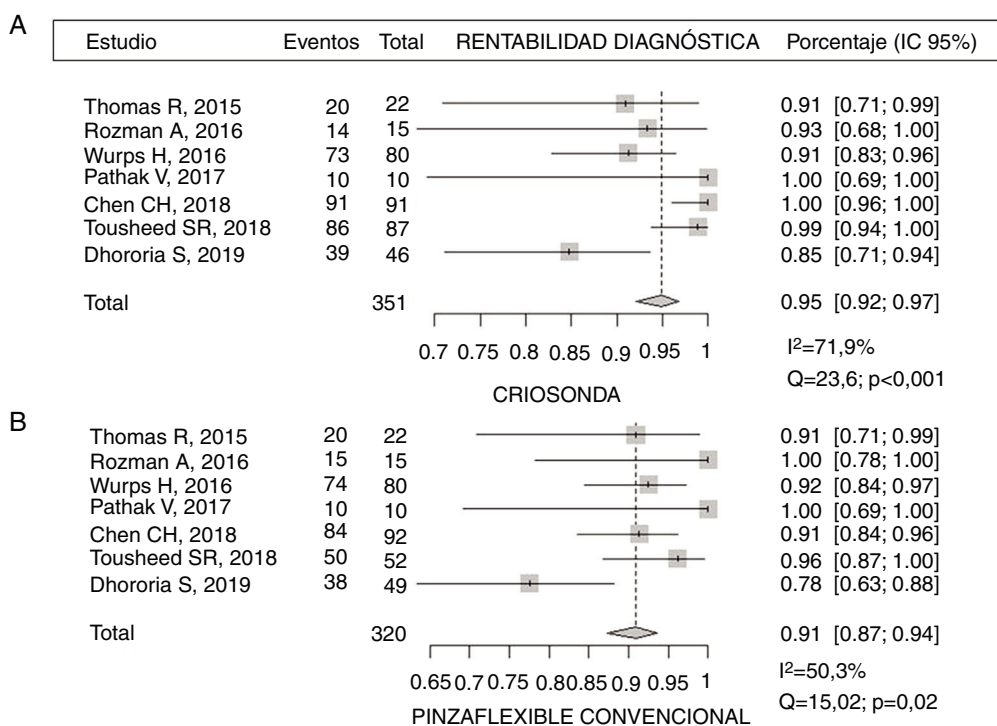


Figura 2. A y B. Rentabilidad diagnóstica agrupada de la biopsia pleural con criosonda y pinza flexible en toracoscopia médica semirrígida.

de forma independiente en 6 de los 7 estudios que lo describieron entre sus resultados¹⁹⁻²⁴.

El porcentaje de artefactos que afectaban a más del 25% de la muestra de CB osciló entre 0 y 4,5%, siendo menor que el de la PFC en los 3 estudios en los que se analizó^{14,20,24}. Algo similar de describió en la profundidad de las muestras obtenidas con ambas técnicas^{20,23,24}. La profundidad del tejido definido como presencia de grasa o tejido muscular, aspecto especialmente relevante para determinar la invasión del tumor, fue mayor en las biopsias obtenidas con criosonda, llegando al 65% de todas las muestras frente al 40% de la PFC, en función de la serie²⁴.

Complicaciones

El 67% (IC 95% 62-72) de los pacientes sometidos a CB presentaron sangrado leve frente al 85% (IC 95% 79-90) de aquellos en los que se obtuvo la muestra con PFC^{14,20-22,24}, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), pero con una importante variabilidad de los resultados en los estudios al calcularse un I^2 elevado (fig. 3). El sangrado moderado se describió en un 8,7% (8/92) y un 6,5% (6/92), respectivamente²¹. En 2 de los estudios no se describió ningún caso de sangrado con la CB^{21,23} (tabla 5). Solo en un estudio se describe un dolor agudo durante la realización de las CB, siendo el porcentaje menor del 14%¹⁴.

Calidad de los estudios

Realizamos una valoración de la calidad de los estudios incluidos en una revisión sistemática mediante la herramienta QUADAS-2 (tabla 6). Con respecto a los 4 dominios clave para evaluar la posibilidad de sesgos, en la mayoría de los estudios el riesgo de sesgo fue juzgado como bajo. Únicamente en un estudio retrospectivo, que incluyó como grupo control una serie histórica de TM con PFC, fue considerado alto²².

Sin embargo, debemos destacar que en nuestra evaluación no encontramos preocupaciones acerca de la aplicabilidad de los resultados.

Discusión

La presente revisión sistemática y metaanálisis evalúa la eficacia y seguridad de la CB pleural frente a las técnicas de biopsia con PFC realizadas durante la TM para el estudio del DP. Aunque encontramos una elevada variabilidad, hay un aceptable nivel de calidad. La CB demuestra que es una técnica segura y con una rentabilidad global del 95% para establecer la etiología del DP. Las muestras pleurales obtenidas con criosonda son más grandes que las conseguidas con PFC, más profundas y de mejor calidad para su interpretabilidad, al tener menos artefactos. Sin embargo, no existen datos suficientes para poder obtener unas conclusiones firmes sobre una posible ventaja en la caracterización molecular de

Tabla 4
Características de las muestras obtenidas en función del tipo de pinza utilizada: criosonda vs. pinza convencional

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al.,2016 ²³	Pathak et al.,2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooira et al., 2019 ²⁴
Tamaño							
Criosonda	10 (7-15,8) mm		14,4 ± 12,8 mm ² a,b	320 mm ³	9,4 ± 4,9 mm	13,2 ± 6,6 (7-35) mm	7 (6-10) mm
Pinza flexible	4 (3-8) mm		7,1 ± 9,3 mm ² a,b	80 mm ³	4,4 ± 2,3 mm	6,6 ± 3,3 (2-5) mm	4 (3-5) mm
Pinza rígida			22,6 ± 20,4 mm ² a				
p	0,004		0,001 ^a /0,01 ^b	0,007	0,001	0,001	0,001
Artefactos (0-25%)							
Criosonda	4,5%	100%					97,8%
Pinza flexible	9%						93,9%
p							0,62
Artefactos (> 25%)							
Criosonda	4,5%	0					2,2%
Pinza flexible	86,3%						6,1%
Profundidad (tejido conectivo mesotelial)							
Criosonda	100%						34,8%
Pinza flexible	95,4%						59,2%
p							0,02
Profundidad (grasa o más profundo)							
Criosonda	63,6%		49%				65,2%
Pinza flexible	22,7%		39,4%				40,8%
Pinza rígida			63%				
p							0,001
Interpretable sí/no							
Criosonda		81%/0%					78,3%/15,2%
Pinza flexible							33 (67%)/11 (22,4%)
p							0,69

^a Diferencias entre el tamaño de las biopsias con criosonda, pinza flexible y pinza rígida (p = 0,001).

^b Diferencias entre el tamaño de las biopsias con criosonda y pinza flexible (p = 0,01).

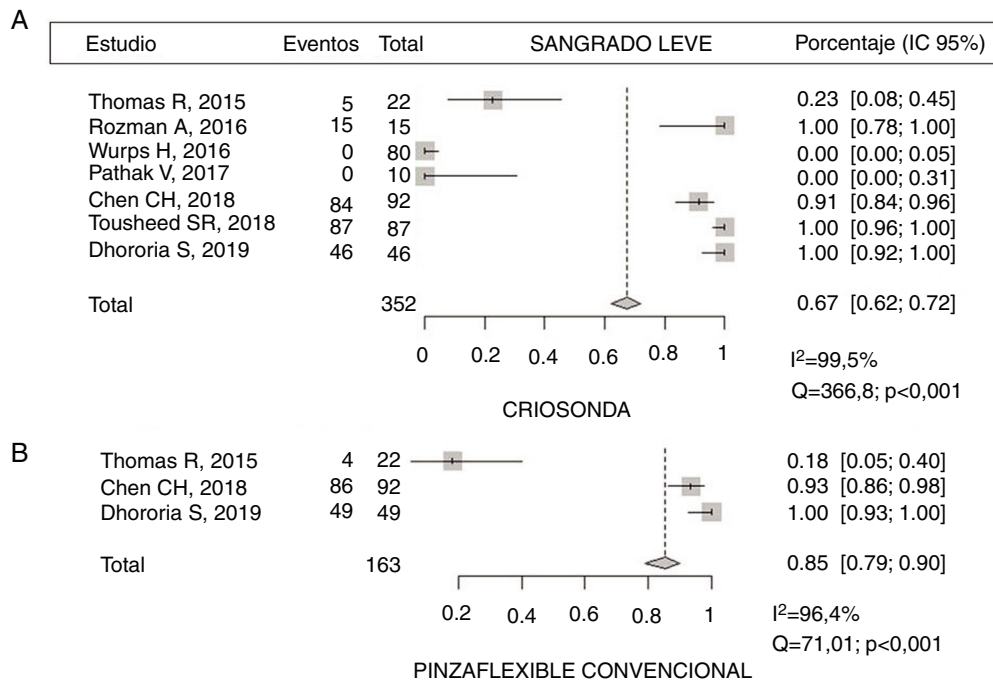


Figura 3. (A y B). Frecuencia de sangrado leve agrupada con la criosonda y pinza flexible con las biopsias de la pleura parietal durante la toracoscopia médica semirrígida.

las muestras obtenidas en pacientes con DP debido a un cáncer de pulmón.

En alguno de los estudios se describieron dificultades especiales para la realización de CB en pacientes que presentaban una superficie pleural muy consistente^{14,24}, por lo que es muy posible que la apariencia macroscópica y la consistencia de los implantes metas-

tásicos sea importante para a la elección de esta técnica de biopsia frente a las convencionales.

Una limitación de la TM semirrígida es el pequeño tamaño de las muestras, por lo que muchos expertos recomiendan realizar entre 6 y 10 biopsias¹⁻³. Como describimos en este análisis agrupado, las muestras obtenidas por CB de la pleura parietal son significa-

Tabla 5
Complicaciones derivadas de las biopsias con criosonda

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al., 2016 ²³	Pathak et al., 2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooria et al., 2019 ²⁴
<i>Sangrado leve</i>							
Criosonda	5/22 (22,7%)	15/15 (100%)	0/80	0/10	84/92 (91,3%)	87/87 (100%)	46/46 (100%)
Pinza flexible	4/22 (18,1%)				86/92 (93,5%)		49/49 (100%)
<i>Sangrado moderado</i>							
Criosonda					8/92 (8,7%)		
Pinza flexible					6/92 (6,5%)		
<i>Dolor criobiopsia</i>		2 (13,3%)					

Tabla 6
Resultados de la calidad de los estudios mediante la herramienta QUADAS-2

	Thomas et al., 2015 ²⁰	Rozman et al., 2016 ¹⁴	Wurps et al., 2016 ²³	Pathak et al., 2017 ¹⁹	Chen et al., 2018 ²¹	Tousheed et al., 2018 ²²	Dhooria et al., 2019 ²⁴
<i>Probabilidad de sesgos</i>							
Selección de individuos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Prueba índice	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba de referencia	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Flujo y tiempos ^a	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
<i>Preocupación sobre la aplicabilidad de resultados</i>							
Selección de individuos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba índice	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Prueba de referencia	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

^a Flujo de pacientes a través del estudio y los momentos de realización de la prueba índice y de la de referencia.

tivamente más grandes que las obtenidas con la PFC^{14,19,20,22–24}. Esto podría ser especialmente importante en el diagnóstico del DP maligno, ya que es necesaria una muestra de gran tamaño para realizar no solo estudios morfológicos, sino de inmunohistoquímica y moleculares, pero también para diferenciar DP metastásicos de diferentes órganos o hematológicos del mesotelioma pleural. En un estudio muy reciente, no incluido en el presente trabajo ya que incluye únicamente 5 casos con mesotelioma pleural, se describe que el tamaño de las muestras obtenidas con criosonda era 3 veces superior al de las PFC, la profundidad necesaria para establecer el diagnóstico de mesotelioma era alcanzada en 4 casos utilizando la CB frente a un caso de PFC, y el porcentaje de artefactos era significativamente menor para la CB con respecto a la PFC (9 frente a 35%, $p < 0,001$)¹⁸. La CB conseguía establecer el diagnóstico de mesotelioma con éxito en todos los casos, mientras que la PFC solo lo lograba en un caso¹⁸. A pesar de estos resultados, parecen necesarios más estudios para determinar la técnica de biopsia óptima para el diagnóstico de mesotelioma pleural.

Con el desarrollo de las nuevas terapias dirigidas, incluyendo la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, existe un incremento en la demanda de muestras de tumor de mejor calidad¹¹. En un pequeño estudio descriptivo realizado por nuestro grupo sobre el rendimiento diagnóstico de la TM semirrígida para la caracterización molecular del DP maligno por cáncer de pulmón no microcítico, se realizaron pruebas moleculares en 14 adenocarcinomas, obteniéndose material suficiente y adecuado para determinar el estado de mutación de *EGFR* en el 100% y en el 90% para la translocación de *ALK*²⁵. Solo en 2 estudios de este metaanálisis se analizan las muestras de la criosonda para la detección de la mutación del gen *EGFR*, siendo posible en todas las muestras de tumor analizadas. Dada la importancia creciente y el desarrollo de las terapias dirigidas, al identificarse nuevas alteraciones moleculares o mutaciones conductoras se hace necesario desarrollar nuevos estudios encaminados a establecer la indicación de la criosonda de la pleura parietal como una nueva técnica de biopsia que permita optimizar la muestra y así poder identificar el mayor número de alteraciones moleculares posible^{26,27}.

La metodología de esta revisión ha sido rigurosa, con doble cribado independiente de resúmenes, revisión de artículos, extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios. El proceso riguroso y basado en la evidencia científica utilizado en la construcción de la herramienta QUADAS-2 permitió facilitar la evaluación del riesgo de sesgo, su calificación y las preocupaciones sobre la aplicabilidad. Por lo tanto, los autores consideran que el resultado de esta revisión es un resumen fiable de la bibliografía existente. Sin embargo, la revisión tiene limitaciones. Los estudios incluidos fueron la mayoría observacionales y existe un destacable porcentaje de heterogeneidad en los principales objetivos estudiados.

Recientemente, ha sido publicada una revisión sistemática que describe resultados similares²⁸. No obstante, una limitación de esta revisión es que no se incluyó entre los estudios seleccionados el único ensayo clínico controlado y aleatorizado publicado hasta el momento²⁴.

Los resultados del presente metaanálisis demuestran que la CB de la pleura parietal durante la TM es un procedimiento seguro y con una elevada rentabilidad diagnóstica para el DP. La obtención de muestras de mayor tamaño, mayor calidad y con menos artefactos permitiría acortar el tiempo del procedimiento, ya que son necesarias menos biopsias que cuando se usa la PFC y la obtención de tejido de mayor tamaño podría ayudar a disminuir el número de pruebas y evitar repetir procedimientos. Si tenemos en cuenta que hoy en día el tejido se considera el material estándar para establecer el diagnóstico del cáncer de pulmón no microcítico y que existe una continua búsqueda de nuevos marcadores moleculares, siendo el factor limitante más significativo la cantidad de tumor disponible, la CB pleural podría ser considerada la mejor opción para establecer el diagnóstico morfológico, inmunohistoquímico y molecular en este grupo de pacientes, aunque este es un aspecto que requeriría una mayor evidencia científica, más homogénea y de mayor calidad.

Además, una limitación de la técnica es que no está estandarizada. El tipo de sonda y el tiempo de congelación varían entre centros y todos los estudios se han realizado en un único hospital. Son necesarios estudios multicéntricos con una metodología rigurosa para evaluar el uso rutinario de esta nueva técnica como

herramienta durante la TM y su aplicación en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.001).

Bibliografía

- Skalski JH, Astoul PJ, Maldonado F. Medical thoracoscopy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:732–43.
- Murthy V, Bessich JL. Medical thoracoscopy and its evolving role in the diagnosis and treatment of pleural disease. *J Thorac Dis*. 2017;9 Suppl 10:S1011–21.
- Rahman NM, Ali NM, Brown G, Chapman SJ, Davies RJ, Downer NJ, et al., British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii54–60.
- Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández-Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–49.
- Desai NR, Lee JH. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: State of the art in 2017. *J Thorac Dis*. 2017;9 Suppl 10:S1111–22.
- Rozman A, Camlek K, Marc-Malovrh M, Triller N, Kem I. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: A randomized pilot study. *Respirology*. 2013;18:704–10.
- Khan MA, Ambalavanan S, Thomson D, Miles J, Munavvar M. A comparison of the diagnostic yield of rigid and semirigid thoroscopes. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19:98–101.
- Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respir Care*. 2014;59:756–64.
- Lee P, Folch E. Thoracoscopy: Advances and increasing role for interventional pulmonologist. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:693–703.
- Anevlavis S, Froudarakis ME. Advances in pleuroscopy. *Clin Respir J*. 2018;12:839–47.
- Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Paz-Ares L, Belda-Iniesta C, Hidalgo M, et al. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: Histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. *Clin Transl Oncol*. 2013;15:503–8.
- Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJF, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: A multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012;39:685–90.
- Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero A, Ramos D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: A randomized trial. *Respirology*. 2014;19:900–6.
- Rozman A, Camlek L, Malovrh MM, Kern I, Schönfeld N. Feasibility and safety of parietal pleural cryobiopsy during semi-rigid thoracoscopy. *Clin Respir J*. 2016;10:574–8.
- Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605–14.
- Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507–11.
- Maturu V, Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, Aggarwal AN, Behera D, et al. Pleuroscopic cryobiopsy: Case series and systematic review. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2015;22:e11–3.
- Nakai T, Matsumoto Y, Sasada S, Tanaka M, Tsuchida T, Ohe Y, et al. Cryobiopsy during flex-rigid pleuroscopy: An emerging alternative biopsy method in malignant pleural mesothelioma. A comparative study of pathology. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49:559–66.
- Pathak V, Shepherd RW, Hussein E, Malhotra R. Safety and feasibility of pleural cryobiopsy compared to forceps biopsy during semi-rigid pleuroscopy. *Lung*. 2017;195:371–5.
- Thomas R, Karunarathne S, Jennings B, Morey S, Chai SM, Lee YC, et al. Pleuroscopic cryoprobe biopsies of the pleura: A feasibility and safety study. *Respirology*. 2015;20:327–32.
- Chen CH, Cheng WC, Wu BR, Chen CY, Chen WC, Liao WC, et al. Feasibility and safety of pleuroscopic cryobiopsy of the pleura: A prospective study. *Can Respir J*. 2018;2018:6746470.
- Tousheed SZ, Manjunath PH, Chandrasekar S, Murali Mohan BV, Kumar H, Hibare KR, et al. Cryobiopsy of the pleura: An improved diagnostic tool. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25:37–41.
- Wurps H, Schönfeld N, Bauer TT, Bock M, Duve C, Sauer R, et al. Intra-patient comparison of parietal pleural biopsies by rigid forceps, flexible forceps and cryoprobe obtained during medical thoracoscopy: A prospective series of 80 cases with pleural effusion. *BMC Pulm Med*. 2016;16:98.
- Dhooria S, Bal A, Sehgal IS, Prasad KT, Muthu V, Aggarwal AN, et al. Pleural cryobiopsy versus flexible forceps biopsy in subjects with undiagnosed exudative pleural effusions undergoing semirigid thoracoscopy: A crossover randomized trial (COFFEE trial). *Respiration*. 2019;98:133–41.
- Botana-Rial M, Mouronte-Roibás A, González-Piñeiro A, Fernández-Villar A. Rendimiento diagnóstico de la toroscopia semirígida para la caracterización molecular de derrames pleurales malignos de origen pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:489–91.
- Bernicker EH, Allen TC, Cagle PT. Update on emerging biomarkers in lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019;11 Suppl 1:S81–8.
- Mohan A, Harris K, Bowling MR, Brown C, Hohenforst-Schmidt W. Therapeutic bronchoscopy in the era of genotype directed lung cancer management. *J Thorac Dis*. 2018;10:6298–309.
- Shafiq M, Sethi J, Ali MS, Ghori UK, Saghaie T, Folch E. Pleural cryobiopsy: Asystematic review and meta-analysis. *Chest*. En prensa 2019.