



Editorial

Criobiopsia pulmonar y el principio KISS

Lung cryobiopsy and the KISS principle

Carles Agustí

Unitat de Endoscòpia Respiratoria, Servei de Pneumologia, Institut Clínic de Respiratori, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España



En los últimos años se ha asistido a un cambio de paradigma en el manejo de las neumopatías intersticiales fibrosantes (NIF). Así, se acepta que el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se puede realizar mediante la TAC de alta resolución, si esta muestra un patrón típico de neumonía intersticial usual (NIU) y existe un contexto clínico adecuado¹. Cuando dicho patrón no es evidente, y hasta en un 50% de casos de FPI no lo es, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ)². El diagnóstico de FPI permite utilizar fármacos que frenan la progresión de la enfermedad (pirfenidona, nintedanib), evita la administración de fármacos que están contraindicados, favorece la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y permite estrategias de inclusión temprana en programas de trasplante³. A pesar de la relevancia de disponer de un diagnóstico histológico concreto, lo cierto es que el número de BPQ ha descendido progresivamente en los últimos años⁴. La BPQ tiene una mortalidad no desdeñable del orden del 1,7% y una morbilidad del 30% (neumonía, fuga aérea persistente, insuficiencia respiratoria). La morbimortalidad se incrementa significativamente en pacientes de mayor edad, deterioro funcional respiratorio o con comorbilidades asociadas⁴. La aparición de la criobiopsia pulmonar (CP), técnica endoscópica semi-invasiva, con una morbimortalidad significativamente inferior a la BPQ y con unos costos sanitarios más bajos, supone una gran oportunidad para aumentar el número de casos con NIF en los que se pueda disponer de confirmación histológica. Los resultados obtenidos con la CP son realmente esperanzadores de forma que con esta técnica es posible obtener muestras de parénquima pulmonar que aportan una «rentabilidad diagnóstica» del 70-85%⁵. De hecho, algunos autores postulan que la BPQ debería plantearse solo en los casos en los que la CP no aportara un diagnóstico específico⁶. No obstante, antes de considerar a la CP como alternativa a la BPQ son necesarios estudios prospectivos que clarifiquen una serie de aspectos tanto de índole diagnóstico como metodológico.

Precisión diagnóstica. Se desconoce la precisión diagnóstica de la CP, dato fundamental para poder evaluar su utilidad real⁷. Ello es especialmente importante considerando que la mayoría de series publicadas incluyen población muy heterogénea en la que la

CP podría tener una rentabilidad diagnóstica variable. Es imprescindible la realización de estudios prospectivos que comparen los resultados de la CP con los de la técnica *gold standard* que es la BPQ, y hacerlo en una misma población de pacientes con sospecha de FPI⁷. Aunque algunos autores claman que dicho estudio comparativo es difícil de llevar a cabo por razones éticas, lo cierto es que nos podríamos equivocar al asumir que la CP aporta la misma información histopatológica que la BPQ en estos pacientes. El diagnóstico histológico de las diversas NIF es una tarea complicada debido a la heterogeneidad en el grado y características de las alteraciones histopatológicas en diferentes áreas del pulmón. De hecho, el grado de concordancia entre patólogos dista de ser ideal y varía según el tipo específico de NIF⁸. Existen evidencias indirectas que apuntan ciertas limitaciones diagnósticas de la CP. Así, el grado de concordancia entre patólogos delante de un patrón de NIU es menor cuando se analizan muestras de CP que cuando se analizan muestras de BPQ (50 vs. 39%)⁷. Además, el diagnóstico de FPI se realiza con más frecuencia con la CP que con la BPQ, todo lo cual sugiere que el disponer de mayor cantidad de tejido facilita realizar diagnósticos alternativos al de la FPI^{7,8}. El conocimiento de la precisión diagnóstica de la CP en los diferentes tipos de NIF, y en especial de la FPI permitirá definir mejor qué pacientes son candidatos a CP y, alternativamente, qué pacientes lo son a BPQ.

Falta de estandarización de la técnica. Existen incógnitas en puntos metodológicos importantes. Uno de los más destacables es el desconocimiento sobre el número de muestras que hay que tomar para optimizar la eficiencia diagnóstica de la CP y, muy especialmente dónde hay que tomar dichas muestras. Un estudio reciente demuestra la importancia de biopsiar al menos 2 segmentos diferentes de un mismo lóbulo, si bien estos resultados necesitan ser confirmados con series más amplias⁹.

Medidas de seguridad. Existen también variaciones metodológicas que están en relación con la seguridad (y probablemente no tienen influencia en la precisión diagnóstica), pero que pueden complicar sobremanera la realización de una técnica aparentemente sencilla. Así, la gran mayoría de series publicadas justifican la intubación traqueal o el uso del broncoscopio rígido para un óptimo control de la vía aérea en caso de sangrado masivo. De la revisión de la literatura que incluye a más de 1.000 pacientes, sabemos que la incidencia de sangrado masivo con la CP es excepcional

 Correo electrónico: cagusti@clinic.ub.es

y gira en torno a un 0,3%, similar a la biopsia transbronquial clásica (BTB)^{3,5,10}. La segunda razón para justificar la intubación traqueal viene derivada de la supuesta necesidad de extraer de forma repetida y «en bloque» el fibrobroncoscopio junto a la criosonda con el fin de evitar que se «pierda» la muestra al tener esta un diámetro superior al del canal de trabajo. La experiencia del que suscribe es que la adhesión de la muestra a la criosonda (cuando se utiliza un canal de trabajo de 2,8 mm y la criosonda de 1,9 mm) es lo suficientemente firme como para extraer las muestras sin ningún tipo de problemas tal como se hace con la BTB, con perfecta preservación de la muestra. Ello permite mantener el fibrobroncoscopio en posición e iniciar aspiración inmediata sin necesidad de un segundo operador. Por otra parte, recientemente se ha diseñado una vaina que permite el uso de la criosonda a su través, de manera que esta se puede retirar con cada toma muestral manteniendo el fibrobroncoscopio en posición¹¹. La posibilidad de realizar la CP siguiendo el método de la BTB, utilizando sedación consciente y sin intubación de la vía aérea, ha sido descrita con éxito por varios grupos^{12,13}. Esta simplificación tecnológica se ha realizado en centros especializados y son necesarios estudios más amplios en materia de seguridad antes de poder refrendarla definitivamente. No obstante, podría llegar a ser una opción muy prometedora (quizá con el uso sistemático de un balón de oclusión) que permitiría generalizar el uso de la CP, con un ahorro de tiempo, costes y personal considerables, planteándose la intubación de la vía aérea solo en los casos más complicados. La simplificación de la técnica expandiría sus potenciales usos entre los que podrían plantearse, a modo de ejemplo, la realización repetida de CP a lo largo del curso de la enfermedad para valorar marcadores biológicos de respuesta al tratamiento.

En resumen, aunque son necesarios estudios prospectivos, multicéntricos que permitan confirmar la utilidad clínica y seguridad de la CP, es obvio que esta técnica endoscópica ha llegado para quedarse. Sus potenciales aplicaciones son variadas y no se limitan únicamente a la enfermedad intersticial, sino que se extienden a otros campos de la neumología como son las enfermedades neoplásicas, el seguimiento del paciente con trasplante de pulmón o los enfermos críticos con infiltrados pulmonares persistentes¹⁴. La progresiva simplificación de la técnica facilitaría su expansión como técnica diagnóstica, haciendo bueno una vez más el acrónimo inglés KISS (*Keep it simple, stupid*).

Bibliografía

1. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6:138-53.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
3. Lentz RJ, Argento C, Colby TV, Rickman OB, Maldonado FT. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis*. 2017;9:2186-203.
4. Hutchinsonson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States, 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1161-7.
5. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91:215-27.
6. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jiménez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases: Yield and Cost-Effectiveness analysis [Article in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:261-7.
7. 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;193:745-52.
8. Raparia K, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, et al. Transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung diseases: A perspective from members of the Pulmonary Pathologic Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1281-4.
9. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciucchi S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration*. 2017;93:285-92.
10. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial. *Respirology*. 2014;19:900-6.
11. Yarmus LB, Semaan RW, Arias SA, Feller-Kopman D, Ortiz R, Bösmüller H, et al. A randomized controlled trial of a novel sheath cryoprobe for bronchoscopic lung biopsy in a porcine model. *Chest*. 2016;150:329-36.
12. Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, Nader AR, Rosengarten D, Rusanov V, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung disease: Analysis of three hundred cases. *Respiration*. 2015;90:40-6.
13. Bango-Alvarez A, Ariza Prota M, Torres Rivas H, Fernández-Fernández L, Prieto A, Sánchez I, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases - How to do it. *ERJ Open Res*. 2017;3:00148-2016.
14. Muñoz Fernández AM, Pajares V, Lucena C, Andreo F, Betbesé A, López L, et al. Safety of transbronchial lung cryobiopsy in mechanically ventilated patients in critical care. A multicenter study. *European Respiratory Congress*. 2016;48:OA3019.