

Análisis del rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar transbronquial por criosonda (criobiopsia) en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas en Salud



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Análisis del rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar transbronquial por criosonda (criobiopsia) en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Análisis del rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar transbronquial por criosonda (criobiopsia) en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas / María Nieves Plana.-- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018.- 46 p; 24 cm. -- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Pulmones--Enfermedades 2. Pulmones--Biopsia

I. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Plana MN. Análisis del rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar transbronquial por criosonda (criobiopsia) en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2018 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

© 2018 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección: El taller del llibre, s.l.

Maquetación: Joana López Corduente

Nipo: NIPO 680-17-069-2

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Análisis del rendimiento diagnóstico de la biopsia pulmonar transbronquial por criosonda (criobiopsia) en el estudio de las enfermedades pulmonares difusas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Resumen	9
English Summary	13
Introducción	15
Metodología	19
Búsqueda bibliográfica	19
Desenlaces considerados en el informe	19
Selección de la evidencia identificada	19
Evaluación de la calidad	20
Síntesis de la evidencia	20
Resultados	23
Resultados de la búsqueda	23
Descripción de las características de los estudios	23
Calidad de los estudios	24
Rentabilidad diagnóstica	31
Coste-eficacia	33
Complicaciones	33
Conclusiones	35
Referencias Bibliográficas	37
Anexos	41
Anexo 1. Estrategia y términos de búsqueda	41
Anexo 2. Diagrama de flujo	42
Anexo 3. Tabla descriptiva de las revisiones identificadas	43
Anexo 4. Tabla descriptiva del solapamiento en las revisiones identificadas	44
Anexo 5. Tabla de estudios excluidos	45

Resumen

Antecedentes

La utilización de criosondas en la práctica de la biopsia pulmonar transbronquial (BPTB) ha optimizado su rendimiento diagnóstico permitiendo obtener muestras tisulares superiores en tamaño y calidad a las obtenidas por pinzas convencionales. La técnica podría modificar el algoritmo diagnóstico y beneficiar a muchos pacientes como posible alternativa a la biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ).

Objetivos

Analizar la evidencia científica sobre la rentabilidad diagnóstica, seguridad y costes de la criobiopsia en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en relación con la BPQ y la BPTB convencional. La rentabilidad diagnóstica se define como el porcentaje de pacientes en los cuales se puede obtener una muestra que permita alcanzar un diagnóstico.

Metodología

Revisión sistemática de guías de práctica clínica (GPC), informes de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA, sigla del inglés *health technology assessment*), revisiones sistemáticas (RS) y artículos originales sobre la utilidad de la criobiopsia en el diagnóstico de las EPID. Búsqueda exhaustiva de la literatura (hasta junio de 2016) en repositorios de GPC e informes HTA (NICE Evidence Search y AHRQ's Guidelines Clearinghouse) y en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos seleccionados utilizando AMSTAR para las revisiones sistemáticas y una adaptación del cuestionario QUADAS-2 para los estudios originales.

Resultados

Como documento de partida se seleccionó una RS¹ que muestra una rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia del 76,9% (IC 95% 67,2-85,3) al 85,9% (IC 95% 78,2-92,2), según se considere el diagnóstico como definitivo o probable-definitivo. La RS se actualizó con tres estudios.²⁻⁴

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar quirúrgica

Hay un único estudio⁴ que describe la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia comparada con la biopsia quirúrgica guiada por videocirugía toracoscópica (VATS, sigla del inglés *video-assisted thoracoscopic surgery*), que

muestra una menor rentabilidad de la criobiopsia (83% [IC 95% 78%-87%] vs. 99% [IC 95% 95%-100%]). La mortalidad de la VATS fue mayor (2,7% vs. 0,3%, $p = 0,045$) y también el número de exacerbaciones (3,3% vs. 0,3%). El tiempo medio hasta el primer evento adverso tras la biopsia quirúrgica fue de $27,5 \pm 73,9$ días frente a $0,6 \pm 2$ días en la criobiopsia. Los días de hospitalización fueron significativamente menores para la criobiopsia (2,6 días [0-17] vs. 6,1 días [3-48]). La RS de Dhooria¹ describe el porcentaje de pacientes que necesitaron una BPQ para confirmar el diagnóstico tras una criobiopsia con estimaciones que variaban de un 3,6% a un 28% (basado en 4 estudios). Un estudio de costes incluido en la revisión⁵ concluye que la criobiopsia puede suponer un ahorro de 953 a 1.925 euros por paciente respecto a la BPQ.

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar transbronquial convencional

Dhooria¹ describe una rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia significativamente mayor que con la BPTB convencional (86,3% [IC 95% 80,2%-90,8%] vs. 56,5% [IC 95% 27,5%-83,2%]), así como una *odds ratio* de alcanzar un diagnóstico del 6,7 (IC 95% 3,6-12,4). El tamaño de la muestra obtenida por el procedimiento de criobiopsia fue significativamente más grande que con la BPTB convencional (20,4 vs. 4,3 mm², $p = 0,005$). Los estudios adicionales identificados aportan información congruente con la revisión.

Conclusiones

Las conclusiones de este informe están basadas en evidencia de carácter observacional fundamentalmente retrospectiva y de calidad limitada.

1. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia pulmonar quirúrgica por videocirugía toracoscópica es superior a la de la criobiopsia a costa de una mayor mortalidad y un aumento en el número de exacerbaciones de la enfermedad.
2. La rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia es superior a la de la biopsia pulmonar transbronquial convencional, ya que permite obtener muestras tisulares de mayor tamaño y calidad.
3. La criobiopsia es una prueba segura que se asocia a limitadas complicaciones o efectos adversos. Estos resultados de seguridad se circunscriben a las poblaciones incluidas en los estudios y pueden no ser representativas de la seguridad de la prueba en pacientes con mayor morbimortalidad por función pulmonar reducida, inestabilidad hemodinámica, etc.

4. La utilización de la criobiopsia, como primer abordaje, podría evitar la realización de biopsias quirúrgicas en un número importante de pacientes. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos multicéntricos que confirmen estos resultados bajo distintos escenarios y para las distintas entidades que integran la enfermedad pulmonar intersticial difusa.
5. Es esperable que la utilización de la criobiopsia se acompañe de una reducción de los costes que conlleva una biopsia pulmonar quirúrgica, aunque son necesarios estudios que evalúen su posible coste-efectividad o coste-utilidad.

Summary

Background

The use of cryoprobes in transbronchial lung biopsy (TBLB) has greatly improved the diagnostic yield of this procedure and obtains larger, higher-quality tissue samples than the use of conventional forceps. This technique may modify the diagnostic algorithm and may benefit many patients as a possible alternative to surgical lung biopsy (SLB).

Aims

To analyse the scientific evidence of the diagnostic yield, safety and cost-effectiveness of cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases (DILD) compared with SLB and conventional TBLB. “Diagnostic yield” is defined as the percentage of patients in whom a sample can be obtained and used to produce a diagnosis.

Methodology

Systematic review of clinical practice guidelines (CPG), health technology assessment reports (HTA), systematic reviews (SR) and original articles on the usefulness of cryobiopsy in the diagnosis of DILD. Comprehensive literature search (until June 2016) of CPG repositories and HTA reports (NICE Evidence Search and the AHRQ Guidelines Clearinghouse) and the MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library bibliographic databases. Evaluation of the methodological quality of the documents selected, using AMSTAR for SRs and an adaptation of the QUADAS-2 questionnaire for original studies.

Results

As a starting point, an SR¹ was chosen that reported a diagnostic yield for cryobiopsy of 76.9% (95% CI: 67.2-85.3) to 85.9% (95% CI: 78.2-92.2) depending on whether the diagnosis was considered definitive or probable-definitive. The SR was updated with three studies.²⁻⁴

Comparison of cryobiopsy with surgical lung biopsy

There is a single study⁴ that describes the diagnostic yield of cryobiopsy compared with surgical biopsy guided by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), and shows the yield of cryobiopsy to be lower (83% [95% CI: 78% -87%] vs. 99% [95% CI: 95% -100%]). VATS mortality was higher (2.7% vs. 0.3%, $p = 0.045$) as was the number of exacerbations (3.3% vs. 0.3%). The mean time to the first adverse event after surgical biopsy was

27.5 ± 73.9 days, versus 0.6 ± 2 days after cryobiopsy. Hospital length of stay was significantly shorter for cryobiopsy (2.6 days [0-17] vs. 6.1 days [3-48]). In Dhooria's SR,¹ the rate of patients needing a SLB to confirm diagnosis after a cryobiopsy ranged from 3.6% to 28% (based on four studies). A cost study included in the review⁵ concluded that cryobiopsy can save 953 to 1,925 euros per patient compared to SLB.

Comparison of cryobiopsy with conventional transbronchial lung biopsy

Dhooria¹ reported a significantly higher diagnostic yield with cryobiopsy than with conventional TBLB (86.3% [95% CI: 80.2%-90.8%] vs. 56.5% [95% CI: 27.5%-83.2%]), as well as an odds ratio for reaching a diagnosis of 6.7 (95% CI: 3.6-12.4). The size of the tissue sample obtained with the cryobiopsy procedure was significantly larger than with conventional TBLB (20.4 vs. 4.3 mm², p = 0.005). The findings of the additional studies identified were consistent with those of the review.

Conclusions

The conclusions of this report are based on fundamentally retrospective observational evidence of limited quality.

1. The diagnostic yield of surgical lung biopsy by VATS is superior to that of cryobiopsy, but this comes at the cost of increased mortality and an increase in the number of exacerbations of the disease.
2. The diagnostic yield of cryobiopsy is superior to that of conventional transbronchial lung biopsy; the procedure obtains tissue samples of larger size and higher quality.
3. Cryobiopsy is a safe test that is associated with few complications or adverse effects. These safety results are limited to the populations included in the studies, and may not be representative of the test's safety in patients with greater morbidity and mortality due to reduced lung function, hemodynamic instability, and so on.
4. Initial use of cryobiopsy might avoid the need to perform surgical biopsies in a significant number of patients. However, multicentre clinical trials are necessary to confirm these results in different scenarios and in the various entities that comprise diffuse interstitial lung disease.
5. The use of cryobiopsy is expected to reduce the costs associated with a surgical lung biopsy. However, further studies are necessary to evaluate its possible cost-effectiveness or cost-utility in more detail.

Introducción

El presente informe analiza la evidencia científica sobre la rentabilidad, la seguridad y los costes de la criobiopsia en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en relación con la biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ). La rentabilidad diagnóstica se define como el porcentaje de pacientes en los cuales se puede obtener una muestra que permita alcanzar un diagnóstico.

Las EPID, *interstitial lung diseases* en la literatura anglosajona, constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas que comparten la afectación de las estructuras alveolo-intersticiales, y pueden también afectar pequeñas vías respiratorias y vasos pulmonares. Se conocen unas 150 causas que se caracterizan histológicamente por diferentes grados de inflamación y fibrosis en el parénquima pulmonar.⁶ La American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS 2002)⁷ las clasificó como: a) neumonías intersticiales idiopáticas (NII), que son las más frecuentes; b) EPID de causa conocida o asociada, incluyendo las enfermedades del colágeno, las producidas por fármacos, las neumoconiosis y las neumonitis por hipersensibilidad, entre otras; y c) EPID primarias o asociadas a procesos no bien definidos. En 2013, se actualizó la clasificación dentro del grupo de las NII y se incorporaron nuevas entidades clínicas.⁸

La incidencia de EPID se calcula en 31,5 casos por cada 100.000 en varones y 26,1 casos por cada 100.000 en mujeres.⁹ La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la neumonía intersticial idiopática más frecuente y la de peor pronóstico. Su incidencia varía entre 4,6 y 7,4 / 100.000 habitantes, y la prevalencia se sitúa entre 13/100.000 habitantes en mujeres y 20/100.000 habitantes en varones.¹⁰ Se estima que en España la FPI puede estar afectando a unas 7.500 personas y en la Unión Europea a más de 100.000.¹¹

El diagnóstico de las EPID requiere un abordaje multidisciplinar que integre la información clínica, radiográfica e histológica.¹⁰ El patrón radiológico típico en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de la NII es el de neumonía intersticial usual (NIU). Una clínica consistente con un patrón radiográfico típico de NIU en la TCAR permite confirmar el diagnóstico de FPI. Cuando no se objetiva este patrón típico, aproximadamente en un 30-40% de los pacientes, es necesaria la confirmación histológica con una biopsia pulmonar quirúrgica.^{8,10,12,13} El patrón histopatológico más los hallazgos de la TCAR permiten determinar si es un patrón de NIU, posible NIU, probable NIU o fibrosis no clasificable.

La **biopsia pulmonar quirúrgica** es una técnica invasiva que se realiza por toracotomía o videocirugía torascópica (VATS). La VATS se considera de elección por su menor morbilidad.¹⁴ Su rentabilidad diagnóstica varía de un 37-100%.¹⁵ El procedimiento no está exento de riesgos con una mortalidad en los 30 días tras el procedimiento de un 3-4%¹⁶ (Kaarteenaho 2013). Las complicaciones más habituales son las fugas aéreas, neumotórax, hemotórax, necesidad de ventilación mecánica, neumonía o ventilación prolongada.^{17,18} En pacientes ancianos con funciones pulmonares limitadas, en estadios avanzados de enfermedad o con mucha comorbilidad asociada, la biopsia quirúrgica no se puede realizar dado que el riesgo supera al beneficio.

La **biopsia pulmonar transbronquial (BPTB)**, mediante broncoscopio flexible¹⁹ (*flexible forceps biopsy*), es una alternativa no invasiva a la biopsia quirúrgica. Es útil en una minoría de enfermedades, aquellas que afectan a los bronquiolos terminales y a los bronquiolos respiratorios (bronquiolitis respiratoria, tuberculosis, neumonía organizada), las de distribución linfagítica-centrolobulillar (linfangitis carcinomatosa, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad subaguda) y enfermedades con patrones histológicos monomorfos (neumonía organizada, neumonía eosinófila, daño alveolar difuso, hemorragia alveolar, proteinosis alveolar), en las cuales pequeñas muestras pueden ser diagnósticas.¹⁰ Sin embargo, no es una alternativa adecuada para el diagnóstico y manejo de la fibrosis pulmonar idiopática.¹⁰

En España, la BPTB se realiza aproximadamente en el 50% de los pacientes.^{20,21} Su rentabilidad diagnóstica oscila del 29 al 79%.²² La BPTB se asocia fundamentalmente a complicaciones menores (hemorragia y neumotórax). El neumotórax aparece en el 1-6% de los casos^{23,24} y parece estar en relación con una inadecuada supresión de la tos y con el número de muestras obtenidas.²⁴ La frecuencia de hemorragia (más de 50 ml) oscila entre 1-4% de los pacientes.²² Sin embargo, el pequeño tamaño de las muestras que obtiene (1-3 mm de diámetro) y la presencia de artefactos, como la hemorragia intraalveolar y el aplastamiento del tejido, producidos por la compresión ejercida por la pinza, impiden, en general, una correcta valoración de la biopsia.

Se ha planteado utilizar criosondas para la realización de la BPTB en el diagnóstico de las EPID con el objetivo de mejorar su rendimiento diagnóstico. La **criobiopsia** se utiliza desde hace años en la extracción de tumores endobronquiales.²⁵ El procedimiento es similar al convencional, utilizando el canal de trabajo del broncoscopio flexible para introducir la criosonda. La aplicación de frío se realiza durante 3-4 segundos y, posteriormente, la sonda con el fragmento pulmonar congelado adherido en su extremo se retira junto con el videobroncoscopio. Varios estudios han mostrado resultados

prometedores para la criobiopsia,²⁶ que permite obtener muestras tisulares de mayor tamaño y calidad.

La criobiopsia puede representar una alternativa a la biopsia quirúrgica si demuestra una rentabilidad equiparable y mayor seguridad. Este informe tiene por objeto explorar el valor de esta técnica a partir del análisis de la evidencia científica sobre la rentabilidad diagnóstica, la seguridad y los costes de la criobiopsia en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en relación con la BPQ y la BPTB convencional.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar guías de práctica clínica (GPC), informes de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA, sigla del inglés *health technology assessment*), revisiones sistemáticas (RS) y estudios originales (ensayos clínicos u otros diseños de estudios) referentes a la rentabilidad diagnóstica, complicaciones o costes de la criobiopsia comparada con la biopsia pulmonar quirúrgica en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa. La búsqueda se ha completado hasta junio de 2016 en las bases de datos bibliográficas siguientes: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, NICE Evidence Search y AHRQ's Guidelines Clearinghouse. Dado el limitado número de referencias recuperadas, no se han utilizado filtros metodológicos para identificar tipos concretos de estudio. La estrategia y los términos de búsqueda utilizados se detallan en el anexo 1 del informe.

Dado que los documentos de síntesis identificados incluyen estudios sobre la criobiopsia comparada con la BPTB convencional, en el informe se presenta tanto la evidencia de la comparación de la criobiopsia con la BPQ como la evidencia de la comparación de la criobiopsia con la BPTB convencional.

Desenlaces considerados en el informe

Los desenlaces (*outcomes*) considerados son:

- Rentabilidad o rendimiento diagnóstico (*diagnostic yield*), definido como el porcentaje de pacientes en los cuales se puede obtener una muestra que permita alcanzar un diagnóstico.
- Complicaciones de la prueba diagnóstica.
- Coste-eficacia.

Selección de la evidencia identificada

Se ha seleccionado de forma jerárquica el documento de síntesis (GPC, informes HTA, RS) que evalúe la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia, con fecha de publicación más reciente, de mayor calidad y con mayor alcance. Para la inclusión se consideraron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión de las GPC: publicadas en el periodo 2010-2016.
- Criterios de inclusión de los informes HTA: estos deben cumplir con los criterios de inclusión de las revisiones sistemáticas (tener criterios de inclusión claros, realizar una búsqueda bibliográfica en dos o más bases de datos bibliográficas y evaluar la calidad de los documentos que incluyen), además de dar información sobre alguno de los desenlaces considerados y estar publicados en el periodo 2010-2016.
- Criterios de inclusión de las RS: tener criterios de inclusión claros, realizar una búsqueda bibliográfica en dos o más bases de datos bibliográficas, evaluar la calidad de los documentos y estar publicadas en el periodo 2010-2016.

El documento de síntesis seleccionado se actualizó con la evidencia más reciente y relevante procedente de estudios originales publicados con posterioridad a la fecha en que se realizó la búsqueda bibliográfica (julio de 2015). Para la selección de estudios originales se utilizaron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión de los artículos originales (ensayos clínicos u otros tipos de diseños): tener criterios de inclusión claros, que evalúen la criobiopsia y la biopsia convencional, además de dar información sobre alguno de los desenlaces relevantes y estar publicados en el periodo agosto 2015-2016.

Evaluación de la calidad

Se ha realizado una lectura crítica para evaluar la calidad tanto de las RS incluidas como de los artículos originales recuperados para actualizar la evidencia proporcionada por las RS. Para evaluar la calidad de las RS se ha utilizado la herramienta AMSTAR²⁷ y para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos originales se ha utilizado una adaptación del QUADAS-2.²⁸ Las valoraciones de la calidad se presentan en forma de tablas.

Síntesis de la evidencia

Se ha realizado una síntesis narrativa de los resultados hallados. Los documentos incluidos se describen en varias tablas de trabajo. La información que se ha recabado para cada estudio incluido corresponde a características del estudio (diseño, población incluida, tamaño muestral y comparador) y a características del procedimiento de criobiopsia (fármaco anestésico, pro-

fundidad anestésica, intubación, diámetro de la criosonda, agente criogénico utilizado, duración de la crioterapia, duración del procedimiento, número de biopsias realizadas por paciente y superficie del área de biopsia).

Resultados

Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica realizada identificó un total de 421 referencias. Una vez eliminados los duplicados y los documentos claramente irrelevantes, se preseleccionaron 35 documentos que fueron evaluados para su elegibilidad con mayor detenimiento (anexo 2). No se ha identificado ninguna GPC ni informe HTA que evalúe la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia. Se identificaron tres revisiones sistemáticas que evaluaban la rentabilidad diagnóstica y la seguridad de la criobiopsia en las EPID (anexo 3).^{1,4,29} Las tres revisiones presentan un importante solapamiento al compartir la mayoría de estudios (anexo 4). Hemos seleccionado y descrito en el informe la revisión de Dhooria,¹ siguiendo criterios de mayor calidad y completitud. La revisión de Dhooria¹ incluye 14 estudios^{5,33-45} y se ha complementado con un estudio primario incluido en la RS de Ravaglia,⁴ realizado por los mismos autores, que compara la criobiopsia con la VATS. No se identificaron otros estudios de las revisiones descartadas que pudieran complementar la revisión seleccionada.

La búsqueda de estudios originales identificó 6 artículos originales publicados posteriormente a julio de 2015.^{2,3,26,30,31,32} De estos se seleccionaron 2 estudios^{2,3} que evalúan rentabilidad diagnóstica y seguridad de la criobiopsia. La tabla de estudios excluidos se presenta en el anexo 5.

Descripción de las características de los estudios

Este trabajo incluye un total de 17 estudios.^{2-5,33-45} Los estudios incluidos en la RS de Dhooria¹ se describen en las tablas 1 y 2. Los 3 estudios originales seleccionados para completar la evidencia se describen en las tablas 3 y 4.

Del total de estudios identificados, ocho estudios evalúan solo la criobiopsia,^{2,5,33-38} uno compara la criobiopsia con la BPQ,⁴⁵ uno compara la criobiopsia con la VATS,⁴ y siete comparan la criobiopsia con la BPTB convencional.^{3,39-44}

La mayoría son estudios retrospectivos (11/17) y el tamaño muestral de los estudios varía de 10³³ a 600⁴⁴ participantes. La mayor parte de los estudios incluyen pacientes con sospecha clínica y radiológica de EPID. En

cuatro estudios se incluyen pacientes con trasplante de pulmón e inmunodeprimidos^{34,40,44} o familiares asintomáticos en riesgo de neumonía intersticial familiar.³⁵

Doce estudios explícitamente definieron una prueba de referencia, mientras que el resto no da información al respecto. En cinco estudios el diagnóstico definitivo fue establecido por un equipo multidisciplinar.^{5,37,38,41,45} En tres estudios el diagnóstico se estableció en base a información clínica, radiográfica y patológica^{34,35} más seguimiento a 6 meses en el estudio de Babiak.³⁹ En Pourabdollah,⁴² el diagnóstico definitivo se estableció en base a información clínica, radiográfica y de pruebas de laboratorio.

En la tabla 2 y la tabla 4 se describen las características del procedimiento de criobiopsia en cada estudio. En resumen, los agentes anestésicos utilizados son muy diversos, los más frecuentes son propofol y midazolam en combinación con otros anestésicos, se realizó intubación en ocho estudios.^{2,4,5,33,35,39,41,45} El procedimiento se realizó bajo sedación consciente con respiración espontánea en diez estudios. El diámetro de la criosonda fue de 2,4 mm en la mayoría de los estudios (10/14). La crioterapia se realizó con óxido nitroso en nueve estudios y el tiempo de crioterapia varió de 3 a 6 segundos.

Calidad de los estudios

La calidad metodológica de la RS de Dhooria¹ se describe en la tabla 5. La calidad de la revisión es buena, con una puntuación de 8 (8 respuestas afirmativas, 2 no se pudo responder y 1 negativa). La RS solo incluye un ensayo clínico aleatorizado⁴¹ que compara la criobiopsia con la BPTB convencional. El resto de estudios son series de casos. Los autores evaluaron la calidad de los estudios incluidos con la herramienta QualSyst, compuesta por 10 ítems que se puntúan de 0 a 2: 0 (no cumple criterio), 1 (lo cumple parcialmente), 2 (cumple el criterio). La mediana y percentiles 25 y 75 de la puntuación obtenida fue de 18 (17-19).

En las tablas 6a y 6b se presentan los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios originales. Globalmente, son estudios con riesgo alto o no claro de sesgo.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la RS de Dhooria¹

Estudio	País	Diseño	Población	Tamaño muestral	Comparador
Babiak, 2009 ³⁹	Alemania	Retrospectivo	Enfermedad pulmonar difusa en TC tórax	41	BPTB
Casoni, 2014 ³⁶	Italia	Prospectivo	Sospecha radiológica y clínica de EPID	69	No
Fruchter, 2013 ³⁴	Israel	Retrospectivo	Pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares	15	No
Fruchter, 2013 ⁴⁰	Israel	Retrospectivo	Trasplante de pulmón con indicación de broncoscopia de seguimiento o con indicación clínica	40	BPTB
Fruchter, 2014 ³⁷	Israel	Retrospectivo	Sospecha radiológica y clínica de EPID	75	No
Gershman, 2015 ⁴⁴	Israel	Retrospectivo	Inmunodeprimidos, trasplantados de pulmón y EPID	600	BPTB
Griff, 2014 ³⁸	Alemania	Retrospectivo	EPID no neoplásicas	52	No
Hagmeyer, 2016 ⁴⁵	Alemania	Retrospectivo	Duda diagnóstica tras resultados clínicos, serología, TCAR y lavado broncoalveolar	32	BPQ*
Hernández-González, 2015 ⁵	España	Retrospectivo	Pacientes clasificados como de posible o inconsistente, patrón de neumonía intersticial usual	33	No
Kropski, 2013 ³⁵	Estados Unidos	Retrospectivo	Pacientes con sospecha de EPID y familiares asintomáticos en riesgo de neumonía intersticial familiar	37	No
Pajares, 2010 ³³	España	Prospectivo	EPID	10	No
Pajares, 2014 ⁴¹	España	Prospectivo Ensayo clínico aleatorizado	Sospecha radiológica y clínica de enfermedad intersticial pulmonar	77	BPTB
Pourabdollah, 2016 ⁴²	Irán	Prospectivo	Enfermedad pulmonar difusa	41	BPTB
Yarmus, 2013 ⁴³	Estados Unidos	Prospectivo	Trasplantados pulmón	17	BPTB

BPTB: biopsia pulmonar transbronquial; BPQ: biopsia pulmonar quirúrgica; TC: tomografía computerizada; TCAR: tomografía computerizada de alta resolución. *Solo realizan BPQ cuando la criobiopsia no fue diagnóstica.

Tabla 2. Características del procedimiento de criobiopsia de los estudios incluidos en la RS de Dhooria¹

Estudio	Fármaco anestésico	Profundidad anestésica	Intubación	Diámetro de la criosonda (mm)	Agente utilizado para crioterapia	Duración de la crioterapia (s)	Duración del procedimiento (min)	Nº de biopsias por paciente	Superficie del área de biopsia (mm ²)
Babiak, 2009 ³⁹	Propofol	Sedación profunda, RE	TE	2,4	ON	4	26 (19-42)	CB: 1,8 BPTB: 2	CB: 15,11 (2,1-54,1) BPTB: 5,82 (0,6-20,9) 43,1 (11,9-76,3)
Casoni, 2014 ³⁶	Propofol, remifentanilo	Sedación profunda, RE	BR	2,4	Dióxido de carbono	5-6	ND	3 (1-6)	
Fruchter, 2013 ³⁴	Midazolam, alfentanil	SC, RE	No intubación	2,4	ON	4	CB: 6 (4-15)	2-3	9 (6-13)
Fruchter, 2013 ⁴⁰	Midazolam, alfentanil	SC, RE	No intubación	2,4	ON	4	CB: 8 BPTB: 5	CB: 2-3 BPTB: 6-8	CB: 10 (5-20,1) BPTB: 2 (0,5-4)
Fruchter, 2014 ³⁷	Midazolam, alfentanil	SC, RE	No intubación	2,4	ON	4	7 (5-13)	3 (2-4)	9 (6-18)
Gershman, 2015 ⁴⁴	Midazolam, alfentanil y propofol	SC, RE	No intubación	2,4	ON	4	ND	CB: 2-4	ND
Griff, 2014 ³⁸	Midazolam o disoprivan	SC, RE	ND	1,9	Dióxido de carbono	3-5	ND	1-2	6,9 (2-22)
Hagmeyer, 2016 ⁴⁵	Anestesia general o midazolam y disoprivan	SC, anestesia general	TE/BR	ND	ON	4-5	ND	2-4	ND
Hernández-González, 2015 ⁵	Propofol, remifentanilo	Anestesia general, ventilación mecánica	TE	1,9	ND	3-4	ND	2,7 (0-5)	ND
Kropski, 2013 ³⁵	No descrita	SC, RE	TE	1,9	ND	4	ND	2	64,2 (1,5-136,7)
Pajares, 2010 ³³	Propofol, remifentanilo	SC, RE	TE	2,4	ON	3	35 ± 11	2	9,5 (3-25)
Pajares, 2014 ⁴¹	Midazolam, propofol, remifentanilo	SC, RE	TE	2,4	ND	3-4	CB: 30,5 ± 7,6 BPTB: 32,5 ± 8,6	CB: 3,7 ± 0,9 BPTB: 3,5 ± 1,2	CB: 14,7 ± 11 BPTB: 3,3 ± 4,1
Pourabdollah, 2016 ⁴²	No descrito	SC, RE	ND	2,4	ON	3	ND	CB: 1 BPTB: 3-4	CB: 22 ± 19,1 BPTB: 6 ± 6,7
Yarmus, 2013 ⁴³	Propofol, paralytics	Sedación profunda	BR, mascarilla	1,8	ND	3	ND	CB: 5 BPTC: 10	Mayor con CB

ND: no descrito; BR: broncoscopio rígido; TE: tubo endotraqueal; ON: óxido nítrico; SC: sedación consciente; RE: respiración espontánea.

Tabla 3. Características de los estudios de actualización

Estudio	País	Diseño	Población	Tamaño muestral	Prueba diagnóstica en evaluación	Prueba de comparación	Método
Hagmeyer, 2016 ²	Alemania	Prospectivo	Pacientes con sospecha de EPID en el que un equipo multidisciplinar recomienda realizar una BPQ	19	Criobiopsia	BPQ guiada por videocirugía toracoscópica	Solo se realiza una BPQ cuando no se confirma diagnóstico con la criobiopsia
Ramaswamy, 2016 ³	Estados Unidos	Retrospectivo	Pacientes con sospecha de EPID y recomendación de biopsia	56	Criobiopsia	BPTB	Ambas técnicas se realizan de forma simultánea en los mismos pacientes
Ravaglia, 2016 ⁴	Italia	Retrospectivo	Pacientes con sospecha de EPID y recomendación de biopsia	297: criobiopsia 150: BPQ	Criobiopsia	BPQ guiada por videocirugía toracoscópica	A los pacientes se realizó una criobiopsia y/o una BPQ

BPTB: biopsia pulmonar transbronquial; BPQ: biopsia pulmonar quirúrgica.

Tabla 4. Características del procedimiento de criobiopsia de los estudios de actualización

Estudio	Fármaco anestésico	Profundidad anestésica	Intubación	Diámetro de la criosonda (mm)	Agente utilizado para crioterapia	Duración de la crioterapia (s)	Duración del procedimiento (min)	Nº de biopsias por paciente	Superficie del área de biopsia (mm²)
Hagmeyer, 2016 ²	Midazolam y disoprivan	Sedación	Broncoscopio flexible con canal integrado para suministro de oxígeno	No descrito	Óxido nítrico	4-5	No descrito	3-5	No descrito
Ramaswamy, 2016 ³	Midazolam y fentanilo	Sedación consciente, respiración espontánea	No	2,4	No descrito	4-5	No descrito	BPTB: 1-10 (media: 4) Criobiopsia: 1-4 (media: 2)	BPTB: 0,1-0,8 cm Criobiopsia: 0,4-2,6 cm
Ravaglia, 2016 ⁴	Propofol y remifentanilo	Sedación profunda, respiración espontánea	Tubo endotraqueal	2,4	No descrito	5	No descrito	No descrito	No descrito

BPTB: biopsia pulmonar transbronquial.

Tabla 5. Valoración de la calidad de la RS de Dhooria¹ (AMSTAR)

Criterios AMSTAR	Valoración y comentarios
<p>1. ¿Fue un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes del inicio de la revisión.</p>	<p>No se puede responder: Los autores no describen si se ha realizado en base a un protocolo previo.</p>
<p>2. ¿Hubo duplicación en la selección de los estudios y la extracción de datos? Deben existir al menos dos revisores independientes para la selección y extracción de datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos.</p>	<p>Sí: Cita pág. 701: <i>"Two authors (SD and RA) scrutinized these citations by examination of the title and abstract to identify the relevant studies. Any disagreement was resolved by discussion between the authors"</i>.</p>
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? La búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes, deben indicarse las fechas de búsqueda y las bases utilizadas (ejemplo: EMBASE, MEDLINE, Lilacs). Las palabras clave y términos MeSH deben estar explicitados y la estrategia de búsqueda disponible. Las búsquedas deben ser complementadas con consulta a registros especializados o expertos en el campo de estudio, y por la revisión de las listas de referencias en los estudios encontrados.</p>	<p>Sí: Los autores realizaron la búsqueda en MEDLINE y EMBASE. Describen los términos de búsqueda. Suplementan la búsqueda con búsqueda manual a partir de la bibliografía de los artículos relevantes, de editoriales y revisiones.</p>
<p>4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? Criterio: los autores debían declarar que ellos buscaron trabajos sin fijarse en el estado de publicación, el idioma del artículo, etc.</p>	<p>No se puede responder: No hay información suficiente para valorarlo.</p>
<p>5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? Criterio: debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos.</p>	<p>No: Solo dan el listado de los estudios incluidos (pág. 704).</p>
<p>6. ¿Se entregan las características de los estudios? Criterio: debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales, tal como el tipo de participantes, intervenciones y desenlaces evaluados en cada estudio.</p>	<p>Sí: Se incluyen, en tabla 1 (pág. 704).</p>
<p>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? Criterio: se deben describir los métodos de evaluación a priori.</p>	<p>Sí: Se valora el riesgo de sesgo de los estudios incluidos (QualSyst Tool for Assessment of Quality) (tabla 2, pág. 705). La evaluación se hace de forma independiente por 2 autores. Evalúan la concordancia entre ambos evaluadores mediante el coeficiente Kappa.</p>
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones? Criterio: los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declararse explícitamente en la formulación de recomendaciones.</p>	<p>Sí: Se incluye en la discusión de la revisión (pág. 711) de forma somera.</p>
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Criterio: para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad (ejemplo: prueba de Chi cuadrado para homogeneidad, I²), para asegurar que los estudios son combinables.</p>	<p>Sí: Los autores hacen referencia a que evaluarán la heterogeneidad usando el Cochran Q estadístico y medirán la inconsistencia con el índice I². Especifican que utilizarán un modelo de efectos aleatorios.</p>
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? Criterio: una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos (tales como <i>funnel plot</i>) y/o pruebas estadísticas (ejemplo: test de regresión de Egger).</p>	<p>Sí: Evalúan la presencia de sesgo de publicación de forma gráfica (<i>funnel plot</i>) y estadística (Egger <i>test</i> y Begg-Mazumdar <i>test</i>).</p>
<p>11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés? Criterio: las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas, tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos en ella.</p>	<p>Sí: Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.</p>

Tabla 6a. Valoración de la calidad de los estudios de actualización (adaptación de QUADAS-2)

	Hagmeyer 2016 ²	Ramaswamy 2016 ³	Ravaglia 2016 ⁴
SELECCIÓN DE PACIENTES			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	😊	😞 Estudio retrospectivo	😞 Estudio retrospectivo
¿Se evitó un diseño de tipo caso-control o serie de caso no comparativa?	😞 Es un estudio prospectivo de pacientes a los que se realiza criobiopsia y solo en caso de que no sea diagnóstica se les realiza una BPQ.	😊 Serie de pacientes a los que se realiza ambos procedimientos: criobiopsia y BPTB convencional.	😞 Son dos series de pacientes, a una se le ha realizado criobiopsia y a la otra BPQ, seleccionados de forma retrospectiva en dos momentos temporales diferentes.
¿Se evitaron en el estudio exclusiones inapropiadas?	?	?	?
PRUEBA EN EVALUACIÓN			
¿Se evaluaron los resultados de las pruebas en evaluación de forma independiente?	😊 Cita: "Pseudonymized cryo-TBB and SLB samples are all independently analyzed by the pathologist".	😞 Cita: "The pathologist was asked to determine whether the ultimate diagnosis was defined by TBLB specimens alone, both or neither".	? No aplicable
¿Los resultados de ambas pruebas se interpretaron independientemente de información adicional?	? No está claro si los patólogos disponían de información de la historia y de la TCAR.	😊	? No está claro si los patólogos disponían de información de la historia y de la TCAR.

Tabla 6b. Valoración de la calidad de los estudios de actualización (adaptación de QUADAS-2)

PRUEBA DE REFERENCIA / SESGO EN LA MEDICIÓN DE RESULTADOS			
¿Es la prueba de referencia adecuada para clasificar correctamente la condición de estudio?	? Cita: "All histological findings are discussed in a interdisciplinary case evaluation".	? Cita: "Multidisciplinary review of the radiographic diagnosis".	? Cita: "All cases were discussed in a multidisciplinary meeting".
¿Se utilizó la misma prueba de referencia para evaluar ambas pruebas diagnósticas?	? No aplicable, solo se evalúa la criobiopsia.	😊	😞 En la serie de pacientes con criobiopsia se realizó BPQ en los casos donde la muestra no fue diagnóstica.
FLUJO Y TIEMPOS			
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	😞 Es un análisis intermedio con solo 19 pacientes.	😊	😊
¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	😊	😊	😊

😊 Sí 😞 No ? No está claro. TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Tabla 6b. Valoración de la calidad de los estudios de actualización (adaptación de QUADAS-2) (continuación)

RIESGO DE SESGO				
	SELECCIÓN DE PACIENTES	PRUEBA EN EVALUACIÓN	PRUEBA DE REFERENCIA	FLUJO Y TIEMPO
Hagmeyer, 2016 ²	ALTO	BAJO	NO ESTÁ CLARO	ALTO
Ramaswamy, 2016 ³	ALTO	ALTO	NO ESTÁ CLARO	BAJO
Ravaglia, 2016 ⁴	ALTO	NO ESTÁ CLARO	NO ESTÁ CLARO	BAJO

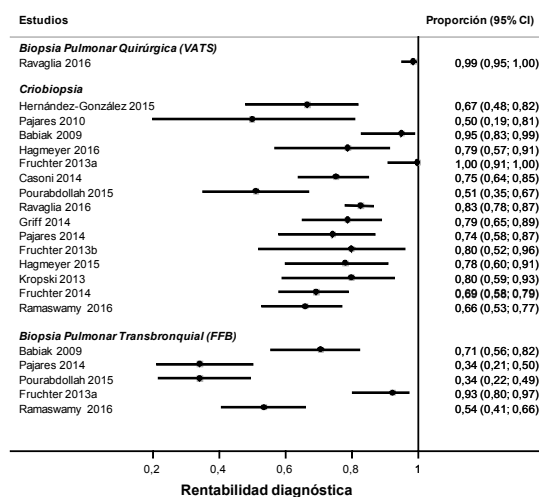
Rentabilidad diagnóstica

La RS de Dhooria¹ proporciona resultados de rentabilidad diagnóstica de doce estudios (472 sujetos), excluyendo los estudios de Yarmus⁴³ y Gershan.⁴⁴ En cinco estudios^{5,36,37,42,45} se clasificó el diagnóstico obtenido por la criobiopsia como definitivo o probable. En el resto de estudios se utilizó únicamente la clasificación de diagnóstico definitivo.

La rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia, combinando los doce estudios, fue de un 76,9% (IC 95% 67,2-85,3) cuando se consideró únicamente el diagnóstico definitivo, y de un 85,9% (IC 95% 78,2-92,2) si se consideraron tanto un diagnóstico probable como definitivo. Los tres estudios nuevos presentaron datos de rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia, que variaron entre el 66 y el 83%.

La figura 1 incluye tanto los estudios incluidos en Dhooria¹ como los artículos que se incluyeron tras la actualización de la búsqueda.²⁻⁴ En la fi-

Figura 1. Rentabilidad diagnóstica en función del tipo de biopsia



gura se han incluido los resultados referentes a diagnóstico definitivo. Los resultados de rentabilidad diagnóstica se presentan separadamente para la biopsia quirúrgica, la criobiopsia y la BPTB convencional.

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar quirúrgica

Solo un estudio⁴ compara la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia con la biopsia quirúrgica (VATS). La rentabilidad de la criobiopsia fue del 83% (IC 95% 78-87), y de la VATS un 99% (IC 95% 95-100). Algunos estudios describen la frecuencia en que tuvo que realizarse una BPQ para confirmar el diagnóstico, porque la criobiopsia no fue concluyente (tabla 7).

Tabla 7. Pacientes que necesitaron una BPQ para confirmar el diagnóstico de la criobiopsia

Estudio	Porcentaje de pacientes que necesitó una biopsia pulmonar quirúrgica para confirmar el diagnóstico tras una criobiopsia
Hagmeyer, 2016 ⁴⁵	9/32 (28%)
Hagmeyer, 2016 ²	4/19 (22%)
Ramaswamy, 2016 ³	2/56 (3,6%)
Ravaglia, 2016 ⁴	14/297 (4,7%)

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar transbronquial convencional

La rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia fue muy variable, desde un 50% (IC 95% 19-81)³³ a un 100% (IC 95% 91-100).⁴⁰ Los resultados para la BPTB también presentan mucha heterogeneidad, variando de un 34%^{41,42} a un 71%.³⁹

La RS de Dhooria¹ estima una rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia significativamente mayor que la de la BPTB convencional a partir del metanálisis de doce estudios (86,3% IC 95% 80,2-90,8 vs. 56,5% IC 95% 27,5-83,2). Los resultados de Ramaswamy³ son consistentes con los resultados del metanálisis.

A partir del análisis de cuatro estudios con resultados comparativos, Dhooria y colaboradores¹ estiman una *odds ratio* de obtener un diagnóstico probable o definitivo de 6,7 (IC 95% 3,6-12,4) y un NNT (número necesario a tratar) de 4, eso significa que es necesario realizar 4 BPTP para conseguir un diagnóstico adicional a los que se obtienen con la criobiopsia. El trabajo de Ramaswamy³ estima la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia en un 66% y la rentabilidad de la BPTP en un 53%.

El tamaño de la biopsia en el procedimiento de criobiopsia varía de 6,9 a 64,2 mm² y de 2 a 6 mm² para la BPTB (tablas 2 y 4). La media de duración del procedimiento de criobiopsia varió de 6³⁴ a 35 minutos³³ (tablas 2 y 4). Los artefactos descritos por la criobiopsia fueron artefactos debidos al frío, presencia de epitelio ciliar columnar en el espacio alveolar y lesiones pulmonares agudas.

Coste-eficacia

El estudio de Hernández-González⁵ incluido en la revisión de Dhooria¹ es el único que describe los costes económicos derivados del uso de la criobiopsia. Los autores concluyen que el ahorro por paciente es de 953 euros en comparación con la BPQ, si es ambulatoria, y de 1.925 euros si requiere un ingreso hospitalario de 48 h.

Complicaciones

En la revisión de Dhooria¹ hay trece estudios (incluyendo 764 procedimientos de criobiopsia) que informan de las complicaciones de la prueba. En total, la criobiopsia tuvo 55 complicaciones mayores (7,2%). En 52/764 procedimientos (6,8%) se produjo un neumotórax y hemorragia severa en 2/764 procedimientos (0,3%). Un paciente murió a consecuencia de una exacerbación de una fibrosis pulmonar idiopática (0,6%).³⁶ La tabla 8, extraída de la RS de Dhooria,¹ muestra las complicaciones de la criobiopsia y su comparador (BPTB o BPQ) por estudio.

En la tabla 9 se muestran las complicaciones de los estudios originales identificados con posterioridad a la búsqueda de la RS de Dhooria.¹ En Ravaglia,⁴ la mortalidad de la biopsia quirúrgica fue de un 2,7% frente a un 0,3% para la criobiopsia ($p = 0,045$). El tiempo medio hasta el primer evento adverso tras la biopsia quirúrgica fue de $27,5 \pm 73,9$ días frente a $0,6 \pm 2$ en la criobiopsia. Los días de hospitalización fueron significativamente menores para la criobiopsia (2,6 [0-17] vs. 6,1 [3-48]). El número de exacerbaciones tras la VATS fue de 5 (3,3%) vs. 1 (0,3%) tras la criobiopsia.

Tabla 8. Complicaciones descritas en la RS de Dhooria¹

n	Estudio	Sangrado severo	Neumotórax	Mortalidad en los 30 primeros días
1	Babiak, 2009 ³⁹	0	2 (4,9%) (debidos a criobiopsia o BPTB)	0
2	Casoni, 2014 ³⁶	0	19 (28%) (14 necesitaron drenaje)	1
3	Fruchter, 2013 ⁴⁰	0	Criobiopsia: 0, BPTB: 1	0
4	Fruchter, 2013 ³⁴	0	0	0
5	Fruchter, 2014 ³⁷	0	2	0
6	Gershman, 2015 ⁴⁴	0	Criobiopsia: 15; BPTB: 9	0
7	Griff, 2014 ³⁸	0	0	0
8	Hagmeyer, 2016 ⁴⁵	2	6/32 (ventilación de rescate con chorro: 3/7, respiración espontánea 3/25)	2 (tras biopsia quirúrgica)
9	Hernández-González, 2015 ⁵	0	4	0
10	Kropski, 2013 ³⁵	0	0	0
11	Pajares, 2010 ³³	0	0	0
12	Pajares, 2014 ⁴¹	0	Criobiopsia: 3 (8%); BPTB:2	0
13	Pourabdollah, 2016 ⁴²	No descrito	No descrito	No descrito
14	Yarmus, 2013 ⁴³	0	1 (debido a criobiopsia o BPTB)	0

BPTB: biopsia pulmonar transbronquial.

Tabla 9. Complicaciones en los estudios posteriores a la RS de Dhooria¹

Estudio	Sangrado severo	Neumotórax	Mortalidad en los 30 primeros días
Hagmeyer, 2016	15/19 (79%) sangrado endobronquial (7 moderado, 8 severo)	5/19 (26%) (4 necesitaron drenaje)	1/19 (5,3%)
Ramaswamy, 2016	Seguimiento a los 6 meses: 1/56 (2%) hemoptisis masiva	11/56 (20%) neumotórax (debidos a criobiopsia o BPTB)	0
Ravaglia, 2016 ⁴	Criobiopsia: 0 VATS: 0	Criobiopsia: 60/297 (20%), de estos 45 requirieron drenaje VATS: NA	Criobiopsia: 1/297 (0,3%) VATS: 4/150 (2,7%)

NA: no aplicable; BPTB: biopsia pulmonar transbronquial; VATS: videocirugía torascópica

Conclusiones

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar quirúrgica

No se han encontrado estudios que comparen, con un diseño adecuado, la rentabilidad diagnóstica y seguridad de la criobiopsia frente a la biopsia pulmonar quirúrgica. La evidencia identificada, a partir de un único estudio observacional retrospectivo, muestra que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia pulmonar quirúrgica por videocirugía toracoscópica es superior a la de la criobiopsia, a costa de una mayor mortalidad y un aumento en el número de exacerbaciones de la enfermedad. La criobiopsia es una prueba segura que se asocia a limitadas complicaciones o efectos adversos.

La complicación más frecuente asociada al procedimiento de criobiopsia fue el neumotórax, mientras que otras complicaciones más graves, como el sangrado severo, las exacerbaciones agudas o la muerte, se produjeron en muy pocos casos. La incidencia de neumotórax fue mayor en un estudio realizado en pacientes con enfermedad fibrótica parenquimal difusa. Todos los estudios identificados excluyeron pacientes con función pulmonar reducida, evidencia de hipertensión pulmonar, inestabilidad hemodinámica, hipoxemia o coagulopatía, por tanto, los resultados de seguridad de la criobiopsia no son aplicables a dicha población.

La utilización de la criobiopsia, como primer abordaje, podría evitar la realización de biopsias quirúrgicas en un número importante de pacientes, aunque son necesarios estudios, con un diseño apropiado y potencia suficiente, que comparen la rentabilidad diagnóstica y seguridad de la criobiopsia frente a la BPO de forma individualizada para las distintas entidades que constituyen las enfermedades pulmonares intersticiales difusas y bajo distintos escenarios clínicos.

Es esperable que la utilización de la criobiopsia se acompañe de una reducción de los costes que conlleva una biopsia pulmonar quirúrgica, aunque son necesarios estudios que evalúen su posible coste-efectividad o coste-utilidad.

Comparación de criobiopsia con biopsia pulmonar transbronquial convencional

La evidencia identificada a partir de quince estudios, en su mayoría observacionales retrospectivos, indica que la rentabilidad diagnóstica de la criobiop-

sia es superior a la de la biopsia pulmonar transbronquial convencional, ya que permite obtener muestras tisulares de mayor tamaño y calidad. No fue posible identificar las complicaciones asociadas a cada uno de los abordajes de biopsia transbronquial porque, por diseño, se realizaron ambos abordajes a los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic yield and safety of cryoprobe transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung diseases: systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2016;61(5):700-12.
2. Hagemeyer L, Theegarten D, Tremel M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - Interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(1):2-9.
3. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23(1):14-21.
4. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi 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(3):215-27.
5. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jiménez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(6):261-7.
6. Xaubet A, Molina-Molina M, Sánchez M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:24-30.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al., ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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;188:733-48.
9. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:967-72.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. 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(6):788-824.
11. Xaubet A, Anchochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):343-53.
12. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:193-6.

13. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:488-93.
14. Mouroux J, Clary-Meinesz C, Padovani B, Perrin C, Rotomondo C, Chavaillon JM, et al. Efficacy and safety of videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:22-26.
15. Qureshi RA, Soorae AA. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung diseases: comparison with open lung biopsy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13(10):600-3.
16. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2013 Apr 15;14:43.
17. Park JH, Kim DK, Kim DS, Koh Y, Lee SD, Kim WS, et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1115-9.
18. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:227-232.
19. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:4-12.
20. Morell F, Reyes L, Doménech G, de Gracia J, Majó J, Ferrer J. Diagnósticos y procedimientos en 500 pacientes consecutivos con sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:185-91.
21. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:64-70.
22. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63(Suppl V):v1-v58.
23. Hernández Blasco L, Sánchez Hernández IM, Villena Garrido V, de Miguel Poch E, Nuñez Delgado M, Alfaro Abreu J, et al. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 1991;99:562-5.
24. Izbicki G, Shitrit D, Yarmolovsky A, Bendayan D, Miller G, Fink G, et al. Is routine chest radiography after transbronchial biopsy necessary? A prospective study of 350 cases. *Chest.* 2006;129:1561-4.
25. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest.* 2001;120:26-31.
26. Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):289-96.
27. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7(1):10.

28. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.
29. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(5):834-41.
30. Poletti V. Increasing Diagnostic Value of Transbronchial Lung Cryobiopsy. *Respiration.* 2016;91(4):350.
31. Skalski JH, Kern RM, Midthun DE, Edell ES, Maldonado F. Pulmonary abscess as a complication of transbronchial lung cryobiopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016;23(1):63-6.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology.* 2014;19(5):683-8.
38. Griff S, Schonfeld N, Ammenwerth W, Blum TG, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med.* 2014;14:171.
39. 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.
40. 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.
41. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Ángeles Montero M, Ramos-Barboón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial. *Respirology.* 2014;19(6):900-6.

42. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: The pathologist's point of view. *Clin Respir J*. 2016;10(2):211-6.
43. 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.
44. Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, Nader AR, Rosengarten D, Rusanov V, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration*. 2015;90(1):40-6.
45. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschlager J, Tremel M, Matthes S, Priegnitz C, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J*. 2016;10(5):589-95.

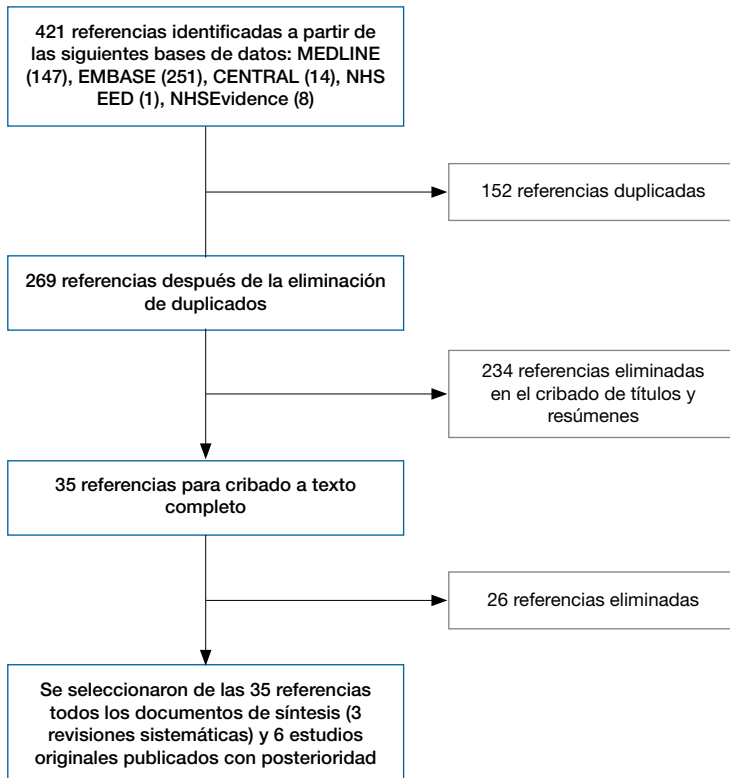
Anexos

Anexo 1. Estrategia y términos de búsqueda

MEDLINE PubMed 17/06/2016	#1 cryobiops*[tiab] 97 #2 cryoprob*[tiab] 797 #3 cryo-prob*[tiab] 28 #4 #1 OR #2 OR #3 893 #5 "Lung/pathology"[Mesh] 59370 #6 "Lung/diagnosis"[Mesh] 76399 #7 "Lung Diseases/diagnosis" [Mesh] 259970 #8 "Lung Diseases/pathology"[Mesh] 115594 #9 "Lung Neoplasms/diagnosis"[Mesh] 89212 #10 "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh] 60430 #11 lung*[tiab] 540727 #12 interstitial[tiab] 80508 #13 ILD[tiab] 2363 #14 pulmonary[tiab] 452965 #15 bronchial[tiab] 74024 #16 bronchus[tiab] 10521 #17 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 1048317 #18 #4 AND #17 147
EMBASE Ovid Embase < 1980 to 2016 Week 24 > 17/06/2016	1 cryobiops*.ti,ab. (141) 2 cryoprob*.ti,ab. (1005) 3 cryo prob*.ti,ab. (58) 4 1 or 2 or 3 (1137) 5 lung/ (165534) 6 lung disease/di [Diagnosis] (10566) 7 lung cancer/di [Diagnosis] (11990) 8 lung tumor/di [Diagnosis] (10280) 9 lung*.ti,ab. (679190) 10 interstitial.ti,ab. (98016) 11 ILD.ti,ab. (4614) 12 pulmonary.ti,ab. (547201) 13 bronchial.ti,ab. (89510) 14 bronchus.ti,ab. (12833) 15 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (1211942) 16 4 and 15 (251)
The Cochrane Library 17/06/2016	#1 cryobiops* 9 #2 cryoprob* 38 #3 cryo next prob* 2 #4 #1 or #2 or #3 42 #5 lung 37979 #6 interstitial 2098 #7 ILD 119 #8 pulmonary 32885 #9 bronchial 7317 #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 63205 #11 #4 and #10 16 Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5/12, May 2016 14 hits NHS Economic Evaluation Database : Issue 2 of 4, April 2015 1 hit

NICE Evidence Search www.evidence.nhs.uk 17/06/2016	cryobiopsy AND lung 8
AHRQ's Guidelines Clearinghouse www.guideline.gov 17/06/2016	Keyword: 'cryobiopsy AND lung' 1 hit Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, Rintoul RC, Shah PL, Singh S, Slade MG, Woolley A, British Thoracic Society Interventional Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. Thorax. 2011 Nov;66(Suppl 3):iii1-21

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Tabla descriptiva de las revisiones identificadas

ID	Población	Intervención	Comparador	Resultados	Fecha de búsqueda	Estudios	Criterios inclusión/exclusión	Incluida
Dhooria 2016 ¹	EPID	Criobiopsia	BPQ	Rentabilidad diagnóstica y seguridad	Julio 2015	14	1. Reporte de casos, resúmenes, comentarios editoriales, revisiones; 2. Estudios < 10 sujetos; 3. Lesión pulmonar localizada; 4. Solapamiento de datos	Sí
Ravaglia 2016 ⁴	EPID	Criobiopsia	BPQ	Rentabilidad diagnóstica y seguridad	Julio 2015	15	Criterios de inclusión: estudios sobre rendimiento diagnóstico y seguridad de la TBLC en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (suspected ILDs or pulmonary infiltrates); criterios de exclusión: (1) estudios sobre rendimiento diagnóstico y seguridad de TBLC en lesiones pulmonares centrales o periféricas; (2) estudios de TBLC de control tras trasplante de pulmón.	Sí
Ganganah 2016 ²⁹	EPID y tumores pulmonares	Criobiopsia	Biopsia transbronquial por fórceps	Rentabilidad diagnóstica y seguridad	Mayo 2015	4	Estudios con menos de 10 casos	No, otra comparación

Anexo 4. Tabla descriptiva del solapamiento en las revisiones identificadas

ID estudio	Dhooria 2016 ¹	Ravaglia 2016 ⁴	Ganganah 2016 ²⁹	Decisión
Babiak, 2009 ³⁹	Sí	Sí	Sí	Incluido
Casoni, 2014 ³⁶	Sí	x	x	Incluido
Fruchter, 2013 ⁴⁰	Sí	Sí	x	Incluido
Fruchter, 2013 ³⁴	Sí	x	x	Incluido
Fruchter, 2014 ³⁷	Sí	Sí	x	Incluido
Gershman, 2015 ⁴⁴	Sí	Sí	x	Incluido
Griff, 2014 ³⁸	Sí	Sí	x	Incluido
Hagmeyer, 2016 ⁴⁵	Sí	Sí	x	Incluido
Hernández-González 2015 ⁵	Sí	Sí	x	Incluido
Kropski, 2013 ³⁵	Sí	Sí	x	Incluido
Pajares, 2010 ³³	Sí	Sí	x	Incluido
Pajares, 2014 ⁴¹	Sí	Sí	Sí	Incluido
Pourabdollah, 2016 ⁴²	Sí	Sí	x	Incluido
Yamus, 2013 ⁴³	Sí	Sí	x	Incluido
Ravaglia, 2016 ⁴	x	Sí	x	Incluido
Azcuna, 2014	x	Sí	x	Excluido: abstract
Griff, 2011	x	Sí	Sí	Excluido: abstract
Martín, 2014	x	Sí	x	Excluido: abstract
O'Donovan, 2014	x	Sí	x	Excluido: abstract
Oezkan, 2015	x	Sí	x	Excluido: abstract
Chou, 2012	x	x	Sí	Excluido: diagnóstico de masas endobronquiales

Anexo 5. Tabla de estudios excluidos

Estudio	Motivo de exclusión
Revisiones sistemáticas	
Ganganah 2016 ²⁹	De las 3 revisiones sistemáticas identificadas, se seleccionó la de mayor calidad (medida con la herramienta AMSTAR) y mayor completitud. Las 3 RS comparten estudios. En Ganganah la población incluye EPID y tumor pulmonar.
Ravaglia 2016 ⁴	
Estudios originales	
Poletti 2016 ²⁶	Artículo de opinión.
Poletti 2016 ³⁰	Carta al editor.
Skalski 2016 ³¹	Estudio de un caso.
Tomassetti 2016 ³²	Estudio de reproducibilidad.

