

# Primera experiencia de criobiopsia transbronquial para enfermedad pulmonar intersticial difusa en un hospital nacional de Lima, Perú

First experience of transbronchial cryobiopsy for diffuse interstitial lung disease in a national hospital in Lima, Peru

Jorge R. Mendoza <sup>1,a</sup>, Max Small-Mauro <sup>1,b</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico especialista en neumología. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8828-2415>

<sup>b</sup> Médico especialista en neumología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3032-8640>

An Fac med. 2024;85(3)/ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i3.28139>

**Correspondencia:**

Jorge Raúl Mendoza Fabian  
mendozar\_23@outlook.com

**Recibido:** 5 de junio 2024

**Aprobado:** 15 de agosto 2024

**Publicación en línea:** 20 de septiembre 2024

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado

**Contribuciones de autoría:** JRM participó en la concepción, diseño, redacción del artículo. MSM participó en la revisión crítica del artículo y la aprobación de su versión final. Ambos autores responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

**Citar como:** Mendoza J, Small-Mauro M. Primera experiencia de criobiopsia transbronquial para enfermedad pulmonar intersticial difusa en un hospital nacional de Lima, Perú. An Fac med. 2024; 85(3): . DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i3.28139>

**Resumen**

La criobiopsia transbronquial se ha descrito como un nuevo método para obtener tejido pulmonar, demostrando buena correlación con las biopsias quirúrgicas, menos complicaciones, costos y estancia hospitalaria. Describimos la primera experiencia con éxito en un hospital nacional de Perú. Paciente mujer de 53 años, con tiempo de enfermedad de cinco años, caracterizado por disnea progresiva. La tomografía mostró patrón no usual de neumonía intersticial (UIP). Estudio reumatológico: anticuerpos antinucleares (ANA) positivo mixto, nuclear moteado 1/2560 y nucleolar 1/5120. El anti - anticuerpos nucleares extraíbles (ENA) fue positivo y los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) negativo. La espirometría con capacidad vital forzada (CVF) 1,83 (69%) y prueba de difusión 10,39 (67%). Tras la evaluación del comité multidisciplinario se solicitó biopsia pulmonar. Previa evaluación clínica y funcional, se realizó la criobiopsia con el uso de anestesia general, bloqueador endobronquial profiláctico, guía fluoroscópica y criosonda.

**Palabras clave:** Broncoscopia; Fibrosis Pulmonar; Biopsia Guiada por Imagen; Perú (fuente: DECS BIREME).

**Abstract**

Transbronchial cryobiopsy has been described as a new method to obtain lung tissue, demonstrating good correlation with surgical lung biopsies, fewer complications, costs and hospital stay. We describe our first experience carried out successfully in a national hospital. This is a 53-year-old female patient, with a disease duration of five years, characterized by progressive dyspnea. Non-UIP standard tomography. Rheumatological study: mixed positive ANA, speckled nuclear 1/2560 and nucleolar 1/5120. Anti-ENA positive, ANCA negative. Spirometry with FVC 1.83 (69%) and diffusion test 10.39 (67%). After the evaluation of the multidisciplinary committee, a lung biopsy was indicated. After clinical and functional evaluation, cryobiopsy was performed with the use of general anesthesia, prophylactic endobronchial blocker, fluoroscopic guidance and cryoprobe.

**Keywords:** Bronchoscopy; Pulmonary fibrosis; Image Guided Biopsy (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

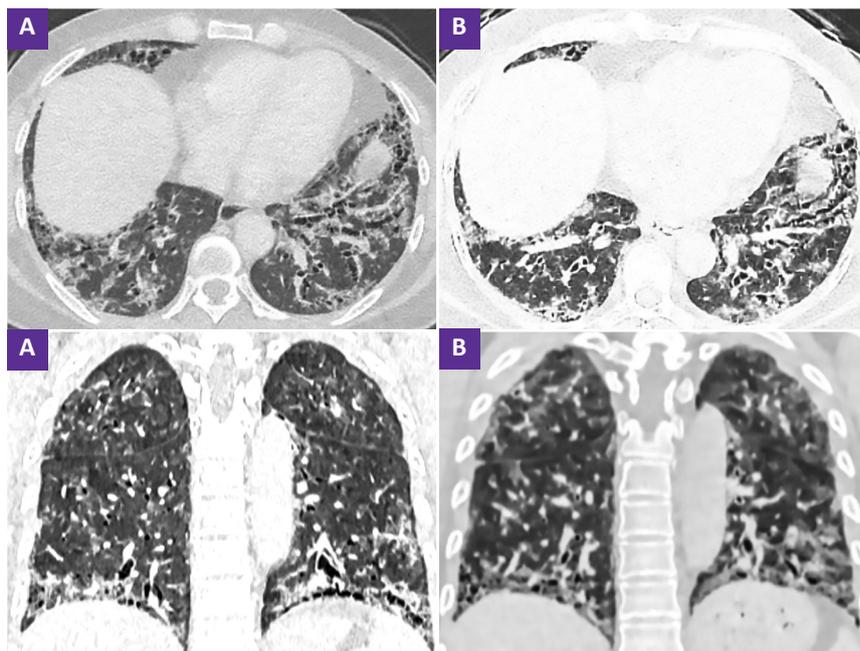
El método definitivo para obtener tejido pulmonar en la evaluación diagnóstica de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es la biopsia pulmonar quirúrgica mediante cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) <sup>(1)</sup>. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un nuevo método de biopsia pulmonar broncoscópica, llamado criobiopsia transbronquial, que tiene la ventaja de producir muestras más grandes ( $\geq 5$  mm) y con menos artefactos por aplastamiento que las biopsias con pinza de las broncofibroscopías convencionales <sup>(2-4)</sup>.

Además, se ha demostrado una buena correlación diagnóstica entre las criobiopsias y las biopsias pulmonares quirúrgicas, disminuyendo el riesgo de complicaciones, la estancia hospitalaria y los costos <sup>(5,6)</sup>. En nuestro país, la técnica es nueva para los hospitales nacionales públicos, por tanto, el siguiente reporte describe la primera experiencia de criobiopsia transbronquial, previa revisión exhaustiva del tema y la logística disponible en el hospital, con la finalidad de establecer una metodología, motivar la réplica y mejora. Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación del reporte con fines académicos; se mantuvo la confidencialidad sus datos.

## REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 53 años, natural y procedente de Lima, comerciante. Negó hábitos nocivos y exposiciones a tóxicos. Refirió un tiempo de enfermedad de cinco años, de inicio insidioso, curso progresivo, y caracterizado por disnea progresiva. Al examen, tuvo crépitos basales, saturación de 97% sin requerimiento de oxígeno, no presentaba estigmas clínicos reumatológicos.

Las imágenes de tomografía demostraron patrón no usual de neumonía intersticial con leve progresión en los últimos dos años (Figura 1). La paciente tuvo estudio reumatológico con ANA (anticuerpos antinucleares) positivo, patrón mixto: nuclear moteado 1/2560 y nucleolar 1/5120. El anti ácido desoxirribonucleico bicatenario (anti-dsDNA) fue negativo, el anti-ENA (anticuerpos nucleares extraíbles) fue positivo 28,15, y el ANCA (anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos) negativo.



**Figura 1. A.** Tomografía de tórax sin contraste inicial, cortes axiales y coronales. **B.** Tomografía de tórax comparativa, con un tiempo de 2 años de evolución, donde impresiona aumento del patrón reticular de distribución predominantemente peribroncovascular y subpleural, pequeñas zonas de panalización en bases, bronquiectasias varicosas y por tracción a predominio basal: patrón no usual de neumonía intersticial.

En la espirometría se encontró una capacidad vital forzada (CVF) de 1,83 (69% del predicho, Z score -2,42), un VEF<sub>1</sub> de 1,68 y un VEF<sub>1</sub>/CVF 91,8 %. Estos resultados sugirieron un patrón de restricción moderada. En la prueba de caminata de 6 min recorrió 540 metros que equivale al 100% del predicho, no hubo desaturación basal ni al ejercicio. La prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) tuvo un valor de 10,39 (67% del predicho). La ecocardiografía no tuvo signos de hipertensión pulmonar, siendo la presión de la arteria pulmonar media (PAPm), sistólica (PSAP) y diastólica (PDAP), 19, 30 y 11 mmHg, respectivamente. La FeVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) fue 62% y el resto de parámetros fueron normales. Se presentó el caso al comité multidisciplinario y se determinó realizar la criobiopsia transbronquial para estudio histológico.

Previo al procedimiento, se revisó la estabilidad clínica, medicación previa, laboratorio, perfil de coagulación, pruebas de función pulmonar, gases arteriales, ecocardiografía y comorbilidades médicas, según protocolo internacional <sup>(7)</sup>, que se muestran en la tabla 1, y cuyos parámetros son discutidos posteriormente.

Durante el procedimiento se usó anestesia general y colocación de tubo orotraqueal (TOT), que permitió mayor control sobre el reflejo de la tos y disminuir riesgo de mala colocación de sonda; además una vía aérea segura para el control de hemorragias. Se usó de bloqueador endobronquial (Fogarty N° 7) que se fijó en el ingreso del segmento 9 del lóbulo inferior derecho; para ello, durante el uso del laringoscopio previo a la colocación del tubo endotraqueal, se insertó el bloqueador en la vía aérea, luego con la punta del broncoscopio se dirigió hacia el lugar objetivo. Además, se conectó el bloqueador a una jeringa con solución salina. Se realizó la prueba del balón, insuflando 1 cc de solución salina, para verificar la integridad del balón y la valoración de la respuesta fisiológica de la paciente, si se manifestaba signos de hipoxia se suspendía procedimiento (Figura 2).

Se realizó previamente un lavado broncoalveolar (LBA) en el segmento 9. Luego se dirigió la punta de la criosonda ERBE de 1,1 mm con guía fluoroscópica con arco en C aproximadamente a 1 cm de la pleura de dicho segmento (Figura 3), realizándose un tiempo de congelación de 5 segundos. Posteriormente se

**Tabla 1.** Lista de verificación para la selección de pacientes<sup>(7)</sup>.

Criterios del paciente	Sí	No
Estabilidad clínica (estado ambulatorio y no hospitalizado ni con signos/síntomas compatibles con empeoramiento de enfermedad pulmonar)		
Terapia anticoagulante y antiplaquetaria		
Datos de laboratorio:		
1. INR < 1,5		
2. Plaquetas > 50 000 Th/ $\mu$ L		
3. BUN < 45 mg/dL		
Datos de la función pulmonar:		
1. DLCO >35 %		
2. FVC >50 %		
3. TLC >50 %		
Hipoxia ( $\leq$ 2 L por cánula nasal):		
1. PaO <sub>2</sub> > 55–60 mmHg		
2. SpO <sub>2</sub> > 90%		
BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>		
Hipertensión pulmonar (PASP <50 mmHg por ecocardiograma)		
Comorbilidades:		
1. Hipertensión no controlada		
2. Insuficiencia cardíaca congestiva		
3. Cardiopatía isquémica		
4. Enfermedad renal terminal en diálisis		
5. Estenosis aórtica grave		
6. Enfermedad pulmonar bullosa o enfisema significativo en la zona de la biopsia		
7. Enfermedad tromboembólica e incapacidad para suspender la anticoagulación		

BUN, nitrógeno ureico en sangre; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; FVC, capacidad vital forzada; INR, razón internacional normalizada; PASP, presión sistólica de la arteria pulmonar; TLC, capacidad pulmonar total.

extrajo en conjunto el broncoscopio y la criosonda con la muestra adquirida por congelación. Se insufló inmediatamente el balón con 1 cc de solución salina para asegurar adecuada hemostasia. Se descongeló y se depositó la muestra en un frasco de suero fisiológico a temperatura

de ambiente, posteriormente se trasladó la muestra a formol. Luego se revisó la hemostasia reposicionando el broncoscopio en las vías respiratorias, se desinfló el balón para realizar una inspección. No fue necesario maniobras de hemostasia porque sangrado estaba controlado,

por lo que se culminó procedimiento sin complicaciones inmediatas (Figura 4).

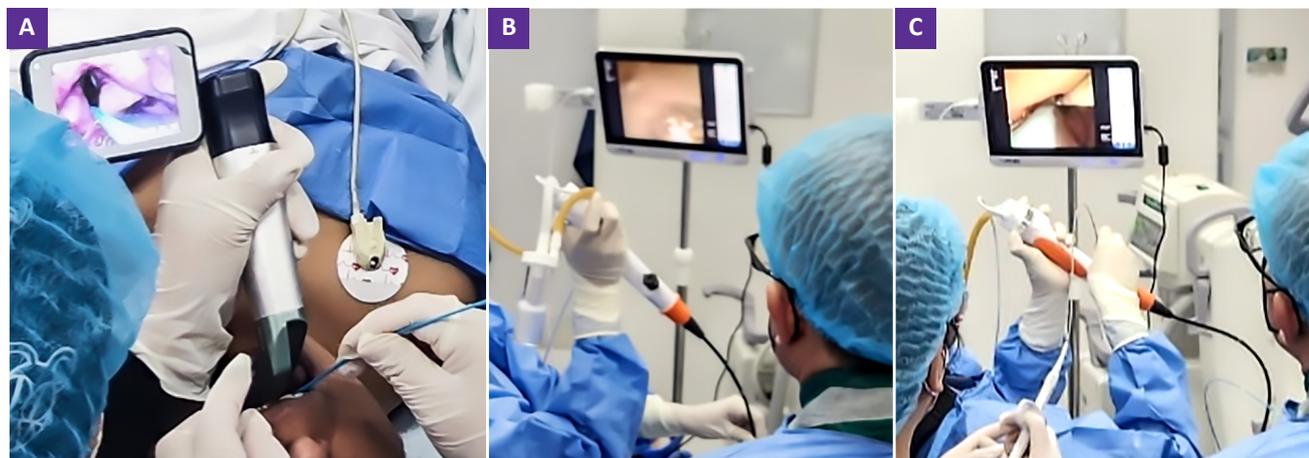
La radiografía de tórax control, 4 horas después de procedimiento, evidenció neumotórax derecho, por lo que se colocó tubo de drenaje torácico, resolviendo neumotórax en menos de 24 horas, se retiró tubo sin complicaciones.

Los resultados de anatomía patológica describieron fragmento de parénquima pulmonar con alteración estructural compatible con patrón histológico de neumonía intersticial no específica en fase fibrosante (Figura 5).

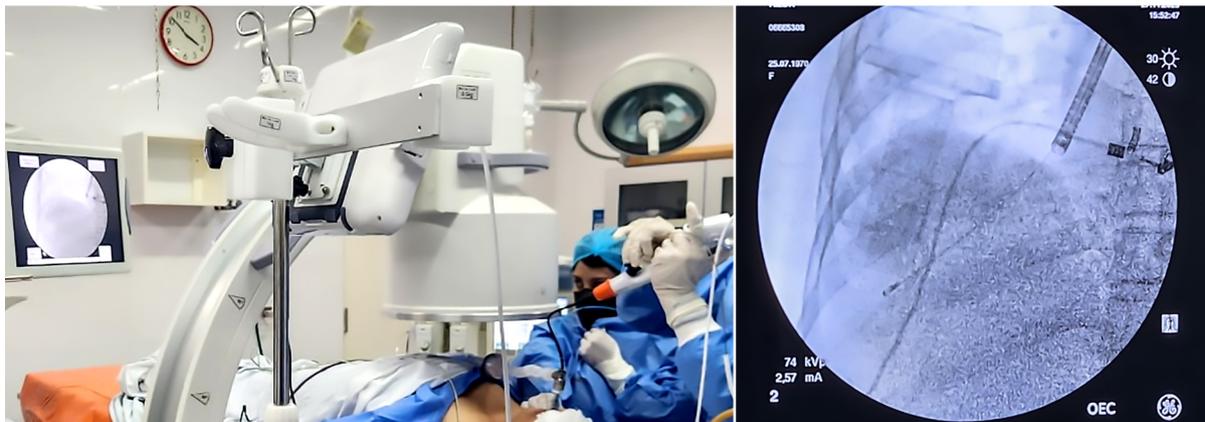
## DISCUSIÓN

En el presente caso, tras la evaluación del comité multidisciplinario, luego de considerar que los resultados de la evaluación clínica, de imagen y de laboratorio no fueron concluyentes para llegar a un diagnóstico, fue necesario solicitar la biopsia pulmonar para la evaluación histológica y sumar criterios para el diagnóstico final<sup>(2)</sup>.

Para la estabilidad clínica, la regla general es que, si un paciente no es apto para biopsia quirúrgica, probablemente tampoco lo sea para criobiopsia; además, si el paciente tiene signos o síntomas clínicos de empeoramiento de la EPID (disnea, la disminución progresiva o rápida de la DLCO o vidrio esmerilado progresivo, exacerbación aguda) entonces se debe cancelar el procedimiento<sup>(8,9)</sup>. En el



**Figura 2.** Uso del laringoscopio previo a la colocación del tubo endotraqueal. **A.** Se insertó el bloqueador en la vía aérea. **B.** Con la punta del broncoscopio se dirigió hacia el lugar objetivo. **C.** Prueba del balón para valorar respuesta fisiológica de la paciente.



**Figura 3.** Guía fluoroscópica con arco en C. La punta de la criosonda se coloca aproximadamente a 1 cm de la pleura.

presente caso, la paciente se encontraba estable sin signos de descompensación.

Para las pruebas de función pulmonar lo recomendado es un DLCO > 35% previsto y una FVC > 50% <sup>(10)</sup>. Una DLCO < 35% aumenta la probabilidad de resultados adversos y mortalidad a los 30 y 90 días <sup>(11)</sup>. Nuestra paciente cumplía con parámetros aceptables. Para la gasometría, una PaO<sub>2</sub> > 55 - 60 o SpO<sub>2</sub> > 90% con 2 litros de oxígeno a través de una cánula nasal es un requisito para algunos autores, mientras que otros consideran que cualquier uso de oxígeno suplementario es una contraindicación <sup>(10,12)</sup>. Nuestra paciente no dependía de oxígeno, ni al reposo ni al ejercicio.

Se recomienda realizar ecocardiograma torácica antes del procedimiento ya que muchos pacientes con EPID pueden tener hipertensión arterial pulmonar coexistente. Algunos centros utilizan el

BNP (péptido natriurético cerebral) como marcador sustituto para excluir hipertensión pulmonar <sup>(13)</sup>. Nuestra paciente no tenía signos de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía y no fueron necesarios más estudios.

Las comorbilidades que se consideran contraindicación para la criobiopsia son la enfermedad cardíaca no controlada, la insuficiencia renal crónica en diálisis, la enfermedad tromboembólica no controlada y el enfisema centrolobulillar significativo o enfermedad pulmonar ampollosa en el área de la biopsia <sup>(10)</sup>. Ninguno de los descritos estuvo presente en nuestra paciente.

Para el procedimiento, se recomienda un broncoscopio flexible con un canal de trabajo mínimo de 2,8 mm, para una mayor capacidad de succión si no se utiliza una broncoscopia rígida. El tamaño de la criosonda depende del operador, pero puede haber un mayor riesgo de pneumo-

tórax con la sonda de 2,4 mm <sup>(4)</sup>. No se han identificado diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico, por lo que se recomienda la sonda número 1,9 mm <sup>(3,14)</sup>. Para nuestra paciente se trabajó con un broncoscopio flexible descartable y una criosonda de 1,1 mm, para el cual previamente se realizó una prueba de congelamiento para lograr 5 mm de diámetro.

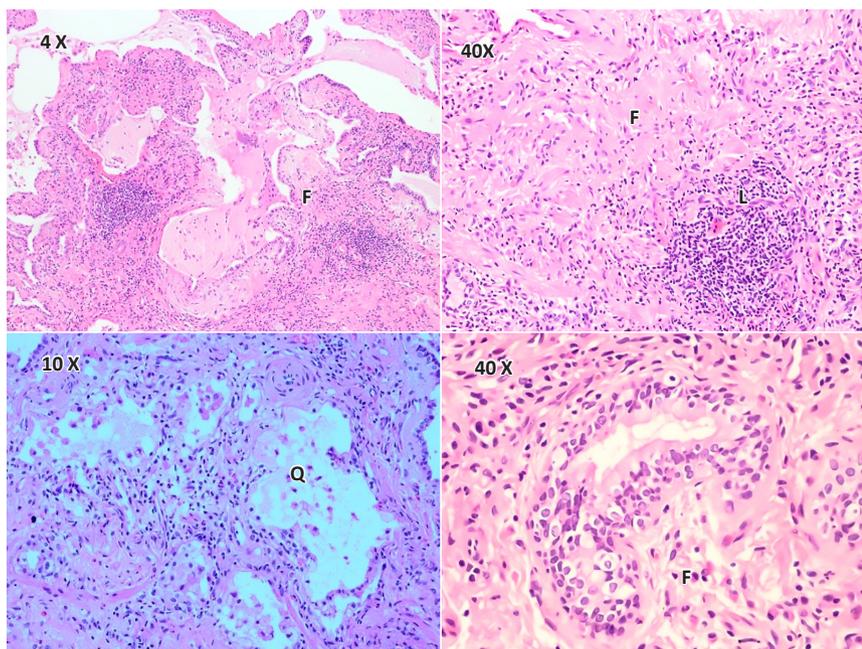
El bloqueador bronquial debe ser lo suficientemente grande para obstruir los bronquios segmentarios o principales proximales al sitio de la biopsia, con el objetivo de contener la hemorragia <sup>(15,16)</sup>. La distancia óptima entre la sonda y la pleura es esencial tanto para la seguridad como para el rendimiento diagnóstico, por lo que la guía fluoroscopia con arco en C resulta de mucha utilidad. La distancia que se recomienda actualmente es de 1 cm de la pleura <sup>(4,14)</sup>.

Es recomendable tomar biopsias de dos sitios diferentes: un segmento diferente dentro del mismo lóbulo o un lóbulo ipsilateral diferente. El número de biopsias por segmento o lóbulo no está estandarizado y generalmente depende del operador; sin embargo, se recomienda obtener de tres a cinco biopsias <sup>(17)</sup>. En el presente caso tomamos una muestra por tratarse de nuestra primera experiencia y considerando el margen de seguridad de la paciente.

Las complicaciones más frecuentes de la criobiopsia son la hemorragia moderada (15%) y el neumotórax (10%) <sup>(18)</sup>. La hemorragia moderada fue definida por el control de la hemorragia con un bloquea-



**Figura 4.** Reposición del broncoscopio. Se desinfla el balón para una inspección cuidadosa.



**Figura 5.** Fragmento de parénquima pulmonar con alteración estructural caracterizada por fibrosis intersticial irregular (F), con áreas quísticas bronquiolares (Q), focos fibroblásticos jóvenes con acúmulos linfoides aislados (L). Patrón histológico de neumonía intersticial no específica en fase fibrosante. Tinción hematoxilina-eosina.

dor endobronquial o la administración de solución salina helada. Nuestra paciente desarrolló neumotórax que se solucionó con tubo de drenaje torácico, en menos de 24 horas, con buena evolución.

Finalmente, en nuestro país la criobiopsia transbronquial es una técnica nueva para los hospitales nacionales públicos, lo que motiva a la exhaustiva revisión del tema y reportar las primeras criobiopsias realizadas con la finalidad establecer la metodología, motivar su réplica y mejora. Atribuimos el éxito del procedimiento -como primera experiencia en nuestro hospital- a la capacitación adecuada de la técnica, y a la revisión y seguimiento de las recomendaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST
- Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, Dubini A, Poletti V. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(7):891-900. DOI: 10.5858/arpa.2016-0233-RA
- Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, *et al.* Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020; 157(4): 1030-1042. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.048
- Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, *et al.* Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):16. DOI: 10.1186/s12890-019-0780-3
- Troy LK, Grainge C, Corte T, Williamson JP, Vallely MP, Cooper W, *et al.* Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000443. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000443
- Ifikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(7):1197-1211. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-086SR
- Momen M Wahidi, David E Ost. *Practical Guide to Interventional Pulmonology - Electronic.* Elsevier - OHCE; 2022. Page 36.
- Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol.* 2012;22(1):83-92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, *et al.* Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-537. DOI:10.1164/rccm.200210-1245OC
- Troy LK, Grainge C, Corte T, Williamson JP, Vallely MP, Cooper W, *et al.* Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000443. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000443
- Pannu J, Roller LJ, Maldonado F, Lentz RJ, Chen H, Rickman OB. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: 30- and 90-day mortality. *Eur Respir J.* 2019;54(4):1900337. DOI: 10.1183/13993003.00337-2019
- 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(6):900-906. DOI: 10.1111/resp.12322
- Andersen C, Mellemkjær S, Hilberg O, Bendstrup E. NT-proBNP <95 ng/l can exclude pulmonary hypertension on echocardiography at diagnostic workup in patients with interstitial lung disease. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:32027. DOI: 10.3402/ecrj.v3.32027
- Ravaglia C, Sultani F, Picicchi S, Dubini A, De Grauw AJ, Martinello S, *et al.* Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy for diffuse parenchymal lung diseases diagnosis: Comparison between 1.7-mm and 1.9-mm probes. *Pulmonology.* 2023 May 18;S2531-0437(203)00081-8. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.04.003
- Hohberger LA, DePew SZ, Utz JP, Edell ES, Maldonado F. Utilizing an endobronchial blocker and a flexible bronchoscope for transbronchial cryobiopsies in diffuse parenchymal lung disease. *Respiration.* 2014;88(6):521-522. DOI: 10.1159/000368616
- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716
- Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, *et al.* Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration.* 2018;95(3):188-200. DOI: 10.1159/000484055
- Sethi J, Ali MS, Mohanany D, Nanchal R, Maldonado F, Musani A. Are Transbronchial Cryobiopsies Ready for Prime Time?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2019;26(1):22-32. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000519