



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Criobiopsia pulmonar para el  
diagnóstico de enfermedad pulmonar  
intersticial difusa***

**Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse interstitial  
lung disease diagnosis**

Informe de Respuesta Rápida N°516

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Febrero de 2017

A decorative graphic at the bottom of the page, featuring overlapping blue and white shapes that resemble a stylized wave or a modern architectural element.

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dr. Roberto Klappenbach  
Dr. Federico Augustovski  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Sebastián García Martí  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López  
Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Versiones:** esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

### **Informe de Respuesta Rápida Nº 516**

#### ***Críobiopsia pulmonar para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa.***

**Fecha de realización:** Febrero de 2017  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Roberto Klappenbach  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Natacha Larrea  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Belén Rodriguez  
Dra. Anastasia Secco  
Lic. Mónica Soria  
Dra. Natalie Soto  
Dra. Elena Tapia López

**Para Citar este informe:**

Klappenbach R, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Críobiopsia pulmonar para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 516, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2017. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## **CRÍOBIOPSIA PULMONAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA**

### **CONCLUSIONES**

Evidencia de muy baja calidad sugiere que la críobiopsia pulmonar para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa tendría menor mortalidad que la biopsia videotoracoscópica, aunque con un rédito diagnóstico inferior y un mayor número de complicaciones leves o moderadas.

Debido al bajo nivel de evidencia y al menor rédito diagnóstico, las pocas GPC que mencionan a la críobiopsia, la señalan como una alternativa menos invasiva en pacientes con alto riesgo quirúrgico. No se encontraron políticas de cobertura que contemplen esta tecnología.

## **TRANSBRONCHIAL LUNG CRYOBIOPSY IN DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG DISEASE DIAGNOSIS**

### **CONCLUSIONS**

Very low quality evidence suggests that transbronchial lung cryobiopsy for diffuse interstitial lung disease diagnosis would have a lower mortality than the videothoroscopic lung biopsy, although with a lower diagnostic yield and a higher number of mild to moderate complications.

Because of the little evidence and the lower diagnostic yield, the few CPGs mentioning cryobiopsy, describe it as a less invasive alternative for patients at high surgical risk. No coverage policies were found covering this technology.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías que comparten características clínicas, radiográficas, fisiológicas y patológicas.<sup>1</sup> Se conocen más de 200 causas, que se clasifican en:<sup>2,3</sup> 1) *De causa conocida*: enfermedad del colágeno, drogas, radioterapia, neumoconiosis, neumonitis por hipersensibilidad. 2) *Neumonías intersticiales idiopáticas*: a. Fibrosante crónica: fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y neumonía intersticial no específica; b. Relacionadas con el tabaquismo: neumonitis intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a EPID; c. Agudas y subagudas: neumonitis intersticial aguda y neumonía organizativa criptogénica. 3) *Granulomatosas*: sarcoidosis. 4) *Otras*: histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, eosinofilia pulmonares, proteinosis alveolar, amiloidosis, hipertensión pulmonar.

La heterogeneidad de los procedimientos diagnósticos utilizados han llevado a resultados muy variables en los estudios epidemiológicos, aunque se calcula que el 15% de las consultas neumonológicas son por EPID.<sup>4</sup> Más del 50% de las EPID se deben a FPI, cuya prevalencia estimada es de 13 a 20 casos cada 100.000 habitantes.<sup>1</sup> Esta enfermedad tiene un mal pronóstico a largo plazo, con una tasa de mortalidad ajustada por sexo y edad de 5,6/100.000 habitantes en 2014 para Argentina, la cual se ha incrementado un 72,3% desde 1997.<sup>5</sup>

El diagnóstico etiológico de la EPID es complejo y se basa en la evaluación de distintos procedimientos diagnósticos realizados por un equipo multidisciplinario (neumonólogos, radiólogos y patólogos) en un centro especializado.<sup>1-3,6</sup> La anamnesis, el examen físico, el laboratorio, las pruebas de función pulmonar y la radiografía de tórax permiten, en ocasiones, orientar el diagnóstico, principalmente a los de causas conocidas. La tomografía axial computada de alta resolución es el método por imágenes de elección que, ante un hallazgo típico de neumonía intersticial usual, permite realizar el diagnóstico definitivo de FPI.<sup>1,6</sup> Aproximadamente la mitad de los casos no llegan al diagnóstico con técnicas no invasivas y requieren una biopsia pulmonar.<sup>1</sup> La biopsia transbronquial convencional (BTC) por broncoscopia con pinzas extrae una pequeña muestra (< 5 mm<sup>2</sup>) que solo es de utilidad en patologías con compromiso centrolobulillar como la sarcoidosis, neumonía organizativa criptogénica o neumonitis por hipersensibilidad; la sensibilidad de la BTC es limitada en el resto de las EPID y no se la considera en el algoritmo diagnóstico.<sup>1,7-9</sup> La biopsia pulmonar se obtiene por cirugía abierta o videotoracoscópica, siendo preferida esta última por la menor producción de dolor postoperatorio, menos días de internación y una recuperación más rápida. Sin embargo, la morbilidad de la cirugía hace que esta sea reservada para casos en los que el diagnóstico modifique el tratamiento y cuando el riesgo quirúrgico sea aceptable (sin insuficiencia respiratoria, limitación funcional severa o panalización franca en la tomografía), lo cual suele ser infrecuente.<sup>1</sup>

Se plantea el uso de la críobiopsia pulmonar para el diagnóstico de EPID en aquellos pacientes sin diagnóstico luego de una tomografía, como una opción menos invasiva a la biopsia quirúrgica.

## 2. TECNOLOGÍA

La críobiopsia es un procedimiento que se realiza con anestesia general o sedación profunda y puede hacerse en forma ambulatoria o con una corta estadía. Consiste en realizar una broncoscopia rígida a través de la cual se introduce un fibrobroncoscopio hasta el bronquio lobar. A continuación se inserta una crio-sonda por el canal de trabajo del fibrobroncoscopio hasta la periferia pulmonar. Una vez ubicada en el sitio de interés con guía radioscópica, se conecta la crio-sonda a un generador que enfría la punta durante 3-6 segundos hasta congelar los tejidos circundantes (10 mm<sup>2</sup> aproximadamente), que al extraer la sonda conforman la biopsia del parénquima pulmonar. Habitualmente se realizan entre tres y seis biopsias de diferentes sitios. Las complicaciones más frecuentes del procedimiento son el sangrado y el neumotórax.

La críosonda Erbcryo® (ERBE, Tübingen, Alemania) fue aprobada en 2015 por la Agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*)<sup>10</sup> y en 2016 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).<sup>11</sup>

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de críobiopsia pulmonar para el diagnóstico de enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

## 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Cryo[tiab] OR Cryobiops\*[tiab] OR Cryoprobe\*[tiab] OR Cryotherap\*[tiab] OR Cryotechnolog\*[tiab] OR Cryotransbronchial[tiab]) AND (Lung Diseases, Interstitial[Mesh] OR Idiopathic Pulmonary Fibrosis[Mesh] OR Idiopathic Pulmonar\*[tiab] OR Interstitial Lung[tiab] OR Parenchyma\*[tiab] OR Fibros\*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

## 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS, una serie de casos, ocho GPC, una ETS y dos evaluaciones económicas. No se encontraron políticas de cobertura que mencionen esta tecnología. Dos ECAs de críobiopsia versus videotoracoscopia para el diagnóstico de EPID se encuentran en curso (NCT01972685 y NCT01714518).

Sharp y col. publicaron en 2016 una RS con meta-análisis sobre el rédito diagnóstico (diagnóstico positivo/procedimientos diagnósticos x 100), la mortalidad y la morbilidad de la críobiopsia, videotoracoscopia y BTC para el diagnóstico de EPID.<sup>12</sup> Incluyó 46 estudios (4.583 pacientes) de muy baja calidad: en su mayoría retrospectivos, de menos de 100 pacientes, alto riesgo de sesgos y gran heterogeneidad en los resultados ( $I^2 > 80\%$ ). El rédito diagnóstico de la críobiopsia, videotoracoscopia y BTC fue 84,4% (IC 95%: 75,9 - 91,4), 91,1% (IC 95%: 86,9 - 93,2) y 64,3% (IC 95%: 52,6% - 75,1%), respectivamente. La mortalidad asociada al procedimiento fue 0,5% para críobiopsia y 2,3% para videotoracoscopia, mientras que la BTC no tuvo mortalidad. El porcentaje de sangrados de la críobiopsia y BTC fue del 21% y 10%, mientras que los neumotórax ocurrieron en el 10% y 6%, respectivamente; la videotoracoscopia tuvo una tasa de complicaciones postoperatorias del 12,9%.

Ravaglia y col. publicaron en 2016 una serie de casos de 447 pacientes con EPID a los que se les realizó críobiopsia (n=297) o videotoracoscopia (n=150) luego de un diagnóstico incierto con tomografía.<sup>13</sup> El grupo de videotoracoscopia mostró peor VEF<sub>1</sub> basal que el de críobiopsia (83% vs. 88%; p=0,03). El rédito diagnóstico de la críobiopsia fue inferior al de la videotoracoscopia (82,8% vs. 98,7%; p=0,01). El porcentaje de eventos adversos fue mayor para críobiopsia (25,9% vs. 12,7%), aunque la mortalidad asociada a estos eventos adversos fue mayor para videotoracoscopia (críobiopsia 0,3% vs. videotoracoscopia 2,7%; p=0,045).

### **Guías de práctica clínica**

La GPC de la Sociedad Estadounidense de Patólogos Pulmonares (PPS, del inglés *Pulmonary Pathology Society*) de 2016 sobre el diagnóstico de EPID concluyó que, a pesar de que los datos son alentadores, la críobiopsia no reemplaza por el momento a la videotoracoscopia, aunque puede ser útil en pacientes con alto riesgo quirúrgico.<sup>14</sup> Las sociedades portuguesas de neumonología, radiología y anatomía patológica (Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica), concluyeron en su GPC de 2016 sobre el diagnóstico de FPI que, aunque la

criobiopsia todavía no es utilizada ampliamente, obtiene muestras suficientes con una seguridad aceptable.<sup>15</sup> La GPC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2013 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI concluyó que la criobiopsia es prometedora pero se precisan más estudios para corroborar su utilidad en las EPID.<sup>7</sup>

Las siguientes GPCs no mencionan a la criobiopsia: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) de 2013 sobre EPID<sup>1</sup>; Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires (STNBA) de 2015 sobre algoritmos en neumonología<sup>16</sup>; Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de 2013 sobre FPI<sup>17</sup>; Sociedad Torácica Estadounidense (ATS, del inglés *American Thoracic Society*), Sociedad Respiratoria Europea (ERS, del inglés *European Respiratory Society*), Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS, del inglés *Japanese Respiratory Society*) y Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) de 2011 sobre FPI<sup>9</sup>; Sociedad Torácica Británica (BTS, del inglés *British Thoracic Society*) de 2008 sobre EPID.<sup>18</sup>

### **Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias**

Una ETS del NICE de 2015 sobre críosondas flexibles para el diagnóstico y tratamiento broncoscópico no menciona la utilidad de la criobiopsia en el manejo de las EPID.<sup>19</sup>

### **Costos**

El costo aproximado de un procedimiento de criobiopsia es de ARS 25.000 (pesos argentinos, enero 2017), lo que equivale a USD 1.567 (dólares estadounidenses, enero 2017).<sup>20</sup> Si bien dos evaluaciones económicas realizadas en España y Gran Bretaña en base a muy pocos pacientes encontraron que la criobiopsia podría ser costo-ahorrativa, es difícil extrapolar e interpretar estas conclusiones en el contexto local.<sup>12,21</sup> No se encontraron evaluaciones económicas realizadas en la región.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tabaj G, Enghelmayer JI, Auteri S, et al. Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar. Buenos Aires: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR); 2013: [http://www.aamr.org.ar/secciones/patologia\\_difusa\\_intestinal/guia\\_ild\\_aamr\\_2013.pdf](http://www.aamr.org.ar/secciones/patologia_difusa_intestinal/guia_ild_aamr_2013.pdf). Accessed 01/25/2017.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):277-304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-748.
4. Mosca C, Quadrelli S, Castro-Zorrilla L, Castagnino J. Evaluación y tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 2000;60:907-913.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni". Mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en mayores de 40 años en Argentina, 1997-2014. In: Salud Md, ed. Buenos Aires 2016: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Mortalidad-por-Fibrosis-Pulmonar-Idiopatica-1997-2014.pdf>. Accessed 01/24/2017.
6. Varela B, Tabaj G, Enghelmayer JI, et al. Manejo de las enfermedades intersticiales en Argentina: Una encuesta a neumonólogos. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2015;15(3):171-189.
7. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de bronconeumología*. 2013;49(8):343-353.
8. Deconinck B, Verschakelen J, Coolen J, Verbeken E, Verleden G, Wuyts W. Diagnostic workup for diffuse parenchymal lung disease: schematic flowchart, literature review, and pitfalls. *Lung*. 2013;191(1):19-25.
9. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
10. Food and Drug Administration (FDA). ERBECRYO 2. Silver Spring 2015: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/K151041.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K151041.pdf). Accessed 01/25/2017.
11. Administración, Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). ERBOKRYO. Buenos Aires 2016: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/mayo\\_2016/Dispo\\_5182-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2016/Dispo_5182-16.pdf). Accessed 01/25/2017.
12. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2016.
13. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, 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; international review of thoracic diseases*. 2016;91(3):215-227.
14. Raparia K, Aisner DL, Allen TC, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016.
15. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patologica. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2016;22(2):112-122.
16. Tabaj G, Scarinci M, Pino A. Enfermedad Pulmonar Difusa. In: Nahabedian SE, Rosasco C, Ortiz MC, ed. *Algoritmos en Neumonología*. Olavarría: Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires (STNBA); 2015.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. Londres 2013: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>. Accessed 01/25/2017.
18. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, 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 5:v1-58.

19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). ERBE flexible cryoprobes for bronchoscopic diagnosis and treatment. Londres2015: <https://www.nice.org.uk/advice/mib39>. Accessed 01/25/2017.
20. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Accessed 01/25/2017.
21. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Archivos de bronconeumología*. 2015;51(6):261-267.