



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2025 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BIOPSIA TRANSBRONQUIAL CON CRIOSONDA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA DE CAUSA NO DETERMINADA EN PACIENTES ADULTOS.

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS – SDEDMyEB**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – Subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
3. Consuelo María Josefina Li Sing – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández, equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
5. Diego Eduardo Azañedo Vilchez – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Max Small Mauro, médico especialista en neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. HNERM – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Evaluación de la eficacia y seguridad de la biopsia transbronquial con criosonda en el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa no determinada en pacientes adultos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú. 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025.

Este documento presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de la biopsia transbronquial con criosonda en pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) de causa no determinada. La solicitud fue presentada mediante la NOTA N°23-GRPR-ESSALUD-2025, remitida el 08 de enero de 2025 por el Servicio de Neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), con el propósito de considerar la incorporación de esta tecnología en el Petitorio Institucional de Dispositivos Médicos de EsSalud. En dicha solicitud, se sustenta la necesidad de contar con la criosonda como una alternativa diagnóstica con mayor rendimiento histológico, entendido como la proporción de muestras obtenidas que resultan adecuadas para establecer un diagnóstico histopatológico concluyente, frente a la biopsia transbronquial convencional con fórceps, particularmente en casos donde el patrón radiológico no permite establecer un diagnóstico definitivo y se requiere confirmación histológica sin recurrir a procedimientos quirúrgicos más invasivos.

Con el objetivo de precisar la pregunta PICO que orientaría la presente evaluación, se sostuvo una reunión técnica entre el Dr. Max Small Maduro, especialista en neumología del HNERM, y representantes del equipo técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Durante la reunión, se definió que, la población de interés corresponde a pacientes adultos con EPID sin etiología determinada, en quienes se requiere biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. Asimismo, se caracterizó la tecnología evaluada como una sonda criogénica que, al ser introducida por vía broncoscópica, congela tejido pulmonar periférico mediante gases criogénicos, lo que permite extraer fragmentos histológicos de mayor tamaño y mejor integridad en comparación con los obtenidos mediante fórceps. De este modo, la pregunta PICO quedó validada de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa no determinada*, que requiere confirmación histológica.
I	Biopsia transbronquial mediante criosonda.
C	Biopsia transbronquial mediante fórceps.

O	Eficacia • Rendimiento diagnóstico. • Tamaño de la biopsia. • Necesidad de nuevo procedimiento de biopsia. Seguridad • Muerte. • Mortalidad temprana. • Sangrado severo. • Neumotórax. • Otros eventos adversos. Otros desenlaces relevantes • Duración del procedimiento.
---	--

P=población; I=intervención; C=comparador; O=*outcome* o desenlace. (Elaboración propia)

*Debido a patrón indeterminado en tomografía computarizada de alta resolución o que presenta discordancia entre hallazgos clínicos y radiológicos.

II. ASPECTOS GENERALES

Las EPID comprenden un grupo heterogéneo de patologías que afectan el parénquima pulmonar y se caracterizan por inflamación, fibrosis progresiva y alteraciones en el intercambio gaseoso (Althobiani et al. 2024; Margallo Iribarnegaray et al. 2023; Chairman 2019). Estas enfermedades pueden tener causas conocidas (como exposición a fármacos o enfermedades del tejido conectivo), pero en una proporción significativa de casos persiste una etiología no determinada incluso tras una evaluación clínica, radiológica y funcional exhaustiva (Skeoch et al. 2018; Schwaiblmair et al. 2012; Schulte and Husain 2020; Althobiani et al. 2024; Enomoto 2024).

En la literatura se reporta que, a nivel mundial, aproximadamente entre 10 % y 20 % de los pacientes con EIPD permanecen sin un diagnóstico claro de su causa tras la evaluación multidisciplinaria (Ryerson et al. 2021), sin embargo, no se han identificado cifras epidemiológicas en Latinoamérica y el Perú para contextualizar localmente la carga de esta enfermedad. En este subgrupo, el diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica mediante biopsia pulmonar para establecer un patrón histopatológico que oriente el tratamiento, especialmente en situaciones donde los hallazgos clínicos y radiológicos son discordantes o no concluyentes (Raghu et al. 2022).

Según la *American Thoracic Society* (ATS), la necesidad de biopsia, que puede ser de tipo quirúrgica (cirugía abierta) o transbronquial, debe evaluarse individualmente, considerando factores como el patrón radiológico indeterminado en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), la ausencia de hallazgos clásicos de neumonía intersticial usual (UIP, por sus siglas en inglés), y la factibilidad clínica del procedimiento (Munchel and Shea 2021; Raghu et al. 2022; Raghu et al. 2018). En estos casos, la biopsia transbronquial, que consiste en obtener muestras de tejido del parénquima pulmonar a través de un broncoscopio, es reconocida en la literatura como una alternativa menos invasiva a la biopsia quirúrgica, con menor morbilidad y posibilidad de realizarse bajo sedación consciente (Hetzl et al. 2018; Maldonado et al. 2020; O'Mahony et al. 2021).

Tradicionalmente, la biopsia transbronquial se ha realizado mediante fórceps, una técnica ampliamente disponible que permite la obtención de pequeñas muestras de tejido a través de un broncoscopio (Arya et al. 2020). Sin embargo, se ha reportado que esta técnica presenta limitaciones importantes: bajo rendimiento diagnóstico, artefactos de aplastamiento, fragmentación del tejido y una alta tasa de necesidad de procedimientos adicionales (Pajares et al. 2014; Griff et al. 2014). Se ha reportado, por ejemplo, que el rendimiento histológico de las biopsias obtenidas con fórceps alcanza aproximadamente el 34%, que solo el 31% de las muestras están libres de artefactos, y que al menos un 24% presentan un tamaño inadecuado para establecer un diagnóstico histopatológico concluyente (Pajares et al. 2014). Ante estas limitaciones, en los últimos años se ha introducido la biopsia transbronquial con criosonda (BTC), una técnica que

permitiría congelar y extraer fragmentos más grandes y mejor preservados del tejido pulmonar periférico, lo que podría mejorar el rendimiento diagnóstico (Pajares et al. 2014; Ravaglia et al. 2019; Giri et al. 2022).

El procedimiento con criosonda implica la inserción de una sonda flexible criogénica a través del canal de trabajo del broncoscopio, guiada por fluoroscopia o navegación bronquial, y la aplicación de una congelación rápida mediante óxido nitroso o dióxido de carbono, extrayendo el tejido adherido a la sonda (Lentz et al. 2017). Esta técnica, si bien ha mostrado ventajas en términos de tamaño de muestra y calidad histológica, también conlleva riesgos potenciales, incluyendo sangrado severo y neumotórax, que deben ser cuidadosamente evaluados frente a sus beneficios diagnósticos en comparación con el uso de fórceps (Hetzl et al. 2019; Freund et al. 2023; Giri et al. 2022).

En la actualidad, en el contexto de EsSalud, la técnica estándar utilizada para biopsia pulmonar transbronquial en pacientes con EPID indeterminada continúa siendo la realizada con fórceps. No obstante, la junta técnica de especialistas del servicio de neumología del HNERM han propuesto incorporar el uso de criosonda en estos casos, con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico y reducir la necesidad de biopsias quirúrgicas o procedimientos repetidos, en la población de interés para la pregunta PICO. Según el expediente de solicitud, esta tecnología se describe como un dispositivo flexible y desechable de un solo uso, diseñado con una manguera de conexión adhesiva, un crioconector elaborado en poliamida, una punta de acero inoxidable y un elemento de aplicación fabricado en polieteretercetona. Presenta una longitud total de 1150 mm y un diámetro que puede ser de 1.1, 1.7, y 2.4 mm.

En el Perú, la criosonda para biopsia transbronquial cuenta con autorización sanitaria vigente por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). El detalle del registro sanitario correspondiente se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Registro Sanitario DIGEMID

Nombre	Nº registro	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
CRIOSONDAS FLEXIBLES	DM28049E	INTRAMEDICA S.A.C.	ERBE ELEKTRO MEDIZIN GmbH	ALEMANIA	25-04-2029

En este contexto, el presente dictamen tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de la BTC, en comparación con la biopsia transbronquial mediante fórceps, como estrategia diagnóstica en pacientes adultos con EPID de causa no determinada, atendidos en el contexto de EsSalud.

III. METODOLOGÍA

Se concretó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la biopsia transbronquial mediante criosonda flexible en comparación con la biopsia transbronquial mediante fórceps, en pacientes con EPID de causa no determinada, de acuerdo con los criterios establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library y LILACS. De igual forma, esta búsqueda fue complementada por una búsqueda manual en Google, revisando las primeras 10 páginas de resultados para cada una de las siguientes combinaciones de términos: “interstitial lung disease” AND “clinical practice guidelines”, “enfermedad pulmonar intersticial difusa” AND “guías de práctica clínica”, “transbronchial cryobiopsy” AND “health technology assessment”, y “biopsia transbronquial con criosonda” AND “evaluación de tecnologías sanitarias”. Estas combinaciones tuvieron como finalidad identificar guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) pertinentes al uso de la criosonda flexible en el diagnóstico de pacientes con la condición de interés definida en la PICO del presente dictamen.

Además se realizó una búsqueda en las páginas web de instituciones dedicadas a la elaboración de ETS y GPC, incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la Haute Autorité de Santé (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de guías clínicas relevantes en las páginas web de las principales sociedades científicas en neumología y enfermedades respiratorias, tales como la *American Thoracic Society* (ATS), la *European Respiratory Society* (ERS) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda de estudios clínicos en curso o no finalizados en los registros de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP).

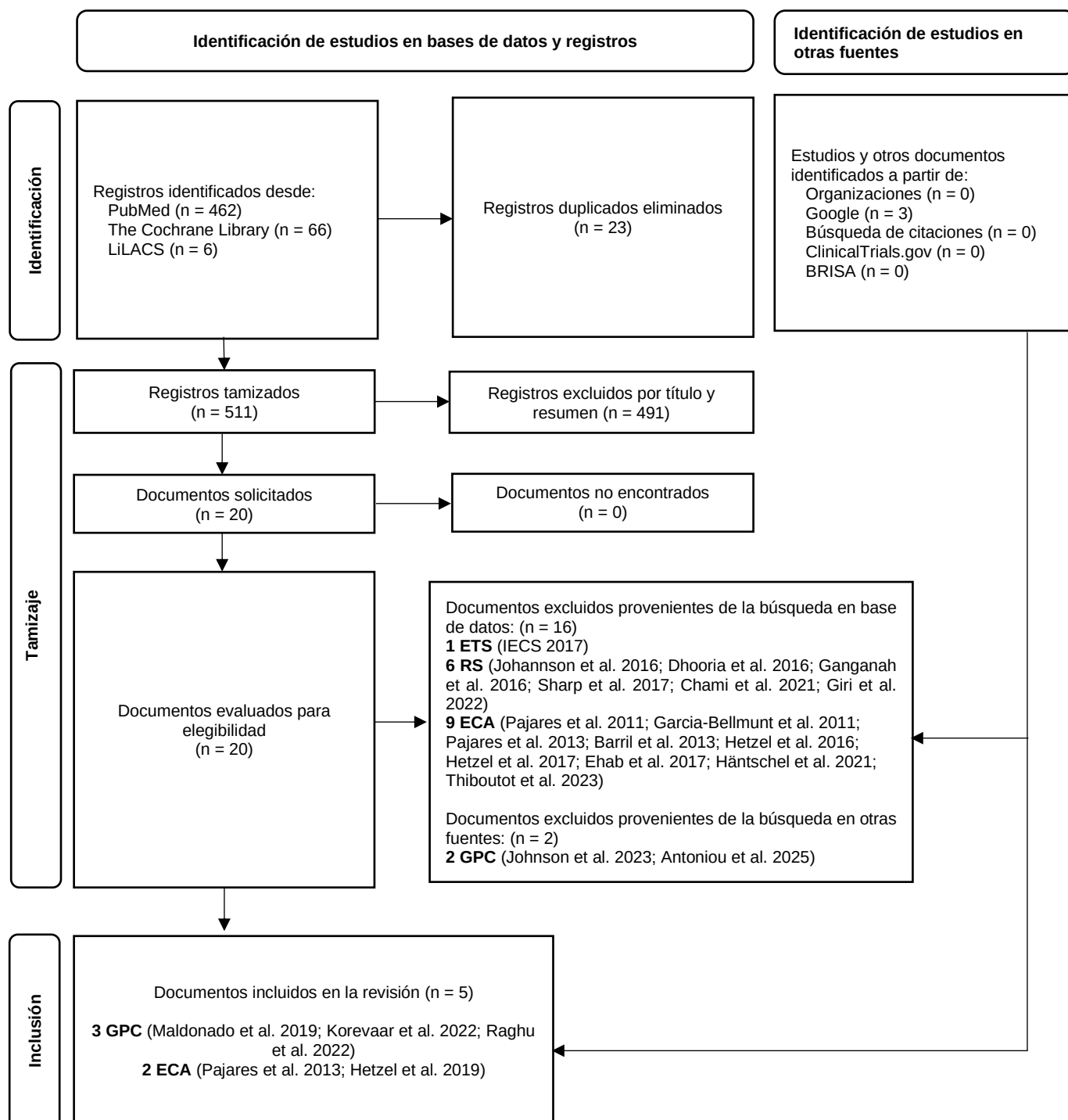
Los términos utilizados en las estrategias de búsqueda en las bases de datos, así como los resultados obtenidos, se detallan en las Tablas 1 a 3 del ANEXO 01 ‘ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA’. La selección de estudios incluidos en esta evaluación se realizó en dos fases. En la primera fase, los registros recuperados fueron evaluados por título y resumen de forma independiente y ciega por dos revisores, utilizando el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.gcri.org>). En la segunda fase, se efectuó una revisión a texto completo de los estudios preseleccionados por un evaluador. Se priorizó la inclusión de

GPC que emitieran recomendaciones explícitas para la población objetivo, así como ETS que cumplieran con los componentes definidos en la pregunta PICO. Además, se consideraron revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como ECA individuales. El diagrama de flujo con las etapas del proceso de selección y los estudios finalmente incluidos se presenta en la Figura 1.

Los documentos seleccionados para su inclusión fueron sometidos a una evaluación crítica de su calidad metodológica. Para las GPC, se utilizó el instrumento AGREE II, considerando únicamente los dominios 3 y 6. En el caso de las RS con MA de ECA, se aplicó la herramienta AMSTAR 2, y para los ECA individuales se utilizó la herramienta Cochrane RoB 1. El desarrollo de estas herramientas para cada estudio se presenta de manera narrativa en la sección de análisis de evidencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluaciones de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Guías de Práctica Clínica

La guía elaborada por la *European Respiratory Society* (ERS) (Korevaar et al. 2022), tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en evidencia para el uso de la BTC en el diagnóstico de EPID, particularmente en adultos con diagnóstico no concluyente tras la evaluación clínica, radiológica y la discusión multidisciplinaria. La población objetivo de la guía son pacientes adultos con EPID en quienes se considera necesaria la obtención de tejido para completar el diagnóstico. Para su elaboración, el equipo desarrollador planteó preguntas clínicas predefinidas, ejecutó búsquedas sistemáticas en bases bibliográficas (incluyendo MEDLINE y Embase) hasta mayo de 2020 (con actualización en junio de 2021, durante el proceso de redacción) y utilizó el enfoque GRADE para calificar la certeza de la evidencia y sustentar el proceso de formulación de recomendaciones¹. El documento integra perfiles de evidencia-a-decisión, evalúa el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios de rendimiento diagnóstico mediante la herramienta QUADAS-2, incorporó la participación de representantes de pacientes como miembros del grupo de trabajo para aportar sobre valores, preferencias, aceptabilidad y factibilidad de las intervenciones, y se sometió a revisión externa.

Entre las recomendaciones emitidas, la ERS sugiere el uso de BTC como alternativa a la biopsia quirúrgica (BQ) en pacientes con EPID de causa no determinada en quienes se ha determinado la necesidad de obtener histopatología, siempre que el procedimiento se realice en centros con experiencia y con equipos entrenados en la técnica (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja). La guía también sugiere considerar BTC en pacientes no elegibles para BQ cuando la histología sea crítica para la decisión clínica (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja), y recomienda la derivación a BQ cuando una BTC inicial resulta no informativa (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja); no se formula una recomendación a favor o en contra de repetir BTC por falta de evidencia concluyente (sin recomendación, ausencia de evidencia). De manera transversal, se enfatiza la importancia de la capacitación formal y la curva de aprendizaje, dado su potencial impacto en el rendimiento y en la seguridad del procedimiento (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja).

Al respecto, la aplicabilidad de estas recomendaciones al contexto de la presente ETS es limitada. En primer lugar, la guía de la ERS se centra exclusivamente en la comparación BTC vs. BQ y no formula recomendaciones respecto a la biopsia transbronquial con fórceps, que constituye el comparador directo definido en nuestra PICO. En segundo lugar, la evidencia que respalda sus recomendaciones se basa en estudios que evaluaron el uso de la criosonda en comparación con la BQ, de estudios

¹ El equipo redactor de la GPC consideró como evidencia de alta certeza aquella proveniente de ensayos clínicos aleatorizados o de estudios de precisión diagnóstica bien diseñados, y formuló recomendaciones clasificadas como fuertes cuando el balance beneficio-riesgo fue claro, o condicionales cuando existió mayor incertidumbre.

de un solo grupo que evaluaron exclusivamente la criosonda, o de revisiones que sintetizan estos últimos, lo que restringe la aplicabilidad de la evidencia para la comparación con el uso de fórceps (Romagnoli et al. 2019; Troy et al. 2020; Ravaglia et al. 2016; Tomassetti et al. 2016; Tomassetti et al. 2020; Matta et al. 2021; Bondue et al. 2021; Sharp et al. 2017; Sethi et al. 2019). Finalmente, aunque la guía reconoce de forma narrativa las limitaciones del uso de fórceps (pequeño tamaño de muestra, artefactos de aplastamiento y bajo rendimiento para patrones complejos como UIP), no proporciona un análisis comparativo directo frente al uso de criosonda, ni recomendaciones que establezcan alguna jerarquía entre los fórceps y la criosonda para biopsias transbronquiales. Además, pese a que uno de los estudios identificados en la lista de referencias de la GPC (Hetzl et al. 2019) sí realizó la comparación de interés entre BTC y biopsia con fórceps, este no fue utilizado para sustentar ninguna de las recomendaciones de la guía; además, dicho estudio ha sido considerado en la presente ETS para su evaluación individual en esta sección.

Desde la perspectiva metodológica, la guía de la ERS cumple de manera adecuada con los estándares de rigor en su elaboración (dominio 3 de AGREE II). Se emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describiendo con claridad las fuentes y la estrategia utilizada; los criterios de selección de estudios fueron explícitamente detallados; se reconocieron fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia; y se explicitaron los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Asimismo, al establecer dichas recomendaciones se consideraron de forma explícita los beneficios, riesgos y efectos adversos de las intervenciones, y se vinculó cada recomendación con la evidencia que la respalda. El documento fue sometido a revisión externa por expertos antes de su publicación y se declara un procedimiento para su futura actualización. En cuanto al dominio 6 de AGREE II, la guía presenta limitaciones relevantes. No se declara la fuente de financiamiento ni se especifican medidas que aseguren la ausencia de influencia externa en el contenido del documento, lo que restringe la confianza en la plena autonomía del proceso. Si bien los conflictos de interés de los miembros del grupo elaborador fueron reportados de manera transparente, varios de ellos mantienen vínculos con la empresa fabricante de la tecnología en evaluación. La ausencia de información sobre mecanismos de gestión adicionales, como la abstención o exclusión de voto en secciones directamente relacionadas, limita la garantía de que dichas relaciones no hayan condicionado la formulación de las recomendaciones.

En ese sentido, la utilidad de las recomendaciones de esta GPC para la presente ETS es limitada, ya que se centran principalmente en establecer jerarquías frente a la BQ, pero no abordan la comparación de interés con la biopsia transbronquial con fórceps definida en la PICO. Ello reduce su aplicabilidad, más aun considerando que la evidencia utilizada tampoco responde directamente a la pregunta planteada y que persisten problemas en la independencia editorial por la ausencia de declaración de financiamiento y la existencia de vínculos de varios autores con la empresa fabricante de la tecnología evaluada. Por lo tanto, se requiere cautela al trasladar sus conclusiones

al escenario local y resulta indispensable disponer de evidencia adicional, más robusta y directamente alineada con la PICO planteada, para sustentar decisiones de política sanitaria en EsSalud.

La GPC elaborada por el *American College of Chest Physicians* (CHEST) (Maldonado et al. 2020) tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en evidencia para el uso de la BTC en el diagnóstico de EPID. La población objetivo fueron adultos con sospecha de EPID en quienes se consideraba necesaria la confirmación histopatológica. Para su elaboración, el panel desarrollador formuló preguntas clínicas en formato PICO, ejecutó búsquedas sistemáticas en MEDLINE y Cochrane Library hasta noviembre de 2017, complementadas con búsquedas manuales, y evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante herramientas de riesgo de sesgo específicas para cada diseño². La certeza de la evidencia se valoró con el enfoque GRADE y las recomendaciones se gradaron con el sistema CHEST/GRADE³. El proceso de formulación de recomendaciones incluyó consenso mediante la técnica Delphi modificada⁴ y revisión institucional por el *Guidelines Oversight Committee* y el *Board of Regents* de CHEST.

Entre las recomendaciones relevantes para la presente ETS, CHEST sugiere el uso de BTC como alternativa a la BQ para proveer hallazgos histopatológicos que contribuyan al diagnóstico mediante discusión multidisciplinaria, reconociendo que la elección entre BTC y BQ debe considerar la disponibilidad local, la experiencia, el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad). La evidencia que respalda esta recomendación provino exclusivamente de estudios que compararon BTC con cirugía o de series de casos de BTC evaluadas de manera independiente, o síntesis de evidencia de estos últimos, sin incluir comparaciones directas con el uso de fórceps (Hernández-González et al. 2015; Almeida et al. 2017; Cho et al. 2019; Wälscher et al. 2019; Romagnoli et al. 2019; Troy et al. 2020; Ravaglia et al. 2016; Tomassetti et al. 2016; Sharp et al. 2017; Iftikhar et al. 2017; Cascante et al. 2016; Hagmeyer, Theegarten, Wohlschläger, et al. 2016; Hagmeyer, Theegarten, Tremel, et al. 2016; Ravaglia et al. 2019; Johansson et al. 2016; Fruchter et al. 2014; Sriprasart et al. 2017; Ussavarungsi et al. 2017). En relación al uso de fórceps la GPC señala de forma narrativa, que la biopsia transbronquial con fórceps tradicional tiene limitaciones importantes para el diagnóstico de EPID, debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas, los artefactos de aplastamiento y el bajo

² *Cochrane Risk of Bias* para ensayos clínicos aleatorizados, la *Cochrane Bias Methods Group Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies* para cohortes y la *Documentation and Appraisal Review Tool* (DART) para revisiones sistemáticas.

³ Las recomendaciones se clasifican por fuerza y calidad de la evidencia. La fuerza puede ser fuerte ("se recomienda") o débil/condicional ("se sugiere"), según el balance entre beneficios y riesgos, la calidad de la evidencia y las implicancias para los pacientes. La calidad de la evidencia se gradúa como alta, moderada, baja o muy baja, de acuerdo con el diseño y limitaciones de los estudios, la consistencia de los resultados, la precisión de las estimaciones y la aplicabilidad de la evidencia.

⁴ Conforme a la política de CHEST, cada enunciado requería al menos 75% de participación en la votación y ≥80% de consenso para su aprobación; cualquier texto que no alcanzara esos umbrales se revisaba con base en la retroalimentación y se volvía a votar.

rendimiento diagnóstico, aunque los autores no brindan datos sobre las tasas de ocurrencia de estos eventos, ni se realiza una comparación formal de la biopsia transbronquial con el uso de criosonda en comparación con fórceps en la población de interés para la PICO para la formulación de alguna recomendación que establezca alguna jerarquía o preferencia de uso entre estas tecnologías.

Desde la perspectiva metodológica, la guía de CHEST cumple de manera adecuada con los estándares de rigor en la elaboración (dominio 3 de AGREE II). Empleó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describió con claridad los criterios de selección de estudios, presentó fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia, y explicó los métodos utilizados para formular las recomendaciones. En el proceso de elaboración se consideraron los beneficios, riesgos y eventos adversos de las intervenciones y se estableció una relación explícita entre cada recomendación y la evidencia que la respalda. Además, el documento fue sometido a revisión externa institucional antes de su aprobación final, y contempla un procedimiento de actualización futura. En cuanto a la independencia editorial (dominio 6 de AGREE II), constituye un punto fuerte que la guía declara haber sido financiada íntegramente con fondos internos de CHEST, lo que aporta transparencia y reduce la posibilidad de influencia externa. Asimismo, los conflictos de interés de los autores fueron revisados por el *Professional Standards Committee*, y aquellos con conflictos sustanciales fueron aprobados con condiciones de gestión que incluyeron la prohibición de votar en recomendaciones relacionadas, lo que contribuye a preservar la autonomía del proceso de elaboración.

En ese sentido, la utilidad de esta GPC para la presente ETS resulta limitada, ya que sus recomendaciones se concentran en establecer jerarquías frente a la cirugía, sin ofrecer comparaciones directas con el uso de fórceps, que constituye el comparador de interés definido en la PICO. A ello se suma que la evidencia empleada proviene de estudios observacionales y series de casos de BTC, y ninguno de los estudios comparativos incluye como comparador al uso de fórceps. Aunque metodológicamente el documento presenta fortalezas y un manejo adecuado de la independencia editorial, la ausencia de evidencia comparativa frente a fórceps restringe su aplicabilidad al contexto local, lo que obliga a trasladar sus hallazgos con cautela y resalta la necesidad de contar con estudios adicionales, más robustos y directamente alineados con la PICO planteada, para sustentar decisiones en EsSalud.

La guía elaborada por la *American Thoracic Society*, la *European Respiratory Society*, la *Japanese Respiratory Society* y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ATS/ERS/JRS/ALAT) (Raghu et al. 2022) tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones sobre el diagnóstico de enfermedades pulmonares intersticiales, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática y otras EPID de causa no determinada. La población objetivo fueron adultos con sospecha de EPID en quienes la evaluación clínica, radiológica y la discusión multidisciplinaria no habían permitido llegar a un diagnóstico definitivo y en quienes se consideraba la necesidad de histopatología. Para su elaboración, el grupo desarrollador aplicó una metodología sistemática que incluyó

una búsqueda de evidencia en las bases de datos de Medline, *Excerpta Medica Database* y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, con fecha de búsqueda en junio de 2020. El riesgo de sesgo se evaluó mediante una versión modificada de las herramientas Newcastle-Ottawa y QUADAS-2, adaptada para estudios sin grupo control, considerando criterios como incertidumbre diagnóstica real, inclusión consecutiva de participantes y reporte completo de desenlaces. La formulación de las recomendaciones siguió el enfoque GRADE, el comité discutió y votó cada recomendación, pudiendo emitir una recomendación fuerte o condicional a favor o en contra, o abstenerse en caso de evidencia insuficiente o conflicto de interés⁵.

Entre las recomendaciones relevantes para la presente ETS, la guía sugiere considerar la BTC en centros con experiencia y en pacientes seleccionados como alternativa menos invasiva a la BQ cuando se requiere histopatología para completar el diagnóstico de EPID (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad). Esta recomendación se sustenta en estudios observacionales y series de casos que compararon el rendimiento diagnóstico y la seguridad de la criobiopsia frente a la cirugía. Los autores de la GPC precisaron que la totalidad de la evidencia analizada para emitir dicha recomendación fue sintetizada en una revisión sistemática publicada de manera independiente al documento de la guía (Kheir et al. 2022). Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos corresponde a la comparación directa entre BTC y biopsia transbronquial con fórceps en la población de interés. Además, a diferencia de las guías de la ERS y CHEST, este documento no aborda de forma explícita el uso de fórceps ni incorpora estudios que contrasten ambas técnicas.

Desde la perspectiva metodológica, la guía cumple con los estándares de rigor en la elaboración (dominio 3 de AGREE II), al describir de manera clara los métodos de búsqueda, los criterios de selección y las limitaciones de la evidencia, así como al utilizar el enfoque GRADE para la formulación de recomendaciones. También establece la relación entre cada recomendación y la evidencia que la respalda, y fue sometida a revisión externa antes de su publicación. En cuanto a la independencia editorial (dominio 6 de AGREE II), la guía no reporta información sobre su financiamiento, lo que limita la transparencia e impide valorar si existió influencia de algún financiador en su contenido. Además, los conflictos de interés fueron declarados por los autores; sin embargo, no se describen mecanismos adicionales de gestión (como abstenciones de voto o exclusión en la redacción) que permitan descartar una posible influencia de esos conflictos en las recomendaciones finales.

En ese sentido, la utilidad de la recomendación sobre el uso de la criosonda emitida por esta GPC, es limitada en el contexto de la presente ETS, ya que, si bien posiciona la

⁵ Cuando más del 20% de los miembros se abstenía, se consideraba que no existía quórum suficiente y se emitía una recomendación de investigación por evidencia insuficiente; cuando las abstenciones eran inferiores al 20% y al menos el 70% de los miembros coincidía en el acuerdo, se emitía una recomendación formal ("recomendamos" o "sugerimos"); y cuando las abstenciones eran inferiores al 20% pero el acuerdo era menor al 70%, no se formulaba recomendación por falta de consenso dentro del comité.

criobiopsia como una alternativa frente a la cirugía en pacientes con EPID indeterminada, no aborda la comparación directa con el uso de fórceps definida en la PICO. La base de evidencia está limitada a estudios que no responden a la comparación de interés para la PICO del presente dictamen. Por ello, resulta indispensable contar con evidencia directamente alineada con la comparación planteada en esta ETS, a fin de sustentar de manera adecuada decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias en EsSalud.

Ensayos clínicos aleatorizados

El ECA de Pajares *et al.* (Pajares *et al.* 2014) tuvo como objetivo comparar la eficacia diagnóstica y la seguridad de la BTC frente a la biopsia transbronquial con fórceps en pacientes con EPID. Se trató de un estudio unicéntrico con dos brazos paralelos en el que se incluyeron 77 pacientes, asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo BTC (n = 39) o fórceps (n = 38). La secuencia de aleatorización fue generada en el software SPSS por un departamento independiente y se aplicó mediante sobres numerados y sellados, aunque los autores no describen en detalle el mecanismo de opacidad de los sobres, lo que limita la certeza sobre el ocultamiento de la asignación. Los criterios de exclusión incluyeron la presencia de patrón típico de UIP con panalización en la TCAR, uso de anticoagulantes o coagulopatía (plaquetas < 50 000/mm³ o > 1 millón/mm³, razón internacional normalizada > 1.5, tiempo de tromboplastina parcial activado > 50 s), hipoxemia (presión parcial de oxígeno en sangre arterial [pO₂] < 60 mmHg), alteración respiratoria severa (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁] < 50%, capacidad pulmonar total < 50%, capacidad de difusión de monóxido de carbono < 50% del valor de referencia y enfermedad cardíaca inestable (arritmia no controlada o isquemia miocárdica activa). No se identificaron diferencias relevantes en términos de características basales entre ambos grupos de tratamiento.

El desenlace principal del estudio fue el rendimiento diagnóstico evaluado en dos niveles complementarios. En primer lugar, se definió como la capacidad de alcanzar un diagnóstico histopatológico específico a partir de las muestras obtenidas, según la evaluación independiente de dos patólogos cegados al método de obtención. En segundo lugar, se estimó el rendimiento diagnóstico final, determinado por un comité multidisciplinario conformado por patólogos, radiólogos y expertos clínicos, que integró la información clínica, radiológica e histológica. Como desenlaces de seguridad, los autores evaluaron la presencia y gravedad del sangrado intraoperatorio, clasificado en una escala de cuatro niveles desde grado 0 (ausencia) hasta grado 3 (sangrado severo con repercusión clínica que requería intervención avanzada), y la ocurrencia de neumotórax, identificado de manera sistemática mediante radiografía de tórax posterior al procedimiento y registrado junto con la necesidad de drenaje torácico u hospitalización.

El procedimiento se realizó bajo fluoroscopia en ambos brazos y se obtuvieron al menos tres muestras por paciente. En el grupo BTC (sonda de 2.4 mm), el broncoscopio y la

sonda se retiraban en conjunto a través de un tubo endotraqueal, lo que requirió una sedación más profunda (propofol y remifentanilo, además de midazolam) en comparación con el brazo de fórceps, donde se empleó únicamente midazolam. El tiempo promedio de procedimiento fue comparable entre ambos grupos (30.5 ± 7.6 minutos en el grupo BTC y 32.5 ± 8.6 minutos en el grupo fórceps; $p = 0.294$). El tamaño promedio de las muestras tomando en cuenta el área fue significativamente mayor con BTC ($14.7 \pm 11 \text{ mm}^2$) frente a fórceps ($3.3 \pm 4.1 \text{ mm}^2$; $p < 0.001$). El rendimiento diagnóstico histológico fue de 74.4% en el grupo BTC frente a 34.1% en fórceps ($p < 0.001$), y tras la revisión multidisciplinaria fue de 51.4% frente a 29.1%, respectivamente ($p = 0.038$). Se obtuvo material inadecuado para histología ($< 1 \text{ mm}$) en el 24,3% de los pacientes del grupo fórceps, mientras que en el grupo BTC no se registraron casos ($p = 0,001$). En cuanto a la seguridad, el sangrado grado 2 fue más frecuente en el grupo BTC (56.4% vs. 34.2%), aunque sin alcanzar significancia estadística ($p = 0.050^6$), tampoco se detectaron diferencias en la ocurrencia de sangrado tipo 0 (12.8% vs. 21.1%; $p = 0.335^7$) y 1 (30.8% vs. 44.7%; $p = 0.206^8$), que fueron más frecuentes en el grupo de fórceps. El neumotórax se observó en 7.7% y 5.2% en los grupos BTC y fórceps, respectivamente ($p = 0.999$). No se reportaron sangrados grado 3 ni complicaciones fatales; cinco pacientes requirieron hospitalización por neumotórax, tres en el grupo BTC y dos en el grupo fórceps.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta fortalezas como la aleatorización centralizada y la evaluación ciega de los patólogos, lo que disminuye el riesgo de sesgo en la clasificación histológica. Sin embargo, el tamaño y la morfología de las muestras podrían haber facilitado el reconocimiento del método de obtención, introduciendo un posible sesgo de detección. Este sesgo podría haber sobreestimado el rendimiento diagnóstico atribuido a la BTC, ya que los patólogos, aun sin conocer formalmente el grupo de asignación, podrían haber identificado las muestras más amplias y mejor preservadas como provenientes de la criosonda, asignándoles con mayor probabilidad un diagnóstico específico. Asimismo, la evaluación multidisciplinaria del rendimiento diagnóstico, aunque refleja la práctica clínica real, no pudo ser cegada y depende en parte del juicio del comité, lo que añade un riesgo de subjetividad. Otro aspecto a considerar es que las diferencias en la técnica anestésica y el uso de tubo endotraqueal en el grupo BTC podrían haber influido en la frecuencia y manejo de complicaciones, de modo que no puede atribuirse exclusivamente al dispositivo la diferencia observada en seguridad. Además, el cálculo muestral estuvo orientado a detectar diferencias en el rendimiento diagnóstico, pero no en la ocurrencia de eventos adversos poco frecuentes, por lo que el estudio carece de poder suficiente para establecer conclusiones firmes sobre seguridad.

En relación con la aplicabilidad, este ensayo es altamente pertinente para la pregunta PICO planteada, ya que compara directamente BTC frente a fórceps en pacientes con

⁶ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 22 17\ 13 25, chi2*

⁷ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 5 34\ 8 30, chi2*

⁸ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 12 27\ 17 21, chi2*

EPID en quienes la TCAR no ofrece un patrón diagnóstico concluyente o existe discordancia clínico-radiológica. El hecho de excluir UIP típica refuerza su relevancia, pues se centra en el escenario en que la biopsia transbronquial aporta mayor valor diagnóstico. Sin embargo, su carácter unicéntrico y la elevada experiencia del equipo investigador pueden sobreestimar la eficacia alcanzable en centros con menor pericia técnica, lo que obliga a interpretar los resultados con cautela.

En conclusión, este ECA aporta evidencia de que la BTC ofrece un rendimiento diagnóstico superior al fórceps en pacientes con EPID sin patrón típico de UIP en la TCAR, con un perfil de seguridad aceptable, aunque con tendencia a mayor sangrado grado 2. Si bien su validez interna es adecuada, persisten limitaciones importantes como la ausencia de cegamiento pleno, las diferencias de procedimiento entre brazos de tratamiento y la falta de poder estadístico para seguridad. Estos aspectos obligan a una interpretación prudente de los hallazgos de este estudio y resaltan la necesidad de corroborar sus resultados en ensayos multicéntricos con mayor tamaño muestral, de modo que se pueda valorar con mayor certeza el balance riesgo-beneficio y su aplicabilidad en el contexto institucional de EsSalud.

El ECA de Hetzel *et al.* (Hetzel et al. 2019) tuvo como objetivo comparar la seguridad de la BTC frente a la biopsia transbronquial con fórceps en pacientes con EPID. Se trató de un ensayo prospectivo, multicéntrico y cruzado, realizado en seis centros de Alemania, en el que se incluyeron 381 pacientes adultos con diagnóstico radiológico de EPID que requerían confirmación histológica. Tras excluir 22 pacientes por procedimientos incompletos, la población final de análisis estuvo compuesta por 359 sujetos⁹. Cada paciente fue sometido a ambos procedimientos (BTC y fórceps) en un orden aleatorizado mediante sobres consecutivos numerados preparados por un centro de epidemiología independiente. Los criterios de exclusión incluyeron alteraciones de la coagulación (razón internacional normalizada > 1.3, tiempo de tromboplastina parcial por encima de lo normal, plaquetas < 100 000/ μ l), uso de tienopiridinas, saturación de oxígeno < 90% pese a oxígeno suplementario, hipertensión pulmonar con presión sistólica > 50 mmHg y enfermedad cardíaca severa no controlada.

El desenlace principal fue la seguridad, evaluada como la ocurrencia y severidad de sangrado tras cada técnica. Dado que en cada paciente se obtuvieron múltiples muestras con ambas técnicas, se documentó únicamente el episodio de sangrado de mayor gravedad por técnica. En promedio, se realizaron 3.2 ± 1.2 biopsias con criosonda (total: 1160) y 3.6 ± 1.2 con fórceps (total: 1302). El sangrado se clasificó en cuatro categorías: ausencia, leve (autolimitado o controlado con aspiración), moderado (requirió intervenciones adicionales como suero frío, fármacos vasoconstrictores o balón

⁹ Once pacientes aleatorizados fueron excluidos por procedimientos diagnósticos incompletos (ninguna técnica o solo una aplicada). En seis casos no se realizó la segunda técnica por sangrado moderado tras la primera (cinco después de BTC y uno tras fórceps), y en un caso un neumotórax posterior a la BTC impidió la biopsia con fórceps. Además, en 11 pacientes no se pudo cuantificar el sangrado (ocho en el grupo fórceps y tres en el grupo BTC), quedando una muestra final de 359 pacientes.

de oclusión transitorio) y severo (necesidad de monitorización prolongada, cuidados intensivos o desenlace fatal). Como desenlace secundario, se evaluó la ocurrencia de neumotórax mediante radiografía de tórax entre una y dos horas después del procedimiento.

El sangrado fue significativamente más frecuente y grave con BTC: no se observó sangrado en 27.3% de los procedimientos con criosonda frente a 51.8% con fórceps ($p < 0.001^{10}$); sangrado leve ocurrió en 56.5% frente a 44.0% ($p = 0.001^{11}$); moderado en 15.0% frente a 4.2% ($p < 0.001^{12}$); y severo en 1.1% frente a 0% ($p = 0.124^{13}$). En términos de relevancia clínica, el sangrado moderado o severo se presentó en 16.2% de los pacientes tras BTC, frente a 4.2% tras fórceps ($p < 0.001$). No se reportaron muertes atribuibles directamente al sangrado; un paciente falleció días después del procedimiento en el contexto de exacerbación de fibrosis pulmonar y falla cardíaca, pero el sangrado fue controlado durante la broncoscopia. En cuanto al neumotórax, la incidencia global fue de 7.5%, sin diferencias atribuibles al tipo de técnica, aunque no se reporta la tasa identificada en cada brazo de tratamiento.

Metodológicamente, este estudio presenta varias fortalezas: el diseño cruzado reduce la influencia de características individuales (cada paciente sirve como su propio control), la multicentricidad disminuye el riesgo de sesgos locales y la clasificación del sangrado se basó en consecuencias clínicas, lo que mejora la relevancia práctica de los hallazgos. Sin embargo, persisten limitaciones, la valoración de la severidad del sangrado depende de la apreciación subjetiva del broncoscopista. Asimismo, un aspecto relevante es que en el estudio no se realizó colocación profiláctica de balón de oclusión para proteger la vía aérea central, práctica descrita en otros ensayos como estrategia preventiva de sangrado (Echevarria-Uraga et al. 2016). Según los autores, esta decisión permitió una comparación más fiel entre BTC y fórceps, evitando que la hemostasia preventiva enmascarara la verdadera magnitud de la complicación. No obstante, desde la perspectiva de aplicabilidad clínica, esta ausencia de profilaxis puede haber contribuido a que las tasas de sangrado observadas con BTC sean superiores a las que cabría esperar en entornos asistenciales donde se emplean rutinariamente medidas de seguridad adicionales, como la colocación preventiva de un balón endobronquial. Además, no se analizaron desenlaces de rendimiento diagnóstico, limitando la comparación integral entre técnicas para este fin.

Además, el hecho de que se emplearan criosondas de distinto calibre (1.9 mm en el 59.1% y 2.4 mm en el 40.9% de los participantes) introduce heterogeneidad, confirmándose un mayor riesgo de sangrado clínicamente relevante con las sondas de mayor tamaño. En efecto, el uso de criosondas de 2.4 mm se asoció a una incidencia significativamente superior de sangrado moderado o severo en comparación con las de

¹⁰ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 98 261\ 186 173, chi2*

¹¹ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 203 156\ 158 201, chi2*

¹² Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 54 305\ 15 344, chi2*

¹³ Calculado por el equipo evaluador de IETSI, con el comando *tabi 4 355\ 0 359, exp chi2 exact*

1.9 mm (22.6% vs. 17.2%; $p = 0.006$). Este hallazgo fue más marcado en pacientes de menor talla (≤ 170 cm), en quienes el riesgo relativo de sangrado clínicamente relevante con la sonda grande fue más del doble que con la sonda pequeña (45.3 % vs. 17.2 %), en comparación con aquellos de >170 cm (12.3 % vs 8.3 %; aumento de 1.5 veces). Estas observaciones sugieren que factores anatómicos pueden condicionar la seguridad de la técnica y deberían considerarse en la selección de pacientes y en la elección del tipo de criosonda.

En cuanto a la aplicabilidad, este ensayo es pertinente para la pregunta PICO planteada, ya que compara directamente BTC y fórceps en EPID en contexto diagnóstico. Su tamaño muestral y carácter multicéntrico lo convierten en el estudio más robusto sobre seguridad disponible. Sin embargo, al no reportar desenlaces de eficacia diagnóstica, su contribución se limita a definir con precisión el riesgo de complicaciones, en particular el sangrado, que resulta significativamente mayor con BTC, aunque sin que esto signifique un mayor riesgo de eventos severos, como mortalidad. Ello obliga a considerar que la implementación segura de esta técnica requiere equipos entrenados, y disponibilidad de medidas avanzadas de control de sangrado.

En conclusión, el ECA de Hetzel *et al.* demuestra que la BTC se asocia a un mayor riesgo de sangrado clínicamente relevante en comparación con la biopsia con fórceps, sin diferencias en neumotórax ni muertes directamente atribuibles al procedimiento. Aunque su validez interna es adecuada, la naturaleza subjetiva en la clasificación de eventos y la ausencia de evaluación del rendimiento diagnóstico limitan su alcance. Sus hallazgos refuerzan que la BTC debe considerarse una técnica útil en la EPID siempre que se disponga de experiencia y medidas de seguridad adecuadas, y que su perfil de riesgo debe ponderarse frente a los beneficios de un mayor rendimiento histológico documentados en otros estudios.

A partir del análisis crítico de la evidencia revisada en la presente ETS, se destacan los siguientes aspectos clave. Con respecto a las GPC, las recomendaciones emitidas sobre la BTC no expresan jerarquía frente a la biopsia transbronquial con fórceps, sino únicamente frente a la BQ, lo que no responde a la comparación definida en la PICO. Además, la evidencia empleada para sustentar dichas recomendaciones tampoco respondió a la comparación de interés, pues se basa en estudios sobre el uso de criosonda que no incluyeron comparaciones directas con fórceps. En cuanto a independencia editorial, CHEST constituye un referente positivo al declarar financiamiento interno y mecanismos claros de gestión de conflictos de interés, mientras que la ERS y la ATS/ERS/JRS/ALAT no reportan fuente de financiamiento y presentan vínculos con la industria sin detallar medidas de control. En conjunto, estas guías no resultan útiles al contexto de EsSalud, ya que no establecen ninguna posición respecto al uso de la biopsia con fórceps y, por lo tanto, sus conclusiones deben ser interpretadas con cautela.

A partir del análisis crítico de los ECA incluidos, se destaca que tanto el estudio de Pajares *et al.* (2014) como el de Hetzel *et al.* (2019) aportan evidencia directamente alineada con la comparación de interés entre BTC y fórceps. En conjunto, los resultados muestran que la BTC alcanza un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la biopsia con fórceps, pero este beneficio se acompaña de un perfil de seguridad menos favorable. En relación con el desenlace de sangrado, ambos estudios coinciden en señalar una mayor frecuencia con BTC, aunque con distinta magnitud: en el ECA de Pajares *et al.*, la diferencia fue solo una tendencia no significativa, mientras que en el ECA de Hetzel *et al.* se demostró un incremento estadísticamente significativo de sangrado moderado o severo, aunque al evaluar independientemente estos desenlaces, las diferencias estadísticamente significativas solo se mantuvieron en el grupo de sangrado moderado. Al respecto, ninguno de los eventos reportados se asoció con muertes durante el procedimiento; por el contrario, los autores señalaron que todos los episodios de sangrado fueron controlados de manera adecuada en el intraoperatorio. En cuanto al desenlace de neumotórax, no se evidenciaron diferencias relevantes entre las técnicas y no se reportaron muertes atribuibles al procedimiento.

En términos de implicancias para el sistema de salud, el mayor rendimiento diagnóstico de la BTC podría reducir la frecuencia de procedimientos no concluyentes, evitar repeticiones o derivaciones a cirugía y acortar los tiempos hasta alcanzar un diagnóstico definitivo, con beneficios potenciales en la atención de los pacientes y en el uso de recursos institucionales. Si bien el riesgo de sangrado clínicamente relevante es mayor con BTC, la evidencia disponible muestra que estos eventos suelen ser controlables durante el procedimiento y no han derivado en mortalidad. Esto sugiere que, con capacitación adecuada del personal y restricción de la técnica a centros con experiencia y recursos para el manejo de complicaciones, el incremento en la precisión diagnóstica podría ofrecer un valor clínico significativo para EsSalud, siempre en el marco de una evaluación cuidadosa de su implementación. Al respecto, se debe considerar medidas de hemostasia preventiva en estos pacientes como el balón endobronquial de oclusión para mitigar el riesgo de sangrado en la práctica asistencial. Asimismo, la selección cuidadosa de pacientes, teniendo en cuenta factores anatómicos como la talla corporal, el calibre bronquial y la accesibilidad de los segmentos pulmonares, resulta fundamental para optimizar la seguridad del procedimiento.

Finalmente, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión con respecto a la tecnología sanitaria en evaluación: i) La población objetivo de la presente ETS son pacientes adultos con EPID de causa no determinada, en quienes se considera necesaria la obtención de tejido histopatológico para completar el diagnóstico. Actualmente, estos casos son tratados en EsSalud mediante biopsia transbronquial con fórceps; ii) Las guías de práctica clínica identificadas (ERS 2022, CHEST 2020 y ATS/ERS/JRS/ALAT 2022) recomiendan la BTC como alternativa menos invasiva frente a la biopsia pulmonar quirúrgica, pero no establecen ninguna jerarquía ni posición frente al uso de la biopsia con fórceps, que constituye el comparador definido en esta ETS. Todas sus recomendaciones son condicionales y se sustentan en evidencia que no

responde a la comparación de interés, por lo que su aplicabilidad al contexto de EsSalud es limitada y debe interpretarse con cautela; iii) La evidencia proveniente de ECA sí responde a la comparación de interés, mostrando que la BTC alcanza un mayor rendimiento diagnóstico que la biopsia con fórceps, aunque con un riesgo incrementado de sangrado moderado. En el ensayo unicéntrico de Pajares *et al.* (2014), el mayor rendimiento diagnóstico se acompañó solo de una tendencia no significativa hacia más sangrado, mientras que en el ensayo multicéntrico de Hetzel *et al.* (2019) se demostró de manera estadísticamente significativa un mayor riesgo de sangrado moderado con BTC; iv) Estos hallazgos implican que la BTC podría reducir la frecuencia de procedimientos no concluyentes, evitar la necesidad de repetir biopsias o derivar a cirugía y acortar los tiempos diagnósticos, con potenciales beneficios para la atención de los pacientes y el uso eficiente de recursos en EsSalud. No obstante, dichos beneficios deben ser equilibrados frente a la necesidad de infraestructura especializada, y capacitación formal del personal, dado que la seguridad de la técnica depende en gran medida de su realización en centros con experiencia y capacidad de manejo de complicaciones.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba la incorporación de la biopsia transbronquial con criosonda como tecnología de uso institucional en pacientes adultos con enfermedades pulmonares intersticiales de causa no determinada en quienes se requiere histopatología para completar el diagnóstico. Finalmente, se precisa que la aprobación debe ser sometida a un esquema de tecnovigilancia intensiva, a fin de monitorear de manera continua la seguridad y el desempeño de la tecnología en la práctica clínica real.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida, L. M., B. Lima, P. C. Mota, N. Melo, A. Magalhães, J. M. Pereira, C. S. Moura, S. Guimarães, and A. Morais. 2017. "Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease." *Rev Port Pneumol* (2006). doi: 10.1016/j.rppnen.2017.09.005.
- Althobiani, M. A., A. M. Russell, J. Jacob, Y. Ranjan, A. A. Folarin, J. R. Hurst, and J. C. Porter. 2024. "Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment." *Front Med (Lausanne)* 11:1296890. doi: 10.3389/fmed.2024.1296890.
- Arya, R., Z. Boujaoude, W. J. Rafferty, and W. Abouzgheib. 2020. "Usefulness and safety of transbronchial biopsy with large forceps during flexible bronchoscopy." *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 34 (2):232-236. doi: 10.1080/08998280.2020.1835123.
- Bondue, B., P. Schlossmacher, N. Allou, V. Gazaille, O. Taton, P. A. Gevenois, F. Vanderghenst, M. Remmelink, and D. Leduc. 2021. "Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications." *BMC Pulm Med* 21 (1):135. doi: 10.1186/s12890-021-01503-9.
- Cascante, J. A., P. Cebollero, S. Herrero, A. Yagüe, A. Echegoyen, J. Elizalde, and J. Hueto. 2016. "Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Are We on the Right Path?" *J Bronchology Interv Pulmonol* 23 (3):204-9. doi: 10.1097/lbr.0000000000000292.
- Chairman, Dennis. 2019. "Approach to Diffuse Parenchymal Lung Disease (Interstitial Lung Disease) for the Hospitalist." *American Journal of Hospital Medicine* 3. doi: 10.24150/ajhm/2019.014.
- Cho, R., F. Zamora, H. Gibson, and H. E. Dincer. 2019. "Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Single-center Experience." *J Bronchology Interv Pulmonol* 26 (1):15-21. doi: 10.1097/lbr.0000000000000514.
- Echevarria-Uraga, J. J., J. Pérez-Izquierdo, N. García-Garai, E. Gómez-Jiménez, A. Aramburu-Ojembarrena, L. Tena-Tudanca, J. L. Miguélez-Vidales, and A. Capelastegui-Saiz. 2016. "Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy." *Respirology* 21 (6):1094-9. doi: 10.1111/resp.12827.
- Enomoto, N. 2024. "Relationship between idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD): A narrative review." *Respir Investig* 62 (3):465-480. doi: 10.1016/j.resinv.2024.03.006.
- Freund, O., O. Wand, S. Schneer, N. Barel, T. Shalmon, S. Borsekofsky, T. Hershko, E. Gershman, Y. Adir, A. Bar-Shai, D. Shitrit, and A. Unterman. 2023. "Transbronchial Cryobiopsy Is Superior to Forceps Biopsy for Diagnosing both Fibrotic and Non-Fibrotic Interstitial Lung Diseases." *Respiration* 102 (9):852-860. doi: 10.1159/000533197.
- Fruchter, O., L. Fridel, B. A. El Raouf, N. Abdel-Rahman, D. Rosengarten, and M. R. Kramer. 2014. "Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy." *Respirology* 19 (5):683-8. doi: 10.1111/resp.12296.
- Giri, M., G. Huang, A. Puri, R. Zhuang, Y. Li, and S. Guo. 2022. "Efficacy and Safety of Cryobiopsy vs. Forceps Biopsy for Interstitial Lung Diseases, Lung Tumors,

- and Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." *Front Med (Lausanne)* 9:840702. doi: 10.3389/fmed.2022.840702.
- Griff, Sergej, Nicolas Schönfeld, Wilhelm Ammenwerth, Torsten-Gerriet Blum, Christian Grah, Torsten T. Bauer, Wolfram Grüning, Thomas Mairinger, and Henrik Wurps. 2014. "Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series." *BMC Pulmonary Medicine* 14 (1):171. doi: 10.1186/1471-2466-14-171.
- Hagmeyer, L., D. Theegarten, M. Tremml, C. Priegnitz, and W. Randerath. 2016. "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* 33 (1):2-9.
- Hagmeyer, L., D. Theegarten, J. Wohlschläger, M. Tremml, S. Matthes, C. Priegnitz, and W. J. Randerath. 2016. "The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease." *Clin Respir J* 10 (5):589-95. doi: 10.1111/crj.12261.
- Hernández-González, Fernanda, Carmen M. Lucena, José Ramírez, Marcelo Sánchez, María José Jimenez, Antoni Xaubet, Jacobo Sellares, and Carlos Agustí. 2015. "Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Disease: Yield and Cost-Effectiveness Analysis." *Archivos de Bronconeumología* 51 (6):261-267. doi: 10.1016/j.arbr.2015.02.001.
- Hetzel, J., R. Eberhardt, C. Petermann, W. Gesierich, K. Darwiche, L. Hagmeyer, R. Muche, M. Kreuter, R. Lewis, A. Ehab, M. Boeckeler, and M. Haentschel. 2019. "Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease - a prospective, randomized, multicentre cross-over trial." *Respir Res* 20 (1):140. doi: 10.1186/s12931-019-1091-1.
- Hetzel, J., F. Maldonado, C. Ravaglia, A. U. Wells, T. V. Colby, S. Tomassetti, J. H. Ryu, O. Fruchter, S. Piciocchi, A. Dubini, A. Cavazza, M. Chilosi, N. Sverzellati, D. Valeyre, D. Leduc, S. L. F. Walsh, S. Gasparini, M. Hetzel, L. Hagmeyer, M. Haentschel, R. Eberhardt, K. Darwiche, L. B. Yarmus, A. Torrego, G. Krishna, P. L. Shah, J. T. Annema, F. J. F. Herth, and V. Poletti. 2018. "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* 95 (3):188-200. doi: 10.1159/000484055.
- Iftikhar, I. H., L. Alghothani, A. Sardi, D. Berkowitz, and A. I. Musani. 2017. "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* 14 (7):1197-1211. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-086SR.
- Johannson, K. A., V. S. Marcoux, P. E. Ronksley, and C. J. Ryerson. 2016. "Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis." *Ann Am Thorac Soc* 13 (10):1828-1838. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-461SR.
- Kheir, Fayez, Juan Pablo Uribe Becerra, Brittany Bissell, Marya Ghazipura, Derrick Herman, Stephanie M. Hon, Tanzib Hossain, Yet H. Khor, Shandra L. Knight, Michael Kreuter, Madalina Macrea, Manoj J. Mammen, Fernando J. Martinez, Venerino Poletti, Lauren Troy, Ganesh Raghu, and Kevin C. Wilson. 2022. "Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Interstitial Lung Disease: A Systematic Review." *Annals of the American Thoracic Society* 19 (7):1193-1202. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-198OC.

- Korevaar, D. A., S. Colella, M. Fally, J. Camuset, T. V. Colby, L. Hagmeyer, J. Hetzel, F. Maldonado, A. Morais, C. Ravaglia, R. Spijker, S. Tomassetti, L. K. Troy, J. A. Verschakelen, A. U. Wells, T. Tonia, J. T. Annema, and V. Poletti. 2022. "European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases." *Eur Respir J* 60 (5). doi: 10.1183/13993003.00425-2022.
- Lentz, Robert J., A. Christine Argento, Thomas V. Colby, Otis B. Rickman, and Fabien Maldonado. 2017. "Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges." *Journal of Thoracic Disease* 9 (7):2186-2203.
- Maldonado, F., S. K. Danoff, A. U. Wells, T. V. Colby, J. H. Ryu, M. Liberman, M. M. Wahidi, L. Frazer, J. Hetzel, O. B. Rickman, F. J. F. Herth, V. Poletti, and L. B. Yarmus. 2020. "Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report." *Chest* 157 (4):1030-1042. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.048.
- Margallo Iribarnegaray, J., M. Churrua Arróspide, C. Matesanz López, and R. Pérez Rojo. 2023. "[Interstitial Lung Disease]." *Open Respir Arch* 5 (2):100248. doi: 10.1016/j.opresp.2023.100248.
- Matta, A., E. Gupta, Z. Swank, A. Aragaki-Nakahodo, J. Cooley, D. N. Caudell-Stamper, and S. Benzaquen. 2021. "The use of transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease in critically ill patients with acute hypoxemic respiratory failure-A case series." *Clin Respir J* 15 (7):788-793. doi: 10.1111/crj.13362.
- Munchel, J. K., and B. S. Shea. 2021. "Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *R I Med J* (2013) 104 (7):26-29.
- O'Mahony, A. M., L. Burke, A. Cavazza, M. M. Maher, M. P. Kennedy, and M. T. Henry. 2021. "Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) in the diagnosis of interstitial lung disease: experience of first 100 cases performed under conscious sedation with flexible bronchoscope." *Ir J Med Sci* 190 (4):1509-1517. doi: 10.1007/s11845-020-02453-7.
- Pajares, V., C. Puzo, D. Castillo, E. Lerma, M. A. Montero, D. Ramos-Barbón, O. Amor-Carro, A. Gil de Bernabé, T. Franquet, V. Plaza, J. Hetzel, J. Sanchis, and A. Torrego. 2014. "Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial." *Respirology* 19 (6):900-6. doi: 10.1111/resp.12322.
- Raghu, G., M. Remy-Jardin, J. L. Myers, L. Richeldi, C. J. Ryerson, D. J. Lederer, J. Behr, V. Cottin, S. K. Danoff, F. Morell, K. R. Flaherty, A. Wells, F. J. Martinez, A. Azuma, T. J. Bice, D. Bouros, K. K. Brown, H. R. Collard, A. Duggal, L. Galvin, Y. Inoue, R. G. Jenkins, T. Johkoh, E. A. Kazerooni, M. Kitaichi, S. L. Knight, G. Mansour, A. G. Nicholson, S. N. J. Pipavath, I. Buendía-Roldán, M. Selman, W. D. Travis, S. Walsh, and K. C. Wilson. 2018. "Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline." *Am J Respir Crit Care Med* 198 (5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Raghu, G., M. Remy-Jardin, L. Richeldi, C. C. Thomson, Y. Inoue, T. Johkoh, M. Kreuter, D. A. Lynch, T. M. Maher, F. J. Martinez, M. Molina-Molina, J. L. Myers, A. G. Nicholson, C. J. Ryerson, M. E. Streck, L. K. Troy, M. Wijsenbeek, M. J. Mammen, T. Hossain, B. D. Bissell, D. D. Herman, S. M. Hon, F. Kheir, Y. H. Khor, M. Macrea, K. M. Antoniou, D. Bouros, I. Buendia-Roldan, F. Caro, B. Crestani, L. Ho, J. Morisset, A. L. Olson, A. Podolanczuk, V. Poletti,

- M. Selman, T. Ewing, S. Jones, S. L. Knight, M. Ghazipura, and K. C. Wilson. 2022. "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* 205 (9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Ravaglia, C., M. Bonifazi, A. U. Wells, S. Tomassetti, C. Gurioli, S. Piciucchi, A. Dubini, P. Tantalocco, S. Sanna, E. Negri, I. Tramacere, V. A. Ventura, A. Cavazza, A. Rossi, M. Chilosi, C. La Vecchia, S. Gasparini, and V. Poletti. 2016. "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* 91 (3):215-27. doi: 10.1159/000444089.
- Ravaglia, Claudia, Athol U. Wells, Sara Tomassetti, Carlo Gurioli, Christian Gurioli, Alessandra Dubini, Alberto Cavazza, Thomas V. Colby, Sara Piciucchi, Silvia Puglisi, Marcello Bosi, and Venerino Poletti. 2019. "Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients." *BMC Pulmonary Medicine* 19 (1):16. doi: 10.1186/s12890-019-0780-3.
- Romagnoli, M., T. V. Colby, J. P. Berthet, A. S. Gamez, J. P. Mallet, I. Serre, A. Cancellieri, A. Cavazza, L. Solovei, A. Dell'Amore, G. Dolci, A. Guerrieri, P. Reynaud, S. Bommart, M. Zompatori, G. Dalpiaz, S. Nava, R. Trisolini, C. M. Suehs, I. Vachier, N. Molinari, and A. Bourdin. 2019. "Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases." *Am J Respir Crit Care Med* 199 (10):1249-1256. doi: 10.1164/rccm.201810-1947OC.
- Ryerson, C. J., T. J. Corte, J. L. Myers, S. L. F. Walsh, and S. A. Guler. 2021. "A contemporary practical approach to the multidisciplinary management of unclassifiable interstitial lung disease." *Eur Respir J* 58 (6). doi: 10.1183/13993003.00276-2021.
- Schulte, J. J., and A. N. Husain. 2020. "Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease." *Surg Pathol Clin* 13 (1):165-188. doi: 10.1016/j.path.2019.11.005.
- Schwaiblmair, M., W. Behr, T. Haeckel, B. Märkl, W. Foerg, and T. Berghaus. 2012. "Drug induced interstitial lung disease." *Open Respir Med J* 6:63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063.
- Sethi, J., M. S. Ali, D. Mohananey, R. Nanchal, F. Maldonado, and A. Musani. 2019. "Are Transbronchial Cryobiopsies Ready for Prime Time?: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J Bronchology Interv Pulmonol* 26 (1):22-32. doi: 10.1097/lbr.0000000000000519.
- Sharp, C., M. McCabe, H. Adamali, and A. R. Medford. 2017. "Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis." *Qjm* 110 (4):207-214. doi: 10.1093/qjmed/hcw142.
- Skeoch, S., N. Weatherley, A. J. Swift, A. Oldroyd, C. Johns, C. Hayton, A. Giollo, J. M. Wild, J. C. Waterton, M. Buch, K. Linton, I. N. Bruce, C. Leonard, S. Bianchi, and N. Chaudhuri. 2018. "Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review." *J Clin Med* 7 (10). doi: 10.3390/jcm7100356.
- Sriprasart, T., A. Aragaki, R. Baughman, K. Wikenheiser-Brokamp, G. Khanna, D. Tanase, M. Kirschner, and S. Benzaquen. 2017. "A Single US Center Experience of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Diagnosing Interstitial Lung

- Disease With a 2-Scope Technique." *J Bronchology Interv Pulmonol* 24 (2):131-135. doi: 10.1097/lbr.0000000000000366.
- Tomassetti, S., C. Ravaglia, A. U. Wells, A. Cavazza, T. V. Colby, G. Rossi, B. Ley, J. H. Ryu, S. Puglisi, A. Arcadu, M. Marchi, F. Sultani, S. Martinello, L. Donati, C. Gurioli, C. Gurioli, P. Tantalocco, J. Hetzel, A. Dubini, S. Piciucchi, C. Klersy, F. Lavorini, and V. Poletti. 2020. "Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study." *Lancet Respir Med* 8 (8):786-794. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30122-3.
- Tomassetti, S., A. U. Wells, U. Costabel, A. Cavazza, T. V. Colby, G. Rossi, N. Sverzellati, A. Carloni, E. Carretta, M. Buccioli, P. Tantalocco, C. Ravaglia, C. Gurioli, A. Dubini, S. Piciucchi, J. H. Ryu, and V. Poletti. 2016. "Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med* 193 (7):745-52. doi: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
- Troy, L. K., C. Grainge, T. J. Corte, J. P. Williamson, M. P. Vallely, W. A. Cooper, A. Mahar, J. L. Myers, S. Lai, E. Mulyadi, P. J. Torzillo, M. J. Phillips, H. E. Jo, S. E. Webster, Q. T. Lin, J. E. Rhodes, M. Salamonsen, J. P. Wrobel, B. Harris, G. Don, P. J. C. Wu, B. J. Ng, C. Oldmeadow, G. Raghu, and E. M. T. Lau. 2020. "Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study." *Lancet Respir Med* 8 (2):171-181. doi: 10.1016/s2213-2600(19)30342-x.
- Ussavarungsi, K., R. M. Kern, A. C. Roden, J. H. Ryu, and E. S. Edell. 2017. "Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases." *Chest* 151 (2):400-408. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.002.
- Wälscher, J., B. Groß, R. Eberhardt, C. P. Heussel, M. Eichinger, A. Warth, F. Lasitschka, F. J. F. Herth, and M. Kreuter. 2019. "Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease." *Respiration* 97 (4):348-354. doi: 10.1159/000493428.

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla N° 1

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Lung Diseases, Interstitial[Mesh] OR Diffuse-Parenchymal Lung[tiab] OR Interstitial Lung[tiab] OR Interstitial Pneumoni*[tiab] OR "Interstitial Secondary"[tiab:~4] OR Lung Biops*[tiab] OR Pulmonary Biops*[tiab]) AND (Biopsy[Mesh] OR Biops*[tiab]) AND (Cryobiops*[tiab] OR Cryo-Biops*[tiab] OR Cryo-Probe*[tiab] OR Cryoprobe*[tiab] OR CRYO-S[tiab])	462

Tabla N° 2

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Lung Diseases, Interstitial	33
	#2	(Diffuse-Parenchymal NEAR/1 Lung):ti,ab,kw	25
	#3	(Interstitial NEAR/1 Lung):ti,ab,kw	1942
	#4	(Interstitial NEAR/1 Pneumoni*):ti,ab,kw	722
	#5	(Interstitial NEAR/4 Secondary):ti,ab,kw	47
	#6	(Lung NEAR/1 Biops*):ti,ab,kw	524
	#7	(Pulmonary NEAR/1 Biops*):ti,ab,kw	14
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3008
	#9	MH Biopsy	607
	#10	Biops*:ti,ab,kw	41294
	#11	#9 OR #10	41493
	#12	Cryobiops*:ti,ab,kw	132
	#13	Cryo-Biops*:ti,ab,kw	8
	#14	Cryo-Probe*:ti,ab,kw	7
	#15	Cryoprobe*:ti,ab,kw	108
	#16	CRYO-S:ti,ab,kw	3
	#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	199
	#18	#8 AND #11 AND #17	66

Tabla N° 3

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(lung diseases, interstitial) OR (diffuse-parenchymal) OR (parénquimal difuso) OR (difuso-parenquimatoso) OR (interstitial lung) OR (pulmonar intersticial) OR (interstitial pneumoni*) OR (neumonia intersticial) OR (pneumonia intersticial) OR (interstitial secondary) OR (interstitial secundaria) OR (lung biops*) OR (biopsia de pulmon) OR (biopsia pulmonar) OR (pulmonary biops*)) AND (mh:(biopsy) OR (biops*)) AND ((cryobiops*) OR (criobiopsia*) OR (cryo-biops*) OR (crio-biopsia*) OR (cryo-probe*) OR (sonda criogenica) OR (criossonda) OR (criossonda) OR (cryoprobe*) OR (cryo-s))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	6

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

Los pacientes candidatos al uso de la criosonda flexible para la realización de biopsia pulmonar transbronquial deberán cumplir con los criterios establecidos a continuación. El cumplimiento de dichos criterios deberá ser acreditado por el médico tratante* al momento de solicitar la autorización para el uso del dispositivo médico, ante el jefe del servicio o departamento correspondiente.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa no determinada, en quienes la evaluación clínica, radiológica y multidisciplinaria no ha permitido establecer un diagnóstico definitivo y se requiere la obtención de tejido histopatológico para completar el diagnóstico. Estos pacientes deben ser tributarios a la realización de biopsia pulmonar transbronquial con criosonda, conforme a la indicación del médico tratante y a los criterios establecidos en el presente documento.
Grupo etario	Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico presuntivo de enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa no determinada, aptos clínicamente para procedimientos broncoscópicos bajo sedación o anestesia general, conforme a la evaluación del equipo tratante.
Condición clínica del paciente elegible para indicación de la biopsia transbronquial con criosonda.	Pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial difusa de causa no determinada, con necesidad de confirmación histopatológica. Pacientes sin patrón típico de neumonía intersticial usual con panalización en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Pacientes hemodinámicamente estables, con función respiratoria preservada (VEF_1, CPT y DLCO $\geq 50\%$ del valor de referencia), y sin hipoxemia significativa (presión parcial de oxígeno en sangre arterial ≥ 60 mmHg). Pacientes sin coagulopatías ni tratamiento anticoagulante activo (plaquetas $\geq 50\ 000/mm^3$, razón internacional normalizada ≤ 1.5, tiempo de tromboplastina parcial activado ≤ 50 s) y sin enfermedad cardíaca inestable (arritmia no controlada o isquemia miocárdica activa).
Presentar la siguiente información debidamente documentada en el expediente de solicitud de uso de la tecnología	- Indicación clínica documentada de necesidad diagnóstica por enfermedad pulmonar intersticial difusa sin diagnóstico concluyente tras evaluación clínica, radiológica y multidisciplinaria. - Informe de TCAR que evidencie patrón indeterminado o discordante con los hallazgos clínicos, y descarte la presencia de UIP típica con panalización. - Evaluación clínica integral consignada en la historia clínica: estado hemodinámico y respiratorio estables, función pulmonar preservada (VEF_1, CPT).

	y DLCO $\geq 50\%$), y parámetros gasométricos compatibles ($pO_2 \geq 60$ mmHg). - Resultados de laboratorio que descarten coagulopatía o contraindicación al procedimiento (plaquetas $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, INR ≤ 1.5, TTPa ≤ 50 s). - Constancia de disponibilidad institucional de equipo de crioterapia, broncoscopio flexible, criosonda, equipo asistencial entrenado y medios de control de complicaciones (balón de oclusión, soporte respiratorio y hemodinámico).
Presentar la siguiente información de seguimiento clínico de forma semanal durante el primer mes postprocedimiento y luego cada mes hasta los 6 meses posintervención (consignar en la historia clínica)	- Estado clínico general y evolución respiratoria del paciente. - Confirmación del diagnóstico histopatológico y resultado del rendimiento diagnóstico alcanzado. - Registro de tamaño y calidad de la muestra obtenida, así como de la necesidad de repetir el procedimiento o realizar biopsia quirúrgica complementaria. - Complicaciones relacionadas al procedimiento y al uso de la criosonda: • Sangrado severo o clínicamente significativo. • Neumotórax (con indicación o no de drenaje torácico). • Mortalidad temprana (≤ 30 días postprocedimiento). • Otras complicaciones mayores (infección, hipoxemia persistente, broncoespasmo severo). - Duración del procedimiento y eventual requerimiento de soporte ventilatorio o hemodinámico. - Sobrevida y condición clínica al alta.

* El médico solicitante debe ser neumólogo o broncoscopista con entrenamiento específico en técnicas de criobiopsia pulmonar y experiencia documentada en el manejo de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa.

- Los jefes de los establecimientos de salud deben asegurar que el personal que use el dispositivo esté debidamente capacitado y que exista disponibilidad de soporte respiratorio y hemodinámico avanzado durante la realización de la biopsia.