

# BRONCOSCOPIA DIAGNÓSTICA

Rodolfo Álvarez-Sala, Luis Gómez Carrera, Juan José Cabanillas

## ANATOMÍA DE LA VÍA AÉREA. NOMENCLATURA BRONQUIAL. TERMINOLOGÍA DE DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES

### Anatomía de la vía aérea

La vía aérea está constituida por un sistema tubular complejo que pone en contacto el exterior con el pulmón, permitiendo la entrada del aire ambiente hasta los pulmones, donde se produce el intercambio gaseoso.

Anatómicamente la vía aérea se divide en:

– *Vía aérea superior*: que comprende la cavidad nasal y oral, faringe y laringe. Aunque esta parte de la vía aérea pertenece al campo de la otorrinolaringología, se debe tener en cuenta que es una parte integral y el inicio de todo el sistema respiratorio. Por lo tanto, el broncoscopista debe estar familiarizado con la anatomía de esta región, tanto para poder acceder de forma fácil a la vía aérea como para reconocer cualquier patología que pueda existir en esta zona.

– *Vía aérea inferior*: comprende la tráquea, bronquios, bronquiolos, conductos alveolares y sacos alveolares.

### Fosas nasales y faringe

Las fosas nasales se inician en las ventanas nasales y terminan, a través de las coanas, en la nasofaringe. Medialmente están limitadas por el tabique nasal y, lateralmente, por los cornetes nasales, superior medio e inferior. Su parte inferior limita con el paladar duro. Pasando las coanas se llega a la nasofaringe, que se extiende hasta el velo del paladar, donde comienza la orofaringe, que comunica anteriormente con la boca por el istmo de las fau-

ces, limitado por los pilares amigdalinos anteriores y posteriores. La orofaringe se continúa con la hipofaringe, que se prolonga hasta la entrada del esófago, dejando por delante la laringe y formando a ambos lados los senos piriformes.

### Laringe

La laringe, se sitúa entre la 4ª y 6ª vértebras cervicales y tiene una longitud de unos 6 cm. Está formada por los cartílagos epiglotis, tiroides y cricoides que son impares y los cartílagos corniculados, aritenoides y cuneiformes que son pares. La epiglotis se sitúa en la línea media, tiene forma de hoja, se une a la base de la lengua por los repliegues glosopiglotícos que delimitan las valéculas, y su porción libre se dirige hacia arriba y hacia atrás. Por debajo se encuentra el cartilago tiroides que se articula con el cricoides y, entre ellos se encuentra la membrana cricotiroides. El cricoides se articula con el primer anillo traqueal por su borde inferior. En su pared dorsal, en el borde superior, se articulan los cartílagos aritenoides, que sirven de inserción a las cuerdas vocales. El espacio comprendido entre las dos cuerdas vocales es la glotis. En la inspiración las cuerdas vocales se separan y durante la espiración se juntan en la línea media. Una parálisis unilateral de cuerdas vocales puede traducir una lesión del nervio recurrente por un carcinoma pulmonar<sup>(1)</sup>.

### Tráquea

La tráquea se inicia en el borde inferior del cartilago cricoides, a la altura de la sexta vértebra cervical. Tiene una longitud entre 10 y 14 cm, siendo algo más corta en la mujer, y se

bifurca en los dos bronquios principales a la altura de la quinta vértebra torácica<sup>(2)</sup>. Transversalmente tiene forma de herradura, con una porción anterior redondeada y una pared posterior plana. Esto se debe a que está formada por varios cartílagos, en número variable, con forma de herradura, en su parte anterior y una pared de músculo liso que une los extremos de los cartílagos por detrás.

Endoscópicamente, la tráquea tiene una mucosa de color uniforme rosa pálido, la pared posterior puede tener una coloración más intensa. En la pared anterior, entre los cartílagos traqueales se forman pequeñas depresiones y en la pared posterior se observan surcos longitudinales que divergen a derecha e izquierda en la bifurcación traqueal.

### **Bronquios**

La tráquea se divide en los dos bronquios principales a la altura de la quinta vértebra torácica. La carina que forma consta de una cresta y de un triángulo anterior y otro posterior, de tamaño algo menor. La cresta es aguda y tiene un color rosa pálido. Se desplaza con los movimientos respiratorios y puede aplastarse con la tos y la espiración.

#### *1. Árbol bronquial derecho*

El bronquio principal derecho se desvía poco del eje traqueal, formando un ángulo de 20-30 grados con la línea media. Tiene una pared posterior plana membranosa con pronunciadas corrugaciones y una porción anterior cartilaginosa en herradura o semicircular. Tiene una longitud de unos 2 cm.

A esta distancia de la carina traqueal, en la pared lateral del bronquio principal derecho, se origina el bronquio del lóbulo superior derecho, con un diámetro de unos 10 mm. A un centímetro de su origen, se forman los tres bronquios segmentarios, anterior, apical y posterior, que tienen forma circular, y se dividen cada uno en dos bronquios subsegmentarios<sup>(3)</sup>.

Distalmente, el árbol bronquial se continúa en el bronquio intermediario, que tiene una longitud de unos 4 cm y un diámetro de 10 mm. En su cara anterior aparece el bronquio

lobar medio, que se dirige hacia delante y se divide en dos bronquios segmentarios, medial y lateral, que a su vez se bifurcan en dos bronquios subsegmentarios cada uno.

Más adelante se origina el bronquio lobar inferior, que es tan corto que muy pocas veces se ve en la fibrobroncoscopia, ya que su primera rama segmentaria, el bronquio del segmento apical inferior, nace casi en su origen, y dirigiéndose hacia atrás y hacia fuera, se suele dividir en tres bronquios subsegmentarios. Más abajo en el árbol bronquial, a 1-2 cm, en la pared medial aparece la salida del bronquio del segmento paracardiaco, que se dirige hacia adentro y abajo. Al final el árbol bronquial derecho acaba dividiéndose en paralelo en los tres bronquios segmentarios de la pirámide basal derecha: anterior, lateral y posterior<sup>(2)</sup>.

#### *2. Árbol bronquial izquierdo*

El bronquio principal izquierdo tiene una longitud de unos 5 cm; sus anillos cartilaginosos son menos prominentes que en el bronquio derecho. Se divide en dos bronquios: lobar superior y lobar inferior.

El bronquio lobar superior izquierdo, a 1 cm de su origen se bifurca en dos: el bronquio de la llingula, que se dirige hacia delante y hacia abajo y el bronquio del culmen que tiene una dirección superior. El bronquio lingular se divide a su vez en dos bronquios segmentarios, superior e inferior. El bronquio del culmen se bifurca en el bronquio del segmento apicoposterior hacia arriba y hacia atrás y bronquio segmentario anterior con una dirección hacia delante<sup>(4)</sup>.

El bronquio del lóbulo inferior izquierdo tiene su origen más lejos de la carina que el derecho y se divide de manera similar a éste, aunque carece del bronquio del segmento paracardiaco. Por tanto, sus bronquios segmentarios son: apical inferior, anterior, lateral y posterior.

### **Variaciones de la normalidad**

Aunque la ramificación del árbol bronquial es, en general, uniforme, pueden existir algu-

nas variaciones que no son infrecuentes y que deben conocerse para poder identificar de forma correcta los diferentes bronquios y localizar así, adecuadamente, las lesiones bronquiales.

Entre las variaciones más frecuentes se encuentran<sup>(1,2)</sup>:

- División del bronquio del lóbulo superior derecho en dos bronquios segmentarios: apicoposterior y anterior.
- Que el bronquio del segmento apical del lóbulo superior derecho nazca en una situación más proximal e independiente del bronquio lobar superior.
- Aparición de dos bronquios para el segmento apical inferior.
- Presencia de segmento paracardiaco en el pulmón izquierdo.
- Ausencia de segmento paracardiaco derecho.
- División del bronquio del lóbulo medio en tres bronquios segmentarios.
- Aparición de sólo dos bronquios basales, que es más frecuente en el lado izquierdo.
- Nacimiento del bronquio de la llingula del bronquio principal izquierdo.
- División del bronquio del lóbulo superior izquierdo en tres bronquios segmentarios: apical, anterior y posterior.

### ***Nomenclatura bronquial y de la carinas***

Para simplificar el conocimiento y la descripción de la anatomía del árbol bronquial, se han propuesto diversas denominaciones de los diferentes bronquios. Casi todas se basan en la propuesta por Jakson y Huber<sup>(5)</sup> en 1943, sobre la que se han realizado algunas variaciones<sup>(6)</sup>. Boyden<sup>(7)</sup> asignó un número a cada segmento pulmonar, lo que simplificó la nomenclatura. Posteriormente, Ikeda<sup>(8)</sup> hizo pequeñas variaciones a ésta, adjudicando el número 2 al bronquio segmentario posterior del lóbulo superior en vez de al anterior como hacía Boyden<sup>(7)</sup>.

Las ramas de los bronquios segmentarios se llaman bronquios subsegmentarios y las de éstos subsubsegmentarios<sup>(2,3)</sup>. Ikeda ha pro-

puesto denominar a los bronquios subsegmentarios con la letra **a** si son posteriores y con la **b** si son anteriores; a los subsubsegmentarios con la letra **i** los posteriores e **ii** los anteriores; y a los siguientes con  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente.

Más recientemente<sup>(9)</sup>, también se ha introducido un sistema de clasificación de las carinas que intenta simplificar la descripción de éstas en los informes broncológicos. Proponen denominar con la abreviatura MC a la carina principal; la carina entre el lóbulo superior derecho y el bronquio intermediario se denominaría RC1, y la carina entre el lóbulo medio y el lóbulo inferior derecho RC2. De la misma manera LC1 definiría la carina entre la llingula y el culmen; y LC2 es la carina que separa la llingula y el bronquio lobar inferior izquierdo.

### **Lesiones elementales**

La descripción y el informe de una exploración broncoscópica debe ser lo más objetivo posible y debería incluir siempre datos sobre la coloración de la mucosa, grosor de la pared, descripción de las secreciones y movilidad de la pared<sup>(2)</sup>.

La mucosa traqueobronquial debe tener una coloración uniforme rosa pálida, algo más blanquecina en las crestas de las carinas. En procesos inflamatorios, la mucosa puede adquirir un color rojo vivo. Cualquier signo inflamatorio localizado puede ser resultado de una infiltración neoplásica. La tuberculosis puede dejar zonas cicatriciales de color blanco nacarado.

El grosor de la pared se puede analizar en los espolones de las carinas, la coloración blanquecina de éstas desaparece al aumentar el grosor de la pared y se hacen más redondeadas y anchas. También el relieve de los anillos cartilagosos disminuye conforme aumenta el grosor de la pared, y aumenta cuando existe atrofia de la mucosa. La luz de los bronquios disminuye proporcionalmente al grosor de la pared.

Se debe valorar la cantidad, la calidad y la localización de las secreciones si las hubiera.

Hay que precisar si la secreción es difusa o tiene una localización única o predominante y su cantidad, y se debe intentar determinar si la secreción es serosa, mucosa o purulenta.

Los bronquios se mueven libremente con los movimientos respiratorios y su calibre disminuye durante la espiración. Una rigidez bronquial localizada puede ser el resultado de una infiltración del bronquio por un proceso tumoral o traducir una reacción cicatricial postinflamatoria.

Hay que tener en cuenta que los signos broncoscópicos de neoplasia son muy variables y pueden ser inespecíficos. Castella<sup>(2)</sup> describe dos signos fundamentales de neoplasia: masa e infiltración.

Se define **masa** como la formación que hace protrusión en la luz bronquial y destaca claramente del resto de la pared. Se pueden distinguir tres grados:

- *Grado I*: con superficie lisa y coloración uniforme rosa
- *Grado II*: con coloración uniforme pero de superficie granulosa
- *Grado III*: con coloración y superficie irregular y mamelonada, siendo ésta la imagen más sugerente de tumoración maligna.

Una **infiltración** es una lesión más o menos extensa de la superficie de la pared bronquial, sin límites bien definidos. También en esta lesión se pueden distinguir varios grados, de menor a mayor probabilidad de malignidad:

- *Grado I*: mucosa con cambios mínimos con respecto a la zona sana.
- *Grado II*: cuando coexisten dos de las siguientes alteraciones: aumento del grosor, enrojecimiento, superficie irregular o alteraciones de los relieves longitudinales.
- *Grado III*: cuando aparecen tres de las alteraciones descritas.

Otro signo que también merece comentario es la imagen de compresión extrínseca, que se refiere a una protrusión de la pared bronquial con bordes obtusos y que conserva una mucosa de características normales. Es el resultado de una lesión expansiva peri-

bronquial que tanto puede ser tumoral como inflamatoria.

## TÉCNICAS DE ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

La fibrobroncoscopia permite obtener, de forma mínimamente invasora, muestras de gran valor para el diagnóstico de las infecciones broncopulmonares. Esta técnica se revela especialmente útil en el diagnóstico de infecciones pulmonares en el enfermo inmunodeprimido.

El broncoaspirado realizado durante la fibrobroncoscopia es una mezcla de secreciones, suero y anestésico y está contaminado por secreciones de las vías altas, por lo que su rentabilidad para el diagnóstico de infecciones pulmonares es baja, excepto para la tuberculosis, donde la tinción y el cultivo pueden mostrar una buena rentabilidad<sup>(10)</sup>.

El lavado broncoalveolar (LBA) es una muestra más adecuada para el diagnóstico de infecciones respiratorias, pero también puede estar contaminada, aunque en menor medida de secreciones de vías altas. Es el método de elección para el diagnóstico de las infecciones oportunistas en el enfermo inmunodeprimido<sup>(11,12)</sup>, incluso algunos autores<sup>(13)</sup> piensan que puede ser más representativo que el cepillado protegido. Para la valoración de gérmenes oportunistas deben practicarse las técnicas microbiológicas adecuadas para cada caso: identificación de cuerpos de inclusión y cultivos celulares para virus, tinciones para *Pneumocystis carinii*, examen directo con tinción de Ziehl-Nielsen o auramina y cultivo específico para micobacterias, y para la identificación de hongos tinción con metenammina argéntica y cultivo en medio de Sabouraud. Para aumentar su especificidad se deben realizar cultivos cuantitativos, considerándose indicativo de infección un número de unidades formadoras de colonias mayor de 10.000 por ml (ufc/ml). Para evitar la posible contaminación y aumentar la especificidad del LBA, se han desarrollado técnicas de lavado alveolar protegido<sup>(11)</sup>. El catéter balón tiene un balón hinchable y un tapón en la zona distal que per-

mite aislar la zona donde se realiza el LBA y evita contaminaciones de la zona circundante. Se puede usar también un doble catéter telescópico con el mismo propósito.

La muestra obtenida mediante cepillado protegido tiene una mayor especificidad para la identificación de patógenos no obligados, ya que se evita en mayor medida la contaminación por secreciones de vías altas. Para que los resultados sean fiables la técnica debe realizarse de forma correcta. Se debe introducir el fibrobroncoscopio evitando la aspiración de secreciones y la instilación de lidocaína. En el bronquio elegido se avanza el cepillo hasta verlo. Después se empuja el catéter interno y se avanza el cepillo con precaución. Una vez recogida la muestra se retrae el cepillo dentro de la vaina antes de su retirada. Cuando se extrae del fibrobroncoscopio, la vaina externa se debe limpiar con alcohol de 70° y, posteriormente, se corta el cepillo que se introduce en suero fisiológico o solución de Ringer y se envía al laboratorio para su procesamiento. Se considera positivo un cultivo cuantitativo de más de 1.000 ufc/ml.

## TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

### Broncoaspirado

El broncoaspirado (BAS) es una muestra recogida durante la realización de la broncoscopia que normalmente contiene secreciones, anestesia y suero. Su mayor utilidad reside en el diagnóstico del carcinoma broncogénico, sobre todo si existe lesión endobronquial visible. Generalmente su estudio se efectúa de forma sistemática, ya que no incrementa el tiempo de la realización de la broncoscopia. En algunos trabajos no se recomienda su estudio sistemático en el caso del carcinoma broncogénico, ya que parece que no aumentaría la rentabilidad de otras pruebas diagnósticas como la biopsia bronquial y el cepillado bronquial. En un trabajo llevado a cabo en nuestro centro, acerca del diagnóstico del carcinoma broncogénico, el BAS fue más rentable que

el cepillado bronquial, 61 y 51,5% respectivamente<sup>(14)</sup>.

### Lavado broncoalveolar (LBA)

El lavado broncoalveolar (LBA), desde su primera descripción por Finley<sup>(15)</sup> en 1967, se ha ido convirtiendo en una técnica broncoscópica cada vez más empleada, por ser sencilla, bien tolerada, con una escasa morbilidad y fácilmente reproducible. Su aplicación en la práctica clínica va desde la caracterización de las enfermedades intersticiales y diagnóstico microbiológico, hasta la patología tumoral.

### Técnica

Previo a la práctica de un LBA, debe de disponerse de un estudio clínico adecuado, que nos permita deducir el motivo para su realización y qué aspectos investigar. La radiografía de tórax, postero-anterior y lateral, es útil para decidir el segmento idóneo donde realizarlo. A este respecto, la tomografía computarizada (TAC), precisa con mayor exactitud la topografía, pudiendo distinguir zonas con actividad inflamatoria (alveolitis) o lesiones fibrosas. Asimismo, es aconsejable la realización de espirometría, gasometría arterial basal, función renal y estudio de coagulación, para prevenir posibles complicaciones<sup>(16,17)</sup>.

Como líquido de lavado se emplea suero salino fisiológico a temperatura ambiente. El volumen usado varía de unas publicaciones a otras, en general, se emplean 150-200 mililitros en bolos de 20-50 mililitros. Deben de evitarse volúmenes inferiores a 100 mililitros, ya que el porcentaje de secreción bronquial puede ser excesivo, o aquellos mayores de 250 mililitros, al aumentar la incidencia de complicaciones<sup>(16,17)</sup>.

El LBA puede realizarse en cualquier territorio pulmonar, pero si la afectación pulmonar es difusa, es preferible hacerlo en el lóbulo medio o llingula, por su mayor facilidad de recuperación y menor repercusión sobre el intercambio gaseoso. Igualmente, cuando se prevé la realización de diferentes técnicas en un mismo acto broncoscópico (biopsia, cepillado,

punción,...) es preferible la realización del LBA con anterioridad para no falsear sus resultados.

Para ello se encaja el broncofibroscopio en el territorio pulmonar elegido, instilando a través de su canal interno el suero salino fisiológico, para su posterior recolección por medio de la aspiración conectada al broncoscopio. Por lo general, suele recuperarse más del 40 % del volumen instilado.

### **Procesamiento y elementos medibles**

En el líquido recuperado se pueden analizar diversos componentes, entre los que figuran: células, sustancias químicas en solución, microorganismos, partículas minerales y citoquinas.

Para obtener el mayor rendimiento, el líquido se debe procesar en las primeras cuatro horas, y si esto no fuera posible, se deberá almacenar a una temperatura de 4° C.

– *Análisis celular*: en el sujeto normal, no fumador, el número total de células obtenido oscila entre  $10 \times 10^4$  y  $70 \times 10^4$  por mililitro. En el recuento porcentual, un 80-90 % son macrófagos, 5-15 % linfocitos, menos del 3 % polinucleares neutrófilos y menos del 1 % eosinófilos y basófilos. Dentro de la población linfocitaria, aproximadamente un 60-90 % son linfocitos T (CD3 +), de los cuales el 40-50 % son (CD4 +) y un 20-30 % (CD8 +), con un cociente CD4/CD8 de 1,4-1,8. Linfocitos B y linfocitos NK existirán en un 5-10 %.

Los cambios encontrados en este recuento celular pueden orientar hacia un diagnóstico específico (Tabla 1).

– *Sustancias químicas*: se han estudiado proteínas, lípidos, el sistema del complemento, enzimas, marcadores tumorales,... con resultados muy dispares, que les hacen poco útiles para la práctica clínica habitual.

– *Detección de partículas minerales*: se pueden detectar partículas de sílice, cuerpos ferruginosos, pero sólo son diagnósticas de exposición, no de enfermedad.

– *Citoquinas*: desempeñan un papel esencial en la regulación de la respuesta inmune y

como mediadores de inflamación, siendo un campo muy prometedor en la investigación.

### **Indicaciones**

El LBA pretende valorar, aunque sea de forma indirecta, las células existentes en el espacio alvéolo-intersticial, traducción de la existente en el tejido pulmonar. En algunos casos tiene utilidad diagnóstica pero, en la mayoría de los casos orienta hacia el diagnóstico de una determinada entidad (Tabla 2).

#### **1. Enfermedades no infecciosas**

El LBA tiene utilidad diagnóstica en:

– *Eosinofilia pulmonares*: muestra una alveolitis eosinofílica, encontrándose los valores más altos de eosinófilos en las neumonías eosinofílicas.

– *Histiocitosis X*: con una fórmula celular inespecífica, existiendo una neutrofilia y/o eosinofilia moderada, con disminución del cociente CD4/CD8. El hallazgo de células de Langerhans (CD1 +), por microscopía electrónica, en un porcentaje mayor al 5 % es diagnóstico aunque su ausencia no descarta el diagnóstico

– *Proteinosis alveolar*: el aspecto macroscópico lechoso del líquido, junto con la presencia de material lipoproteínico PAS positivo y azul alcian negativo y la presencia de cuerpos lamelares por microscopía electrónica, darían el diagnóstico.

– *Hemorragia alveolar*: el color rojizo macroscópico del líquido recuperado, que aumenta en alícuotas sucesivas y la presencia de hemosiderófagos en la tinción de Perls, en un porcentaje mayor al 15 %, demostraría su diagnóstico. La ausencia de hemosiderófagos no lo excluye.

Tiene carácter orientativo en:

– *Sarcoidosis*: se suele encontrar una alveolitis linfocitaria, con incremento del número y porcentaje de linfocitos T y un cociente CD4/CD8 superior a 3,5. Si la enfermedad progresa hacia fibrosis, puede existir un aumento de los neutrófilos y un descenso del cociente CD4/CD8. Igualmente se ha visto un aumento de la enzima convertidora de angiotensina, fibronectina, factor de activación del

**TABLA 1.** Orientación diagnóstica según recuento celular en el LBA

Predominio neutrófilos	Elevación mixta linfocitaria-neutrófila	Predominio linfocitario	Elevación mixta linfocitaria-eosinófila	Predominio eosinófilo	Elevación mixta neutrófilo-eosinófila
Trauma	Sarcoidosis evolucionada	Sarcoidosis	Neumonía eosinófila crónica	Neumonía eosinófila crónica y aguda	Fibrosis pulmonar idiopática
Tabaquismo	Fase inicial de neumonitis por hipersensibilidad	Neumonitis por hipersensibilidad	Sarcoidosis	Sd Churg-Strauss	Colagenosis
Bronquitis purulenta	Fase inicial de tuberculosis	Tuberculosis	Linfadenopatía angioinmunoblástica	Reacciones a fármacos	Asbestosis
Fibrosis pulmonar idiopática	Infección por <i>P. carinii</i>	Leucemias/linfomas			Histiocitosis X
Colagenosis	Fibrosis pulmonar idiopática	Infección por CMV			
Histiocitosis X	NOC	Beriliosis			
Asbestosis		Reacción a fármacos			
		Neumonitis actínica			
		Linfangitis carcinomatosa			
		Sd de Sjögren			

**TABLA 2.** Utilidad clínica del LBA en diferentes enfermedades pulmonares**LBA diagnóstico:**

Neumonía eosinófila

Histiocitosis X

Proteinosis alveolar

Hemorragia alveolar

Neoplasias

**LBA valor orientativo:**

Sarcoidosis

Fibrosis pulmonar idiopática

Alveolitis alérgica extrínseca

Colagenosis

Neuropatías por fármacos

BONO

Neumoconiosis

plasminógeno, ácido hialurónico, interleucinas 1 y 2, del péptido del procolágeno tipo III y del interferón gamma.

– *Fibrosis pulmonar idiopática*: existe un incremento del porcentaje de neutrófilos con eosinofilia variable. El cociente CD4/CD8 puede ser normal o bajo. El LBA se ha propuesto en la valoración del pronóstico; así, un incremento de los linfocitos se asociaría con una mejor respuesta a la corticoterapia.

– *Alveolitis alérgicas extrínsecas*: existe una marcada linfocitosis (superior al 60%), fenotipo natural killer (CD56+, CD57+, Cd16+) y con una disminución del cociente CD4/CD8.

– *Colagenosis*: puede encontrarse una alveolitis linfocítica o neutrofílica, dependiendo del tipo de alveolitos predominante

– *Neuropatías por fármacos*: se caracterizan por un aumento del número total de células, con cualquier tipo de alveolitos; en la mayoría de los casos con linfocitosis, acompañadas de un aumento de las células CD8+, con disminución del cociente CD4/CD8. La amioda-

rona se caracteriza por la acumulación en los macrófagos de fosfolípidos con formación de cuerpos lamelares, en microscopia electrónica, y aspecto espumoso de la célula.

– *Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO)*: se observa un aumento de la celularidad de carácter mixto, con predominio de linfocitos y disminución del cociente CD4/CD8.

– *Neumoconiosis*: se puede detectar la existencia de partículas minerales, siendo indicativo de exposición, pero no diagnósticas.

**2. Enfermedades malignas.**

La sensibilidad del LBA en el cáncer del pulmón oscila entre un 14-70%. Sería especialmente útil en el carcinoma bronquioloalveolar, la linfangitis carcinomatosa y en la afectación pulmonar de las hemopatías malignas. También es de utilidad en el estudio de lesiones periféricas, no visibles en la FBC. Existen numerosos estudios sobre el valor de los marcadores tumorales en el líquido del LBA, no existiendo en la actualidad suficiente evidencia para su uso en la práctica clínica diaria.

**Contraindicaciones y complicaciones**

Las contraindicaciones para el LBA son, en principio, las de cualquier fibrobroncoscopia, si bien, existen unos requisitos mínimos para practicarlos: FEV<sub>1</sub> superior al 50% del valor teórico y nunca inferior a 1.000 mililitros, saturación de oxígeno superior al 90% y ausencia de agudización asmática reciente<sup>(16,17)</sup>.

Igualmente, se han definido unos factores de riesgo que deberán valorarse en el contexto clínico del enfermo para la realización del LBA: afectación radiológica de más del 50% de los campos pulmonares, insuficiencia respiratoria, hiperreactividad bronquial, tiempo de protrombina inferior al 50%, recuento plaquetario inferior a 20.000 por mililitro, arritmia o cardiopatía isquémica no controlada.

En cuanto a las posibles complicaciones, entre las más frecuentes se citan la aparición de fiebre (3-30%), en relación con el volumen de líquido instilado, siendo infrecuente, si no se sobrepasan los 250 mililitros, aparición de



densidades alveolares en el territorio del LBA, con desaparición espontánea, afectación de la función respiratoria, con disminución de la capacidad vital, de los flujos espiratorios y de la PaO<sub>2</sub>. Otras complicaciones menos frecuentes son: sangrado, neumotórax y enfisema mediastínico.

En general, el riesgo de complicaciones es proporcional al volumen de líquido instilado y el número de territorios en los que se haya practicado el LBA, e inversamente proporcional al volumen de líquido recuperado.

### Cepillado bronquial

Los cepillos actuales para citología suelen tener una vaina externa que evita la pérdida de material al extraerlo del broncoscopio, aunque no existen estudios que demuestren que esta protección aumente la rentabilidad de la técnica. El número de cepillados que debe tomarse en cada zona, cuando se hace una broncoscopia, no está claro. Habitualmente se aconseja la realización de dos tomas, pero algunos autores<sup>(19)</sup> demuestran que con cinco tomas la rentabilidad es superior. El uso de la tinción durante el cepillado parece que aumenta la rentabilidad.

El cepillado debe hacerse con movimientos de avance y retroceso del cepillo sobre la superficie de la lesión. Cuando se practica BAS y biopsia bronquial el cepillado debe realizarse en último lugar, pues causa hemorragia y puede favorecer la formación de coágulos que contaminan el BAS y dificultan la biopsia. Hay que extremar las precauciones en casos de lesiones muy vascularizadas o en pacientes con alteración de la coagulación. En ocasiones, el cepillado se puede hacer en lesiones que no son visibles o accesibles con la pinza de biopsia, esto es más frecuente en los segmentos apicales y, es evidente, que es más rentable con control fluoroscópico.

### Punción aspiración transbronquial

La punción aspiración transbronquial (PATB) fue descrita por Schieppati en 1958, realizándola a través del broncoscopio rígi-

do, por lo que sólo podían tomarse muestras de ganglios subcarinales. Wang desarrolló agujas flexibles para utilizarlas a través del broncofibroscopio y desde entonces se pueden tomar muestras de ganglios subcarinales, paratraqueales e hiliares. Aparte de su utilización para muestras ganglionares, también se puede emplear para lesiones periféricas y submucosas. Un papel muy importante es su empleo para la estadificación del carcinoma broncogénico con el potencial de poder evitar la estadificación quirúrgica<sup>(20-22)</sup>.

### Indicaciones

– *Mayores:*

1. Establecer un diagnóstico en pacientes con adenopatías hiliares y/o mediastínicas, compresión extrínseca de las vías aéreas debido a lesiones peribronquiales, submucosas y nódulos pulmonares periféricos.

2. Estadificar el cáncer pulmonar conocido o sospechado con adenopatías hiliares o mediastínicas.

– *Menores:*

1. Establecer un diagnóstico de lesiones endobronquiales en tumores con necrosis, incluyendo el seguimiento de otros cánceres mediastínicos, tales como linfoma.

2. Diagnóstico o drenaje de quistes y abscesos mediastínicos.

### Instrumentación

Existen varios tipos de agujas transbronquiales, las más conocidas son las de Wang y Bard, cuyo diámetro es de 22 G, 21 G, 20 G, para citología, y de 19 G, para histología. Las dos características más importantes para elegir una aguja son la longitud y el diámetro. Siempre hay que usar una aguja retráctil para evitar dañar el broncoscopio. Como regla general, para lesiones cercanas a la tráquea o subcarinales se debe emplear una aguja  $\geq 12$  mm de longitud y lo bastante rígida para facilitar el paso a través de la pared traqueobronquial. Para lesiones periféricas es preferible una aguja más fina y corta unida a un catéter más flexible.

### Técnica

Es imprescindible una radiografía y una tomografía computarizada (TAC) torácica, para definir la localización de la lesión. La aguja se inserta a través del canal de trabajo del broncoscopio, manteniendo la aguja protegida, posteriormente la aguja se saca fuera del catéter solamente cuando se visualiza fuera de la punta distal del broncoscopio. Existen cuatro métodos de insertar la aguja a través de la pared traqueobronquial<sup>(23)</sup>:

1. Pinchazo o golpe seco (*Jabbing*): la aguja se inserta en un espacio intercartilaginoso y con la mano libre se empuja la aguja. El broncoscopio está fijo en la nariz o en la boca.

2. Empuje (*Piggy-back*): el catéter se fija a la parte distal del canal de trabajo. El broncoscopio y la aguja se empujan simultáneamente a través del espacio intercartilaginoso.

3. La parte metálica se sitúa encima del espacio intercartilaginoso y se empuja la aguja de golpe.

4. Método de la tos: la aguja se extrae y se coloca justo encima de la pared intercartilaginosa y se dice al paciente que tosa, con lo que se consigue que la aguja se introduzca en la zona seleccionada.

### Resultados

El uso más importante para el empleo de la PATB es el diagnóstico o la estadificación de la enfermedad mediastínica, ya que la presencia de células malignas puede eliminar otros métodos más invasores. El rendimiento varía del 20 al 90 %.

En una serie de 360 pacientes el 62 % fueron diagnosticados de carcinoma de células pequeñas y el 48 % de carcinoma de células no pequeñas, 18 % de los pacientes tenían carcinoma diagnosticados solamente por la PATB y en 29 % de los pacientes se pudo evitar la cirugía por los resultados obtenidos con la PATB<sup>(20)</sup>. Hsu et al.<sup>(24)</sup> describen resultados similares, 68 % para adenopatías mediastínicas y 70 % para malignidad presentada como enfermedad submucosa. Los factores asociados con un diagnóstico más elevado fueron: el diag-

nóstico de un carcinoma de células pequeñas y el uso de una aguja mayor. En ocasiones, en el 20 %, el diagnóstico se logró sólo por la PATB.

El número de pases debe estar entre 4 y 7. La posibilidad de un examen citológico rápido incrementa el diagnóstico del 25 al 71 % y reduce el número de pases de 6 a 4<sup>(25)</sup>.

### Complicaciones

Las complicaciones de esta técnica son escasas. Las hemorragias leves ocurren en un 1,7 % de los pacientes<sup>(20)</sup>, excepcionalmente se han descrito casos de neumotórax<sup>(26,27)</sup>, neuromediastino<sup>(14,28)</sup>, hemomediastino<sup>(29-31)</sup>, biopsia hepática inadvertida<sup>(32)</sup>, pericarditis purulenta<sup>(33)</sup> y bacteriemia transitoria<sup>(34)</sup>.

### Biopsia transbronquial

La biopsia transbronquial (BTB) es un método que se emplea para tomar muestras del parénquima pulmonar a través del broncoscopio, evitando la necesidad de la vía quirúrgica. La técnica fue aplicada por primera vez por Levine en 1974 y, posteriormente, Zavala describió la técnica. Su mayor utilidad viene dada por su rentabilidad diagnóstica en las enfermedades pulmonares intersticiales, con la excepción de la alveolitis fibrosante criptogenética donde el papel de la BTB es mínimo.

### Técnica

La prueba puede efectuarse con o sin control fluoroscópico, siendo imprescindible éste en las lesiones localizadas.

El broncoscopio se avanza tan lejos como sea posible y se mantiene enclavado en esa posición. Se introduce la pinza de biopsia por el canal de trabajo y se sitúa lo más distal posible, se retira 1-2 cm y se avanza de nuevo hacia la lesión cerrando de nuevo la pinza. En ese momento es importante preguntar al paciente si nota dolor, en cuyo caso hay que retirar la pinza y tomar la biopsia de otra zona, ya que puede producirse un neumotórax; si no siente dolor se toma la biopsia de dicha zona. Durante la retirada de la pinza es conveniente mantener el broncoscopio encla-

vado para continuar en la zona que hemos seleccionado y, en caso de existencia de hemorragia, para conseguir que sea lo menor posible. En general, se recomienda practicar la biopsia coordinándola con la respiración del paciente, sin embargo, esto no está aclarado en la literatura<sup>(55)</sup>. Se acepta que una buena biopsia debe incluir 20 alvéolos. Se recomienda que el número de biopsias sea de cuatro (rango, 3-7).

### **Indicaciones**

1. Enfermedad intersticial localizada o difusa.
2. Enfermedad alveolar localizada o difusa, incluido el nódulo pulmonar.
3. Patrón miliar.
4. Patrón micronodular.

La BTB tiene una alta rentabilidad diagnóstica en algunas enfermedades pulmonares difusas. En la Tabla 1 se reflejan las principales patologías donde la BTB tiene una probabilidad diagnóstica aproximadamente del 70%. En general, en las enfermedades granulomatosas el diagnóstico varía entre el 40-90%<sup>(56)</sup> y del 90% en la neumonitis por hipersensibilidad.

En las lesiones focales, la BTB con control fluoroscópico es una técnica de gran utilidad, con una rentabilidad diagnóstica que varía entre el 30-90%<sup>(56-58)</sup>, dependiendo fundamentalmente del tamaño del nódulo.

La rentabilidad diagnóstica es alta en: tuberculosis, micosis, neumonía por *Pneumocystis carinii* y viriasis. En la alveolitis fibrosante criptogénica y collagenopatías su rentabilidad es muy baja, lo que hace plantearse su utilización en estas patologías.

En ocasiones, para el diagnóstico no es necesario que la biopsia contenga alvéolos como es el caso de la sarcoidosis, donde pueden observarse granulomas en la pared bronquial.

### **Complicaciones**

Las complicaciones más frecuentes son: la hemorragia, generalmente leve, el neumotó-

rax y las arritmias. Sin embargo, son raras y excepcionalmente graves, con tasa de mortalidad de cero<sup>(59)</sup>. Las complicaciones mayores son la hemorragia y el neumotórax. En un estudio de 5.450 casos se objetivó un 1,2% de incidencia de hemorragia (> 50 ml)<sup>(40)</sup>, ésta aumenta en pacientes inmunodeprimidos (25%). La incidencia de neumotórax post-BTB es del 5% aproximadamente<sup>(36,37)</sup>, sin embargo, es infrecuente que precise drenaje endotorácico. También ha sido descrito un caso de embolia aérea cerebral<sup>(41)</sup> y fiebre en el 15% de los casos.

Algunos autores afirman que la aparición de neumotórax es menor si la biopsia se efectúa con control fluoroscópico. En pacientes sometidos a ventilación mecánica existe un alto riesgo de neumotórax tras la toma de BTB, por lo tanto debe realizarse sólo en pacientes muy seleccionados.

Antes de hacer la BTB es fundamental reconocer las situaciones de mayor riesgo como: falta de colaboración del paciente, hipertensión arterial pulmonar, uremia, diátesis hemorrágica y el síndrome de vena cava superior.

### **Biopsia bronquial**

Las biopsias de lesiones endobronquiales que producen una lesión visible son técnicamente fáciles de practicar, sin embargo, las lesiones de los lóbulos superiores o segmentos superiores son más difíciles ya que requieren una angulación del broncoscopio difícil de conseguir si tenemos la pinza de biopsia dentro del broncoscopio. Por eso es aconsejable introducir la pinza una vez situado el broncoscopio en la localización deseada.

Las principales indicaciones de la biopsia bronquial son: carcinoma broncogénico, carcinoide, tumores bronquiales benignos, tumores metastásicos endobronquiales, sarcoidosis, algunas enfermedades infecciosas (tuberculosis, micosis) y enfermedades inmunológicas (policondritis recidivante, granulomatosis de Wegener).

La principal indicación de la biopsia bronquial es el diagnóstico del carcinoma bronco-

génico. Un estudio efectuado en cinco centros, mostró un 82 % de diagnóstico de carcinoma con biopsia bronquial, cuando la lesión era visible y el uso combinado con aspirado y cepillado bronquial incrementó el diagnóstico al 87 %<sup>(42)</sup>. Habitualmente, se acepta como razonable alcanzar un diagnóstico por lo menos del 80 %, en casos donde exista un tumor visible<sup>(43)</sup>. Se recomienda tomar por lo menos cinco muestras para intentar alcanzar una probabilidad diagnóstica del 90 % en tumores malignos endoscópicamente visibles.

La sarcoidosis es la enfermedad más común específica de inflamación bronquial. El diagnóstico es fácil si se aprecian los granulomas típicos, la biopsia puede alcanzar el diagnóstico en un 20-30 % de los casos si no existe lesión visible. La mayor rentabilidad diagnóstica se alcanza con la BTB (90 %).

El diagnóstico en los procesos inflamatorios inmunológicos como las vasculitis en la enfermedad de Wegener o en la policondritis recidivante, raramente se logra con la biopsia bronquial y requieren, habitualmente, una biopsia pulmonar.

Los tumores benignos de los bronquios son raros, siendo los más frecuentes los pólipos y los condroliomas, mientras que los adenomas y los papilomas son más infrecuentes. En general, estos tumores pueden diagnosticarse por biopsia bronquial, pero en muchas ocasiones requieren una muestra quirúrgica.

El carcinoma bronquial es un tumor que se considera maligno porque puede infiltrar estructuras adyacentes y desencadenar metástasis. En muchas ocasiones el diagnóstico se sospecha por su aspecto rojo vinoso y se establece por la biopsia bronquial, aunque hay que tener precaución ya que tiene gran facilidad para el sangrado post-biopsia.

### **TÉCNICAS EN EL MANEJO DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO Y DE LAS LESIONES PERIFÉRICAS**

Se define el nódulo pulmonar solitario como una lesión redondeada de menos de 3 cm de diámetro, rodeada completamente

por parénquima pulmonar sano y sin asociarse a atelectasia o adenopatías. Suelen ser hallazgos radiológicos casuales y aparecen en hasta un 0,2 % de radiografías. Su etiología es muy variada. Entre las neoplasias, la más frecuente es el cáncer broncogénico. De las lesiones benignas las más frecuentes son los granulomas infecciosos seguidos por los hamartomas.

Plantean un problema diagnóstico importante ya que es necesario identificar lo más rápidamente posible las lesiones malignas para realizar su resección y, por otra parte, es importante evitar una toracotomía, con sus posibles complicaciones a los pacientes con enfermedades benignas.

Sin embargo, estas lesiones suelen ser periféricas y no son generalmente visibles con la fibrobroncoscopia. En estos casos se pueden realizar biopsias y punciones transbronquiales guiadas radiológicamente.

En las lesiones periféricas, la rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende mucho del tamaño y de la localización de las lesiones. Se obtienen mejores resultados en lesiones situadas a más de 5 cm del hilio pulmonar. En lesiones menores de 15 mm de diámetro, la rentabilidad de las técnicas fibrobroncoscópicas es de tan sólo un 10 %, que aumenta hasta el 40 o el 60 % si la lesión tiene de 2 a 3 cm<sup>(44)</sup>.

También el lavado broncoalveolar puede tener un papel en el diagnóstico de lesiones periféricas<sup>(45)</sup>.

En lesiones menores de 2 cm sería preferible realizar punción aspiración transtorácica para el diagnóstico, que tiene un rendimiento de hasta un 60 % en lesiones malignas menores de 2 cm<sup>(46)</sup>. Por este método se pueden llegar a diagnosticar hasta el 67 % de las lesiones malignas con una broncoscopia anterior negativo<sup>(47)</sup>.

También se han usado fibrobronoscopios ultrafinos que permiten visualizar de forma directa lesiones localizadas en vías aéreas periféricas a las que no se puede llegar con los fibrobronoscopios normales<sup>(48)</sup>.

Las lesiones a las que no se ha llegado a un diagnóstico específico mediante fibrobroncoscopia o punción transtorácica requieren un cuidadoso seguimiento radiológico, técnicas diagnósticas adicionales como laPET o una toracotomía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang KP, Mehta AC (Ed): Flexible bronchoscopy. Massachusset: Blacwell Sciencies, 1995: pag 136-59.
2. Castella J, Puzo M<sup>a</sup> C. Estructura y función de las vías aéreas inferiores. En: Broncología. Barcelona. (Ed): Salvat, 1982; pag 1-16.
3. González de Vega JM, Romero Ortiz A, Cañizares Sevilla F, Linares Serrano MJ. Anatomía de la vía aérea. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L (Ed) Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos, SA 1998; pag 31-45.
4. LuKomsky GI, Pakhomov VF. Endoscopy anatomy. En: Bronchology. Ed. CV. Mosby Company, 1979; pag 6-19.
5. Jackson CL, Huber JF. Correlated applied anatomy of the bronquial tree and lungs with a system of nomenclature. Dis Chest 1943; 9:319-26.
6. Brock RC. The nomenclature of bronchopulmonary anatomy. An international nomenclature accepted by the Thoracic Society. Thorax 1950; 5: 222-9
7. Boyden EA. Segmental anatomy of the lung: a study of the patens of the segmental bronchi and related pulmonary vessels. New York: McGraw-Hill Book Co, 1955.
8. Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberoscopy. Tokio 1974: Igaku-Shoin.
9. Prakahs UBS, Fontana RS. Functional Classification of Bronchial Carinae. Chest 1984; 86:70-2.
10. Miro AM, Gibilara E, Powell S et al. The role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS. Chest 1992; 101:1211-4.
11. Martin WJ. Diagnostic bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients with new pulmonary infiltrated. Mayo Clin Proc 1992;67:96-8.
12. Meduri GU, Baselki V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonoportunistic bacterial pneumonia. Chest 199; 110: 7-90.
13. Jolis R, Castella J, Puzo C, Coll P, Abeledo C. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. Chest 1996; 109:601-7.
14. Delgado Y, Miguel Díez J, Cabanillas Martín JJ, et al. Fibrobroncoscopia. Experiencia en un hospital terciario. Rev Patol Respir 2004;7:65-9.
15. Finley TN, Swenson EW, Curran WS, Hurber GL, Landman AJ. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. Ann Intern Med 1967; 66:651-8.
16. Castella J, Ancochea J, Llorente JL et al. Lavado broncoalveolar. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L. Recomendaciones SEPAR. Ediciones Doyma, SA. Barcelona 1998:79-100.
17. European Society of Pneumology Task Group on BAL. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur Respir J 1990; 3: 937-74.
18. Pérez Arellano JL. Lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar intersticial. Últimas noticias. Arch Bronconeumol 2002; 38: 57-9.
19. Poop W, Merkle M, Schreiber B. How much brushing is enough for the diagnosis of lung tumors? Cancer 1992; 70: 2278-80.
20. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, et al. The utility of transbronchial needle spiration in the stating of bronchogenic carcinoma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 601-7.
21. Detterbeck FC, Decamp MM Jr, Kohmann LJ. Lung cancer: invasive stating: the Guidelines. Chest 2003;123 (Suppl): 167S-75S.
22. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node stating of non-small cell lung cancer. Ann Surg 2003; 238: 180-8.
23. Dasgupta A, Metha AC. Transbronchial needle aspiration: an underused diagnostic technique. Clin Chest Med 1999; 20: 39-51.
24. Hsu LH, Liu CC, Ko JS. Education and experience improve the performance of transbronchial needle aspiration: a learning curve at a cancer center. Chest 2004; 125: 532-40.
25. Chin R Jr, McCain TW, Lucia MA. Transbronchial needle aspiration in diagnosis and staging lung cancer: how many aspirates are needed? Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 377-81.
26. Gasparini S, Ferreti M, Sechi EB, et al. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses: experience with

- 1027 consecutives cases. *Chest* 1995; 108: 131-7.
27. Wang KP, Marsh BR, Summer WR, et al. Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer. *Chest* 1981; 89: 131-7.
  28. Wang KP, Brower R, Haponik EF, et al. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1983; 84: 571-6.
  29. Talebian M, Recanatini A, Zuccatosta L, et al. Hemomediastinum as a consequence of transbronchial needle aspiration. *J Bronchology* 2004; 11: 178-81.
  30. Agli LL, Trisolini R, Burzi M. Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration. *Chest* 2002; 122: 1106-7.
  31. Kucera RF, Wolfe GK, Perry ME. Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration. *Chest* 1986; 90: 466.
  32. Mehta A, Kathawalla S, Fischler D, et al. Bronchoscopic liver biopsy. *J Bronchology* 1994; 1: 173-4.
  33. Epstein SK, Winslow CJ, Brecher SM. Polymicrobial bacterial pericarditis after transbronchial needle aspiration: case report with an investigation on the risk of bacterial contamination during fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 523-5.
  34. Watts WJ, Green RA. Bacteriemia following transbronchial fine needle aspiration (letter). *Chest* 1984; 85: 295.
  35. Kvale PA. Bronchoscopy lung biopsy. *J Bronchol* 1994; 1: 321-6.
  36. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 324-9.
  37. De Fenoly O, Capron F, Lebeau B, Rochemau-re J. Transbronchial biopsy without fluoroscopy: a five year experience in outpatients. *Thorax* 1989; 44: 956-9.
  38. Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary nodule. *Chest* 1993; 104: 1021-4.
  39. Pue Ca, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430-2
  40. Herf SM, Suratt PM, Arora NS. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 708-11.
  41. Shetty PG, Fratterpekar GM, Manohar S, Sujit V, Varsha J, Udawadia Z. Fatal cerebral air embolism as a complication of transbronchial lung biopsy: a case report. *Austr Radiol* 2001; 45: 215-7.
  42. McLean AN, Semple PD'A, Franklin DH, et al. The Scottish multi-centre prospective study of bronchoscopy for bronchial carcinoma and suggested audit standards. *Respir Med* 1998; 92: 1110-5.
  43. McLean AN, Douglas JG, Semple PD'A, et al. Scottish national bronchoscopy audit: a prospective multicentre study of 3316 cases against agreed standards. *Respir Med* 2000; 94: 511-5.
  44. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to evaluation of the solitary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173-86.
  45. De Gracia J, Bravo C, Miravittles M, et al. Diagnostic Value of bronchoalveolar lavage in peripheral lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 649-52.
  46. Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Meller WE. Transthoracic needle biopsy: Accuracy and complication in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 475-81.
  47. Yakelevitz DF, Henschke CI, Koizumi J, et al. CT-guide transthoracic needle biopsy following indeterminate fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Clin Imagin* 1998; 22: 7-10.
  48. Tanaka M, Takizawa H, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Umeda A. Assessment of a ultrathin bronchoscope that allows cytodiagnosis of small airways. *Chest* 1994; 106: 1443-7.