

ORIGINAL

Cambios en las indicaciones en la Unidad de Endoscopia Respiratoria del Hospital Universitario 12 de Octubre en los últimos años

R. García Luján, C. García Quero, M.A. Gómez López, J.A. Abad Gómez, F. Revuelta Salgado, J. Alfaro Abreu, E. de Miguel Poch

Unidad de Endoscopia Respiratoria. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Rev Patol Respir. 2021; 24(2): 39-44

Resumen

Los objetivos de este trabajo son estudiar y valorar si han existido cambios en las indicaciones de broncoscopia en la Unidad de Endoscopia Respiratoria (UER) del Hospital Universitario (H.U.) 12 de Octubre en los últimos años, puesto que se han observado cambios epidemiológicos en distintas patologías respiratorias y se han incorporado nuevas técnicas endoscópicas. Por otra parte y dado que el trasplante pulmonar se introdujo en este hospital en el año 2008, también hemos valorado las diferencias en cuanto a las indicaciones de broncoscopia entre los pacientes sometidos a trasplante frente al resto en un segundo periodo de tiempo.

Para realizar el estudio se ha utilizado la base de datos de la Unidad de Endoscopia Respiratoria del H.U. 12 de Octubre. Se han comparado pacientes de dos periodos de tiempo similares de 5 años: 2003-2008 vs 2013-2018. En este último grupo se han valorado las diferencias entre los pacientes con trasplante pulmonar frente al resto.

En los últimos cinco años se ha observado un mayor requerimiento de técnicas diagnósticas más complejas, una utilización mayoritaria de la sedación y un mayor número de pacientes en régimen hospitalario. Los pacientes con trasplante pulmonar tienen mayor necesidad de exploraciones urgentes y en régimen hospitalario, con mayor requerimiento de técnicas como la biopsia transbronquial y el lavado broncoalveolar. Por tanto, como conclusión, podemos decir que se han producido cambios en las indicaciones con una mayor complejidad en los últimos cinco años.

Palabras clave: Broncoscopia; Cáncer de pulmón; Trasplante pulmonar.

CHANGES IN THE TYPE OF BRONCHOSCOPIES IN LAST YEARS IN THE ENDOSCOPY RESPIRATORY UNIT OF UNIVERSITY HOSPITAL 12 OCTUBRE

Abstract

Since epidemiologic changes regarding bronchogenic carcinoma had been related and new endoscopic techniques are available, one of the objectives of this study is evaluate the changes in bronchoscopy indications in the Unity of Respiratory Endoscopy of the H.U. 12 de Octubre. On the other hand, since lung transplantation has been introduced in H.U. 12 de Octubre in 2008, another objective is evaluate the differences related to bronchoscopy indication between patients with lung transplantation and not.

We have used the database from the Unity of Respiratory Endoscopy of the H.U. 12 de Octubre. We have compared patients from two different periods: 2003-2008 (Period 1) and 2013-2018 (Period 2). We have also evaluated the differences between lung transplantation and not during period 2. Along the last five years we have related the following changes: a larger requirement of diagnostic techniques (TBP, BAL), a main use of sedation and a larger number of patients under hospital admission. As a conclusion, the bronchoscopy has become more complex.

Patients with lung transplantation have more necessity of urgent examination under hospital admission and a larger request of specific techniques such as transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. Therefore, this patients had entailed changes in the complexity if the bronchoscopy techniques in the last five years.

Key words: Bronchoscopy; Lung cancer; Lung transplantation.

Introducción

La broncoscopia es una herramienta esencial para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias, siendo fundamental para el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico (CB)¹⁻³. En los últimos años se han producido cambios en la epidemiología de algunas enfermedades, en especial del carcinoma de pulmón (CP) (descenso de los tumores epidermoides, generalmente de localización central, y un incremento de los adenocarcinomas, generalmente periféricos), cambios en el manejo y clasificación de algunas enfermedades como las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) o desarrollo de nuevas unidades como las de Trasplante Pulmonar (TP) que han modificado el papel de esta técnica para el diagnóstico de estas y otras patologías⁴⁻⁶.

Por otra parte, la aparición de nuevas técnicas endoscópicas como la ultrasonografía endobronquial (EBUS), cuyo papel diagnóstico de lesiones mediastínicas y estadificación del carcinoma bronquial es cada vez más significativo⁷⁻⁹, o la criobiopsia¹⁰ también han supuesto un cambio en algunas técnicas diagnósticas empleadas en la Endoscopia Respiratoria.

En este sentido el objetivo principal de nuestro estudio fue analizar los cambios en las indicaciones de broncoscopia en la Unidad de Endoscopia Respiratoria (UER) del Hospital Universitario 12 de Octubre en los últimos años teniendo en cuenta estos aspectos. Por otro lado el TP se instauró en nuestro hospital en el año 2008 y un segundo objetivo del trabajo ha sido estudiar si existen diferencias en las indicaciones de las técnicas endoscópicas entre los casos de trasplante pulmonar frente al resto.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio comparativo, analítico, longitudinal y retrospectivo de todos los pacientes sometidos a broncoscopia en dos periodos de tiempo iguales de 5 años consecutivos; el primer periodo de septiembre de 2003 a septiembre de 2008 (periodo 1) antes de la instauración del programa de TP en nuestro centro, y el segundo de mayo de 2013 a mayo de 2018 (periodo 2) en el que ya existe un número de casos de TP significativo (mayor de 100) para poder realizar estudios comparativos y en el que ya se han producido los cambios epidemiológicos en CP reflejados en muchos estudios de los últimos años y se han incorporado nuevas técnicas diagnósticas (EBUS y criobiopsia) a la cartera de Servicios de la UER. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado para la prueba y el estudio cumple con los criterios éticos del Comité de ética de nuestro centro.

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), organizativos (prioridad urgente o programada, régimen ambulatorio u hospitalario, servicio peticionario), clínicos (edad, sexo, tipo de anestesia empleada) y referentes a las técnicas diagnósticas realizadas [lavado broncoalveolar (LBA), biopsia bronquial (BB), biopsia transbronquial (BTB), punción transbronquial (PTB)].

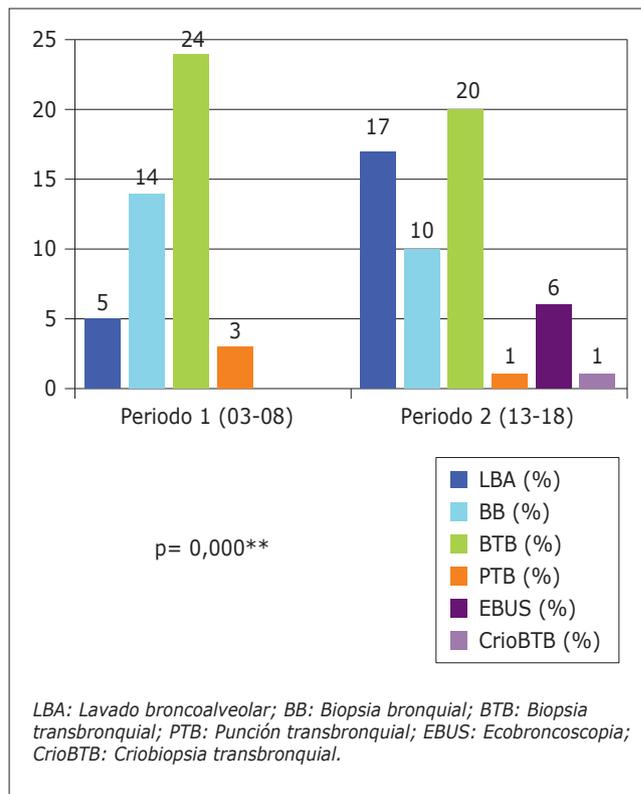


Figura 1. Diferencias de técnicas endoscópicas entre periodos (valores en %).

Por otro lado, dado que el programa de TP comenzó en el Hospital Universitario 12 de Octubre en 2008, en un segundo apartado decidimos valorar la influencia de dicho TP en las indicaciones de la broncoscopia. Para ello, valoramos en ese segundo periodo de tiempo de 5 años las diferencias entre los pacientes sometidos a TP con respecto al resto. Se recogieron también datos demográficos (edad, sexo), organizativos (prioridad urgente o programada, régimen ambulatorio u hospitalario) y referentes a las técnicas diagnósticas realizadas (LBA, BTB...).

Hemos empleado la base de datos ACCESS para Windows XP de la UER del Hospital Universitario 12 de Octubre que recoge todos los casos realizados en dicha Unidad desde el año 1991.

Se realizó estadística descriptiva e inferencial (Chi-cuadrado, U-Mann Whitney) mediante el software SPSS v 22.0.

Resultados

Evolución de las indicaciones entre periodos

Se incluyeron 13.915 pacientes en el estudio. En el primer periodo de 5 años (2003-2008) se realizaron 7959 (media de 1592 procedimientos/año), un 69% eran hombres y la mediana de edad fue de 63 años [RIQ (73-51)]; mientras que en el segundo periodo de 5 años se realizaron 5956 broncoscopias (media de 1.191 procedimientos/año), 63% hombres con una mediana de edad de 62 años [RIQ (71-54)]. Los principales resultados se recogen en la tabla 1 y figura 1.

Tabla 1. Resumen de los resultados de la evolución de las indicaciones entre periodos.

	Periodo 1 N= 7.959 (57%)	Periodo 2 N= 5.956 (43%)	p
Edad	63 – RIQ (73-51)	62 – RIQ (71-54)	NS
Sexo	Hombres 69% Mujeres 31%	Hombres 63% Mujeres 37%	0,000**
Régimen	Ambulante 51% Hospitalario 49%	Ambulante 47% Hospitalario 53%	0,000**
Anestesia	Ninguna 1% Local 87% Sedación 7% General 5%	Ninguna 1% Local 35% Sedación 57% General 6%	0,000**
Lavado broncoalveolar	5%	17%	0,000**
Biopsia bronquial	14%	10%	0,000**
Biopsia transbronquial	24%	20%	0,000**
Punción transbronquial	3%	1%	0,000**
Ecobroncoscopia	–	6%	
Criobiopsia transbronquial	–	1%	

La prioridad de la broncoscopia fue similar en ambos periodos pero con una mayor proporción de pacientes en régimen hospitalario en relación con los pacientes ambulatorios en el periodo 2 (49% vs 53%; $p < 0,001$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los servicios peticionarios, siendo especialmente relevante la participación de la Unidad de Trasplante Pulmonar durante el periodo 2 (Neumología 52% vs 39%, Trasplante Pulmonar 0% vs 17%, Cirugía Torácica 11% vs 10%, Oncología 6% vs 7%; $p < 0,001$).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de anestesia empleada y en la proporción de todas las técnicas diagnósticas realizadas, tanto global (46% vs 55%, $p < 0,001$) como relativa a cada una de ellas (LBA 5% vs 17%, BB 14% vs 10%, BTB 24% vs 21%, PTB 3% vs 7%; $p < 0,001$) siendo mayor de forma significativa el número de LBA en el segundo periodo.

Por último, la criobiopsia supuso el 4% de la BTB realizadas en el periodo 2 y la ecobroncoscopia (EBUS) lineal supuso el 79% de las PTB realizadas en ese periodo 2, quedando solo un 21% del total de punciones transbronquiales en el segundo periodo para punciones ciegas sin control ecográfico.

Estudio comparativo de las indicaciones entre pacientes sometidos a trasplante pulmonar frente al resto en el periodo 2

En cuanto a la influencia del TP en las indicaciones de la broncoscopia, se incluyeron 5.956 pacientes en el estudio, 10.15 sometidos a trasplante pulmonar (62% hombres; edad mediana de 58 años con RIQ [63-51]) y 4.941 no sometidos a TP (63% hombres; edad mediana 64 años con RIQ [73-54]).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prioridad de la broncoscopia entre los pacientes de TP frente al resto (urgente 24% vs 14%; $p < 0,001$) y la proporción de pacientes en régimen hospitalario (57% vs 52%, $p = 0,002$) y también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de técnicas diagnósticas realizadas entre los casos de TP frente al resto

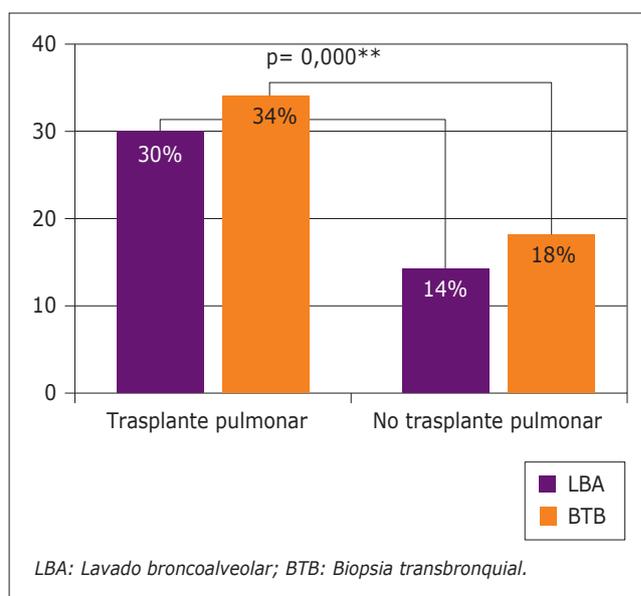


Figura 2. Representación gráfica de las diferencias en porcentaje del lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial (BTB) entre los pacientes con trasplante pulmonar y el resto en periodo 2.

(LBA 30% vs 14%, BTB 34% vs 18%; $p < 0,001$). Los resultados se recogen en la tabla 2 y figura 2.

Discusión

En primer lugar, el dato inicial demuestra un descenso en el número de exploraciones por año en la UER en el segundo periodo, que podría llamar la atención pero que se debe a dos razones fáciles de explicar. La primera de ellas es que en el primer periodo el ámbito de población del Hospital Universitario 12 de Octubre era mayor que en el segundo en el que la creación de nuevos hospitales (Hospital Aranjuez y Valdemoro) que atienden a partes al área sanitaria previa ha reducido el número de pacientes atendidos en nuestro

Tabla 2. Resumen de los resultados del estudio comparativo de las indicaciones entre pacientes sometidos a trasplante pulmonar y el resto en periodo 2.

	Trasplante pulmonar N= 1.015 (17%)	No trasplante pulmonar N= 4.941 (83%)	p
Edad	58 RIQ (63-51)	64 RIQ (73-54)	0,000**
Sexo	Hombres 62% Mujeres 38%	Hombres 62,8% Mujeres 37,2%	0,636
Régimen	Ambulante 43% Hospitalario 57%	Ambulante 48,3% Hospitalario 51,7%	0,002**
Prioridad	Urgente 24,4% Programada 75,6%	Urgente 13,7% Programada 86,3%	0,000**
Lavado broncoalveolar	30%	14,2%	0,000**
Biopsia transbronquial	34,1%	18,1%	0,000**

centro. Una segunda explicación que veremos más adelante es que en el periodo inicial la mayoría de exploraciones endoscópicas se realizaban con anestesia local, con lo que la duración de los procedimientos era menor, mientras que en el segundo periodo casi todas las exploraciones se realizan bajo sedación lo que, aparte de mejorar la tolerancia de los pacientes, supone un incremento de los tiempos de exploración desde que el paciente llega a la Unidad hasta que se da por concluida la prueba con reducción del número de pacientes por agenda, si bien debido a la primera explicación no ha supuesto un incremento significativo de las listas de espera. Todas las guías recogen la importancia de la sedación en broncoscopia y establecen las normas que se deben tener en cuenta para que estas se realicen de forma adecuada y con todas las medidas de seguridad¹¹⁻¹⁴.

En relación a la biopsia transbronquial (BTB), se ha producido un descenso leve en el segundo periodo en relación con el primero y los factores pueden ser el aumento de nódulos de pequeño tamaño no accesibles a esta técnica y la incorporación en nuestro centro de una radióloga experta en biopsias con aguja gruesa guiadas con TAC. La reciente incorporación de la técnica del EBUS radial en la UER para el diagnóstico de lesiones periféricas más pequeñas o de difícil localización por radioscopia puede suponer que en el futuro próximo pueda de nuevo aumentar el número de exploraciones de BTB.

En cuanto a la evolución de las indicaciones, hay un incremento del número de lavados broncoalveolares (LBA) durante el periodo 2. El LBA permite mediante el análisis microbiológico el diagnóstico de infecciones oportunistas, siendo de especial importancia en pacientes inmunodeprimidos¹⁵ y su análisis citológico es importante en el estudio de enfermedades pulmonares intersticiales difusas no infecciosas¹⁶ (proteínosis alveolar, histiocitosis X, neumonía eosinófila crónica...). El incremento de esta técnica podría estar en relación con la introducción del trasplante pulmonar a partir del año 2008, lo que supone que en los pacientes trasplantados se realice el LBA con mayor frecuencia con el objetivo de diagnosticar infecciones oportunistas (relevantes debido a la inmunosupresión que sufren) y permite distinguir entre rechazo e infección, mediante la determinación de marcadores de inflamación sistémicos¹⁷. Además, la creación

de una Unidad específica de enfermedades intersticiales en el año 2015 en nuestro centro también ha incrementado de manera significativa el número de indicaciones de LBA.

Por otra parte, se ha producido un incremento global de técnicas de punción transbronquial durante el periodo 2 debido a la incorporación del EBUS a la dotación de la UER en el último trimestre de 2008, por lo que en el periodo 1 no se efectuaron exploraciones mientras que en el periodo 2 se realizan 2-3 exploraciones cada semana.

Esta es la técnica fundamental en la estadificación mediastínica del CP ya que está indicada en todos los casos con adenopatías mediastínicas patológicas en TAC y/o PET¹⁸. Tiene una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo por encima del 85%, lo que permite evitar realizar mediascopia o mediastinotomías en un elevado porcentaje evitando así cirugías innecesarias y reduciendo costes pues el EBUS no requiere ingreso y menor morbi-mortalidad para el paciente.

Además, se ha incorporado otra técnica específica de biopsia en el periodo 2, que es la criobiopsia, indicada en el tratamiento y exéresis de lesiones endobronquiales y, sobre todo, toma de muestras de parénquima pulmonar en casos de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), que permite obtener muestras de mayor tamaño que la biopsia transbronquial convencional con mayor rentabilidad diagnóstica en este tipo de patologías¹⁹.

Además se han producido cambios en el tipo de anestesia empleada con incremento significativo del número de exploraciones realizadas bajo sedación en el periodo 2. Aunque la broncoscopia puede realizarse únicamente con anestesia local, se trata de un procedimiento muy molesto y mal tolerado por los pacientes. La sedación permite aliviar la ansiedad y mejora el confort del paciente al mismo tiempo que facilita la exploración y produce amnesia del momento para que no se recuerde como algo desagradable²⁰. En el periodo 1 la mayoría de exploraciones se realizaban mediante anestesia local con lidocaína mientras que en el periodo 2, debido a la capacitación de los médicos responsables de la UER en cursos de sedación para procedimientos invasivos, el traslado de la Unidad al Centro de Actividades Ambulantes (CAA) junto con el Servicio de Endoscopia Digestiva con presencia de anestesista de apoyo en la Unidad hace que más 60% de

exploraciones se realicen con sedación moderada directamente supervisada por uno de los dos médicos neumólogos de la Unidad siguiendo las guías publicadas¹¹⁻¹³; analizando por años, en el 2017-2018 ya llega a un 75%.

Todos estos datos indican que en los últimos años en nuestro centro se ha incrementado la complejidad debido al mayor número de exploraciones de pacientes en régimen hospitalario, la utilización mayoritaria de sedación, el mayor número de exploraciones más complejas y la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas, como el EBUS y la criobiopsia.

Por último la broncoscopia en pacientes con TP es de gran utilidad no solo con finalidad diagnóstica, y la incorporación de dicho programa a nuestro centro ha supuesto un cambio en la actividad de nuestra UER. En los pacientes trasplantados, la broncoscopia puede detectar alteraciones anatómicas, como zonas isquémicas o estenóticas, dehiscencias de suturas o áreas broncomalácicas²¹. También permite realizar el diagnóstico de otras complicaciones como la infección por citomegalovirus o efectuar un análisis microbiológico de muestras alveolares y permite el diagnóstico mediante técnicas de biopsia transbronquial o criobiopsias de rechazo tanto agudo como crónico que en este órgano, por estar en contacto con el aire, es superior a otros órganos trasplantados, como por ejemplo hígado o riñón, aunque la interpretación de las muestras histológicas es, en ocasiones, difícil²². En este sentido, las principales diferencias en relación con el resto de casos es que la prioridad de la indicación urgente es más frecuente en el grupo de pacientes trasplantados, ya que ante cualquier evento clínico, como aparición de fiebre persistente o caída de función pulmonar, precisan de una exploración de forma preferente. Por otra parte, muchos de estos pacientes en las fases iniciales de postrasplante están en Unidades de alta complejidad especialmente en el Servicio de Reanimación de nuestro hospital y presentan frecuentemente episodios de retención de secreciones o atelectasias que precisan de exploraciones urgentes para aspiración.

La mayoría de pacientes tras el TP suelen tener ingresos prolongados, muchos de ellos por encima de un mes en el hospital, periodo en el que surgen la mayoría de complicaciones que requieren broncoscopias diagnósticas y además a todos se les realiza una broncoscopia protocolizada entre la tercera y cuarta semana postrasplante, estando la mayoría de ellos ingresados en ese momento por lo que la proporción de casos ingresados es mayor que en el resto.

En cuanto a las técnicas broncoscópicas específicas, en el grupo de pacientes con TP se han llevado a cabo mayor número de biopsias transbronquiales (BTB) y lavados broncoalveolares (LBA) ya que en los pacientes con TP ambas técnicas tienen mucha importancia^{14,17}. La utilidad de la BTB en estos casos es especialmente valiosa para el diagnóstico de rechazo agudo (sensibilidad del 72 al 94%) y en menor medida en rechazo crónico, BOS, (sensibilidad 15-38%) y el LBA para diagnóstico microbiológico para detectar la presencia de infecciones oportunistas¹¹, muy importantes al ser individuos inmunodeprimidos, pero también para estudio inmunofenotípico celular que se podrían correlacionar con el rechazo agudo (elevación de linfocitos T CD8, activación

de linfocitos T CD4, activación de células NK y la elevación de la IL-17, la IL-15 y del interferón gamma) con adecuada especificidad aunque ninguno suplanta directamente al estudio histológico del tejido pulmonar.

Nuestro estudio plantea algunas limitaciones derivadas de su carácter transversal, pero la principal es que al comparar dos periodos de tiempo de 5 años separados entre ellos por 10 años supone que en este tiempo se han producido avances en las técnicas diagnósticas endoscópicas o de sedación que justifican por sí solas algunos de los resultados. A pesar de ello, poder comparar estos periodos supone obtener unos resultados de interés práctico para la UER ya que nos permite analizar cómo ha evolucionado la complejidad de las exploraciones con el tiempo.

Por otra parte, en el análisis diferencial de los casos de trasplante pulmonar frente al resto puede suponer un sesgo de selección pues el grupo de pacientes no trasplantados es evidentemente muy heterogéneo; sin embargo, este análisis tiene importantes implicaciones prácticas para la Unidad pues, en la actualidad, las exploraciones endoscópicas de los TP suponen casi el 25% del total y saber su complejidad y prioridad frente al resto permite adecuar la actividad asistencial en este subgrupo de pacientes.

A modo de conclusión si comparamos los dos periodos de estudio podemos ver que, aunque el número de exploraciones se ha reducido en los últimos años, se han producido una serie de cambios de interés, como son el mayor número de exploraciones de pacientes en régimen hospitalario, la utilización mayoritaria de sedación, el mayor número de exploraciones más complejas y la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas como el EBUS y la criobiopsia.

Los pacientes con trasplante pulmonar han supuesto un cambio en la organización y complejidad de la broncoscopia en los últimos cinco años, con mayor necesidad de exploraciones urgentes y en régimen hospitalario, y con mayor requerimiento de técnicas diagnósticas complejas como BTB y LBA.

Fuentes de financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna financiación específica de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Alfageme Michavila I, Reyes Núñez N, Lima Álvarez J, Merino Sánchez M. Broncoscopia. Técnicas diagnósticas. En: Neumotur, editor. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon; 2005. p. 113-24.
2. Álvarez-Sala Walther J, Viejo Bañuelos J. Técnicas diagnósticas y terapéuticas en neumología. 1ª ed. Madrid: Aula Médica; 2012. p. 59-118.

3. Álvarez-Sala Walther J.L. Técnicas diagnósticas y terapéuticas en neumología. *Neumología clínica*. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 48-58; 825-32.
4. García Luján R, Hisado Díaz MD, De Miguel Poch E, Alfaro Abreu J. Técnicas endoscópicas en carcinoma broncogénico. Cambios en las últimas décadas. *Rev Clin Esp*. 2010; 210: 457-61.
5. García Luján R, de Miguel Poch E. Broncoscopia en cáncer de pulmón. ¿Hacia dónde vamos? *Rev Patol Respir*. 2011; 14: 109-11.
6. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
7. Fielding D, Windsor M. Endobronchial ultrasound convex-probe transbronchial needle aspiration as the first diagnostic test in patients with pulmonary masses and associated hilar or mediastinal nodes. *Intern Med J*. 2009; 39: 435-40.
8. Kuijvenhoven JC, Leoncini F, Crombag LC, Spijker R, Bonta PI, Korevaar DA, et al. Respiration. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of centrally located lung tumors: A systematic review and meta-analysis. 2020; 99: 441-50.
9. Hu LX, Chen RX, Huang H, Shao C, Wang P, Liu YZ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus standard bronchoscopic modalities for diagnosis of sarcoidosis: A meta-analysis. *New Eng Med J (Engl)*. 2016; 129: 1607-15.
10. Oh SS, Wallace WD, Shaikh F, Lynch JP. Transbronchial cryobiopsies. 3ª ed. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39: 637-48.
11. Glanville AR. The role of surveillance bronchoscopy post-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34: 414-20.
12. Knape JT, Adriaansen H, van Aken H, Blunnie WP, Carlsson C, Dupont M, Pasch T. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24: 563-7.
13. Megan L. Allen. Safety of deep sedation in the endoscopy suite. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017; 30: 501-6.
14. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004-17.
15. Georges O, Risso K, Lemiale V, Schlemmer F. The place of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in the immunocompromised patient. *Rev Mal Respir*. 2020; 37: 652-61.
16. Gharsalli H, Mlika M, Sahnoun I, Maalej S, Douik El Gharbi L, et al. The utility of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial lung diseases: A clinicopathological perspective. *Semin Diagn Pathol*. 2018; 35: 280-7.
17. Benzimra M. Surveillance bronchoscopy: Is it still relevant? *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39: 219-26.
18. Avasarala SK, Aravena C, Almeida FA. Convex probe endobronchial ultrasound: historical, contemporary, and cutting-edge applications. *J Thorac Dis*. 2020; 12: 1085-99.
19. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil de Bernabé MA, Franquer T. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 111-5.
20. Reyes Núñez N, Luque Crespo E, Santos Morano J, Alfageme Michavila I. Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*, 3ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 125-35.
21. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaveral JL, Crowley S. Management of Bronchial Complications After Lung Transplantation and Sequelae. *Thorac Surg Clin*. 2018; 28: 365-75.
22. Bhorade SM, Husain AN, Liao C, Li LC, Ahya VN, Baz MA, et al. Interobserver variability in rating transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. *Chest*. 2013; 143: 1717-24.