

11227

29 36



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

BIOPSIAS PULMONARES EN INFILTRADOS DIFUSOS BILATERALES

Revisión de la experiencia en el Instituto Nacional
de la Nutrición "Salvador Zubirán"
1974 - 1984

V. B.
Arturo Halpert

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de:
Especialista en Medicina Interna
presenta

V. B.
Arturo Halpert

DR. ARTURO LISKER HALPERT

México, D. F.

1986





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	17
TABLAS	31
BIBLIOGRAFIA	43

INTRODUCCION

Al paciente inmunosuprimido (PIS) lo describiremos como aquella persona cuyos mecanismos inmunológicos de defensa en contra del medio ambiente interno y externo se encuentran alterados, convirtiéndolo en un sujeto más susceptible a una amplia gama de infecciones y neoplasias.

Hace algunas décadas solo aquellos pacientes que recibían mostaza nitrogenada o radiaciones veían afectado seriamente su sistema inmune. Sin embargo, actualmente por los múltiples agentes "terapéuticos" utilizados para el tratamiento de enfermedades otrora de pronósticos muy sombríos como Leucemias, Linfomas y enfermedades reumatológicas como Lupus Eritematoso Generalizado o Vasculitis Sistémicas y por el auge de los trasplantes de órganos, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado significativamente, pero al costo de convertirlo más susceptible a infecciones; siendo estas la causa principal de defunción de estos pacientes.

Se puede afirmar que el PIS se ha vuelto relativamente " común " sobretodo en hospitales considerados como de tercer nivel, como el nuestro, siendo nuestra obligación aprender un manejo adecuado de los mismos. Este tipo de paciente representa para el médico un reto especial debido a que se comporta de manera diferente a un paciente inmunocompetente (PIC), presentando problemas especiales de diagnóstico y tratamiento.

Muchos de nosotros nos sentimos ocasionalmente frustrados ante estos pacientes debido a que las infecciones que presentan son causadas por organismos poco usuales o "raros", ocurren en sitios no comunes y presentan cuadros clínicos atípicos. Esta sensación lleva frecuentemente a la desesperación y a la decisión de iniciar tratamiento empírico tratando de incluir "todas" las posibles etiologías. Esta actitud me parece perjudicial tanto para el paciente como para el médico por razones que luego ampliaremos. Considero que la actitud a tomar debe ser la de analizar a cada paciente de manera individual y no encajonarlo rápidamente y fácilmente como un paciente inmunosuprimido. Para esto es importante recordar que no todos los PIS tienen el mismo defecto inmunológico y que tiene alguna utilidad práctica conocer el tipo o tipos específicos de alteración inmunológica que tiene el paciente, ya sea por su padecimiento de base y/o tratamiento, para poder tratar de correlacionarlo con alguna etiología específica (tabla I y II).

Es importante mencionar que aparte de las condiciones mencionadas en la tabla I como causantes de inmunosupresión, existen otros factores que predisponen a los pacientes a infecciones diversas. Estos serían:

1.- Daño a la barrera anatómica tanto de mucosas como de piel.

a) Catéteres Intravenosos.

b) Sondas Urinarias.

- c) Cánulas Endotraqueales.
- d) Cirugía.

2.- Fenómenos Obstructivos.

- a) Carcinoma Broncogénico con obstrucción bronquial.
- b) Carcinoma Ovárico con obstrucción ureteral.

3.- Alteraciones del Sistema Nervioso Central.

- a) Pérdida del reflejo nauseoso.
- b) Incontinencia de esfínteres.

4.- Iatrogénicos.

- a) Quimioterapia, Cirugía, Radiaciones.
- b) Antibióticos.
- c) Catéteres intravenosos e intraarteriales.

En la tabla I tratamos de resumir las principales causas de inmunosupresión adquirida a la que se enfrenta el clínico y en la tabla II el tipo de infecciones más frecuentes dependiendo del tipo de inmunosupresión.

Obviamente que el término de disfunción de células T es sumamente amplio pero sirve al propósito inicial de subclasi

ficar al PIS con respecto a los factores que predisponen a una infección. Hay algunas enfermedades como la de Hodgkin o el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que tienen alteración en la inmunidad celular como parte integral de la enfermedad aun sin tratamiento; mientras que los pacientes con trasplante renal o cardíaco (37,38), leucémicos con tratamiento para mantener remisión (39) o bien transplantados de médula osea, tienen alteraciones en la inmunidad celular como resultado de la terapia inmunosupresora.

La infección en el huésped inmunocomprometido depende (como con el PIC) de la interacción entre los mecanismos de defensa del huésped y el número y virulencia de los patógenos potenciales presentes. Sin embargo , en el PIS, una menor cantidad y una menor virulencia de los patógenos pueden inducir la enfermedad, en comparación a los huéspedes sanos, además de que los microorganismos que habitualmente no producen enfermedad lo hacen en el primer grupo de pacientes.

No hay que perder de vista que las clasificaciones mostradas en las tablas I y II, como casi todas las clasificaciones, tienen algo de arbitraria ya que el campo de la biología escapa a los patrones rígidos. Estas clasificaciones solo sirven de base general a partir de la cual existen diversas combinaciones en cuanto a que una sola enfermedad puede causar mas de un tipo específico de inmunosupresión, amplío así la gama de posibles patógenos.

La motivación principal de este trabajo está en relación

a las infecciones pulmonares en el PIS. Esta inquietud se basa en los siguientes motivos:

Los pulmones se encuentran involucrados en la mayoría de las complicaciones del PIS y cuando la afección es difusa la mortalidad se acerca al 50 por ciento, siendo la infección pulmonar la causa principal de muerte en pacientes hematológicos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Además la afección pulmonar no infecciosa es también muy común e incluye toxicidad por drogas (8,9), neumonitis post-radiación (8,10), hemorragia pulmonar (4,11), afección pulmonar por la enfermedad primaria (4,12), edema e infartos pulmonares (13).

La presentación de un paciente inmunosuprimido con fiebre e infiltrados pulmonares es relativamente común en nuestro medio, lo cual, agregado a la gravedad del paciente hacen deseable un diagnóstico rápido y preciso para iniciar una terapia específica. Es bien conocido que los métodos habituales de diagnóstico de las infecciones pulmonares en los PIC no son de la misma utilidad en los PIS (3,12,14,15) incluyendo historia clínica, la radiografía de tórax y el examen de esputo.

Por este motivo, y a pesar de sus riesgos inherentes, se han evaluado múltiples técnicas invasivas para el diagnóstico de infiltrados pulmonares en el PIS, a saber: el lavado broncoalveolar (16), la aspiración percutánea (12,17,18,19), la biopsia percutánea (20,21), la biopsia transbronquial (20,22,23,24,25,26,27,28,29)

la biopsia por toracoscopia (30,31) y la biopsia a cielo abierto (7,13,21,22,32,33,34,35,36).

En la literatura revisada, el método diagnóstico de mayor utilidad por su alto porcentaje de diagnósticos específicos y su baja morbi-mortalidad es la biopsia pulmonar a cielo abierto. Sin embargo, también es cierto que éste es tal vez el procedimiento más agresivo en cuanto a que se somete a un paciente con insuficiencia respiratoria a anestesia general. Por esto es que su indicación no es del todo fácil y sigue, a pesar de todo, siendo controvertida.

Considero que es muy importante conocer nuestra experiencia pasada de la utilidad de la biopsia pulmonar a cielo abierto en el diagnóstico diferencial de un PIC con infiltrado difuso pulmonar en la radiografía de tórax. Esto nos podrá dar bases más firmes de si es un método que, en nuestras manos, tiene alguna utilidad y un riesgo aceptables. Este estudio retrospectivo se llevó a cabo bajo este objetivo.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las libretas de material quirúrgico del departamento de patología del período comprendido entre el 1º de enero de 1974 al 28 de febrero de 1984, que es donde se anotan todas las biopsias que en dicho departamento se procesan.

Se hallaron un total de 59 biopsias pulmonares en este período. Se hizo una revisión inicial de los 59 expedientes clínicos y se desecharon aquellos que correspondían a un enfermo con un infiltrado pulmonar de cualquier tipo pero localizado a un solo segmento pulmonar. Es decir, se incluyeron únicamente aquellos pacientes que tenían un infiltrado cuyo patrón podía ser alveolar, intersticial o mixto, pero que además tuviera una localización bilateral, difusa. De esta manera se incluyen 35 pacientes, de quienes se hizo una revisión exhaustiva de su expediente clínico.

Las biopsias pulmonares durante este periodo fueron - efectuadas por múltiples cirujanos, por lo que no existió ninguna uniformidad en cuanto al sitio en que se efectuó la biopsia. De tal manera que estas se realizaron en el sitio que, a juicio del cirujano, existían mayores probabilidades de encontrar tejido pulmonar afectado. Así los sitios de acceso a la toracotomía fueron:

el segundo o quinto espacio intercostal por su cara anterior, o bien una toracotomía lateral extendida a nivel del séptimo u octavo espacio intercostal. El tiempo operatorio aproximado fué de entre treinta y cuarenta y cinco minutos, dejándose siempre un -- sello de agua que se retiraba al observar reexpansión pulmonar.

El destino de la biopsia pulmonar dependió también del TESIS DE POSTGRADO cirujano en turno; ésta siempre se envió al departamento de patología, mientras que su envío al departamento de Infectología fué ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA variable. PRESENTA:

DR. ARTURO ESCOBAR BALBUENA

En el Departamento de Infectología, al recibir la muestra se hicieron inmediatamente los siguientes procedimientos: improntas de la biopsia para tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, Grocott y azul de toluidina. Posteriormente se procedió a efectuar un homogeneizado de la biopsia, de la cual se hicieron tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, cultivándose bacterias, mycobacterias, hongos y anaerobios, de manera rutinaria. En caso de sospecha etiológica específica, se cultivaron también en medios especiales para Legionella.

Instituto Nacional de la
Nutrición y Salud Pública

Unidad de Inmunización
Nacional de Control de Zoonosis

En el departamento de patología se procesaron las muestras de la siguiente manera: en forma rutinaria se fijaron las -

muestras en formol para que a las 24 horas se les hicieran tinciones de hematoxilina-eosina, Grocott, Gram y PAS. Solo a petición de los médicos encargados del caso se congeló un pedazo de la muestra - para efectuarle tinciones de Gram y Grocott, para diagnóstico -- rápido. Se procesó la muestra para microscopía electrónica ó para inmunofluorescencia, solo cuando así se solicitaba.

RESULTADOS

En el período revisado se recibieron en el departamento de patología 35 biopsias pulmonares de pacientes con infiltrado pulmonar difuso bilateral. De las 35 biopsias, 24 (62.8%) fueron a cielo abierto y 5 (17.2%) fueron por broncoscopia, 29 (82.9%) fueron en vida del paciente y 6 (17.1%) fueron post-mortem.

Las características de estos 6 pacientes en quienes se realizó la biopsia post-mortem fueron las siguientes: un paciente con S.I.D.A. en su fase terminal hizo un infiltrado intersticial bilateral y por sus condiciones clínicas se decidió no someterlo a la biopsia a cielo abierto. Clínicamente se sospecho, una neumonía por Pneumocystis carinii vs. Citomegalovirus y en la autopsia se comprobó el diagnóstico de neumonía por Citomegalovirus. Otro paciente tenía una neumopatía crónica de etiología desconocida mas una neumonía bacteriana o viral agregada. Murió a las 48 horas de su ingreso, no habiéndosele realizado procedimientos diagnósticos invasivos. La autopsia se reportó como compatible con neumonía viral.

El tercer paciente tenía Lupus Eritematoso Sistémico e ingresó por un infiltrado basal para el cual recibió tratamiento con penicilina en base a que en el estudio del esputo se observaron diplococos gram positivos. A los dos días el infiltrado se -

diseminó acompañándose de insuficiencia respiratoria, falleciendo 48 horas después, sin haberse realizado ninguna maniobra diagnóstica invasiva. En la biopsia post-mortem se diagnosticó una neumonía por Citomegalovirus. El cuarto paciente tenía Leucemia Aguda Megacarioblástica en recaída y tenía 5 días con insuficiencia-respiratoria y fiebre mas un infiltrado intersticial bilateral. A las 48 horas de internado se decidió hacer biopsia pulmonar a cielo abierto, falleciendo en el quirófano por insuficiencia respiratoria progresiva. En la biopsia pulmonar post-mortem se diagnosticó una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Finalmente, el quinto paciente tenía Artritis Reumatoide y un cuadro de ocho días de --evolución con manifestaciones neurológicas compatibles con un accidente vascular cerebral. Ingresó al hospital en paro cardio-respiratorio que fue reversible. En las placas de tórax tenía un infiltrado micronodular bilateral extenso, por lo que al fallecer - 48 horas después, se hizo la biopsia pulmonar post-mortem, en base a la cual se diagnosticó "Membrana Hialina Multifocal".

El sexto paciente tenía Linfoma de Hodgkin en remisión e ingresó al hospital por un cuadro de 3 días de evolución con -sintomatología respiratoria, fiebre y con un infiltrado en ambas

bases de tipo alveolar, sospechándose clínicamente un a neumonía bacteriana. A las 24 horas la paciente se agravó clínica y radiológicamente falleciendo por insuficiencia respiratoria. Se le -- hizo broncoscopía, biopsia transbronquial y biopsia post-mortem, reportándose como "epitelio bronquial con hiperplasia".

De los 35 pacientes estudiados 24 fueron mujeres (68.6 por-ciento) y 11 hombre (31.4 por ciento), y la edad media fue - de 50 años con un rango de 16 a 83 años de edad.

El tiempo promedio para efectuar la biopsia desde su - ingreso al hospital fué de 9.62 días con un rango de 1 a 32 días. Los padecimientos de base mas importantes fueron los siguientes: 8 pacientes (22.9 por ciento) no tenían ningun padecimiento de base y la afección pulmonar se consideró como "primaria", 7 pa-cientes (20 por ciento) tenían Lupus Eritematoso Sistémico, de - los cuales 3 se encontraban "activos" y 4 "inactivos", por para metros clínicos. Hubo 2 con Linfoma de Hodgkin (8.6 por ciento) - los cuales no estaban en remisión. Los 5 pacien tes con Vasculi-tis Sistémica (14.3 por ciento) se hallaban con actividad de su - enfermedad; 3 pacientes (8.6 por ciento) con Diabetes Mellitus -- descontrolada; 2 pacientes (5.7 por ciento) con Artritis Reumatoi de Activa; y 2 con leucemias (5.7 por ciento) una aguda y otra cró nica, ambas en fase de recaída. El resto de los diagnósticos de

los padecimientos de base se pueden observar en la tabla III.

Los 6 pacientes con biopsia post-mortem, por razones lógicas, se excluyen del análisis de complicaciones asociadas a la biopsia, evolución postoperatoria y tratamiento post-biopsia.

Veintiocho de los pacientes (80 por ciento) se presentaron con sintomatología respiratoria y de estos en 20(71 por ciento) se acompañó de fiebre. Siete pacientes (20 por ciento) - estaban totalmente asintomáticos.

El tiempo de evolución de la sintomatología respiratoria fue en promedio de 127,4 días con un rango de 1 día hasta 3 años. Siete pacientes (25 por ciento) tuvieron una evolución menor de 1 semana y ocho pacientes (28,6 por ciento) tuvieron entre 1 y 4 semanas. Trece pacientes (46,4 por ciento) tuvieron una evolución de más de 4 semanas.

Los diagnósticos clínicos efectuados por los residentes encargados del paciente con respecto al problema pulmonar se resumen en la tabla IV. Los pacientes "sin diagnóstico" se refieren a aquellos en que se enunciaban 2 o más categorías --- diagnósticas, por ejemplo: infección v.s. neoplasia v.s. toxicidad por drogas.

De los pacientes en los que se sospechó por clínica el diagnóstico de Tuberculosis, en ninguno se pudo corroborar por la biopsia. De 4 pacientes en los que se sospecho neumonía por *Pneumocytis carinii* solo en uno se confirmó. Finalmente, de 2 pacientes en los que se sospecho etiología viral, en solo uno se comprobó por la biopsia.

Se hizo el análisis de los tratamientos empíricos - administrados a los pacientes y podemos percatarnos de la diversidad de los mismos: 15 pacientes (42.9 por ciento) no recibieron nada y 6 pacientes (17.1 por ciento) recibieron solo antifímicos. El resto de los tratamientos empíricos administrados pueden observarse en la tabla V.

Se hicieron broncoscopías en un total de 9 pacientes: en 5 las broncoscopias fueron el único método diagnóstico; en 1, la broncoscopia fue post-mortem y en 3, fué previa a la biopsia pulmonar a cielo abierto.

De estas 9 broncoscopias, 6 se reportaron como normales y en 3 no existe reporte alguno.

En cuanto a los resultados microbiológicos tenemos lo siguiente: no hay ninguna muestra de expectoración y hay 3 mues-

tras de punciones transtraqueales en las que en la tinción de Gram no se observó nada y tuvieron de crecimiento bacterias - Gram negativas.

De las 35 biopsias pulmonares, solo 9 (25.7 por ciento) llegaron al laboratorio de microbiología. De éstas, en 7 (77.8 por ciento) no se hizo ningún diagnóstico. En las 2 restantes hubo crecimiento de bacterias Gram negativas y levaduras.

Los resultados histopatológicos de todas las biopsias - se pueden observar en la tabla VI. Además se analizaron por separado los resultados de las biopsias efectuadas por broncoscopias, los cuales se pueden ver en la tabla VII.

Los tratamientos post-biopsia se enumeran en la tabla - VIII. Lo más importante de mencionar es que se efectuaron modificaciones al tratamiento empírico inicial en 19 ocasiones, incluyendo la suspensión, el inicio o la adición de medicamentos nuevos.

En 24 pacientes (82.8 por ciento) no hubo ninguna complicación. En un paciente hubo sangrado en el sitio de la biopsia -- que cedió con medidas locales además de una fístula pleuro-glútea. Otro paciente tuvo enfisema sucutáneo en el sitio del sello de -- agua. Un paciente tuvo una neumonía por broncoaspiración. Final--

mente hubo una muerte atribuida a la biopsia pulmonar, secundaria a un sangrado masivo en el sitio de la biopsia en una paciente con hipertensión pulmonar en estudio.

En la evolución postoperatoria 10 pacientes (34.5 por ciento) sobrevivieron y 19 pacientes (65.5 por ciento) fallecieron. Las causas del fallecimiento, incluyendo a los 6 pacientes en quienes se realizó biopsia post mortem, se pueden observar - en la tabla IX.

De los 13 pacientes que fallecieron por progresión de la insuficiencia respiratoria, 4 fallecieron en el postoperatorio inmediato y el resto (9 paciente) entre 10 y 40 días después de la toma de la biopsia.

Los Diagnósticos de aquellos que fallecieron por progresión de la insuficiencia respiratoria se enumeran en la tabla X.

DISCUSION

Treinta y cinco biopsias pulmonares de pacientes con - infiltrados difusos, en un período de 10 años, son una cantidad pe queña comparándola con otras series reportadas en la literatura -- (12,13,33,42,43), las cuales en períodos mas cortos tienen el do-- ble o triple de pacientes. La explicación a este fenómeno consiste básicamente en los siguientes factores: a pesar de que nuestro hospital es de concentración y maneja un número considerable de pa---cientes inmunocomprometidos, sigue siendo un hospital "pequeño" en cuanto a la cantidad de camas con las que cuenta (aproximadamente-160). Otro factor importante es que un número importante de los paqcientes que son sometidos a biopsias pulmonares en otras institu--ciones son usualmente pacientes con infiltrados difusos crónicos , en individuos no inmunosuprimidos, que habitualmente son captados- y estudiados por un servicio bien integrado de Neumología, mismo - del que realmente carecemos en nuestro hospital.

Finalmente, hay que tomar en consideración que la necesi- dad de efectuar biopsias pulmonares ha sido enfatizada solo recien- temente en nuestro hospital, siendo anteriormente una decisión to- mada de manera esporádica y no sistematizada.

Para poder sacar conclusiones válidas y correctas es importante no perder de vista el tipo de población que estamos analizando. Como se puede observar en la tabla III, el 40 por ciento de la población estudiada tenía alguna enfermedad del tejido conectivo, el 17.1 por ciento tenían alguna enfermedad hematológica, el 22.9 por ciento, alguna enfermedad pulmonar primaria y ninguno de los pacientes era transplantado renal. De tal manera que solo un poco más de la mitad de nuestra población se puede considerar como inmunosuprimida si se toma en cuenta la clasificación de la tabla I.

Esta distribución de nuestra población explica el porqué de nuestros resultados histopatológicos donde tenemos que solo el 20 por ciento tuvo una etiología infecciosa. Esto contrasta con otras series de la literatura que reportan hasta un 70 por ciento de diagnósticos infecciosos (12,13), diferencia que se puede explicar en gran parte debido, a que éstas últimas estaban constituidas únicamente con pacientes inmunosuprimidos.

Tomando en cuenta la historia clínica y los exámenes de gabinete y de laboratorio de rutina, menos del 50 por ciento de los diagnósticos iniciales son confirmados por la biopsia (4,12).

En nuestra experiencia, de los 29 diagnósticos iniciales (excluyendo a los 6 pacientes sin diagnóstico) solo en 13 se pudo confirmar alguna de las sospechas diagnósticas, lo cual representa el 44.9 por ciento de concordancia, cifra semejante a la reportada en la literatura.

Respecto a los tratamientos empíricos llama la atención, como se puede observar en la tabla VI, que el 42.9 por ciento de los pacientes no recibió ninguno, porcentaje que difiere al de otros estudios (12,13). Sin embargo no hay que perder de vista que más del 40 por ciento de los pacientes de nuestro estudio tenían padecimientos crónicos, que permiten estudiarlos adecuadamente sin necesidad de iniciar un tratamiento empírico temprano. En cambio éste solo está indicado en aquellos pacientes inmunosuprimidos que presentan un infiltrado pulmonar agudo, quienes fueron solo la mitad de los pacientes del presente estudio.

Uno de los puntos de más interés es la comparación de los tratamientos administrados después de conocer el resultado de la biopsia con los tratamientos administrados de manera empírica, puesto que esto refleja en buena medida la utilidad práctica de la biopsia pulmonar. En este sentido, hubo 19 modificaciones en el tratamiento

post-biopsia, lo cual representa que el 54.3 por ciento de los tratamientos iniciados empíricamente se modificaron al conocer el resultado de la biopsia. Otros estudios que han analizado este punto (5), tienen un porcentaje muy similar de modificaciones (57 por ciento).

El otro punto importante de analizar, con el objeto de definir la utilidad de las biopsias pulmonares, es observar su impacto sobre la mortalidad de los pacientes.

La mortalidad global de los pacientes que fueron sometidos en vida a la biopsia pulmonar fue de 65.5 por ciento. Esta cifra parece bastante elevada, pero en forma aislada no nos dice mucho, por lo que tiene que compararse con otras series. En la serie de Gaensler (42) la mortalidad en 360 biopsias a cielo abierto fue de 0.3 por ciento. A primera vista esta diferencia parecería inaceptable pero hay 2 factores a considerar para entender esta cifra tan baja. Por una parte el tiempo de seguimiento es muy diferente, es decir en la serie de Gaensler éste fué de hasta un mes después de la biopsia, -- mientras que en el de nuestros pacientes fue con un rango de 1 día hasta 10 años. Por otro lado, todos los pacientes de Gaensler tenían infiltrados pulmonares difusos crónicos, a difu-

rencia de nuestra serie en que sólo la mitad correspondía a este grupo de pacientes. De tal manera que la cifra de Gaensler, con una mortalidad de 0.3 por ciento, se le puede considerar como la mortalidad post-operatoria a corto plazo de la biopsia pulmonar electiva, que es muy similar en cualquier tipo de cirugía electiva.

Los estudios de Pennington (5) y Greenman (12) son de pacientes inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares difusos y agudos, siendo su mortalidad del 45 y 49 por ciento, respectivamente. Difieren de nuestro estudio porque sólo se refieren a la mortalidad postoperatoria inmediata, sin embargo, sirven para situarnos más correctamente ya que son pacientes similares a los nuestros.

Con el objeto de comparar nuestra mortalidad postoperatoria tenemos que de los 19 pacientes a quienes se les hizo biopsias pulmonares en vida y fallecieron, 11 de ellos (57.9 por ciento) lo hicieron durante el primer mes de postoperados, cifra que se acerca más a lo reportado en las series antes mencionadas.

La causa principal de muerte en nuestra serie fue por insuficiencia respiratoria, explicando el 52 por ciento de las muertes. En otras series grandes con pacientes similares a los

nuestros (5,12,13) la causa principal de muerte fue similar en tipo y frecuencia.

Resulta interesante analizar los diagnósticos de aquellos pacientes que fallecieron por insuficiencia respiratoria - (tabla X). A pesar de que las infecciones fueron solo el 20 por ciento de los diagnósticos histopatológicos definitivos, en este subgrupo de pacientes que fallecieron por insuficiencia - respiratoria progresiva, el 46 por ciento tenfa una infección - subyacente. Esto sugiere que los procesos infecciosos, en - nuestro grupo de enfermos, representan un riesgo importante de muerte por progresión irremediable de la insuficiencia respira- toria.

De las infecciones detectadas, en la actualidad se cuen ta con un tratamiento efectivo para por lo menos la mitad de los casos ya que, por el momento, no hay uno para el citomegalovirus. Es decir, que de hacerse un diagnóstico etiológico especifico a tiempo se puede iniciar un tratamiento bien dirigido, en por lo menos la mitad de estos pacientes.

De hecho, como se puede observar la tabla VIII, hay tra- tamientos indicados que no se habfan iniciado en el tratamiento empírico, como son un curso de quimioterapia y otro de ARA-A, o bien, la administración de prednisona al 31 por ciento de los pa- cientes.

el porcentaje de diagnósticos específicos hechos por broncoscopia, en pacientes con infiltrados difusos e inmunocomprometidos, es de 70 por ciento (28).

Un punto muy importante de analizar en cuanto a los resultados histopatológicos es la rapidez con la cual se hacen los diagnósticos, ya que esto permite tomar decisiones terapéuticas oportunas en los pacientes inmunocomprometidos y con un infiltrado agudo, lo que puede ser de vital importancia. Por tratarse de un estudio retrospectivo, esta información no se pudo obtener ya que no es un dato que se registre en los expedientes. Además, más de la mitad de los pacientes tenían infiltrados pulmonares crónicos, en los que la prontitud del diagnóstico carece de tanta importancia. Por otro lado, los métodos de diagnóstico rápido actualmente utilizados son para la detección de procesos infecciosos y en este sentido, la utilidad práctica en cuanto a decisiones terapéuticas de los diagnósticos infecciosos en nuestra serie fue mínima, ya que de 7 diagnósticos solo 3(42.9 por ciento) fueron hechos en vida.

Las explicaciones para este hecho parecen ser multifactoriales. En primer lugar, en el paciente inmunocomprometido con un infiltrado pulmonar agudo, el momento óptimo para efectuar la biopsia pulmonar es tal vez la decisión más crítica a la que nos enfrentamos los médicos y sobre la cual no existe en la literatura ningún consenso, -

pues cada grupo ha definido este punto en base a su propia experiencia.

Solo en los últimos 5 a 7 años se ha hecho evidente que el abordaje de estos pacientes debe ser muy expedito con el objeto de obtener un diagnóstico específico, en las mejores condiciones posibles para el paciente, y así poderle dar la oportunidad de que responda a un tratamiento dirigido.

En nuestro hospital solo recientemente ha habido la disposición para efectuar biopsias pulmonares con celeridad, lo cual se evidencia en nuestro muy prolongado tiempo entre el ingreso al hospital y la ejecución de la biopsia, siendo éste en promedio de 9.62 días. Las 6 biopsias post-mortem fueron de pacientes con -- sintomatología respiratoria aguda (menos de 7 días). Hubo 5 pacientes más con sintomatología respiratoria aguda, a 3 se les hizo biopsia a cielo abierto (en un promedio de 3.3. días) y a los -- otros 2, se les efectuó broncoscopias a los 2 días del ingreso. - Es decir, que el promedio de 9.6 días se explica más que nada por los pacientes con sintomatología crónica.

Este retraso explica hasta cierto punto la razón por la que el 37 por ciento de los diagnósticos fueron hechos post-mortem.

rias a la biopsia. En la literatura revisada la incidencia de complicaciones varía entre 11 y 34 por ciento (7,12,13,21,23,32,33,35) por lo que nuestra incidencia de complicaciones está dentro de lo "aceptable". Existió solo una muerte atribuible directamente a la biopsia pulmonar, o sea una mortalidad del 3.4 por ciento. Esta muerte ocurrió en un paciente con hipertensión pulmonar y que tuvo un sangrado intratorácico masivo en el postoperatorio inmediato. - De hecho la indicación de esta cirugía fue muy controvertida, siendo ésta la de demostrar la etiología de la hipertensión.

En este punto existe un hecho de controversia. De los 13 pacientes que fallecieron por progresión de la insuficiencia respiratoria, 4 (30.8 por ciento), lo hicieron durante los primeros 10 días de la biopsia pulmonar a cielo abierto. Estas muertes pudieran atribuirse al "éstress" anestésico en un paciente con insuficiencia respiratoria grave aunque también pudiera representar la evolución natural de un enfermo con un padecimiento pulmonar grave e irreversible. Lo que es definitivo, es que este punto será muy difícil de aclarar de manera definitiva y como ninguna de las series revisadas de la literatura atribuye a la muerte por insuficiencia respiratoria inmediato como complicación de la biopsia, nosotros tampoco lo hicimos

Otro hecho que llama poderosamente la atención es que dentro de las complicaciones mencionadas no aparece un solo caso de neumotórax, mientras que en las series revisadas ésta complicación apa-

rece entre un 2 y 34 por ciento. La explicación para este hecho pu
diera ser que por ser un evento más o menos "esperado" jamás se ano
te en el expediente clínico y solo un estudio prospectivo pudiera -
detectar este problema. Sin embargo, sí podemos afirmar que no hubo
ningun caso de neumotórax grave que complicara de manera importante
la evolución clínica del paciente.

En base a este estudio podemos afirmar que durante el pe-
riódico que comprende este estudio, el número de biopsias efectuadas
fue muy poco en comparación al número de biopsias efectuadas en otros
centros hospitalarios de tercer nivel, lo cual quiere decir que nues
tra experiencia en relación a estas biopsias es limitada, lo que se
refleja en algunos de los resultados obtenidos. A pesar de esto, -
la morbi-mortalidad de la biopsia pulmonar a cielo abierto está den-
tro de límites aceptables, es decir que es un método seguro en nues-
tra Institución.

El tratamiento empírico resulta más riesgoso en pacientes -
inmunocomprometidos que en los inmunocompetentes. En primer lugar,
la certeza diagnóstica empírica tanto desde el punto de vista clíni-
co como radiológico es menor al 50 por ciento. En segundo lugar, -
las posibilidades diagnósticas son tantas y tan diversas que ningún
régimen empírico racional podría cubrirlas. En tercer lugar, hasta
una tercera parte de los pacientes pueden tener más de una etiología
del infiltrado pulmonar. Las medidas no invasivas en el diagnóstico
han demostrado reiteradamente su ineficacia en estos pacientes. En

cuarto lugar, el costo de los antibióticos es cada vez más elevado y basta para esto dar un ejemplo: en la clínica Mayo administrar - Bactrim a un adulto a dosis habituales por 2 semanas tiene un costo de 1503 dolares y la eritromicina, un costo de 837 dólares. En cambio una broncoscopia en biopsia cuesta 1,062 dólares y una biopsia a cielo abierto, 2,182 dólares.

Por estos motivos, la actitud aceptada por gran parte de los autores es la de administrar un tratamiento empírico temprano lo más orientado posible. (Tomando en cuenta el diagnóstico primario del paciente, el tiempo de evolución y el cuadro clínico) y dar un tiempo "razonable" para evaluar la evolución del paciente. Este tiempo varía entre 1 y 3 días y en caso de agravamiento se procede a una medida invasiva de diagnóstico. El primer procedimiento utilizado depende de la celeridad con la que se quiera hacer el diagnóstico, ya que si la evolución del paciente es estable, habitualmente se escoge el procedimiento menos invasivo, aunque no sea el más efectivo. Al contrario si la evolución es muy rápida - hacia el agravamiento, tiene que escogerse el método diagnóstico más efectivo. Este método, hasta ahora, ha sido la biopsia a - cielo abierto por su elevada efectividad para establecer diagnósticos específicos, así como por su baja morbi-mortalidad cuando se le compara con los otros métodos invasivos. No obstante, más recientemente han surgido otros métodos prometedores como son:

el lavado broncoalveolar y la biopsia dirigida por toracoscopia. -

Surge la necesidad de efectuar un estudio prospectivo que compare los diversos procedimientos invasivos con los que contamos en el INNSZ, para evitar errores tales como el bajo porcentaje de biopsias pulmonares con estudio microbiológico. Además, para poder contestar las siguientes preguntas adecuadamente: ¿En nuestras manos, qué procedimiento diagnóstico es el mejor en cuanto a efectividad y a morbi-mortalidad?: ¿Cuál es el momento óptimo para efectuar las biopsias?. Así, pienso que debe definirse un grupo multidisciplinario que se encargue del manejo de estas biopsias, con lo que seguramente mejoraremos nuestra efectividad beneficiando finalmente al paciente.

TABLA I . (tomada de 40)

A.- Enfermedades Linfoproliferativas

- 1) Leucemia Linfocítica Aguda y Crónica.
- 2) Enfermedad de Hodgkin.
- 3) Linfoma no Hodgkin.
- 4) Mieloma Múltiple.

B.- Carcinomas o Sarcomas

- 1) Usualmente estadios avanzados o metastásicos.

C.- Insuficiencia Renal

D.- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.)

E.- Desnutrición Grave

F.- Enfermedades que pueden no causar inmunosupresión hasta que se traten.

- 1) Cualquiera de las enfermedades anteriores en estadios tempranos.
- 2) Enfermedades del Tejido Conectivo como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide (AR), Vasculitis

Sistémicas, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Good
pasture.

3) Leucemia Aguda.

G.- Drogas

1) Esteroides.

2) Agentes Alquilantes.

3) Antimetabolitos.

H.- Radiaciones.

I.- Transplante de órganos

TABLA II (41).

TIPO DE INMUNOSUPRESIONPATOGENOS MAS COMUNES

Granulocitopenia

1) Bacilos Gram Negativos

Escherichia Coli

Pseudomona Aeruginosa

Klebsiella Pneumoniae

2) Staphylococcus Aureus3) Levaduras

Candida

4) Hongos Filamentosos

Aspergillus

Mucomycosis

Disfunción de Linfocitos T

1) Bacterias

Listeria Monocytogenes

Salmonella

Mycobacterium

Nocardia Asteroides

Legionella

2) Hongos

Criptococcus Neoformans

Histoplasma Capsulatum

Coccidioides Imitis

3) Virus

Varicella-Zoster

Citomegalovirus

Herpes Simplex

4) Protozoarios

Pneomocystis Carini

Toxoplasma Gondii

Cryptosporidium

Disfunción de Linfocitos B

Streptococcus Pneumoniae

Hemophilus Influenzae

Pseudomona Aeruginosa

TABLA III

PADECIMIENTO DE BASE	No	%
1. Nada	8	22.9
2. Lupus Eritematoso Sistémico	7	20
3. Linfoma de Hodgkin	2	5.7
4. Vasculitis Sistémica	5	14.3
5. Diabetes Mellitus	3	8.6
6. Artritis Reumatoide	2	5.7
7. Fibrosis Pulmonar Idiopática	2	5.7
8. Linfoma No Hodgkin	1	2.9
9. Leucemia Aguda Linfoblástica	1	2.9
10. Leucemia Granulocítica Crónica	1	2.9
11. Aplasia Pura de Células Rojas	1	2.9
12. Insuficiencia Renal Crónica Terminal	1	2.9
13. Paniculitis Nodular	1	2.9
TOTAL	35	100.0

TABLA IV

DIAGNOSTICOS CLINICOS "EMPIRICOS"

1. Tuberculosis	8
2. Sin Diagnóstico	6
3. Secundaria a Colagenopatía	4
4. Infeccioso de Origen a Determinar	3
5. Fibrosis Intersticial Idiopática	2
6. Hipertensión Pulmonar	2
7. Neoplasia	2
8. Viral vs P. Carinii	2
9. P. Carinii	1
10. Bacteriana	1
11. T.B. vs Mícosis	1
12. T.B. vs P. Carinii	1
13. Fibrosis Intersticial vs Hipertensión Pulmonar.	1
14. Cardiopatía Congénita y Edema Pulmonar.	1

TABLA V

TRATAMIENTOS EMPIRICOS

	No	%
1. Ninguno	15	42.9
2. Antifímicos	6	17.1
3. Antifímicos y Antibacterianos	5	14.3
4. Antibacterianos	3	8.6
5. Bactrim	1	2.9
6. Prednisona	1	2.9
7. Antibacterianos y Bactrim	1	2.9
8. Antibacterianos, Bactrim, Prednisona y Anfotericina.	1	2.9
9. Bactrim y Eritromicina	1	2.9
10. Antifímicos y Prednisona	1	2.9
TOTAL	35	100.0

TABLA VI

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

	No	%
1. Fibrosis Intersticial Difusa	8	22.9
2. Alveolitis Descamativa	4	11.4
3. Adenocarcinoma	3	8.6
4. Neumonía por Citomegalovirus	2	5.7
5. Neumonía Intersticial por Adenovirus	2	5.7
6. Cambios de Hipertensión Pulmonar Cr.	2	5.7
7. Fibrosis Secundaria a Busulfan	1	2.6
8. Neumonía Compatible con Etiología Vi- ral.	1	2.6
9. Membrana Hialina	1	2.6
10. Neumonía por Pneumocistes Carinii	1	2.6
11. Neumonía Viral por Herpes	1	2.6
12. Bronconeumonía Organizada	1	2.6
13. Neumonía Lipofídica Exógena	1	2.6
14. Cambios Inespecíficos	4	11.4
15. Pulmón Normal	3	8.6
TOTAL	35	100.0

TABLA VII

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE LAS BIOPSIAS EFECTUADAS
POR BRONCOSCOPIA.

	No	%
1. Mucosa Bronquial Normal	1	16.7
2. Pulmón Normal	2	33.3
3. Carcinoma Infiltrante a Mucosa Bronquial	1	16.7
4. Epitelio Bronquial con Hiperplasia	1	16.7
5. Neumonitis Intersticial	1	16.7
TOTAL	6	100.0

TABLA VIII

TRATAMIENTOS POST-BIOPSIA

	No	%
1. Ninguno	6	20.7
2. Antifímicos	5	17.2
3. Prednisona	9	31
4. Antibacterianos	4	13.8
5. Quimioterapia	1	3.4
6. Eritromicina	1	3.4
7. ARA - A	1	3.4
8. Antifímicos, Antibacterianos y Anfotericina	1	3.4
9. Eritromicina y Bactrim	1	3.4
TOTAL	29	100.0

TABLA IX

CAUSAS DE MUERTE

	No	%
1. Progresión de Insuficiencia Respiratoria	13	52
2. Eventos No Pulmonares	7	28
3. Evento Pulmonar no Asociado a su Enfermedad.	2	8
4. Pérdida de la Consulta con Diagnóstico de Adenocarcinoma	2	8
5. Iatrogenia de la Biopsia	1	4
TOTAL	25	100.0

TABLA X

DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON
POR PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

1. Neumonía por Citomegalovirus (2)
2. Compatible con Neumonía Viral.
3. Neumonía Viral por Herpes.
4. Neumonía Intersticial por Adenovirus.
5. Neumonía por Pneumocistes Carinii.
6. Neumonitis Intersticial.
7. Fibrosis Intersticial Difusa (2)
8. Adenocarcinoma Poco Diferenciado.
9. Hipertensión Pulmonar Crónica.
10. Epitelio Bronquial con Hiperplasia (Broncoscopia)
11. Mucosa Bronquial Normal (Broncoscopia)

REFERENCIAS

- 1.- Levine A,S, Schimpff S.C., Graw R,G, et al: Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. Sem Hematol, 11: 141,1974.
- 2.-Schimpff S.C., Young V.M,Greene W.H, et al: Origin of infection in acute nonlymphocitic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Inter Med 77:707.1972.
- 3.- Sickles E.A, Young V,M, Greene W,H. et al: Pneumonia in acute leukemia. Ann Inter Med 79: 523,1973.
- 4.- Bode F.R. Pare J.A. Fraser R.G.: Pulmonary Diseases in the compromised host: a review of clinical and roentgenographic manifestations in patients with impaired host defense mechanism. Medicine (Baltimore) 53: 255, 1974.
- 5.- Pennington J.E, Feldman N.T.: Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy: assesment of transbronquial biopsy. Am J Med 62: 581, 1977.
- 6.-Nash G. Pathologic features of the lung in the immunocompromised host. Hum Pathol 13: 841,1982.
- 7.- Serger C, Amstrong D, Rosen PP, Walzer P.D, Yu B: Diffuse - pulmonary infiltrates in immunosupressed patients. Prospective study of 80 cases. Am J Med 66: 110, 1979.
- 8.- Rosenow E,C.III: The spectrum of Drug induced pulmonary disease. Ann Inter Med 77: 977, 1972.

- 9.-Ansell G.: Radiological manifestations of drug induced disease. Clin Radiol 20: 133, 1969.
- 10.- Jennings F.L, Arden A: Development of radiation pneumonitis: time and dose factors. Arch Pathol 74: 351, 1962.
- 11.- Bodey G.P, Powell R.D, Hersh E.M, et al: Pulmonary complications of acute leukemia. Cancer 19: 781,1966.
- 12.- Greeman R,L, Goodall P,T, King D. : Lung Biopsy in immunosuppressed host. Am. J Med 59: 488,1975.
- 13.- Cockerill F.R. III, Wilson W.R.: Open lung biopsy in immunocompromised host. Arch Inter Med 145: 1398,1985.
- 14.- Rosen P,P., Mortini N, Amtrong D.: Pneumocytis carinii pneumonia; Diagnosis by lung biopsy. Am J Med 58: 794,1975.
- 15.- Amtrong D, Young L,S, Meyer R.D, et al: Infectious complications of Neoplastic Disease. Med Clin North Am 55: 729,1971.
- 16.- Stover D.E, Zaman M,B, Hajdu S,I, et al: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Inter Med 101: 1 , 1984.
- 17.- Castellino R.A, Blank N,: Etiologic diagnosis of focal pulmonary infection in immunocompromised patients by fluoroscopically guided percutaneous needle aspiration. Radiology 132: 563, 1979.
- 18.- Bondt P.D, Blank N, Castellino R.A, : Needle diagnosis of - Pneumonitis: Value in high risk patients. JAMA 220: 1578,1972.
- 19.- Zavala D.C, Schoell J.E.: Ultrathin needle aspiration of the lung in infections and malignant disease. Am Rev Respir Dis 123:-125, 1981.

- 20.- Cunningham J.H., Zavala, D.C, et al: Trepine air drill, bronchial brush and fiberoptic transbronchial lung biopsies in immunosuppressed patients. *Am Rev Respir Dis* 115: 213,1977.
- 21.- Jaffe J.P, Maki D.G.: Lung biopsy in immunocompromised patients: one institutions experience and a approach to management of pulmonary disease in the compromised host. *Cancer* 48: 1144,1981.
- 22.- Toledo-Pereyra L,H. De Meester T,R, et al: The benefits of open lung biopsy in patients with previous non-diagnostic transbronchial lung biopsy: a guide to appropriate therapy. *Chest* 77: 647, 1980.
- 23.- Springmeyer S,C, Silvestri R,C, et al: The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 126: 763, 1982.
- 24.- Feldman N.T. Pennigton J,E, et al: Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA* 238: 1377,1977.
- 25.- Finley R, Kieff E, : Bronchial brushing in the diagnosis of pulmonary disease in patients at risk for opportunistic infection. *Am Rev Resp Dis* 109: 379, 1974.
- 26.- Nishio J,N, Lynch J.P,III: Fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host. The significance of a nonspecific transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 121: 307, 1980.
- 27.- Aisner I, Kvols L,K, et al: Transtracheal selective bronchial brushing for pulmonary infiltrates in patients with cancer. *Chest* 69: 367,1976.

- 28.- Matthay R.A, Farmer W.C: Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. Thorax 32:539, 1977.
- 29.- Chuang M.T.: Flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary complications of lymphoma. Cancer detect prev, 4:347, 1981.
- 30.- Rodgers B,M: Thoracoscopy in children. Poumon Coeur, 37:301, 1981.
- 31.- Dykman J,H, Van der Meer J.W, et al: Transpleural lung biopsy by the thorascopic route in patients with diffuse interstitial pulmonary disease. Chest 82: 76, 1982.
- 32.- Rossiter S.J, Miller D.C, et al: Open lung biopsy in the immunosuppressed patient: is it really beneficial ? J Thorac Cardiovasc Surg 77:338,1979.
- 33.- Leight G.S. jr, Michaelis L,L: Open lung biopsy for the diagnosis of acute diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed patient. Chest 73:477. 1978.
- 34.- Prober C,G, Whyte H, et al: Open lung biopsy in immunocompromised children with pulmonary infiltrates. Am J Dis Child 138:60 , 1984.
- 35.- Wolff L,J, Bartlett M.S, et al: The causes of interstitial - pneumonitis in immunocompromised children. An aggressive systematic approach to diagnosis. Pediatrics 60:41, 1977.
- 36.- Waltzer W.C, Sterioff S, et al: Open lung biopsy in the renal transplant patient. Surgery 88:601, 1980.

- 37.- Ramsey P.G, Ruben R.M, et al : The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates; etiology, clinical manifestations and management. *Medicine* 59: 206, 1981.
- 38.- Ruben R.H, Wolfson J.S, et al: Infection in the renal transplant patient. *Am J Med* 70: 405, 1981.
- 39.- Hughes W.T, Townsend T.R,: Nosocomial infection in immunocompromised children. *Am J Med* 70: 412, 1981.
- 40.-Rosenow, E.C III, Wilson W.R, et al: Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 60: 473, 1985.
- 41.- Mandell G,L, Douglas R.G, Bennett J.E: Principles and practice of infectious diseases. Infection in the compromised host. Second Edition: pp 1644, 1985.
- 42.- Gaensler E.A, Carrington Ch. B,: Open biopsy of chronic diffuse infiltrative lung disease: Clinical, Roentgenographic and - Physiological Correlations in 502 patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 30(5): 411, 1980.
- 43.- Baker R.R, Lee J.M, et al: An evolution of open lung biopsy. *Hopkins Med J* 132: 102, 1973.
- 44.- Prober C.G, Whyte H, et al: Open Lung biopsy in immunocompromised children with pulmonary infiltrates. *AJDC* 138: 60, 1984.