

11227.  
24. 35



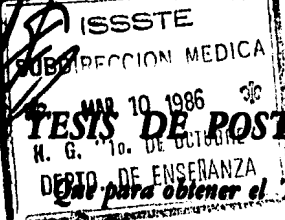
**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

**División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina  
Hospital General 10. de Octubre**

*Y. B.*  
*J. Investigación*  
*De Miguel Benjamín Pineda*

**"UTILIDAD DE LA BIOPSIA EN LA  
ENFERMEDAD PULMONAR  
INTERSTICIAL DIFUSA"**

*[Handwritten signature]*



**TESIS DE POSTGRADO**

**Que para obtener el Título de:  
Especialista en Medicina Interna**

*presenta*

**Fausto Hernández Morales**



*[Handwritten signature]*

**Asesor: Dr. Leoncio Cárdenas Casales**

**México, D. F.**

*[Handwritten signature]* 1985





## **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 está 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.

## INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar intersticial difusa representa un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común factores clínicos, fisiológicos, radiográficos y patológicos.<sup>1</sup> Hasta el momento se han reportado más de 130 causas diferentes la mayoría de ellas de etiología desconocida pero que tienen un final común, la destrucción difusa de la arquitectura alveolar.<sup>2</sup> Por otro lado, en la actualidad cada vez más pacientes se presentan al médico con disnea creciente y la radiografía de tórax tiene un patrón reticular o retículo nodular fino difuso bilateral, como únicas manifestaciones de la enfermedad pulmonar intersticial difusa.<sup>7</sup>

En 1933 Hamman y Rich describieron un síndrome pulmonar fatal de etiología desconocida, dada por fibrosis progresiva de las paredes alveolares, que producía disnea, cianosis, crecimiento cardíaco y falla ventricular derecha. Los principales hallazgos anatómopatológicos son fibrosis difusa que afecta principalmente los septa alveolares, con reacción inflamatoria de tipo linfocitario; en ocasiones hay células plasmáticas y eosinófilas; los sacos alveolares pueden encontrarse distendidos y contener material fibrinoso parecido a la membrana hialina; otras veces pueden tener su luz obliterada o disminuida. Las arteriolas, bronquios y bronquiolos tienen pared engrosada y su epitelio puede mostrar metaplasia; algunos autores han observado células gigantes en el tejido conectivo o en la luz alveolar. Las pruebas de función pulmonar muestran patrón ventilatorio restrictivo y disminución de la capacidad de difusión.<sup>4</sup>

Aunque algunas enfermedades pulmonares intersticiales tanto de etiología conocida como desconocida pueden ser diagnósticas con razona-

miento adecuado sin biopsia pulmonar, varios expertos concuerdan que la biopsia pulmonar es necesaria, siendo las principales razones: evaluar mejor las condiciones estructurales, bioquímicas e inmunológicas; e informar de una manera más precisa de los fenómenos que ocurren en el parénquima, el posible agente causal, las posibilidades de reversibilidad de las lesiones y la elección de drogas terapéuticas.<sup>1</sup> Todos estos estudios sólo pueden ser realizados obteniendo por lo menos, uno o dos gramos de tejido pulmonar (2 x 3 cm<sup>2</sup>).<sup>2</sup> También se justifica para seguir la evolución de la fibrosis ya sea que haya progresión o regresión.<sup>1</sup>

Por todo lo anterior, el presente estudio pretende demostrar la importancia de la biopsia pulmonar en el diagnóstico y manejo integral de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron a ocho pacientes portadores de enfermedad pulmonar intersticial difusa, a los cuales se les realizó biopsia pulmonar en el Hospital General lo. de Octubre ISSSTE, durante el período comprendido de 1981 a 1984. En cada caso se analizó: edad, sexo, cuadro clínico, exámenes de laboratorio y gabinete, tipo de procedimiento quirúrgico, anestésico, complicaciones post-operatorias inmediatas y mediatas, reporte anatomopatológico, tratamiento y evolución.

El grupo en estudio quedó integrado por ocho pacientes cuya edad fluctuó entre 5 y 52 años (promedio 33.5 años). Se observó predominio del sexo femenino en proporción de 3 a 1 (seis femeninas y dos masculinas). Tres pacientes fueron del Distrito Federal, tres del Estado de México, uno de Michoacán y uno de Campeche. Un paciente fué empleado de una fábrica de plásticos por tres años y otro fué soldador general (autógena y eléctrica) por 29 años. Tres pacientes tuvieron contacto con palomas. En dos pacientes había antecedentes de tabaquismo fuertemente positivo.

Todos los pacientes fueron hospitalizados por la severidad del cuadro respiratorio. Los síntomas predominantes fueron: tos, disnea, expectoración, cianosis, pérdida de peso, retardo en el desarrollo, fiebre, dolor torácico y ortopnea (cuadro 1). El tiempo de comienzo de los síntomas hasta su ingreso fluctuó de meses a años.

A su ingreso a todos los pacientes se les practicó exámenes de rutina: biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina. También se les realizó BAAR y PPD los cuales se reportaron negativos. La hemoglobina aceptada fué arriba de 10.0 gr. También se realizaron pruebas de =

coagulación: plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo parcial de trombe-  
plastina encontrándose en la mayoría dentro de cifras normales, excepto en  
dos pacientes el tiempo de protrombina estaba discretamente alargada la  
cual se corrigió fácilmente con plasma fresco y vitamina K. Se practicaron  
gasometrías antes y después de la toma de biopsia, al medio ambiente y en  
reposo a excepción de un paciente que se encontraba intubado y asistido  
por un ventilador de volumen Bennett MA2 y otro que requería de oxígeno  
suplementario por cateter retrofaríngeo a 3 litros por minuto (tabla 1 y 2).

Con respecto a la mecánica ventilatoria la mayoría presentó alte-  
ración funcional con patrón ventilatorio restrictivo; en algunos el patrón  
fue mixto con predominio de la restricción. En los niños no fue posible  
realizar el estudio por falta de equipo apropiado para su edad. Las radio-  
grafías en general mostraban: imágenes reticuladas o retículo nodular fino  
difuso bilateral.

Los diagnósticos de ingreso fueron como sigue: a cinco pacientes  
se les diagnosticó fibrosis pulmonar difusa, dos como hipertensión pulmonar  
y uno como cáncer del pulmón (cuadro 2).

La biopsia pulmonar realizada fue a cielo abierto en siete pa-  
cientes y en uno por toracoscopia. En siete se utilizó anestesia general y  
en uno local (cuadro 3). El sitio de elección fue el lóbulo medio y se ob-  
tuvieron de uno a cinco gramos de tejido pulmonar los cuales se enviaron  
al Servicio de Anatomía Patológica para su procesamiento. Los hallazgos  
descritos al momento de realizar la biopsia fueron como sigue: en seis pa-  
cientes se encontraron nodulaciones pequeñas múltiples en la superficie  
pulmonar, en la mayoría también se apreció engrosamiento de la superficie;  
en dos había datos macroscópicos de antracosis y en uno bronquiectasias po-  
siblemente infectadas. A todos se les colocó sello de agua y continuaron-

hospitalizadas hasta su egreso. Tres tuvieron que ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos y los demás a piso de Medicina Interna.

Dos pacientes presentaron enfisema subcutáneo por mal funcionamiento del sello de agua, por lo que tuvo que reinstalarse de nuevo. Otro paciente presentó infección de la herida quirúrgica y por lo tanto dehiscencia de la misma, respondiendo adecuadamente al tratamiento antimicrobiano y curaciones de la herida (cuadro 4).

La descripción del reporte de Anatomía Patológica fue como sigue: engrosamiento del tabique interalveolar del 50% de los alvéolos, intensamente infiltrados por linfocitos y células plasmáticas; la luz de algunos alvéolos mostraban abundantes macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. También había depósitos de fibrina organizada y tejido colágeno de neoformación en algunos tabiques; hiperplasia reactiva; hipertrofia de bronquios; no se encontraron granulomas; fibrosis intersticial zonal; también había metaplasia escamosa del epitelio bronquial. Por lo anterior a estos tres pacientes se les diagnóstico: alveolitis alérgica extrínseca.

Otros tres pacientes tuvieron la siguiente descripción: engrosamiento irregular de la mayoría de los tabiques interalveolares; escasos focos de inflamación crónica intersticial, dilatación de los espacios aéreos distales, ruptura de algunos tabiques con fusión de varios formando grandes cavidades, dando el aspecto de panal; bronquios con dilatación, hiperplasia de células caliciformes; engrosamiento de arterias de mediano calibre; depósitos de bandas de colágena y depósitos de pigmento antracóide en las áreas de fibrosis; en uno se encontraron bronquiectasias saculares infectadas. Con lo anterior se hizo el diagnóstico de: fibrosis intersticial difusa crónica; dos de ellos además tenían antracosis y otro bronquiectasias infectadas.

Los otros dos pacientes tenían la siguiente descripción: el 8 % aproximadamente del tejido estaba afectado con engrosamiento de paredes alveolares por fibrosis e infiltración focal de linfocitos; el 20 % restante muestra alteraciones mínimas y se distribuye en áreas alternas; había hipertrofia de bronquiolos, hiperplasia epitelial, proliferación de neumocitos tipo II y vasos arteriales hipertroficados. Con lo anterior se dió el diagnóstico de: fibrosis intersticial difusa incipiente secundaria a neumonitis intersticial crónica; en los dos había datos de hipertensión pulmonar (cuadro 5).

El tratamiento consistió principalmente en la administración de prednisona a dosis variables. Los tres pacientes con diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca se les administró en promedio 1 mg/kg/día por un tiempo variable dependiendo de la evolución del paciente; la disminución de la dosis también fué progresiva; en los tres pacientes se dejó la dosis mínima en que se controló la enfermedad. En los tres pacientes con diagnóstico de fibrosis intersticial difusa crónica también se ensayó tratamiento con prednisona a dosis bajas (0.2 a 0.3 mg/kg/día) como un intento de frenar la actividad de la enfermedad; el tiempo de duración fué variable de 2 a 12 meses. En los dos pacientes con diagnóstico de neumonitis intersticial crónica (los dos niños) se administró prednisona con dosis total de 10 mg diarios hasta su fallecimiento (uno por tres días y el otro por una semana.



CUADRO 1  
SINTOMAS PRINCIPALES

SINTOMAS	No. DE PACIENTES	%
Tos	8	100.0
Dianea	7	87.5
Expectoración	6	75.0
Cianosis	5	62.5
Pérdida de peso	4	50.0
Retardo en el desarrollo	2	25.0
Fiebre	1	12.5
Dolor torácico	1	12.5
Ortopnea	1	12.5

CUADRO 2  
DIAGNOSTICO DE INGRESO

DIAGNOSTICO	No. DE PACIENTES	%
Fibrosis pulmonar difusa	5	62.5
Hipertensión pulmonar	2	25.0
Cáncer del pulmón	1	12.5

TABLA # 1 .

GASES ARTERIALES PREOPERATORIOS \*

PAC. NO.	FI <sub>O2</sub>	PO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	PH	HCO <sub>3</sub>	TCO <sub>2</sub>
1	21 %	43.2	79.6	55.1	7.42	30.1	31.2
2	21 %	41.1	76.9	51.3	7.41	34.1	36.1
3	21 %	42.5	75.1	56.0	7.37	25.4	31.5
4	21 %	40.2	71.3	38.2	7.35	21.4	22.7
5	21 %	49.2	89.4	28.1	7.54	24.6	25.5
6	21 %	41.3	73.1	56.1	7.33	20.7	33.1
7	21 %	47.0	85.0	50.3	7.42	26.3	29.3
8	40 %	78.6	80.0	62.4	7.40	27.5	40.2**

\*Valores normales para la Cd. de México: PO<sub>2</sub>: 64 - 70 mm de Hg  
PCO<sub>2</sub>: 29 - 34 mm de Hg.

\*\*La paciente estuvo en ventilador de volumen MA2.

TABLA # 2 .  
GASES ARTERIALES POSTOPERATORIOS \*

PAC. NO.	FIG2	PO2	SO2	PCO2	PH	HCO3	TCO2
1	21 %	50.3	88.3	52.1	7.40	29.0	36.0
2	21 %	58.7	89.3	46.7	7.41	27.0	28.3
3	21 %	47.2	90.3	55.3	7.37	26.7	28.5
4	21 %	55.9	88.6	51.7	7.42	33.7	35.4
5	27 %	63.6	94.0	20.9	7.56	20.8	24.7
6	21 %	40.1	71.2	57.1	7.31	19.1	35.1
7	21 %	45.0	79.0	53.0	7.41	29.3	27.1
8	50 %	102.2	97.4	40.0	7.52	32.0	33.0**

\*Valores normales para la Cd. de México: PO2: 64 - 70 mm de Hg  
PCO2: 29 - 34 mm de Hg.

\*\*La paciente estuvo en ventilador de volumen MA2 .

CUADRO 3  
TIPO DE BIOPSIA, ANESTESIA Y SELLO DE AGUA

TIPO	No. DE PACIENTES	ANESTESIA: GENERAL O LOCAL		SELLO DE AGUA
A cielo abierto	7	7	0	7
Toracoscopia	1	0	1	1

CUADRO 4  
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

COMPLICACION	No. DE PACIENTES
Emfisema subcutáneo	2
Infección de la herida	1
Hipoxia severa	2

CUADRO 5  
DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

DIAGNOSTICO	No. DE PACIENTES	%
Alveolitis alérgica extrínseca	3	37.5
Fibrosis intersticial difusa crónica	3	37.5
Neumonitis intersticial crónica	2	25.0
TOTAL	8	100.0

## RESULTADOS

La severidad del cuadro clínico que motivo el ingreso de los pacientes a hospitalización no fué contraindicación absoluta para la realización de la biopsia. Los gases arteriales mostraron hipoxemia e hipercapnia en casi todos los pacientes. No hubo alteraciones de la coagulación que impidieran practicar la biopsia.

Por otro lado se puede observar que se modificó el diagnóstico preoperatorio en más del 30 % de los pacientes con el estudio de la biopsia.

Las complicaciones inmediatas fueron hipoxia severa en un paciente durante el transoperatorio y otros dos posterior a la intervención quirúrgica que ameritaron ingresarse a la Unidad de Cuidados Intensivos para su control ventilatorio asistido con ventilador volumétrico Bennett M2. Dos de ellos fallecieron por la severidad de la hipoxia (los dos niños con diagnóstico de neumonitis intersticial crónica). Entre las complicaciones inmediatas se tuvieron dos pacientes con enfisema subcutáneo por mal funcionamiento del sello de agua en los que se tuvo que reinstalar. Otro presentó infección de la herida quirúrgica y dehiscencia de la misma pero respondió bien al tratamiento antimicrobiano.

En cuanto a la respuesta al tratamiento se notó mejoría en los pacientes con diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca que incluso permitió disminuir la dosis de prednisona a dosis pequeñas de mantenimiento que variaban de 5 a 10 mg diarios; no presentaron síndrome de Cushing. Los pacientes con diagnóstico de fibrosis intersticial difusa crónica prácticamente no tuvieron mejoría con los esteroides por lo que se disminuyó el medicamento en forma progresiva hasta suspenderse por completo y dejarse con

la evolución natural de la enfermedad. Con respecto a los dos niños con diagnóstico de neumonitis intersticial crónica, no hubo modificación en su evolución, sino por el contrario empeoró el cuadro debido a la hipoxia severa y presentaron alteraciones del ritmo cardíaco (fibrilación y taquicardia ventricular) que fueron la causa de la muerte.

## COMENTARIO

Hasta la fecha se han reportado más de 130 causas diferentes, la mayoría de ellas de patogenesis desconocida, pero que comparten un final común, la destrucción difusa de la arquitectura alveolar.<sup>2</sup> Varios agentes involucrados son medicamentos de uso común que se consideran indispensables para el control de ciertas enfermedades.<sup>3,16</sup> Por otro lado la simple exposición al medio ambiente contaminado de las grandes ciudades industriales se considera como otro factor de riesgo para contraer la enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica.<sup>11</sup> Otras causas bien conocidas son las laborales.

Aunque algunas de las enfermedades intersticiales tanto de etiología conocida como desconocida pueden ser diagnosticadas con razonamiento adecuado sin biopsia pulmonar, varios expertos concuerdan en que la biopsia pulmonar es necesaria, siendo las principales razones: evaluar mejor las condiciones estructurales, bioquímicas e inmunológicas e informar de una manera más precisa de los fenómenos que ocurren en el parénquima, el posible agente causal, las posibilidades de reversibilidad de las lesiones y la elección de drogas terapéuticas.<sup>1,3,8,9.</sup>

La biopsia pulmonar a cielo abierto constituye en la actualidad el mejor método disponible para establecer el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con fibrosis pulmonar difusa. En el 25 % de los pacientes se modifica el diagnóstico preoperatorio después del estudio histopatológico. En la evaluación del grado de fibrosis ("estados murales") contra el grado de inflamación ("estados decaimáticos") permite un acercamiento pronóstico y terapéutico que difícilmente puede obtenerse con otro tipo de estudio.<sup>2</sup>

Estudios recientes sugieren que puede ser reemplazada eficientemente y con menos riesgo por la biopsia transbronquial. Sin embargo este procedimiento tiene varios inconvenientes serior que incluyen: 1) la toma de la muestra "es a ciegas", lo que agrava la variable del azar a una enfermedad que de por sí no es homogénea. 2) el material es habitualmente in suficiente (especiménes de 1 por 1 mm<sup>2</sup>); si tomamos en cuenta que una de las características de está actividad es su heterogeneidad, la posibilidad de examinar con relativa exactitud la cinética de las lesiones en un fragmento de está tamaño es obviamente escasa, lo que la hace poco representativa de la extensión o intensidad de la alveolitis y/o la fibrosis. 3) a pesar de ser menos agresiva que la biopsia pulmonar a cielo abierto, no está exenta de riesgos. 4) algunos pacientes son fumadores y existe evidencia de que estos sujetos pueden tener acúmulos de células inflamatorias e inmunocompetentes en las estructuras alveolares, lo que puede originar una falsa impresión del tipo de lesión propiamente fibrosante.<sup>2,12,13,15</sup>

Otro metodo como es el lavado bronquioalveolar, que es un procedimiento simple con poca morbilidad puede ser usado específicamente para g valuar la alveolitis de los trastornos intersticiales; sin embargo requiere que el paciente mantenga buena PaO<sub>2</sub> (mayor de 75 mm Hg) sin retención de CO<sub>2</sub> principalmente. Las complicaciones asociadas con el procedimiento son menores y han sido de poca consecuencia.<sup>13</sup>

Por lo expuesto anteriormente creemos que si se decide a tomar biopsia pulmonar debe ser a tórax abierto a pesar de que cotidianamente se cuestiona si la cirugía está o no indicada en un paciente determinado. Hay estudios amplios que demuestran que no existen "pruebas excluyentes" (contraindicaciones absolutas) sino "pruebas sugestivas" (contraindicaciones relativas) de un mayor riesgo para la presentación de complicaciones, por



lo que el criterio de selección para esta intervención debe ser más amplia y razonable e incluir obviamente la valoración global del paciente.<sup>2</sup>

Con respecto al tratamiento está bien indicado el uso de esteroides en los procesos inflamatorios para impedir la progresión de la enfermedad o retardar los estadios finales de la misma. Las dosis recomendadas de prednisona son altas (1 mg/kg/día) por 4 a 6 semanas a un año.<sup>1</sup> Como una alternativa ha sido recomendada la terapia inmunosupresora, pero hay pocos datos que la apoyen.<sup>1,6,14</sup> Donde no parece estar justificado el uso de esteroides es precisamente en los estadios finales de la enfermedad ya que no modifica en nada los depósitos de colágena o tejido fibroso y si puede comprometer el estado inmunológico del paciente y permitir el sobreagregamiento de un proceso infeccioso, sin embargo hay quienes los utilizan como un último recurso para su tranquilidad.<sup>1,9,17</sup>

La mortalidad de niños con neumonitis intersticial descanática es mayor de la que se ve en los adultos (4.8 % después de 5 años). Paul C. Stillwell y colaboradores reportan una mortalidad de 39 % (11 de 28 pacientes) que murieron dos meses a cuatro años después de iniciarse la enfermedad.<sup>14</sup> Desgraciadamente la muestra de nuestro estudio sólo presenta dos casos con mortalidad del 100 % debido al severo distress respiratorio que presentaron llevandolos a crisis hipoxicas que al final de cuenta fueron la causa de muerte. Con respecto a la sobrevida esperada en los demás pacientes es variable, dependiendo principalmente de la respuesta al tratamiento con esteroides, el estado en que se encontró la enfermedad y las complicaciones que presenten posteriormente.

## CONCLUSIONES

- 1.º La enfermedad pulmonar intersticial difusa representa un grupo heterogéneo de enfermedades, porque tienen en común factores clínicos, radiográficos y patológicos.
- 2.º Cada vez son más los agentes involucrados como factores desencadenantes de la enfermedad pulmonar intersticial difusa, en que se incluyen medicamentos de uso común indispensables para el tratamiento y control de enfermedades.
- 3.º Es sin duda la biopsia pulmonar a cielo abierto el mejor método de elección para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- 4.º Los esteroides constituyen la mejor elección terapéutica cuando se encuentran datos de actividad de la enfermedad, no así en los estadios finales.
- 5.º La neumonitis intersticial desamiativa tiene una alta mortalidad en niños a pesar del tratamiento con esteroides o inmunosupresores.
- 6.º Son pocas las medidas preventivas aplicadas a ésta enfermedad heterogénea.

REFERENCIAS

1. = Jack D. Fulmer, M.D., F.C.C.P.: The interstitial lung diseases. Chest = 1982; 172-78.
2. = Rocío Chapela M., Emma Taborga C., Guadalupe Múzquiz, Moisés Selman L. Pruebas funcionales respiratorias y biopsia a cielo abierto en fibrosis pulmonar difusa. Neumol Cir Tórax, Mex. 1981; 73-79.
3. = John R. Satterfield., M.D., and Joseph S. McLaughlin, M.D. Open lung = biopsy in diagnosing pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients. The Annals of Thoracic Surgery 1979; 359-62.
4. = Paulina Eisenberg de Smoler, Hilda Villegas Castrejón, David Skremer, = José Pérez Neria, Carmen Rodríguez de Costa y Carlos Ibarra-Pérez, M.D. Fibrosis pulmonar intersticial difusa y embarazo; comunicación de un ca- = so. Neumol Cir Tórax, Mex. 1979; 121-26.
5. = Carl I. Schoenberger, M.D. and Ronald G. Crystal, M.D. Drug-induced == lung disease. Update IV, Principles of internal medicine Harrison's. = 1983; 49-73.
6. = Graciela Landin Miranda, José G. Paredes, Federico Dibriesca, Oswaldo = Arana, Miguel Foncerrada, Manuel Reynoso, Onofre Muñoz, Doctores. Un = caso de neumopatía intersticial crónica (alveolitis alérgica extrínseca). Rev Med IMSS, Mex. 1981; 165-75.
7. = M. Turner-Narwick, M.D. Neumonías intersticiales y alveolitis fibrosan = tes. Inmunología del pulmón. 1980; 316-62.
8. = Gaensler E.A., Carrington C.B. Open biopsy for chronic diffuse infiltra = tive lung disease: clinical, roentgenographic, and physiologic correla = tions in 502 patients. Ann Thorac Surg. 1980; 411-26.
9. = Schatz M. y Patterson R. Immunologic lung disease. N Engl J Med. 1979; = 1310-19.
10. = Heard EB: Pathology of interstitial lung diseases with particular refer = ence to terminology classification and trephine lung biopsy. Chest. = 1976; 252-53.
11. = Jack D. Fulmer, M.D., F.C.C.P. and William C. Roberts, M.D. F.C.C.P. = Small airways and interstitial pulmonary disease. Chest. 1980; 470-72.
12. = Fraser G. R. M.D. and Pare P. J. A. M.D. Diagnóstico de las enfermedades = del tórax. Edit Salvat. 1980; 1057-62.

13. = I. Jeffrey Strumpf, M.D. F.C.C.P.; Mary Kay Feld, R.N.; Mary Jo Cornelius, R.N.; Brendan A. Keogh, M.D.; and Ronald G. Crystal, M.D. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest*. 1981; 268-71.
14. = Paul C. Stillwell, M.D.; Donald G. Norris, M.D. Edward J. O'Connell, M.D.; Edward C. Rosenow III, M.D.; Louis H. Weiland, M.D.; and Edgar = G. Harrison, Jr., M.D. Desquamative interstitial pneumonitis in children. *Chest*. 1980; 165-71.
15. = Howard A. Andersen, M.D. F.C.C.P. Transbronchoscopic lung biopsy for = diffuse pulmonary diseases: results in 939 patients. *Chest*. 1978; 734-36.
16. = Raymond B. Weiss, M.D. and Franco M. Muggia, M.D. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: update 1980. *Am J Med*. 1979; 259-64.
17. = Fernando Escamilla Pdez., Emilio García P., y Estanislao Stanislawsky M. Alveolitis mixta: extrínseca y fibrosante (reporte de un caso). *Rev Mex Cir Tórax*, Mex. 1981; 161-165.