

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

Experiencia clínica, fisiológica y radiopatológica en 60 pacientes

Carmelo Dueñas, Alejandro Londoño, Ana C. Manzano, Paulina Ojeda

Se revisaron los casos que con diagnóstico de EPID asistieron al Hospital Santa Clara de Bogotá, entre junio de 1986 y mayo de 1990, con el propósito de determinar la presentación clínica, funcional y radiopatológica con el fin de establecer patrones de frecuencia, determinar la correlación que entre tales parámetros pudiera haber y fijar pautas de diagnóstico y seguimiento para pacientes con EPID.

Al estudio ingresaron 60 pacientes, 33 hombres (55%) y 27 mujeres (45%). Los diagnósticos más frecuentes fueron alveolitis alérgica extrínseca (AAE, 20%), silicosis (18.3%), fibrosis inespecífica (16.6%), sarcoidosis (10%), neumonía eosinófila (6.6%) y carcinomatosis linfagítica (5%).

La curva de flujo volumen fue restrictiva en el 45%, obstructiva en el 33.3% y normal en el 5%. El patrón radiológico en vidrio esmerilado basal se presentó en el 58% de los pacientes con AAE. Los recuentos del LBA con linfocitosis (47.5%) se vieron en pacientes con patrón de vidrio esmerilado y en la mayoría de los casos (92%) evolucionaron a la mejoría; mientras que los pacientes con patrón reticulonodular presentaron recuentos de neutrofilos mayores del 20% con mayor fibrosis en la biopsia y tórpida evolución. La biopsia transbronquial fue positiva en el 75% de los pacientes y la biopsia abierta en el 94.7%.

Los resultados del presente trabajo sugieren: 1. Que la clínica, con los antecedentes ocupacionales y de exposición pueden limitar el diagnóstico diferencial. 2. Algunos patrones radiológicos orientan hacia entidades determinadas, al tiempo que se correlaciona con la intensidad de la inflamación. 3. El estudio broncoscópico completo es buen índice de actividad de la enfermedad y, por tanto, tiene gran valor pronóstico y de seguimiento.

INTRODUCCION

En el enfoque diagnóstico de las enfermedades pulmonares se han propuesto múltiples clasificaciones clínicas, funcionales, radiológicas y patológicas (1, 2, 3, 4). Entre las más aceptadas se encuentra aquella que divide las enfermedades pulmonares en predominio intersticial y predominio alveolar (5, 6). Lamentablemente, muchas enfermedades originan cambios patológicos tanto en el intersticio como en el alvéolo (7, 8, 9). Ante tales incongruencias Epler, McLoud y Gaensler acuñaron el término de enfermedad pulmonar crónica infiltrativa difusa (9, 10), que considerado genérico y por lo tanto inespecífico, no ha logrado reemplazar el de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), dada su utilidad académica, descriptiva y diagnóstica (7, 8, 11, 12, 13, 14, 15).

La lista de EPID incluye más de 130 entidades, de las cuales sólo 30% tienen etiología conocida (1, 14). Por lo anterior y por la carencia de elementos diagnósticos específicos se ha buscado un método ideal que mida la extensión del compromiso pulmonar y la magnitud de la inflamación que oriente al diagnóstico, que tenga valor pro-

Dr. Carmelo Dueñas Castell: Residente de Neumología, Escuela Colombiana de Medicina, Hospital Santa Clara; Dr. Alejandro Londoño Villegas: Residente de Neumología, Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio; Dra. Ana C. Manzano Díaz: Radióloga, Hospital Santa Clara; Dra. Paulina Ojeda León: Jefe Departamento de Patología, Docente Escuela Colombiana de Medicina, Hospital Santa Clara, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Dueñas.

nóstico y, por último, que permita evaluar el tratamiento.

En dicha búsqueda, infructuosa hasta el momento, se han tenido en cuenta varios exámenes, como la radiografía convencional (7, 8,9,10,15), las pruebas de función pulmonar (13, 16, 17), la gammagrafía con galio 67 (13, 18), el estudio del recuento citológico en lavado bronquioalveolar (LBA) (13,19,20, 21,22), y finalmente el estudio histológico ya sea por biopsia transbronquial o biopsia abierta de pulmón (23,24,25,26).

La EPID es causa de consulta en el 15% de los pacientes neumológicos en Estados Unidos (13, 14) y en nuestro hospital universitario de atención terciaria constituye el 17.8% de las causas de hospitalización, con tendencia a aumentar en los últimos dos años. Con el presente estudio pretendemos describir la presentación clínica, funcional, patrones radiológicos, el recuento celular del LBA y la relación que entre estas variables pueda haber, con el fin de establecer un protocolo de diagnóstico y seguimiento que con los métodos disponibles facilite el manejo de una entidad que tiende a ser cada vez más frecuente.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron las historias de pacientes con diagnóstico de EPID, que fueron manejados en el hospital, entre junio de 1986 y mayo de 1990. Se incluyeron todos los pacientes que tuvieron historia clínica completa, fibrobroncoscopia y LBA con recuento celular según técnica descrita (27), estudio citológico y bacteriológico completo con tinciones de Wright, Papanicolao, Diff Quik, Giemsa, Grocott y cultivos de las muestras. Debían además tener rayos X de tórax, previo a la fibrobroncoscopia, la que a su vez fue interpretada por el radiólogo del hospital sin conocer el resultado de patología y siguiendo la clasificación de la ILO, modificada para enfermedades intersticiales (9). Todos los casos tenían comprobación histológica del diagnóstico mediante biopsia transbronquial o abierta, la cual fue nuevamente revisada por la neumopatóloga de la institución.

Análisis estadístico. Se trabajaron los datos en un computador compatible IBM, utilizando la base

de datos PCPLUS. Los resultados fueron analizados usando el paquete de estadística BMDP, de la Universidad de California.

Inicialmente se hicieron estadísticas descriptivas de todas las variables de importancia (clínicas, funcionales, hallazgos radiológicos, recuentos de células del LBA y resultados de patología), que incluyeron promedios, porcentajes, rangos y desviaciones estándar.

Finalmente, el análisis de las diferencias entre los tipos celulares del LBA y la enfermedad se llevó a cabo mediante el test T de Student, y las mediciones de asociación entre proporciones (tipo de patrón radiológico y tipo de enfermedad) se analizaron mediante el test de chi cuadrado.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 60 pacientes, 33 hombres (55%) y 27 mujeres (45%), con edad promedio de 41.7 años. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (91.6%), disnea (86.6%), expectoración (61.6%) y pérdida de peso (58.3%). En el examen físico encontramos: estertores (78.3%), dificultad respiratoria (48.3%) y cianosis (36.6%). Sólo siete pacientes tenían hipocratismo digital. El examen fue normal en tres pacientes (5%), dos con diagnóstico de sarcoidosis y uno con silicosis.

Los diagnósticos definitivos más frecuentes fueron alveolitis alérgica extrínseca (AAE) en doce pacientes (20%), silicosis en once pacientes (18.3%), fibrosis inespecífica (FI) en diez pacientes (16.6%), sarcoidosis en seis pacientes (10%) y neumonía eosinófila (N. Eos.) en cuatro pacientes (6.6%) (Tabla 1). De los pacientes con AAE, cinco presentaban artralgias de vieja data e inclusive recibieron anti-inflamatorios no esteroideos.

El tiempo de evolución de la enfermedad antes de conocerse el diagnóstico fue de 21.2 meses en promedio, con mínimo de 18 días (un caso de AAE) y máximo de 20 años (silicosis). Las enfermedades con tiempo de evolución más corto fueron las infecciones por *Pneumocystis carinii* con dos meses, la carcinomatosis linfagítica (Ca. Linf.) tres meses, la neumonía intersticial usual (NIU) seis meses; mientras que las más prolongadas fueron silicosis: 29 meses; sarcoidosis: 30.6 meses y FI: 42 meses.

Tabla 1. Diagnósticos definitivos en EPID. Hospital Santa Clara, 1986-1990.

n = 60	Pacientes	%
AAE	12	20.0
Silicosis	11	18.3
F. inespecífica	10	16.6
Sarcoidosis	6	10.0
N. eosinófila	4	6.6
Carcinomatosis linfangít.	3	5.0
NIU	2	3.3
Pneumocistis	2	3.3
BOOP	2	3.3
Linfoma	2	3.3
Otros:	6	9.6
-(Histoplasmosis, TBC, talcosis, proteinosis, Castleman, hemorragia alveolar)		
AAE: alveolitis alérgica extrínseca NIU: neumonía intersticial usual BOOP: bronquiolitis obliterante Neumomía de organización		

Los antecedentes laborales y de exposición sólo tuvieron importancia en dos entidades: en pacientes con silicosis (n=11), cuatro pacientes trabajaban en canteras, tres eran agricultores, tres albañiles y uno trabajaba en fundición de acero; en pacientes con AAE (n=12), en su gran mayoría estuvieron expuestos a palomas (n=10), uno de ellos a pericos y otro a loros.

Los gases arteriales mostraron PaO₂ de 48.9+10.1 y el 86.6% se consideraban hipoxémicos al tener PaO₂ < de 60 mmHg (altura sobre el nivel del mar: 2.600 m); la PaCO₂ promedio del grupo de EPID fue de 30.9+5.5 existiendo franca hipercapnia (> de 35 mmHg) en 20% de los casos. La diferencia alvéolo-arterial de O₂ (P(A-a)O₂) fue de 27.7 en promedio considerándose aumentada (> de mmHg) en 75% de los casos (28.29).

La curva de flujo-volumen fue restrictiva en 27 pacientes (47.3%), obstructiva en 19 (33.3%), mixta en ocho (14%) y normal en tres (5.4%), los cuales tenían diagnóstico de sarcoidosis, linfoma y AAE.

Los patrones radiológicos, por orden de frecuencia, fueron: reticulonodular 30%, reticular 22%,

vidrio esmerilado (VE) 17% y nodular 13%. El compromiso pleural se presentó en 20% de los pacientes, principalmente del grupo de la FI y de la N. eosinofílica. El compromiso hiliar del tipo ganglionar estuvo presente en cinco pacientes (8.3%), tres de ellos con diagnóstico de sarcoidosis. La radiografía normal se presentó en cinco pacientes (8.3%), dos ellos con diagnóstico de AAE, dos con sarcoidosis y uno con FI (Figura 1).

El patrón de VE se presentó en siete pacientes con AAE, siendo en todos los casos de predominio basal. El patrón retículo-nodular se encontró en el 82% de los pacientes con silicosis. Infiltrados de predominio basal se presentaron en casos de talcosis, proteinosis y Castleman, mientras que fueron apicales en el caso de tuberculosis (TBC) y difusos en el 63.6% de los pacientes con silicosis y en el 50% de los pacientes con FI.

El LBA mostró en promedio un recuento celular de macrófagos de 58%, linfocitos de 27%, neutrófilos de 14% y éosinófilos de 1%. Al relacionar la edad y el LBA con los patrones radiológicos se observó que el patrón retículo-nodular fue más frecuente en personas de mayor edad (49.7 años) y se asoció con recuentos de linfocitos en el LBA menores (16.2%) y neutrófilos mayores (20.2%) que el promedio de todo el estudio de EPID lo que fue estadísticamente significativo con P<0.05. Por el contrario, el patrón de VE se asoció con recuentos de linfocitos en el LBA del 47.5% y macrófagos del

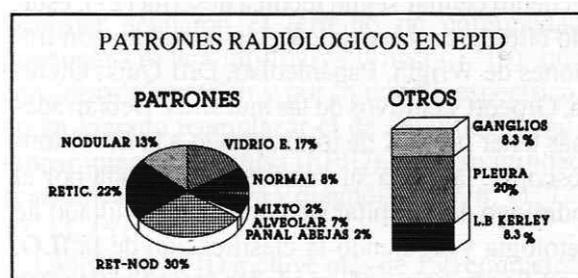


Figura 1. Se muestra al lado izquierdo un pastel con los diversos patrones radiológicos según la clasificación de la ILO (Organización Internacional del Trabajo), distribuidos por porcentajes. La barra del lado derecho muestra, también en porcentaje, el compromiso de ganglios y pleura en los pacientes con EPID, así como la presencia de Líneas B de Kerley.

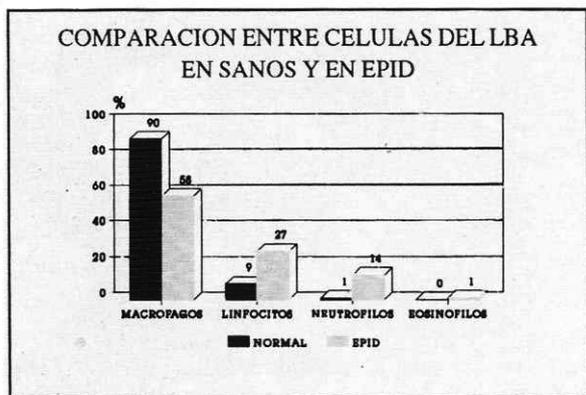


Figura 2. Se muestra en barras los porcentajes de las células obtenidas en el LBA y compara dichas células entre las personas sanas (barras negras), según la literatura (13), y los hallados en nuestro estudio en pacientes con EPID (barras rayadas). En el eje de las X se colocaron los diferentes tipos celulares, y en el de las Y el porcentaje.

34%, teniendo nuevamente significancia estadística con $P < 0.05$.

Al relacionar la edad, el LBA y los gases arteriales con el diagnóstico específico encontramos como datos significativos con $P < 0.05$ que los pacientes con AAE eran más jóvenes (26.8 años), tenían mayor número de linfocitos en el LBA (55%) y menor número de macrófagos (34%). De otro lado, observamos que los pacientes con FI eran mayores (51.9 años) y tenían hipoxemia más severa (41.5 mmHg). Los pacientes con silicosis tenían en promedio 52 años, y los linfocitos en el LBA fueron del 15%. Los pacientes con sarcoidosis presentaron P_{aO_2} normal (61 mmHg) y la $D(A-a)O_2$ permaneció cercana a lo normal (17.9 mmHg). A su vez, los pacientes con N. eosinofílica presentaron recuentos de eosinófilos en el LBA del 4.5%, lo que nuevamente fue significativo con $P < 0.05$ (Tabla 2).

Se hicieron 52 biopsias transbronquiales de las cuales se obtuvo diagnóstico en 39 (75%) y se practicaron 19 biopsias abiertas obteniéndose diagnóstico en 18 de ellas (94.7%). La mayor sensibilidad en las biopsias transbronquiales se obtuvo en la Ca. Linf., la cual fue diagnóstica en los tres pacientes que se presentaron con dicha patología (100%), siguiéndole en su orden silicosis (9 de 10 pacientes: 90%) y AAE (7 de 10 pacientes: 70%).

en la sarcoidosis la sensibilidad fue sólo de 33% (2 de 6 pacientes) y en la N. eosinofílica del 0% (ninguno de los cuatro pacientes con este diagnóstico). De las 52 biopsias transbronquiales un paciente (1.9%) presentó peneumotórax como complicación sin requerir manejo específico.

DISCUSION

La escasa ayuda de la clínica en el enfoque de la EPID fue notoria en el presente trabajo. Con un tiempo de evolución de 21.2 meses, la mayoría de los pacientes había recibido múltiples tratamientos sintomáticos antes del ingreso a nuestra institución. En general, sólo cuando la disnea se hizo el síntoma predominante, los pacientes se vieron obligados a consultar o fueron remitidos. Esto es similar a lo relatado por la literatura en cuanto a que la disnea es el hallazgo más valioso en el paciente con EPID (30).

Los hallazgos funcionales encontrados en la EPID (16, 17, 23) se resumen en: 1. Hipoxemia y diferencia alvéolo-arterial de oxígeno aumentada.

2. Reducción de volúmenes pulmonares (capacidad vital y capacidad pulmonar total), con preservación de los flujos en términos generales.

3. Disminución de la distensibilidad.

4. Disminución de la capacidad de difusión.

En general, se ha descrito que las pruebas de función pulmonar son indicativas de anomalías patológicas en forma directamente proporcional pero carentes en lo absoluto de especificidad (17,

Tabla 2. Edad, LBA y gases arteriales según diagnóstico específico en EPID, 1986-1990.

Dx	LBA					Gases arteriales		
	Edad	M	L	N	E	PO_2	PCO_2	$P(A-a)O_2$
AAE	26.8*	34*	55*	11	0	48.2	30.9	27.6
F. inesp.	51.9*	63	20	16	1	41.5*	32.2	23.7*
Silicosis	52.0*	67	15*	17	1	47.5	33.9	19.9
Sarcoid.	45.5	63	33	4	0	61.0*	30.1	17.9*
N. eosin.	31.7	67	22	6.5	4.5*	49.1	27.5	40.4
Ca. linf.	58.0	75	18	6	1	46.6	28.2	47.8
EPID	41.7	58	27	14	1	48.9	30.9	26.1

* $P < 0.05$ comparados con los datos totales de EPID.



Figura 3. Biopsia abierta de paciente con AAE (caso 1), con infiltrado linfoplasmocitario y engrosamiento septal dado por dicho infiltrado y por histiocitos "espumosos" (flecha), que al encontrarse en el intersticio sugieren que la AAE es secundaria a la exposición a palomas (24). Coloración de H y E, x 100.

23). En nuestro estudio encontramos que los menores niveles de PaO₂ (41.5 mmHg en promedio) se asociaron con los grados más severos de fibrosis y que los pacientes con sarcoidosis, con grados leves de fibrosis, se presentaban con niveles de PaO₂ normales. De otra parte, la curva Flujo Volumen mostró todos los tipos de alteración ventilatoria sin significancia estadística en su presentación, hecho aceptado en la literatura, donde se propone la curva de Flujo Volumen más como una guía de seguimiento que como prueba diagnóstica (17).

La clasificación de la ILO modificada por Gansler (23) para aplicarla a las enfermedades infiltrativas difusas ha mostrado ser de ayuda diagnóstica en algunas entidades como la neumonía eosinófila, pero ha carecido de concordancia con la magnitud de la inflamación o con la intensidad de la fibrosis (9,10). En nuestra revisión, a pesar de haber encontrado una incidencia de radiografías de tórax normal (8.3%) similar a la de Epler y McLoud de 9.6% (10), demostramos una asociación estadísticamente significativa entre el patrón de VE y recuentos linfocíticos elevados en el LBA con satisfactoria evolución tras el empleo de esfesroides. Igual significancia estadística encontramos entre el patrón retículo-nodular (Figura 7), asociado con mayor destrucción de la arquitectura pulmonar, y aumento del recuento de neutrófilos

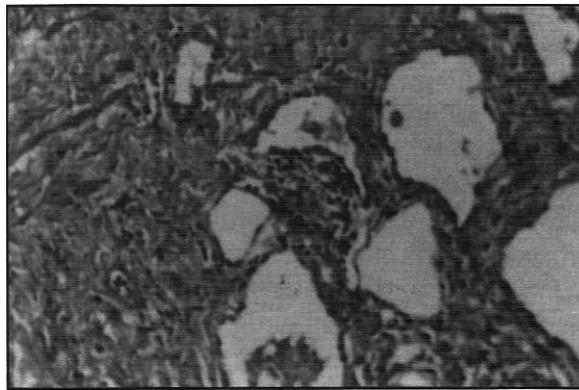


Figura 4. Biopsia abierta de pacientes con fibrosis inespecífica (caso 18), con severo engrosamiento septal por tejido colágeno poco celular y con distorsión alveolar. Coloración H y E, x 100.

en el LBA, con tórpida evolución con o sin tratamiento. Los anteriores recuentos celulares (linfocíticos y neutrofilicos), denominados previamente como alveolitis linfocítica y alveolitis neutrofilica, se han asociado con inflamación aguda (Figura 3) y fibrosis importante, respectivamente (Figura 4).

En cuanto a utilidad diagnóstica, la radiología en nuestra revisión no mostró el patrón de la neumonía eosinófila, el cual McLoud describe casi de patognomónico (edema pulmonar en "espejo"). Los patrones con orientación diagnóstica podrían resumirse así: el VE de distribución basal se encuentra más frecuentemente en la AAE (58.3%), mucho más alta que el 43.5% descritos por otros autores (31%). Otros hallazgos radiológicos útiles fueron las líneas B de Kerley en la carcinomatosis linfangítica y las adenopatías hiliares bilaterales en la sarcoidosis y el linfoma.

El LBA tiene en general un 5% de complicaciones y todas ellas menores (13.19%). En personas normales, el 93% ±5% de células del LBA son macrófagos, 7 ±1 % son linfocitos y menos del 1 % son neutrófilos, eosinófilos o basófilos. Se acepta que hay aumento de neutrófilos en el LBA de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), colagenosis, histiocitosis X y asbestosis. Por otro lado, la linfocitosis predomina en sarcoidosis, AAE, linfoma y tuberculosis (TBC). Entre estos dos patrones se ha documentado superposición lo que llevado a des-

confiar de su utilidad diagnóstica (13). En el presente estudio encontramos correlación estadísticamente significativa entre alveolitis linfocítica, infiltrados en VE y evolución satisfactoria, mientras que la alveolitis neutrofílica se asoció con infiltrado retículo-nodular y mal pronóstico. Esto da al LBA una buena sensibilidad para definir inflamación y junto con las implicaciones terapéuticas y su utilidad diagnóstica en entidades intersticiales, infecciosas y neoplásicas convierten al LBA en una herramienta valiosa en el estudio de pacientes con EPID; en especial si se adicionan nuevas pruebas como la determinación de proteínas, inmunoglobulinas (33), factores del complemento (34) y receptores de glucocorticoides en las células broncoalveolares (35, 36, 37).

La positividad de la biopsia transbronquial varía ampliamente, de 37% (38, 39) hasta 5% en inmunosuprimidos (26). En nuestra serie la biopsia transbronquial dio una positividad diagnóstica del 75%, siendo ésta mayor en carcinomatosis linfagítica, silicosis y AAE. Estos datos se asemejan a los de la literatura, exceptuando la baja positividad para sarcoidosis, que podría explicarse por la alta incidencia de TBC en nuestro medio, que obliga a tenerla como primera posibilidad diagnóstica al enfrentarnos a una biopsia con granulomas.

Se encontró que la biopsia transbronquial tuvo positividad alta (75%), al compararla con otros resultados, hecho este atribuible a la alta inciden-

cia de entidades como la silicosis (Figura 5) y la AAE fácilmente diagnosticables por este método (Figura 6).

La biopsia abierta fue positiva en esta revisión en 94.7%, resultado similar al 92% de Gaensler y Carrington (38). Destacamos que los pacientes con FI tuvieron un mayor tiempo de evolución (42.3 meses) y todos fueron diagnosticados por biopsia abierta con evolución inadecuada. Se consideró que tal diagnóstico no podía hacerse por biopsia transbronquial por la pequeñez de la muestra. Sólo dos paciente con NIU se encontraron en el estudio. En general, estas entidades rotuladas bajo el título de neumonía intersticial crónica (24) se están presentando una mayor frecuencia pero al igual que en las otras EPID, la consulta tardía dificulta el diagnóstico ante el hallazgo de pulmón terminal.

Sería de esperar que el estudio histopatológico fuera el mejor método para diagnosticar y evaluar el tratamiento en pacientes con EPID. Sin embargo, en contra de lo primero están los variables resultados de la biopsia transbronquial y por otra parte biopsias abiertas para seguimiento no son aceptadas desde el punto de vista ético.

Reconociendo de antemano que los esquemas rígidos encasillan los pacientes con EPID en escalas poco prácticas (40), concluimos que en el manejo de estos pacientes pueden seguirse una serie de pasos:

1. Integración de los hallazgos clínicos con los antecedentes ocupacionales y de exposición con

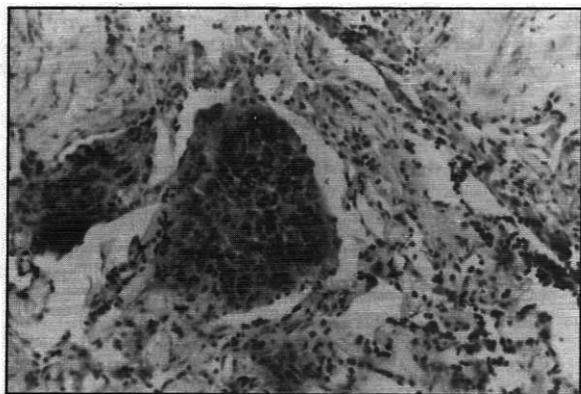


Figura 5. Biopsia abierta: muestra silicosis con depósito de pigmento y fibrosis joven con predominio celular. Coloración H y Ex 100.

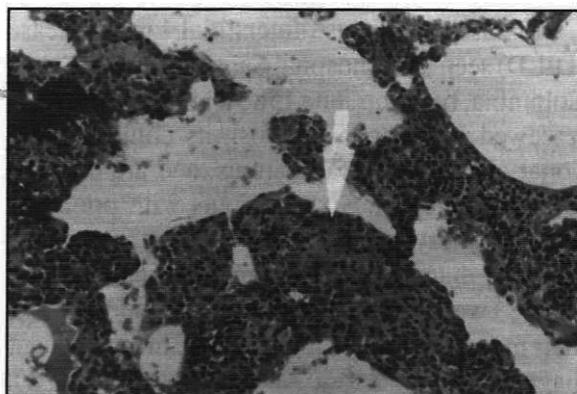


Figura 6. Biopsia abierta: muestra un caso de AAE con la típica imagen denominada "pseudo granuloma" con infiltrado linfocítico. Coloración H y Ex 100.

el fin de limitar las posibilidades diagnósticas.

2. Valoración radiológica que según los diversos patrones orientará hacia una etiología determinada.

3. Estudios funcionales: a pesar de lo inespecíficos pueden ayudar en la valoración del compromiso pulmonar y además sirven como controles iniciales para seguir adecuadamente el paciente con datos objetivos.

4. Broncoscopia con LBA para estudio citológico y bacteriológico buscando etiologías infecciosas o neoplásicas y recuento celular que evalúe la magnitud de la inflamación o el grado fibrosis. Biopsia transbronquial para correlacionar los resultados del recuento celular y tener la posibilidad de contar con un diagnóstico definitivo (75% de positividad).

5. Biopsia abierta, la cual debe considerarse prioritaria en el paciente inmunosuprimido y complementaria en los demás pacientes, en quienes no se logró un diagnóstico preciso con los procedimientos ya enunciados.

6. Otros estudios: individualizados según las características clínicas de cada uno de los pacientes (pruebas inmunológicas, serológicas, etc.).

7. Seguimiento: estudios funcionales de control para evaluar la progresión de la enfermedad y LBA para determinar el grado de inflamación residual, así como para definir la duración y el tipo de tratamiento.

SUMMARY

All cases of Diffuse Interstitial Lung Disease (DILD) seen at the hospital Santa Clara of Bogotá, Colombia, between June 1986 and May 1990 were reviewed in order to establish its clinical, functional and radiological features, and are the subject of this report. Sixty patients with pre-bronchoscopy X-rays, bronchoalveolar lavage and histological diagnosis were found and included. Of them 33 were males (55%) and 27 females (45%); their mean age was 41.7 years. The most frequent diagnosis were Extrinsic Allergic Alveolitis (20%), Silicosis (18.3%), Non-specific fibrosis (16.6%), Sarcoidosis (10%), Eosinophilic Pneumonia (66%), and Lymphangitic Carcinomatosis (5%). A

minute analysis of all findings and their correlation with each specific diagnosis is made and discussed.

REFERENCIAS

1. **Feigin DS.** New Perspectives on Interstitial Lung Disease. *Radiol Clinics North Am* 1983; **21**: 683-697.
2. **Felson B.** Radiología Torácica, segunda edición. Barcelona. *Editorial Científico-Médica* 1985: 314-349.
3. **Felson B.** Disseminated Interstitial Disease of the Lung. *Am Radiol* 1986; **9**: 325-328.
4. **Fraser RG.** The Radiology of Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* 1982; **3**: 475-484.
5. **Fraser RG, Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP.** Diagnosis of Diseases of the Chest. Third edition. Philadelphia. *WB Saunders* 1980; 549-575.
6. **Genereux GP.** Pattern Recognition in Diffuse Lung Disease. A Review of Theory and Practice. *Med Radiol Phot* 1985; **61**: 2-31.
7. **Kerr IH.** Radiology of Interstitial Lung Disease. *Seminars Resp Med* 1984; **6**: 80-91.
8. **Kerr IH.** Interstitial Lung Disease: The Role of the Radiologist. *Clin Radiol* 1984; **35**: 1-7.
9. **McLoud TC, Gaensler EA, Carrington CB.** Chronic Diffuse Infiltrative Lung Disease. *Clin Chest Med* 1984; **5**: 329-344.
10. **Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB.** Normal Chest Roentgenograms in Chronic Diffuse Infiltrative Lung Disease. *N Engl J Med* 1978; **298**: 934-939.
11. **Fulmer JD.** An Introduction to the Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* 1982; **3**: 457-473.
12. **Fulmer JD.** The Interstitial Lung Disease. *Chest* 1982; **82**: 172-278.
13. **Crystal RG, Gadek JD, Ferraus VJ et al.** Interstitial Lung Disease: Current Concepts of Pathogenesis, Staging and Therapy. *Am J Med* 1981; **70**: 542-568.
14. **Niederma MS, Matthay RA.** New Technics for the Assesment of Interstitial Lung Disease. *Radiol Clin North Am* 1983; **21**: 667-681.
15. **Heitzman ER.** The Lung Radiology-Pathology Correlations. Second Edition. San Luis. *Cv Mosby* 1984: 235-249.
16. **Keogh BA, Crystal RG.** Pulmonary Function Testing in Interstitial Pulmonary Disease. *Chest* 1980; **78**: 856-865.
17. **Bates DV.** Respiratory Function in Disease. Third edition. Philadelphia. *WB Saunders* 1989: 265-336.
18. **Niden AH, Mishkin FS, Khurana MM.** Gallium Citrate Lung Scan in Interstitial Lung Disease. *Chest* 1976; **69s**: 266-268.
19. **Davis GS, Brody AR, Landis JN et al.** Quantitation of Inflammatory Activity in Interstitial Pneumonitis by Bronchofiberscopic Pulmonary Lavage. *Chest* 1976; **69s**: 265-266.
20. **Fulmer JD, Roberts WC, Crystal RG.** Diffuse Fibrotic Lung Disease: A Correlative Study. *Chest* 1976; **69s**: 263.
21. **Green GM, Graham WG, Hanson JS et al.** Correlated Studies of Interstitial Pulmonary Disease. *Chest* 1976; **69s**: 263.
22. **Reynolds HY.** Immunologic Lung Disease. *Chest* 1982; **81**: 622-631.
23. **Gaensler EA, Carrington CB.** Open Lung Biopsy for Chronic Diffuse Infiltrative Lung Disease: Clinical Roentgenographic and Physiologic Correlation in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; **330**: 411-426.
24. **Katzstein AL, Askin FB.** Surgical Pathology of Nonneoplastic Lung Disease. Second edition. Philadelphia. *WB Saunder* 1990; 58-96 y 564-588.
25. **Wall CP et al.** Comparison of Transbronchial and Open Biopsies in Chronic Infiltrative Lung Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; **123**: 280-285.
26. **Toledo Pereyra LH et al.** The Benefits of Open Lung Biopsy in Patients with Previous Non-Diagnostic Transbronchial Lung Biopsy. *Chest* 1980;

- 77: 647-650.
27. **Hunninghake G, Gadek JE, Kawanami O et al.** Inflammatory and Immune Processes in the Human Lung in Health and Disease. Evaluation by Bronchoalveolar Lavage. *Am J Pathol* 1979; **97**: 149-206.
 28. **Acevedo LE, Solarte I.** Gasimetría arterial en adultos jóvenes a nivel de Bogota. *Acta Med Colomb* 1984; **9**: 7-14.
 29. **Restrepo MJ, Reyes P, Vásquez P, Diazgranados B.** Gasimetría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogota. *Acta Med Colomb* 1982; **7**:461.
 30. **Fishman AP.** Pulmonary Diseases and Disorders. Second edition. New York. McGraw-Hill 1988:739-754.
 31. **Monkare S, Ikonen M, Haabtela T.** Radiologic Findings in Farmers Lung. Prognosis and Correlation to Lung Function. *Chest* 1985; **87**:460-466.
 32. **Levy H, Horak DA, Lewis M.** The Value of Bronchial Washing and Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Lymphangitic Carcinomatosis. *Chest* 1988; **94**: 1028-1030.
 33. **Lawrence EC, Martin RR, Blaese RM, et al.** Increased Bronchoalveolar IgG Secreting Cells in Interstitial Lung Diseases. *New Engl J Med* 1980;**302**: 1186-1188.
 34. **Soda K, Ando M, Sakata T et al.** C1q and C3 in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Summer Type Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 1988; **93**: 76-80.
 35. **Osaki T, et al.** Glucocorticoid Receptors in Bronchoalveolar cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 968-971.
 36. **Stoller JK, Rankin JA, Reynolds HY.** The impact of bronchoalveolar lavage cells analysis on clinicians diagnostic reasoning about interstitial lung disease. *Chest* 1987; **92**: 839-843.
 37. **Turner-Warwick M, Haslam PL.** The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress fo patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; **135**: 26-34.
 38. **Wall CH, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA.** Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; **123**: 280-285.
 39. **McElvein RB.** The surgical approach to interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1982; **3**:485-490.
 40. **Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al.** A clinical radiographic an physiologic scoring system for the longitudinal assesment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; **133**: 97-103.