

Factores relacionados con la rentabilidad diagnóstica y aparición de complicaciones de la biopsia transbronquial

J. Hernández Borge, I. Alfageme Michavila, J. Muñoz Méndez, R. Villagómez Cerrato, F. Campos Rodríguez y N. Peña Griñán

Sección de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

El objetivo de este estudio ha sido estudiar la rentabilidad diagnóstica (RD) de la biopsia transbronquial (BTB) en neumopatías de diversa etiología, así como los diversos factores implicados en la misma y en la aparición de complicaciones durante la técnica.

Es un estudio retrospectivo de una serie de 172 pacientes (98 varones y 74 mujeres) en los que se practicó BTB. En función de la RD y el diagnóstico definitivo se analizaron diversas variables clínicas, patrón radiológico, de TAC y factores técnicos asociados a la BTB. Se recogieron las principales complicaciones, estudiando los posibles mecanismos implicados en su aparición.

Los resultados de la BTB se incluyeron en las siguientes categorías: *a*) BTB diagnóstica (42,8%); *b*) BTB inespecífica (21,1%); *c*) ausencia de parénquima (9,7%); *d*) parénquima normal (23,4%), y *e*) error diagnóstico (2,9%). La RD global fue del 43,6%, aunque se elevó al 52% cuando se excluyeron las BTB con ausencia de parénquima y aquellos diagnósticos definitivos que no correspondieron a neumopatías infiltrativas como tales. Los principales diagnósticos definitivos encontrados fueron: infecciones (23,4%), neoplasias (19,4%), sarcoidosis (14,2%), fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (17,7%) y otros procesos (23,4%). Existieron diferencias significativas en la edad, sexo, tiempo de evolución previo a la BTB, patrones radiográficos y de TAC en función del diagnóstico definitivo. La aparición de complicaciones y neumotórax fue más frecuente en la FPI, neoplasias e infecciones aunque sin diferencia significativa.

La RD estuvo fundamentalmente determinada por el diagnóstico definitivo, oscilando entre el 60% de la sarcoidosis y el 24% de la FPI ($p < 0,05$). Si que influyera la edad, el sexo, la presencia de inmunosupresión, el número de BTB o la tolerancia de la exploración. Sin embargo, la RD fue superior en los casos sin pérdida de volumen radiográfica (56,3% frente a 37,5%) y con ausencia de patrón en panal en la TAC (44,7 frente a 27,3%). También el tipo de opacidades influyó en la RD (un 53,4% en el vidrio deslustrado frente a 26,7% en los patrones lineales), así como la distribución de las lesiones (un 8,4% en patrones periféricos frente al 48,3% de los difusos o el 50% de los peribroncovasculares). El lugar de la BTB fue el único factor que mostró claras diferencias significativas respecto a la RD (el 100%

en el lóbulo medio frente al 29,5% en los lóbulos superiores). La tolerancia fue peor en los sujetos de más edad ($63,5 \pm 10$ frente a $52,2 \pm 17$ años) y con mayores alteraciones funcionales (%FEV₁: $48,2 \pm 6,8$ frente a $70,2 \pm 17,1$). La mala tolerancia de la exploración se asoció a la aparición de complicaciones (el 16,6 frente al 6,3%) y neumotórax (el 25 frente al 6,8%).

La RD de la BTB estuvo principalmente influida por el tipo de proceso estudiado. Las distintas técnicas de imagen parecen fundamentales a la hora de establecer un diagnóstico de presunción y grado de evolución de una patología determinada. Estos datos podrían predecir la rentabilidad de la técnica en un caso determinado. En nuestra serie, la tolerancia de la prueba fue un marcador fiable de la aparición de complicaciones y neumotórax posterior.

Palabras clave: *Biopsia transbronquial. Rentabilidad diagnóstica. Tolerancia. Complicaciones.*

(*Arch Bronconeumol* 1998; 34:133-141)

Factors related to diagnostic yield and complications of transbronchial biopsy

To study the diagnostic yield of transbronchial biopsy (TBB) in lung diseases of different etiology, as well as to examine several factors implicated in diagnostic yield and complications of TBB.

Retrospective study of a series of 172 patients (98 women and 74 men) undergoing TBB. Clinical variables, x-ray and CT patterns and technical factors related to TBB were analyzed in relation to diagnostic yield and definitive diagnosis. We recorded the main complications and studied the possible mechanisms implicated in their appearance.

The results of TBB were classified as follows: 1) diagnostic TBB (42.8%); 2) nonspecific TBB (21.1%); absence of parenchyma (NP) (9.7%); 4) normal parenchyma (23.4%); 5) incorrect diagnosis (2.9%). Overall yield was 43.6% but rose to 52% when NP and no infiltrative pneumopathies were excluded. The main findings were infections (23.4%), neoplasms (19.4%), sarcoidosis (14.2%), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (17.7%); and other (23.4%). Significant differences in diagnosis were found for age, sex, time of evolution prior to TBB, and x-ray and CT patterns. Complica-

Correspondencia: Dr. J. Hernández Borge.
Rafael Lucenqui, 6. 1-D. 06004 Badajoz.

Recibido: 10-2-97; aceptado para su publicación: 28-10-97.

tions and pneumothorax appeared more frequently in IPF, neoplasms and infections, although the differences were non significant.

Diagnostic value depended mainly on type of disease and ranged from 60% for sarcoidosis to 24% for IPF ($p < 0.05$), with no differences related to age, sex, presence of immunosuppression, number of TBB or tolerance to exploration. Yield was higher, however, for patients with no loss of radiographic pulmonary volume (56.3% versus 37.5%) and with absence of a CT reticular pattern (44.7% versus 27.3%). Type of opacities also influenced yield (53.4% for ground glass versus 26.7% for reticular patterns), as did distribution of lesions (8.4% for peripheral patterns versus 48.3% for diffuse patterns and 50% for peribronchio-vascular patterns). The site of TBB was the only factor showing clearly significant differences in yield (100% in mild lobe versus 29.5% in upper lobes). Tolerance was poorer in older patients (63.5 ± 10 versus 52.2 ± 17 years) and with greater function abnormalities (%FEV1: 48.2 ± 16.8 versus 70.2 ± 17.1). Poor tolerance of exploration was associated with the appearance of complications (16.6% vs 6.3) and pneumothorax (25% versus 6.8%).

The diagnostic yield of TBB was mainly influenced by the type of disease studied. The various imaging techniques were fundamental for establishing preliminary diagnoses and degree of evolution of a specific cases. In our series, tolerance of the technique was a reliable predictor of complications and the presence of post-biopsy pneumothorax.

Key words: Transbronchial biopsy. Diagnostic yield. Tolerance. Complications.

Introducción

La biopsia transbronquial (BTB) tiene un papel importante en el diagnóstico de neumopatías de muy diversa etiología. Es considerada un procedimiento bastante seguro con una mortalidad inferior al 0,2%, oscilando las complicaciones entre el 0,5 y el 12%¹⁻³. Las mayores controversias surgen en torno al empleo de la misma en determinados procesos, donde la sensibilidad y la especificidad son bajas a pesar de su seguridad y mínimo coste⁴. Hace más de una década, Wall demostró la mayor sensibilidad y especificidad de la biopsia pulmonar abierta frente a la BTB en diversas neumopatías infiltrativas. Esto se debe en gran parte a la localización anatómica de algunas lesiones que son poco accesibles a esta técnica. Los mejores resultados se obtienen en aquellos procesos que afectan, fundamentalmente, al árbol bronquial y a los linfáticos acompañantes (sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, etc.), y en la patología infecciosa con amplia diseminación (*P. carinii*, tuberculosis miliar). Sin embargo, en procesos angiocéntricos y en aquellos otros donde es preciso un estudio de la arquitectura de lobulillo secundario, o en los que es necesario una estimación precisa del grado de inflamación y componentes de la misma (neumonía intersticial usual [UIP], neumonía intersticial linfoide [LIP], fibrosis pulmonar asociada a enfermedades del colágeno, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, etc.), la BTB tiene limitaciones ya que la cantidad de tejido obtenido suele ser insuficiente⁴.

Por otra parte, existe una marcada variabilidad en la utilización de la BTB y otros procedimientos biopsicos en este tipo de patología en función de la experiencia personal, resultados obtenidos y disponibilidad de nuevas técnicas (como la videotoroscopia). En Gran Bretaña un estudio⁵ sobre la práctica clínica mostró que sólo una tercera parte de los casos diagnosticados de fibrosis pulmonar fueron sometidos a BTB y, únicamente, un 7,5 y un 17,5% a biopsia abierta o lavado broncoalveolar (LBA), respectivamente. Mientras, un trabajo similar en los EE.UU. indicaba que más del 60% de estos casos eran sometidos a BTB y un 42% a biopsia abierta si la BTB era inespecífica⁷.

También hay controversia entre diversos autores^{6,8,9} a la hora de interpretar los resultados obtenidos por BTB, sobre todo en aquellos casos en los que no se consigue un diagnóstico específico. Esto ha provocado discrepancias en cuanto al rendimiento diagnóstico de la técnica en algunas patologías.

Por todo lo anteriormente dicho, hemos realizado un estudio retrospectivo de los pacientes en los que se practicó BTB durante la broncofibroscopia para el diagnóstico de neumopatías de muy diversa etiología a lo largo de un período de 12 años. En función de la rentabilidad y el tipo de patología, valoramos la posible influencia de diversas variables clínicas, técnicas de imagen y factores asociados a la técnica. Se valoraron la tolerancia, las complicaciones y su relación con el tipo de patología.

Material y métodos

Entre enero de 1984 y noviembre de 1995 se practicaron en nuestro centro 172 BFC con BTB en el mismo número de pacientes (98 varones y 74 mujeres), con una edad media de 53 ± 17 años. El número medio de BTB por año fue de 14,3 (rango: 3-20). La técnica empleada para la BTB fue similar a la descrita por otros autores², y fueron realizadas tanto por médicos especialistas como por residentes del servicio. Se consideró siempre la necesidad de obtener un mínimo de 3 muestras de buena calidad durante la exploración; si bien en casos de mala tolerancia o complicaciones este número fue menor, por lo que osciló entre 1-9 (media $3,3 \pm 1,08$ /paciente). Además se realizaron cepillados, broncoaspirados, LBA y biopsias bronquiales, si eran necesarias, durante la misma prueba.

Las principales indicaciones de la BTB fueron neumopatías infiltrativas difusas, pero también se utilizó en procesos locales (condensaciones o masas) en los que el médico responsable la estimó rentable. No obstante, en ningún caso se empleó el control fluoroscópico durante la misma. En función del número de biopsias obtenidas se procesaron muestras para estudios histológicos y microbiológicos. Nunca se realizaron estudios de las biopsias con microscopía electrónica. En todos los casos, entre 40 min y 2 h tras la BTB, se realizó radiografía de tórax posteroanterior en espiración forzada para detectar la presencia de neumotórax y su magnitud. También se estimaron otras complicaciones asociadas a la prueba (hemoptisis, hemorragia pulmonar, neumonía posbroncoscopia, etc.).

El estudio histológico de la BTB fue realizado siempre por el mismo patólogo y los resultados del mismo fueron incluidos en las siguientes categorías: a) parénquima normal; b) ausencia de parénquima: casos en los que se obtuvo la pared bronquial sin alveolos valorables o material insuficiente-artefactado; c) hallazgos inespecíficos: considerando aquellas

BTB patológicas con diagnósticos de daño alveolar difuso, neumonitis intersticial crónica, infiltrado crónico o fibrosis inespecífica. Estos pacientes fueron definitivamente diagnosticados mediante diversos procedimientos (BAS, LBA, biopsia bronquial, esputo, toracocentesis, biopsia de órganos extrapulmonares, punción-aspiración transtorácica, toracotomía, mediastinoscopia, TAC y con el seguimiento prolongado del paciente y su respuesta al tratamiento), y *d*) hallazgos diagnósticos: se consideraron aquellas BTB que proporcionaban un diagnóstico específico o en las que el patólogo encontraba datos indicativos de un proceso específico. Estos diagnósticos se consideraron inicialmente correctos. No obstante, si durante el seguimiento o tras efectuar procedimientos diagnósticos adicionales eran modificados, se consideraron como errores y se excluyeron de los hallazgos diagnósticos a la hora de calcular la rentabilidad global de la técnica.

Por otra parte, los diagnósticos definitivos se agruparon en cuatro categorías; *a*) infecciones; *b*) neoplasias; *c*) sarcoidosis, y *d*) otros procesos.

En cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, presencia de patología, inmunosupresora, síntomas iniciales, síntoma respiratorio predominante, síntomas generales, tiempo de evolución de la sintomatología previo a la realización de la BTB. Además se estudiaron diversos factores asociados a la técnica: lugar de la BTB, número de muestras obtenidas y tolerancia de la exploración. Ésta se definió en dos categorías: *a*) buena: considerando como tal aquella en la que el paciente permitía finalizar la prueba de forma reglada, independientemente de que surgieran o no complicaciones durante o posteriores a la misma, y *b*) mala: en el caso de que la prueba tuviera que finalizarse de forma temprana por intolerancia o deterioro del paciente, relacionada o no con complicaciones. También se incluyó el patrón funcional (% FVC, %FEV₁ e índice de Tiffeneaud), PaO₂ y PaCO₂.

Los estudios radiográficos fueron interpretados siempre por dos radiólogos de nuestro centro y se definieron de la siguiente forma:

- *Radiografía simple de tórax*: *a*) patrón alveolar: ausente o presente (lobar, segmentario o difuso); *b*) patrón intersticial: ausente o presente (reticular simple o reticulonodular), y *c*) disminución de volumen: presente o ausente.

- *TAC de tórax (se dispuso de esta exploración en 73 pacientes)*. *a*) patrón nodular: ausente o presente; *b*) opacidades: ausentes alveolares (difusas o localizadas), presencia de vidrio deslustrado o intersticiales (lineales); *c*) distribución: local o sin un patrón definido, difusa, predominio periférico o peribroncovascular, y *d*) quistes aéreos: presentes o ausentes. (Se consideró en este punto la existencia de espacios quísticos subpleurales o patrón en panal.)

En función del diagnóstico definitivo se valoró si existían diferencias significativas entre las principales variables clínicas, factores asociados a la técnica, patrones radiológicos o de TAC y diferentes resultados obtenidos con la BTB. Por otra parte, se calculó la rentabilidad diagnóstica (RD) excluyendo los casos en los que las BTB no proporcionó parénquima valorable y aquellos diagnósticos definitivos que, definitivamente, no resultaron ser patología de tipo infiltrativo. Empleando como variable dependiente la RD se estudiaron las posibles influencias de las variables previamente recogidas sobre la misma.

Las variables se expresan en forma de media \pm desviación estándar o porcentajes. Las comparaciones entre variables continuas se realizó mediante la prueba de la *t* o ANOVA. Las variables categóricas se compararon con la χ^2 o el test exacto de Fisher. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

TABLA I
Diagnósticos definitivos y biopsia transbronquial

	DD	DBTB				
		HD	Inespecífica	PN	NP	Error diagnóstico
Sarcoidosis	25	15	1	7	-	2
Fibrosis pulmonar	31	6	10	9	6	-
Neoplasias (34)						
Linfangitis carcinomatosa	16	12	1	1	2	-
Carcinoma broncogénico	12	6	4	1	-	1
Linfoma	3	-	3	-	-	-
Metástasis	3	1	-	2	-	-
Infecciones (44)						
Neumonía						
<i>P. carinii</i>	9	3	4	2	-	-
Tuberculosis	23	14	1	5	3	-
Neumonía bacteriana	12	3	1	5	3	-
Otros diagnósticos ^a	41	15	12	9	3	2
Total	175 ^c	75	37	41	17	5
Métodos diagnósticos^b						
Clinico	40	Toracotomía	20	BTB	72	
TAC	18	Biopsia extrapulmonar	7	BFC	14	
		Otros	4			

DD: diagnósticos definitivos; DBTB: diagnósticos obtenidos por BTB; HD: hallazgos diagnósticos. PN: parénquima normal; NP: ausencia de parénquima; BFC: muestras broncoscópicas distintas a la BTB (biopsia transbronquial).

^aIncluyen: una bronquiolitis folicular, un granuloma a cuerpo extraño, un granuloma hialinizante; una hemorragia pulmonar, una hemosiderosis pulmonar, dos fibrosis asociadas a procesos sistémicos, una neumonitis intersticial linfomatoide, 13 enfermedades obstructivas de la vía aérea (8 bronquiectasias, 4 enfisemas y un asma), 3 neumonitis por fármacos, 7 alveolitis alérgicas extrínsecas, 5 bronquiolitis obliterantes con neumonía organizativa, 4 eosinofilia pulmonares y una insuficiencia cardíaca. ^bProcedimientos a través de los cuales se estableció el diagnóstico definitivo de los pacientes. ^cSuperior al n.º de diagnósticos iniciales al tener 3 pacientes dos procesos simultáneos (2 neumonías por *P. carinii* + tuberculosis y otro con metástasis + tuberculosis).

Resultados

Los resultados globales de la BTB fueron: parénquima normal (23,4%); ausencia de parénquima (9,7%); hallazgos inespecíficos (21,1%); hallazgos diagnósticos (42,8%) y errores (2,9%). El rendimiento diagnóstico global fue del 43,6% (75/172). Cuando se excluyeron los casos sin parénquima valorable y/o aquellos procesos que no correspondían a neoplasias infiltrativas como tales (13 procesos obstructivos de la vía aérea y una insuficiencia cardíaca), el rendimiento diagnóstico se elevó al 52,8% (75/144). Los diagnósticos definitivos y los diferentes resultados obtenidos mediante la BTB se exponen en la tabla I. Las patologías donde se consiguió un mayor rendimiento diagnóstico fueron la linfangitis carcinomatosa (75%), la tuberculosis (60,8%) y la sarcoidosis (60%). Sin embargo, éste fue bajo en las metástasis (33,3%), el linfoma (0%), la neumonía bacteriana (NB) (25%) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (19,3%). De forma sorprendente también fue bajo en la neumonía por *P. carinii* (33,3%), aunque se trataba de un número escaso de pacientes. Existían diferencias significativas en cuanto a la rentabilidad entre las diversas patologías estudiadas. Respecto a los diferentes

TABLA II
Características clínicas de los pacientes en función
del proceso estudiado (n = 172)*

Proceso	Sarcoidosis	FPI	Neoplasias	Infecciosas	Otros procesos
Immunosupresión					
Sí	8	16	32	54	22
No	92	84	68	46	78
Síntoma inicial					
Tos	12	32	44	19	24
Disnea	12	45	12	7	37
Expectoración	—	3	3	2	2
Dolor	—	—	15	—	—
Fiebre	8	3	6	63	22
Generales	52	13	18	7	4
Asintomáticos	16	3	3	—	7
Síntomas generales					
Acropaquias	—	16	3	2	—
Artralgias	8	10	3	5	4
Eritema nudoso	12	—	—	2	—
Constitucional	36	29	82	76	56
Fiebre	32	13	26	56	22
No	36	29	6	2	34

FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

*Los resultados se expresan en porcentajes.

resultados no diagnósticos de la BTB, predominaron las alteraciones inespecíficas en el linfoma (100%), la neumonía por *P. carinii* (44,4%), el carcinoma broncogénico (33,4%) y la fibrosis pulmonar (32,2%). Mientras que se obtuvo parénquima normal, fundamentalmente en las metástasis (66,4%), NB (41,7%), sarcoidosis (28%) y en la FPI (29%). Los diagnósticos obtenidos por BTB tuvieron que ser modificados en 5 pacientes (2,9%): dos sarcoidosis, una neumonía intersticial linfóide, una neumonía eosinófila crónica y un carcinoma epidermoide habían sido diagnosticados por BTB de dos amiloidosis, 2 UIP y una neumonía bacteriana, respectivamente.

Las principales características clínicas en función del diagnóstico definitivo se exponen en la tabla II. De los 172 pacientes un 71% tenían algún tipo de inmunosupresión, aunque sólo 15 estaban infectados por el VIH. Destacaba el predominio de síntomas generales y la falta de síntomas respiratorios en la sarcoidosis frente a la fibrosis pulmonar idiopática, donde abundó la sintomatología respiratoria y fue frecuente la ausencia de clínica general. Encontramos diferencias significativas entre los diversos procesos estudiados (tabla III) con respecto a la edad, sexo y tiempo de evolución previo a la BTB. De tal forma que la FPI fue la patología con una evolución más prolongada ($48,2 \pm 50,8$ semanas) frente al resto de enfermedades. Mientras que la evolución más corta se dio en los procesos infecciosos ($6,2 \pm 8,75$ semanas) y neoplásicos ($12,2 \pm 13,5$ semanas). En cuanto al patrón radiográfico hallamos diferencias significativas entre los diversos procesos, predominando el patrón alveolar en la patología infecciosa (46%) y el intersticial en la FPI (90%), si bien este último también fue frecuente en los primeros (68%). Por otro lado, la presencia de pérdida de volumen fue habitual en la FPI (64,5%) frente a los restantes procesos estudiados. En cuanto a los patrones encontrados en la TAC, la presen-

cia de nódulos predominó en las neoplasias (54%) y faltaron en la FPI, infecciones y otros procesos (un 20% en cada uno de ellos). También hubo diferencias significativas tanto en tipo de opacidades y el patrón de distribución predominante, como en la detección de espacios quísticos en la TAC ($p = 0,0001$). No encontramos diferencias en las variables relacionadas con la técnica como el lugar de la BTB o la tolerancia de la exploración, aunque el número de BTB obtenidas en la patología infecciosa fue menor respecto al resto de los procesos ($p = 0,01$). Tampoco encontramos asociación entre la aparición de complicaciones o neumotórax y el tipo de patología. No obstante, las complicaciones fueron más habituales en los procesos infecciosos (22%), neoplásicos (20,6%) y en la FPI (19,4%). Del mismo modo, la aparición de neumotórax fue más frecuente en la FPI (10%) y en las infecciones (10%).

Los factores estudiados en relación con la rentabilidad diagnóstica de la BTB se describen en la tabla IV. No encontramos diferencias respecto al sexo, edad o presencia de patología inmunosupresora, aunque la rentabilidad fue superior en las mujeres y en aquellos que tenían algún tipo de inmunosupresión. El tiempo de evolución fue superior en los casos no diagnósticos ($25,4 \pm 43$ semanas frente a $15,8 \pm 24,3$ semanas; $p = NS$). En cuanto a los patrones radiográficos, la rentabilidad fue mejor en los casos con infiltrados alveolares o intersticiales claramente evidenciables en la radiografía simple pero, fundamentalmente, en los pacientes sin pérdida de volumen radiográfica ($37,5$ frente a $56,3$; $p = 0,057$). Al evaluar los hallazgos de la TAC, la rentabilidad fue superior en los casos con patrones alveolares (46,2%) o en vidrio deslustrado (53,9%) frente a los de tipo lineal (26,7%). De otra parte, la distribución periférica-subpleural presentó una baja rentabilidad (8,4%) frente otros tipos de afectación, al igual que la presencia de espacios quísticos (27,3 frente a 44,7%; $p = 0,08$). En relación con los factores asociados a la técnica, únicamente el lugar de la BTB se mostró significativo, con una rentabilidad muy superior en las biopsias obtenidas en el lóbulo medio (100%) frente a las tomadas en lóbulos inferiores (52,9%) y superiores (29,5%). Finalmente, el tipo de proceso estudiado también fue significativo ($p = 0,045$).

La tolerancia fue buena en el 92% de las BTB. En 14 pacientes fue mala, obligando a una finalización temprana de la exploración que no repercutió de forma significativa en el número de BTB obtenidas en estos casos. La edad fue superior en los casos con mala tolerancia ($63,5 \pm 10$, frente a $52,2 \pm 17$; $p = 0,027$). No encontramos diferencias significativas en el lugar de la BTB, PaO_2 o $PaCO_2$ previa, patrón radiográfico o de TAC respecto a la tolerancia de la exploración. Sin embargo, tanto el %FVC ($73,2 \pm 18,5$ frente a $52,2 \pm 12,8$; $p = 0,07$), %FEV₁ ($70,2 \pm 17,1$ frente a $48,2 \pm 16,8$; $p = 0,03$) y el índice de Tiffeneaud ($80,2 \pm 11,2$ frente a $70,7 \pm 22,3$; $p = 0,1$) fueron sensiblemente superiores en los pacientes con buena tolerancia. Además, la tolerancia se asoció a la aparición de complicaciones durante la prueba (16,6% frente a 6,3%; OR = 2,96; $p = 0,07$) y, sobre todo, al desarrollo de neumotórax posterior (25

TABLA III
Relación de diversas variables clínicas, técnicas de imagen y factores asociados a la exploración con el proceso estudiado (n = 172)

	Sarcoidosis	Fibrosis pulmonar idiopática	Neoplasias	Infecciones	Otros procesos
Edad ^a	49,1 ± 16,6	59,7 ± 10	62,6 ± 11,8	44,5 ± 19,5	51,5 ± 17,8
Sexo ^b					
Varón	40%	74,2%	61,7%	63,4%	43,9%
Mujer	60%	25,8%	38,3%	36,6%	56,9%
Tiempo de evolución ^{a,*} :	13,1 ± 25,6	48,2 ± 50,8	12,2 ± 13,5	6,2 ± 8,7	28,5 ± 46,7
Patrón radiológico					
Alveolar ^d	16%	16%	32%	46%	48%
Intersticial ^b	44%	90%	77%	68%	78%
Pérdida de volumen ^a	8%	64,5%	17,7%	12,2%	17,1%
Patrón TAC (n = 73)					
Opacidades ^a					
Alveolares	20%	13%	23%	70%	30%
VD	20%	27%	–	–	5%
Lineales	13%	53%	31%	20%	45%
NO	47%	7%	46%	10%	20%
Distribución ^b					
Difusa	33%	47%	46%	50%	55%
PB	–	6%	8%	10%	5%
Subpleural	7%	47%	23%	20%	25%
LN	19%	–	23%	20%	15%
Quistes ^{b,**}	–	40%	–	10%	45%
Lugar BTB ^c					
LLSS	4%	9,7%	11,7%	17%	14,6%
LM	4%	–	5,9%	2,6%	7,4%
LLII	92%	90,3%	82,4%	80,4%	78%
N.º BTB	3,4 ± 1,3	3,5 ± 1,2	3,5 ± 0,9	2,8 ± 0,6	3,3 ± 1,1
Mala tolerancia ^c	–	10%	17,7%	5%	7,3%
Complicaciones ^c	8%	19,4%	20,6%	22%	15%
Neumotórax ^c	–	10%	6,1%	10%	5%

VD: vidrio deslustrado. NO: sin opacidades identificables. PB: peribroncovascular. LN: patrón localizado o sin patrón definido; BTB: biopsia transbronquial; LLSS: lóbulos superiores; LM: lóbulo medio; LLII: lóbulos inferiores.

*En semanas. **Presencia de espacios quísticos aéreos. ^ap < 0,005; ^bp < 0,05; ^cp = NS.

frente a 6,8%; OR = 4,52; p = 0,026). Aparecieron complicaciones en 30 pacientes (17%), 18 de las cuales tuvieron sangrados inferiores a 50 ml que se controlaron con medidas conservadoras. Se produjeron 12 neumotórax (7%), de los que 10 precisaron drenaje (5,85%), cuatro exclusivamente con aguja. Los principales factores estudiados en relación con la aparición de neumotórax aparecen reflejados en la tabla V.

Discusión

La utilidad de la BTB para evaluar neumopatías infiltrativas difusas ha sido bien documentada^{2,8-11}. Sin embargo, en ocasiones este procedimiento no consigue un diagnóstico definitivo al mostrar alteraciones inespecíficas, parénquima normal o ausencia de material valorable. En el primero de los casos es donde surgen las mayores controversias en relación con la interpretación de los resultados obtenidos^{5,12,13}. La desventaja más importante de la BTB, cuando se la compara con la biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia, reside en la cantidad de tejido obtenido que, en el caso de la primera, suele ser muy escasa. Para compensar esta deficiencia se ha incrementado y valorado el número óptimo de biopsias^{14,15}. Del mismo modo, otros estudios^{16,17} han aumentado el número de cortes estudiados en cada

muestra o han valorado la idoneidad de la misma en función del tamaño y el número de alveolos presentes. Respecto al primer factor se han considerado suficientes entre 3-6 tomas por exploración, sin incrementar el rendimiento con un número superior de biopsias. Así mismo, Nagata et al¹⁶ describieron incrementos en la rentabilidad de hasta el 25% cuando se practicaban múltiples secciones en la muestra obtenida. Un trabajo¹⁸ reciente demostró convincentemente que las BTB de mayor tamaño proporcionaban muestras más adecuadas y debían emplearse de forma rutinaria. No obstante, la utilidad de todas estas medidas viene fundamentalmente determinada por el tipo de proceso estudiado. De tal forma que resultan muy útiles en patologías como la sarcoidosis o la linfangitis carcinomatosa por la localización anatómica de las lesiones en dichas enfermedades.

Nuestro trabajo, sobre una serie muy heterogénea de patologías, pone de manifiesto la clara influencia del tipo de proceso en la rentabilidad de la técnica. De este modo, las enfermedades en las que el rendimiento fue óptimo incluyeron la LC (75%), la tuberculosis (60,8%) y la sarcoidosis (60%), frente a otras patologías donde la rentabilidad fue escasa. En la FPI predominaron las alteraciones inespecíficas (32,2%) y en un alto porcentaje de casos se obtuvo parénquima normal o no valorable (48,4%). La aceptación de hallazgos diagnós-

TABLA IV
Factores relacionados con la rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial (n = 144)

	Biopsia transbronquial no diagnóstica	Biopsia transbronquial diagnóstica	p
Tiempo de evolución (semanas)	24,6 ± 41,3	15,7 ± 24,2	0,7
Patrón radiológico			0,8
Alveolar			
Sí	46,9%	53,1%	
No	48,4%	51,6%	
Intersticial			0,15
Sí	44,1%	53,9%	
No	57,1%	42,9%	
Pérdida de volumen			0,057
Sí	62,5%	37,5%	
No	43,7%	56,7%	
Patrón TAC (n = 58)			0,7
Opacidades			
Alveolares	53,8%	46,2%	
VD	46,1%	53,9%	
Lineales	73,3%	26,7%	
No	58,8%	41,2%	
Quistes			0,08
Sí	72,7%	27,3%	
No	55,3%	44,7%	
Distribución			0,07
Difuso	51,7%	48,3%	
PB	50%	50%	
Subpleural	91,6%	8,4%	
LN	46,6%	53,4%	
Lugar BTB			0,01
LLII	47,1%	52,9%	
LM	-	100%	
LLSS	70,5%	29,5%	
Número de biopsias transbronquiales	3,2 ± 1,1	3,4 ± 1,1	0,5
Tolerancia:			0,4
Buena	48,8%	51,2%	
Mala	36,3%	63,4%	
Diagnóstico definitivo			0,045
Sarcoidosis	40%	60%	
FPI	76%	24%	
Infecciones	43%	57%	
Neoplasia	41%	59%	
Otros procesos	44,5%	55,5%	

El significado de las siglas es el mismo que en la tabla III.

ticos en 6 pacientes es discutible, pues en todo caso las alteraciones encontradas en la BTB pueden considerarse indicativas de dicha patología, lo que en presencia de un cuadro clinicoradiológico adecuado puede ser suficiente en algunas situaciones⁸. No obstante, estos hallazgos fueron confirmados con biopsia abierta en todos los pacientes. Otros procesos como el linfoma y las metástasis que con frecuencia presentan una afectación multifocal pero no difusa, son poco accesibles a esta técnica si no se dispone de control fluoroscópico que asegure el alcance de la lesión¹⁹⁻²¹, como en nuestra experiencia. La mayor rentabilidad en el carcinoma broncogénico puede relacionarse con los hallazgos radiológicos previos a la realización de la BTB que, en ocasiones, pueden definir la zona a biopsiar con más precisión.

TABLA V
Factores relacionados con la aparición de neumotórax durante la biopsia transbronquial (n = 172)

Neumotórax	Presente (n = 12)	Ausente (n = 160)*
Tiempo de evolución (semanas)	20,5 ± 28,6	21,3 ± 37,1
Inmunosupresión		
Sí	4%	96%
No	8,1%	91,8%
Número de BTB	3,5 ± 0,9	3,3 ± 1
Lugar de BTB		
LLII	5,5%	94,5%
LM	14,2%	85,8%
LLSS	14,2%	85,8%
Patrón radiológico		
Alveolar		
Sí	7%	93%
No	6,7%	93,3%
Intersticial		
Sí	6,4%	93,6%
No	8,5%	91,5%
Pérdida de volumen		
Sí	10%	90%
No	6%	94%
Patrón TAC (n = 73)		
Opacidades		
Alveolares	9,5%	90,5%
Lineales	8%	92%
VD	12,5%	87,5%
NO	5,2%	94,8%
Distribución		
Difusa	5,8%	94,2%
PB	25%	75%
Subpleural	5,5%	94,5%
LN	11,7%	88,3%
Quistes		
Sí	10%	90%
No	7,5%	92,5%
PaO ₂ (mmHg)	75,8 ± 13,2	70,1 ± 13,3
PaCO ₂ (mmHg)	39,5 ± 3,3	38,4 ± 7,2
FVC (% respecto al teórico)	63 ± 23	73 ± 18
FEV ₁ (% respecto al teórico)	65 ± 24	70 ± 17
FEV ₁ %	85 ± 14	79 ± 12
Diagnóstico BTB		
HD	8%	92%
PN	7,5%	92,5%
INES	5,7%	94,3%
NP	5,8%	94,2%
Error diagnóstico	-	100%

HD: hallazgos diagnósticos; PN: parénquima normal; INES: alteraciones inespecíficas; NP: ausencia de parénquima; BTB: biopsia transbronquial. Resto de abreviaturas como en tabla III. *Valor de p no significativo en todas las comparaciones.

Al considerar todos los resultados la rentabilidad global fue del 43,6% (75/172). Una gran parte de las alteraciones inespecíficas (21,5%) se debieron a la FPI (10) y al grupo de patologías englobadas en otros procesos. En este grupo de resultados también destacaba el carcinoma broncogénico (33,4%) y el linfoma (100%), mientras que el elevado número de dichas alteraciones en la neumonía por *P. carinii* (44,4%) fue un tanto sorprendente. Es importante reconocer la posibilidad de encontrar alteraciones inespecíficas en cualquier tipo de

patología. El grupo de BTB con parénquima normal o no valorable fue considerable (33,6%). Es posible que en algunos de estos casos la repetición de la exploración, el incremento en el número de muestras obtenidas o una mejora en la calidad de las mismas hubiera aumentado la rentabilidad de la prueba. Esto es aún más cierto en patologías como la sarcoidosis, tuberculosis, neumonía por *P. carinii* o LC. No obstante y en este grupo de resultados, una parte importante de los diagnósticos definitivos no correspondían a neumopatías infiltrativas como tales (10 enfermedades obstructivas de la vía aérea y una insuficiencia cardíaca). También hay que señalar los posibles errores asociados a la interpretación de los resultados de la BTB que, aunque escasos (2,9%), podrían haber tenido importantes repercusiones pronósticas y terapéuticas. La identificación de amiloide en 2 pacientes definitivamente diagnosticados de sarcoidosis fue sorprendente y, no encontramos referencias previas de este hecho.

Las diversas patologías incluidas en el estudio (diagnósticos definitivos) tuvieron claras diferencias en relación con variables como la edad, el sexo, la sintomatología y el tiempo de evolución. De forma similar los hallazgos radiográficos y de TAC también fueron diferentes; a pesar de esto existían solapamientos que dificultaban el establecimiento de un diagnóstico definitivo, exclusivamente, a partir de estos métodos no invasivos. Es importante resaltar cómo el grupo de la FPI fue el que presentó una evolución claramente más prolongada, acompañándose de ciertas alteraciones radiográficas típicas de esta evolución, como la pérdida de volumen radiográfica o la presencia de apanalamiento en la TAC.

La radiografía simple de tórax continúa siendo la técnica más idónea para la valoración inicial y seguimiento de pacientes con sospecha de neumopatías de tipo infiltrativo, aunque carece de especificidad y su sensibilidad no es completa²⁴. Los avances tecnológicos han conducido al desarrollo de la TAC de alta resolución (TACAR), muy superior a la técnica convencional en la definición anatómica del pulmón normal y patológico²⁵⁻²⁷. Este procedimiento ha tenido mucha importancia a la hora de predecir la rentabilidad de la BTB a ciegas en el diagnóstico del cáncer broncogénico periférico^{22,23}. Además, las combinaciones de diversas anomalías y su distribución pueden ser características de diversas enfermedades²⁸⁻³⁰ e, incluso, predecir si la BTB o la biopsia pulmonar abierta será capaz de obtener muestras diagnósticas³⁰. Junto a la importancia de establecer un diagnóstico correcto, la TACAR también ha sido importante en la predicción de la actividad del proceso estudiado³¹. No obstante, este es un campo donde existen controversias³².

Cuando valoramos los posibles factores asociados a la rentabilidad diagnóstica, y una vez comentada la importancia fundamental que el tipo de proceso sobre el que se efectúa la prueba tiene en la misma, no encontramos diferencias importantes respecto a la edad, sexo o presencia de inmunosupresión. Bien es cierto que el número de pacientes infectados por el VIH fue escaso, así como aquellos con patología inmunosupresora impor-

tante como neoplasias hematológicas o tratamientos citotóxicos. En estos pacientes, numerosos trabajos^{10,33,34} han resaltado el valor de la BTB para el diagnóstico precoz de diversos procesos infecciosos. Las diferencias importantes encontradas en cuanto al tiempo de evolución entre los pacientes con BTB diagnóstica y no diagnóstica señalan la necesidad de valorar exhaustivamente la cronología del proceso en cuestión, determinando de forma precisa su momento de inicio y recopilando todo estudio de imagen previo que nos aclare el grado de evolución del mismo y su cronicidad. Estos datos pueden ser de gran ayuda a la hora de valorar la posible rentabilidad de la BTB en un caso concreto.

En cuanto a las alteraciones radiográficas, mostraron diferencias la presencia de un patrón intersticial pero sobre todo la evidencia de pérdidas de volumen radiográfica (37,5 frente a 56,3%). De nuevo, la cronología del proceso, determinada por su evolución radiológica, puede predecir tanto la rentabilidad de la BTB como su conveniencia. La TAC indicó la mayor rentabilidad de la BTB en procesos con amplia diseminación como el vidrio deslustrado (53,9%) o los patrones alveolares (46,2%). Frente a éstos, el patrón de tipo lineal fue menos rentable (26,7%). Una vez más las patologías muy evolucionadas con presencia de apanalamiento rindieron menos en el diagnóstico (27,3 frente a 44,7%). Finalmente, tanto la distribución difusa como la local fueron más rentables de forma llamativa respecto a las lesiones de localización periférica y subpleural (8,4%).

En relación con los factores asociados a la técnica, la rentabilidad se asoció sobre todo al lugar de la toma de muestras. De esta manera, las BTB realizadas en el lóbulo medio fueron muy eficaces (100%) respecto a las obtenidas en lóbulos inferiores (52,9%) y, sobre todo, a las practicadas en lóbulos superiores (29,5%). La facilidad en el acceso a esta localización puede mejorar la calidad de las muestras y por tanto su rendimiento. A pesar de ello el lóbulo medio se ha considerado tradicionalmente poco recomendable para la BTB por el mayor riesgo de neumotórax².

En nuestra experiencia la tolerancia de la exploración fue un mal indicador de la rentabilidad, ya que incluso fueron más satisfactorios los resultados obtenidos en casos de mala tolerancia. Probablemente, en estos resultados incida de forma importante el tipo de proceso estudiado. No obstante, la tolerancia fue buena en la mayor parte de los casos (92%). Los principales factores asociados a una mala tolerancia fue la edad y sobre todo la afectación funcional del paciente. Además encontramos una peor tolerancia en la FPI y procesos neoplásicos. Por otra parte, dicha tolerancia fue predictora de la posterior aparición de complicaciones y, sobre todo, de neumotórax yatrogénico.

La aparición de neumotórax en el 7% de los pacientes se sitúa en el límite superior respecto a otros autores, en los que oscila entre el 0,7 y el 12%³. Numerosos estudios^{35,36} han propugnado el empleo sistemático del control fluoroscópico en este tipo de exploración como forma de minimizar el riesgo de neumotórax. Una de las series más amplias señalaba una disminución del

60% en dicho riesgo con este método. Más recientemente, otros autores^{33,37,38} han sugerido que en presencia de procesos difusos no es necesario, y que la incidencia de neumotórax era similar en los casos biopsiados con y sin control fluoroscópico. En nuestro estudio no encontramos diferencias importantes entre los diversos patrones radiológicos o de TAC; incluso la aparición de neumotórax fue más frecuente en aquellos pacientes con patrones en vidrio delustrado (12,5%) y menos habitual en casos con afectación subpleural (5,5%). Sin embargo, la evolución del proceso sí marcó diferencias entre los casos con pérdida de volumen y los que no (10 frente a 6%) respecto a la aparición de neumotórax. Otros² han recomendado el empleo de la BTB a ciegas sólo en lóbulos inferiores, ya que en otras razones parece existir una mayor incidencia de neumotórax, como ocurrió en nuestra experiencia.

Los principales factores asociados a neumotórax durante la BTB en la bibliografía incluyen la ventilación mecánica³⁹, la patología obstructiva severa de la vía aérea² y la neumonía por *P. carinii* en pacientes con SIDA³⁹, si bien no existen datos suficientemente contrastados que documenten estas suposiciones en el último caso. En nuestra experiencia las alteraciones funcionales de tipo restrictivo fueron más marcadas en los pacientes con neumotórax, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Finalmente, tampoco hallamos diferencias importantes entre los diversos resultados obtenidos en la BTB y la presencia de neumotórax, aunque fueron más frecuentes en los casos con hallazgos diagnósticos (8%).

La complejidad y numerosas controversias que plantea el diagnóstico de una gran parte de neumopatías infiltrativas difusas ha ocasionado que muchos autores⁴⁰⁻⁴³ hayan sugerido algoritmos o aproximaciones para alcanzar un diagnóstico en este tipo de enfermedades. La decisión de practicar una biopsia debe basarse en la estimación previa de un posible diagnóstico específico. Ésta ha de realizarse según la historia clínica, examen físico, pruebas complementarias de laboratorio y hallazgos radiográficos. Por otro lado, la prevalencia e incidencia de las diversas neumopatías posibles determinan, parcialmente, dicha estimación⁴⁴. Aquellos pacientes que tienen altas probabilidades de tener un proceso broncoscópicamente accesible deberían ser sometidos a BTB. Si el diagnóstico diferencial es muy amplio o el lugar idóneo a biopsiar no está claro, la realización previa de una TACAR puede resolver en parte estos problemas. La biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia ha de reservarse para pacientes de riesgo bajo o moderado que, con probabilidad, van a precisar muestras de tamaño considerable y buena calidad para un diagnóstico adecuado. El mismo se indicará en aquellos casos en los que la BTB no ha proporcionado un diagnóstico específico, a pesar de haber conseguido muestras de buena calidad y tras un estudio correcto de las mismas. Los pacientes que tienen una alta probabilidad de FPI y hallazgos característicos en el TACAR, más aún si estos son indicativos de un estadio muy evolucionado, probablemente podrían ser tratados de forma presuntiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, Belfield PW, Muers MF, Coker NJ. Postal surgery of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 1986; 41: 311-317.
2. Shure D. Transbronchial biopsy and needle aspiration. *Chest* 1989; 5: 1.130-1.138.
3. Hernández Blasco L, Sánchez Hernández IM, Villena Garrido V, De Miguel Poch E, Núñez Delgado M, Alfaro Abreu J. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 1991; 91: 562-565.
4. Rizk NW, Lillington GA. Needle, transbronchial, thoracoscopic or open lung biopsy in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 376-382.
5. Johnson DA, Gomm SA, Kalra S, Woodcock AA, Evans CC, Hina CRK. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6: 891-893.
6. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open lung biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 280-285.
7. Smith CM, Holbrook T. Utilization of the transbronchial biopsy and open lung biopsy for tissue to establish the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 62.
8. Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1975; 4: 524-532.
9. Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML, Keim LW, Smith D. Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope: results in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 1976; 115: 67-72.
10. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101-106.
11. Joyner LR, Scheinhorn DJ. Transbronchial forceps lung biopsy through fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1975; 5: 532-535.
12. Wilson RK, Fechner RE, Greenberg SD, Estrader R, Stevens RM. Clinical implications of a "nonspecific" transbronchial biopsy. *Am J Med* 1978; 65: 252-256.
13. Katzenstein AA, Askin FB. Interpretation and significance of pathologic findings in transbronchial lung biopsy. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 223-234.
14. Popovich J Jr, Krake PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy: a comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-523.
15. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 721-724.
16. Nagata N, Hirano H, Takayama K, Miyagawa Y, Shigematsu N. Step section preparation of transbronchial lung biopsy. *Chest* 1991; 100: 959-962.
17. Fraire AE, Cooper SP, Greenberg SD, Rowland CP, Langston C. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992; 102: 748-752.
18. Loubé DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size in the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.411-1.413.
19. Fletcher EC, Evin DC. Flexible fiberoptic bronchoscopy and fluoroscopically guided transbronchial biopsy in the management of solitary pulmonary nodules. *West J Med* 1982; 136: 477-483.
20. Radke JR, Conway WA, Eyer WR, Krake PA. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions: factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1979; 76: 176-179.
21. Mohsenifar Z, Chopra SK, Simmons DH. Diagnostic value of fiberoptic bronchoscopy in metastatic pulmonary tumors. *Chest* 1978; 74: 369-371.
22. Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, Russi EG, Bartromo G, Girone G et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR* 1991; 157.1.181-1.185.
23. Gaeta M, Russi EG, La Spada F, Barone M, Casablanca G, Pandolfo I. Small bronchogenic carcinomas presenting as solitary pulmonary nodules. *Chest* 1992; 102: 1.167-1.170.
24. 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: 801-809.
25. Mayo JR, Webb WR, Gould R, Stein MG, Bass I, Gamsu G et al. High-resolution CT of the lungs: an optimal approach. *Radiology* 1987; 163: 507-510.

26. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. Nueva York: Raven Press, 1992; 4-13.
27. Zerhouni EA, Naidich DP, Stitik FP, Khouri NF, Siegelmann SS. Computed tomography of pulmonary parenchyma. II Interstitial disease. J Thorac Imaging 1985; 1: 54-64.
28. Greaves SM, Batra P. High-resolution computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 1995; 1: 351-357.
29. Muller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 1 and 2. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1.206-1.215 y 1.440-1.448.
30. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Radiology 1989; 171: 111-116.
31. Wells AV, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1.076-1.082.
32. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattinne L, Wallaut B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. Radiology 1994; 191: 675-680.
33. Milligan SA, Luce JM, Golden J, Stulberg M, Hopewell PC. Transbronchial biopsy without fluoroscopy in patients with diffuse roentgenographic infiltrates and the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 486-488.
34. Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy: assessment of transbronchial biopsy. Am J Med 1977; 62: 581-587.
35. Hooper RC, Tellis CJ, Hunt KK. Methodology in transbronchial lung biopsy [carta]. Chest 1972; 72: 130.
36. Zavala DC. Methodology in transbronchial lung biopsy [carta]. Chest 1972; 72: 130-131.
37. Anders GT, Johnson JE, Bush BA, Matthews JL. Transbronchial biopsy without fluoroscopy: a seven-year perspective. Chest 1988; 94: 557-560.
38. De Fenoyl O, Capron F, Lebeau B, Rochemame J. Transbronchial biopsy without fluoroscopy: a five year experience in outpatients. Thorax 1989; 44: 956-959.
39. Papin TA, Grum CM, Wey JG. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. Chest 1986; 89: 168-170.
40. Goodman PC, Daley C, Minagi H. Spontaneous pneumothorax in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. AJR 1986; 147: 29-31.
41. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 909-914.
42. Du Bois RM. Diffuse lung disease: an approach to management. Br Med J 1994; 309: 175-179.
43. Du Bois RM. Idiopathic pulmonary fibrosis. Annu Rev Med 1993; 44: 441-450.
44. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-972.