

11215

2
201



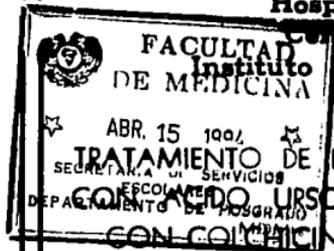
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades

Centro Médico La Raza

Mexicano del Seguro Social



LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA
TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA
DESOXICOLICO COMBINADO
CON COLECCION. EXPERIENCIA DEL HECMR



T E S I S

para obtener la Especialidad en

GASTROENTEROLOGIA

presenta

Dra. ALICIA MASTACHE GUTIERREZ

Asesor de tesis:

Dr. Carlos Mondragón Flores



IMSS

México, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

A MIS PADRES
CON EL AMOR QUE SIEMPRE NOS UNE

VALENTIN Y GUADALUPE

CON TODO EL CARIÑO A MIS HERMANOS

FRANCISCO Y GUADALUPE
Y A LA FAMILIA QUE CADA UNO DE ELLOS
HA FORMADO.

AL RECUERDO DE MI ABUELA
ADORACION.

CON GRAN ADMIRACION Y RESPETO
DR. ALFONSO PERCHES VEGA
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE GASTROENTEROLOGIA.

MI RECONOCIMIENTO A SU CALIDAD MEDICA.
DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
JEFE DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA.

MUCHAS GRACIAS A LOS PROFESORES
DEL CURSO POR SU APOYO, CONFIAN
ZA Y GUIA QUE ME OFRECIERON.

DR. ERNESTO J. CORDERO GALINDO.
DR. JOSE ARNALDO CARDENAS ROJAS.
DR. ROBERTO AGUILAR PRADO.
Y
DRA. MA. TERESA RIZO ROBLES.

ESPECIAL AGRADECIMIENTO POR SU AYUDA
EN MI TRABAJO.
DR. FAUSTO GARCIA CARRASCO.
CIRUGIA GENERAL.
DR. ERNESTO TORRES DURAZO.
GASTROENTEROLOGIA.

CON MI AGRADECIMIENTO Y AFECTO PARA SIEMPRE.
DR. CARLOS MONDRAGON FLORES.
PROFESOR DEL CURSO.
ASESOR DE TESIS.

INDICE

1.- Introducción.	1
2.- Planteamiento del problema.	13
3.- Hipótesis.	14
4.- Objetivos.	15
5.- Justificación.	16
6.- Material y Métodos.	17
7.- Resultados.	19
8.- Conclusiones.	37
9.- Bibliografía.	38

INTRODUCCION

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por inflamación - granulomatosa dispersa y destrucción de pequeños conductos biliares intrahepáticos. CBP es el término que ha recibido mayor aceptación para ésta enfermedad crónica, progresiva y colestática, pero puede resultar -- equivoco si se utiliza para todas las etapas de la enfermedad, ya que una verdadera cirrosis sólo aparece - en fase tardía de la enfermedad, por lo que también se ha denominado a éste padecimiento como colangitis crónica destructiva no supurativa (1,2).

Dentro de las características demográficas y epidemiológicas de la CBP, se ha observado en todos los grupos étnicos y zonas demográficas del mundo. Siendo su mortalidad estimada de 0.6 a 2 % de los pacientes que fallecen por cirrosis.

Los síntomas iniciales de la CBP son prurito generalizado y fatiga ligera. Sin embargo, en aproximadamente- 25% de los pacientes la ictericia precede al prurito o coincide con su inicio. Más del 90% de los pacientes - son mujeres y la edad de comienzo varía entre los 30 y 65 años de edad. Dentro de lo que se reporta en la historia natural de la enfermedad se emncionan cuatro fases (3):

- 1) Fase preclínica con pruebas de función hepática --- (PFH) normales, con un tiempo de evolución de duración desconocida que puede variar desde 2 a 10 años.
- 2) Fase asintomática con PFH anormales, su duración es indefinida en algunos pacientes y de 2 a 20 años en otros.
- 3) Fase sintomática con duración de 3 a 11 años.
- 4) Fase terminal con hipertensión portal y falla hepática con duración de 0 a 2 años.

A medida que el proceso evoluciona los pacientes cur-- san con hepatomegalia, esplenomegalia, hiperpigmenta-- ción cutánea, angiomas, eritema palmar e hirsutismo. - Más tarde aparecen xantomas, xantelasma y en raras oca

siones neuropatía xantomatosa. El 69% de los pacientes pueden asociarse con cualquier tipo de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis y condiciones misceláneas (3).

Los cambios bioquímicos en la CBP muestran elevación de las bilirrubinas, rara que sean muy altas, al inicio -- suelen estar por debajo de 2 mg/dl en pacientes asintomáticos. Existe elevación de la fosfatasa alcalina (FA) sérica, así como, del colesterol sérico total.

Las concentraciones séricas de los ácidos biliares se elevan en etapas tempranas. Los valores de lípidos séricos suelen estar aumentados, sobre todo la fracción fosfolípida. En etapas tempranas las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) superan las de baja densidad (LDL) y las de muy baja densidad (VLDL), en -- contraste conforme evoluciona la enfermedad disminuyen las concentraciones de HDL con incremento de LDL y aparece una lipoproteína anormal denominada X (1).

El diagnóstico se sospecha cuando una mujer de edad mediana cursa con prurito acompañado o no de ictericia -- con valores séricos altos de FA y de IgM, así como presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM). En relación a éste último punto, recientemente se ha descrito la posibilidad de que exista un subgrupo de pacientes -- con cuadro clínico e histológico de CBP pero con AAM negativos, al que se le ha denominado colangitis autoinmune, en ellos se ha informado una mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares (AAN) positivos, por lo que en un estudio realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ) y el Centro Médico -- Nacional Siglo XXI (IMSS), en 25 pacientes con CBP se -- encontraron 14 (56%) con AAN positivos a diluciones mayores de 1:40, que se consideraron significativas para la finalidad de éste estudio; los otros 11 pacientes tenían determinaciones de AAN con títulos menores, con lo que concluyen que un grupo de pacientes con todos los -- criterios clínicos e histológicos de CBP pueden tener -- AAM negativos, sin embargo, cursan con otros marcadores de autoinmunidad como son los AAN (4).

Es conocido que el estímulo que desencadena la reacción inmunológica en los pacientes con CBP probablemente se localiza a nivel de las células epiteliales de los conductos biliares y se ha mostrado anomalidades en la expresión de los complejos de histocompatibilidad mayor (CHM) de los antígenos de clase II y sobre los hepatocitos la expresión de CHM clase I se encuentra incrementada, esto último debido a colestásis misma (4,5).

Además en relación a la patogénesis de la CBP se ha reportado que la mayoría de los linfocitos T portales son células ayudadoras (CD4+), excepto aquellos que se encuentran alrededor de los conductos biliares, los cuales, son células T supresoras (CD8+). Las células T aisladas de biopsias hepáticas mostraron una disminución en la producción de factor de necrosis tumoral (FNT) Beta, FNT alfa y de interferon gamma, indicando que la secreción de linfocinas y la activación celular puede ser afectada en los linfocitos T sobre los sitios de destrucción del tejido. Lo anterior es de importancia mencionar para encontrar modalidades terapéuticas que deben contemplar el empleo de agentes que reduzcan la expresión de antígenos a nivel de las células hepáticas y de los conductos biliares y así alteren la respuesta de los linfocitos T (4,5).

Continuando con los métodos de diagnóstico el ultrasonido y la tomografía pueden indicar la alteración de los conductos intrahepáticos por la obstrucción. La colangiografía retrógrada endoscópica o la percutánea son técnicas de elección (1).

El diagnóstico histopatológico se establece en cuatro estadios de acuerdo con la evolución de la enfermedad dándose relevancia a los criterios de Ludwig (3,6,7):

- ESTADIO I.-** Es la fase caracterizada por lesión florida de conductos biliares siendo los más destruidos los septales y los más voluminosos los interlobulillares, tienen distribución dispersa, pueden descubrirse granulomas no caseosos rodeando conductos lesionados. **ESTADIO PORTAL.**
- ESTADIO II.-** Es la etapa de proliferación de los conductos, puede haber una hepatitis periportal con células inflamatorias agudas y crónicas --

asociadas a erosiones de la placa limitante y ligera necrosis dispersa de hepatocitos periportales. ESTADIO PERIPORTAL.

- ESTADIO III.- Presencia de tabiques fibrosos que se extienden desde las áreas portales. Pueden ser manifiestos los puentes porta-porta, relativamente acelulares. Lo más notable es una disminución de pequeños conductos biliares (ductopenia). Existen datos de cicatrización o fibrosis. ESTADIO SEPTAL.
- ESTADIO IV.- Se caracteriza por una cirrosis biliar establecida. Es de tipo macronodular con bandas de fibrosis que unen áreas portales. ESTADIO DE CIRROSIS.

Dentro de los factores pronósticos la bilirrubina sérica es el mejor índice, cuando los valores se mantienen por encima de los 6 mg, es poco probable que el paciente viva más de dos años. Otras características que indican menor sobrevida en el momento en que se hace el diagnóstico son los síntomas, la edad avanzada, hepato-esplenomegalia -- ascitis, hipoalbuminemia (menor de 3 gr/dl). La supervivencia a 5 años se estima de 30 a 75% de todos los casos. El tiempo medio de supervivencia desde que se hace el diagnóstico de CBP es de 10 años. Recientemente un modelo basado en cinco variables: edad, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina (TP) y edema (Modelo Mayo) fué propuesto para predecir la sobrevida en cualquier estadio de la CBP. La validez de éste modelo fué retrospectivamente analizado por Klion y colaboradores en 28 pacientes seguidos durante más de 2 años, quienes fallecieron como consecuencia de la enfermedad (1,5).

El manejo de la CBP es aún discutido siendo los problemas para su tratamiento: el hecho de no tener una etiología conocida, historia natural de larga evolución, progresión incierta principalmente (8), además de ser difícil evaluar en que momento está indicado el trasplante hepático. Por lo que el objetivo principal del tratamiento es disminuir, interrumpir o invertir la progresión de las lesiones de los conductos biliares y la lesión hepatocelular. Dentro del empleo farmacológico se ha recurrido a múltiples drogas clasificadas en relación a la sobrevida de estos pacientes de la siguiente manera (8):

Inefectivas: D-penicilamina. Con beneficio incierto los corticoesteroides, con los cuales en estudios tempranos mostraron poco efecto y su uso no ha sido bien aceptado debido a que exacerbaban el riesgo de osteoporosis. También hasta 1991 se mencionaba con beneficio incierto el empleo

del ácido ursodesoxicólico (AUD). Con beneficio limitado se reportan la azatioprina, ciclosporina A, colchicina y metotrexate.

Durante los últimos 25 años se han obtenido grandes avances en el conocimiento de la CBP y a pesar del incremento de numerosos estudios en relación al manejo, no se ha conseguido algún fármaco que sea totalmente efectivo en evitar la progresión de la enfermedad.

El desarrollo de estrategias para la terapia de la CBP - depende del conocimiento de su patogénesis. La historia natural de la enfermedad, la diversidad de su presentación y el desarrollo de sus complicaciones ha sido estudiado y llevado su seguimiento durante muchos años.

En los últimos años han sido reportados trabajos con diferentes fármacos mencionados con anterioridad, de los cuales, el AUD y la colchicina han sido publicados en relación a sus efectos en general coleréticos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antifibrogénicos, etc., por lo que dado el propósito del presente trabajo se hará --mención de sus propiedades fisicoquímicas de ambos fármacos.

COLCHICINA.- Es una sustancia derivada de la planta -- Colchicum Autumnale, que tiene una larga historia como -- planta medicinal en los anales de la farmacología. El -- periodo moderno de investigación con colchicina empieza en 1889 cuando Pernice describe la detección de la metafase celular producida por esta droga, sin embargo, las raíces de la misma se encuentran en los mitos y descripciones hechos en la antigüedad de Egipto, India y Grecia siguiendo su curso hasta la actualidad (9).

La colchicina pura (C22H25O6N) se extrae de semillas y -- bulbos del Colchicum Autumnale. Es un alcaloide natural -- que contiene 3 anillos en su molécula, un anillo aromáti -- co con 3 grupos metoxilo, un anillo de 7 miembros con un aminoácido primario acetilado y un anillo tropoleno con -- un grupo metoxilo. Por hidrólisis de la colchicina el -- grupo metil en la posición 10 se desprende dando lugar -- a colchiceína, una hidrólisis posterior puede remover el -- grupo acetyl, formando el ácido trimetil-colchínico. La -- colchicina es altamente sensible a la luz y cuando se ex -- pone a la luz ultravioleta da lugar a una serie de este

reoisómeros conocidos como lumi-colchicina.

El uso de la colchicina en la cirrosis hepática fué concebido en 1972 (9), como consecuencia de dos importantes propiedades de la misma señalada en la literatura: es un agente antimicrotubular y la colágena requiere del sistema tubular para su transporte celular; además aumenta la producción de colagenasa "in vitro". De ésta manera la colchicina tiene efectos farmacológicos que pueden ser útiles en combatir la fibrosis hepática, inhibir el transporte y síntesis de colágena y destruir el tejido depositado mediante inducción de colagenasa. En la actualidad se reconoce que sus efectos no están relacionados unicamente con la acción antimicrotubular, sino que tiene otras acciones que pueden condicionar mejoría funcional de la célula hepática.

Algunos efectos farmacológicos de la colchicina se resumen de la siguiente manera:

ANTINFLAMATORIOS.

Estabiliza membranas lisosomales.

Inhibe la movilización y liberación de gránulos enzimáticos en leucocitos humanos durante la fagocitosis.

Inhibe la liberación de histamina de leucocitos (dosis altas).

Inhibe la liberación de kininas "in vitro" (dosis altas)

Inhibe la movilización de neutrófilos, su adherencia y quimiotáxis.

Inhibe la citotoxicidad mediada por neutrófilos y dependiente de anticuerpos.

Inhibe el recambio de fosfatidil-inositol en linfocitos.

ANTIMITOTICOS.

Interfiere con el huso acromáticos durante la metafase.

ANTIMICROTUBULARES.

Inhibe la polimerización de tubulina para la formación de microtúbulos.

Inhibe la movilización transcelular de proteínas.

EFFECTOS EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA DE LA CELULA.

Modifica el sistema de adenil ciclasa en el hígado.

Incrementa los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina.

Modifica los niveles de AMP cíclico en leucocitos.

OTROS.

Incrementa el glucógeno hepático (en animales cirróticos)

Disminuye los niveles plasmáticos de prolina y lactato-

en pacientes con cirrosis por alcohol.
 Disminuye la proteinuria en el síndrome nefrótico.
 Inhibe la formación de amiloide.

Existe evidencia de que la inflamación juega un papel primordial en la regulación del metabolismo del tejido conectivo mediante la producción de citocinas, las cuales, pueden influenciar la quimiotaxis, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágena, así como la síntesis de colagenasa por los mismos. En un estudio realizado (9) se investigó el efecto de la colchicina en la función de linfocitos y monocitos de pacientes con CBP, observando su relación con la proliferación de fibroblastos así como los niveles de interleucina-1 (IL-1) encontrando que la colchicina disminuye los niveles de IL-1 y además inhibe hasta en un 50% su estimulación con lipopolisacáridos y la proliferación de fibroblastos.

Varios grupos han realizado estudios administrando colchicina a pacientes con CBP, encontrando una mejoría consistente y significativa en algunas PFH y disminución de la mortalidad de los pacientes tratados con colchicina sobre los del grupo control sin embargo, no hubo diferencia en la evolución histológica en ambos grupos.

La colchicina es bien tolerada con dosis moderadas. Los efectos colaterales más comunes reflejan la acción de la droga sobre las células epiteliales de rápida proliferación en el tubo digestivo, especialmente en el yeyuno. -- Náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal son los efectos indeseables más comunes y tempranos con la sobredosis de colchicina. En la intoxicación aguda hay gastroenteritis hemorrágica, extensa lesión vascular, nefrotoxicidad, depresión muscular y una parálisis ascendente del SNC. La administración crónica entraña cierto riesgo de agranulocitosis, anemia aplásica, miopatía y alopecia. La dosis indicada en CBP es de 0.6 a 1.2 mg/día (3,5,10).

Tres estudios controlados han evaluado la colchicina en relación a la inhibición de la función de los microtúbulos, así como, la disminución en la producción de colagenasa y la respuesta celular a la inflamación. Se demostró que las PFH mejoraron en cada estudio, pero no se demostró un efecto sobre los síntomas o la histología. La so--

brevida fué prolongada en los pacientes que recibieron colchicina en un estudio. Esto concluye que la colchicina puede disminuir la progresión de la enfermedad (11,14).

En un estudio prospectivo a 8 años, se estudiaron 28 pacientes, quienes recibieron colchicina a dosis de 1-2mg/día, comparado con un grupo placebo, encontrando mejoría en las PFH, no previniendo la progresión del estado histológico. La administración de colchicina más ácido ursodesoxicólico ha mejorado los resultados (12,13).

ACIDO URISODESOXICOLICO.- En primer lugar es necesario aclarar los términos de ácidos biliares (AB) y sales biliares (SB), los cuales, indistintamente se utilizan para referirse a ambas moléculas; estrictamente hablando la expresión depende del estado de ionización en el que se encuentran, por ejemplo: si la molécula no se encuentra ionizada recibe el nombre de AB, pero sí lo está, entonces debe recibir el nombre de sal (SB). La estructura química de los AB es similar a las hormonas esteroideas, ya que poseen el núcleo

ciclopentanoperhidrofenantreno. Sin embargo, los AB se diferencian de las hormonas esteroideas por el hecho de que en el anillo D poseen una cadena de cinco átomos de carbono. Una vez conjugados los ácidos biliares, son excretados en la bilis y la mayoría de ellos son reabsorbidos en el intestino delgado. Sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de los AB conjugados son desconjugados por las enzimas bacterianas a nivel del íleon, liberando una molécula esteroide no conjugada. Los AB reabsorbidos son nuevamente conjugados en el hígado, con glicina y taurina. Del total de AB sintetizados en el hígado aproximadamente de una tercera parte se pierde o se convierte por acción de las enzimas bacterianas anaeróbicas en AB secundarios.

El AUD (ácido 3, 7B dihidroxi-5B-colanoico), es el 7 B-epímero del ácido quenodesoxicólico (AQDC). El AUD se forma gracias a la actividad enzimática de las bacterias sobre el AQDC en el intestino. Una parte puede ser formada en el hígado a partir del 7 cetoderivado de AQDC que puede ser formado a su vez en el intestino por acción de 7-deshidrogenasas bacterianas sobre el AQDC. Tanto el AUD, como el AQDC son conjugados y secretados al intestino en donde pueden ser deshidrogenados al 7 cetoderivado. Este nuevamente puede ser reabsorbido y una vez más reducido a AUD y AQDC.

En consecuencia el AQDC sufre de oxidación reversible en la posición 7, por lo anterior tanto el AQDC como el AUD-son ambos precursor y producto del otro.

Es de importancia mencionar que el AUD fué utilizado en el Oriente como parte de la Medicina Tradicional. Hammers ten en 1902 lo obtuvo de la bilis del oso polar y 25 años más tarde Shoda lo llamó AUD, su estructura fué dilucidada por Iwasaki en 1936. En 1975 Makino y colaboradores --dieron a conocer los resultados de un estudio prospectivo con éste ácido, para disolución de los cálculos biliares, no dejando duda de su actividad litolítica.

El AUD al igual que los demás AB, es insoluble en soluciones acuosas; Igumi y Carey observaron que la solubilidad del AUD en éste tipo de soluciones es de 53 $\mu\text{mol/litro}$. - Su pKa varía de 5 a 6, en estas condiciones de solubilidad aumenta a medida que se incrementa el pH, por ésta razón el AUD es insoluble al pH del duodeno y del yeyuno --proximal, su absorción ocurre sólo cuando se encuentra en micelas mixtas.

El empleo de AUD ha sido principalmente en dos hepatopatías:

- a) Cirrosis biliar primaria (CBP).
- b) Colangitis esclerosante primaria (CEP).

Una de las características de la CBP es la colestásis, ésta última también puede estar asociada a hepatitis crónica. La colestásis implica retención e incremento en la --perfusión hepática de los AB endógenos. De estos AB, aproximadamente el 50% de ellos son hidrofóbicos. Por lo anterior se ha sugerido el empleo de AB hidrofílicos con el objeto de mantener un equilibrio entre la cantidad de AB hidrofóbicos-hidrofílicos, el AUD tiene ésta última propiedad.

El mecanismo mediante el cual el AUD mejora a los pacientes con CBP no está completamente dilucidado, pero se han propuesto varios efectos que podrían explicar parcialmente el beneficio observado en los pacientes:

- Reemplaza los ácidos biliares potencialmente tóxicos. Hepatoprotección.
- Antagoniza el efecto tóxico de los AB hidrofóbicos. Produce colerésis.
- Incrementa la fluidez de la membrana.

Reduce la absorción intestinal de AB.
Está relacionado con la inmunomodulación.

Como lo hemos puntualizado, las alteraciones observadas en la CBP tienen un componente inmunológico, en éste -- sentido es interesante saber que a pesar de ello, los - pacientes tratados con AUD mejoran algunos parámetros - inmunológicos (IgG, IgA, IgM, gammaglobulinas y AAM), - por lo tanto es probable que el AUD o los AB endógenos- interfieran con la respuesta inmunológica de la CBP. -- Más aún la colestásis que aparentemente induce la expre- sión del sistema de histocompatibilidad en el hígado, - disminuye en aquellos pacientes tratados con AUD (5,15, 16,26). Estas observaciones han sido realizadas en célu- las del tracto biliar de pacientes con CBP sometidos a- tratamiento con AUD. De tal forma que ésta disminución- en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad clase I puede suprimir el efecto citotóxico de las célu- las T, y de ésta forma bloquear la destrucción de los - conductos biliares y prevenir la necrosis periportal o- lobular y en consecuencia inhibir o disminuir la progre- sión de la enfermedad.

En conclusión se puede decir que el AUD es eficaz en el tratamiento de la CBP, ya que carece o son mínimos los- efectos secundarios (la diarrea es un problema raro). - La dosis empleada en CBP es de 8 a 15 mg/kg/día, dividi- da en dos dosis, o incluso en una sola dosis nocturna. -- No existendatos en relación a modificaciones de sus --- efectos por interacción con otras drogas (10,15).

Fisher y Paradine fueron los primeros en reportar el e- fecto benéfico del AUD en pacientes con CBP, seguidos - de Poupon y colaboradores, éste grupo observó en un es- tudio abierto, mejoría en los síntomas y en los marcado- res séricos de colestásis con AUD administrado en un pe- riodo de dos años. Todos los niveles enzimáticos fueron reportados en relación a que disminuyeron en un 30 a -- 70 % de los valores pretratamiento.

También se ha encontrado mejoría en las muestras de --- biopsia hepática, informándose en los 4 estadios nota- ble reducción de la inflamación y disminución de la pro- liferación de conductos biliares y de células epitelia- les (16)

Kehagloglou y colaboradores, estudiaron el efecto del AUD sobre el curso natural de la CBP en 16 mujeres en estadio II-III, con edad promedio de 61.5 años, mostrando marcada disminución de los niveles séricos de GGT, ALT, AST, colesterol, IgM y bilirrubinas a dosis de 14 mg/kg/día, durante un periodo de 22 meses, así mismo mejoró el prurito en 9 de 10 pacientes (17).

Fabry y colaboradores incorporaron el AUD (600 mg diarios) además de colchicina (0.6 a 1.2 mg/día) dentro del régimen terapéutico de pacientes con CBP con un seguimiento a 5 años (18,25).

Poupon en un estudio multicentrico comparó AUD y placebo se les administró AUD a dosis de 13 a 15 mg/kg/día (n=73) placebo (n=73). La falla en el tratamiento fué definida como un incremento de las bilirrubinas a más de 70mmol/l, o bien, la presencia de complicaciones (ascitis o hemorragia variceal. Resultados: el tratamiento falló en 6 pacientes del grupo de AUD y 13 del grupo placebo (p menor de 0.01). Los pacientes tratados con AUD presentaron mejoría en las PFH (14,20).

Crosignani describió un estudio en relación a los efectos del AUD sobre la composición de los AB séricos y en bilis de pacientes con CBP, la dosis utilizada de AUD fué de 8 mg/kg/día. Se obtuvo mejoría de los índices bioquímicos de las PFH, pero la proporción de AB en suero no presentó cambios significativos (21).

En el trabajo publicado por Ashok, se reportó que el efecto del AUD sobre las características clínicas y bioquímicas así como la evaluación de los AB en pacientes con CBP (en estadio II-IV), en un periodo de 2 años, se identificó que el prurito y la fatiga mejoraron, los niveles de fosfatasa alcalina y transaminasas declinaron significativamente en todos los pacientes. Y desde el punto de vista histológico en 4 pacientes disminuyó la inflamación (22,23).

En otras publicaciones se ha mostrado con el empleo del AUD en el tratamiento de la CBP una disminución de los niveles de TGO, TGP, FA y GGT. Esta disminución de la acti-

vidad enzimática fué observada durante las primeras 4 - semanas de iniciado el tratamiento, lo cual, se continuó durante el seguimiento del tratamiento. El colesterol sérico disminuyó a las 12 semanas, así mismo se observó -- disminución de las bilirrubinas séricas, pero esto fué - transitorio. Además de la mejoría en los marcadores séri- cos de colestâsis y de daño hepatocelular. Dicho trabajo - mostró disminución en los niveles de IgM, siendo estos - hallazgos compatibles con lo reportado por Leushner, lo- que sugiere la mejoría de la respuesta inmune (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad colestática poco frecuente, sin embargo, cuando nos enfrentamos al manejo de estos enfermos es difícil ofrecer una terapéutica que los beneficie.

Por lo tanto se pretende evaluar:

¿ Qué respuesta se espera con el empleo de ácido ursodesoxicólico combinado con colchicina, en relación a la evolución de las pruebas de funcionamiento hepático, en pacientes en quienes aún no se instala la cirrosis?.

HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo: La asociación de ácido ursodesoxicólico combinado con colchicina tiene efectos superiores, en mejorar la respuesta de las pruebas de función hepática en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria.

Hipótesis nula: No se identifica que el ácido ursodesoxicólico combinado con colchicina mejore el patrón de las pruebas de función hepática.

OBJETIVOS

- 1.- Demostrar que el ácido ursodesoxicólico combinado con colchicina ejerce efectos mayores en la respuesta a los indicadores de colestásis y de daño hepatocelular en pacientes con Cirrosis Biliar -- Primaria.
- 2.- Evaluar la respuesta en la evolución -- de las pruebas de funcionamiento hepático.
- 3.- Evaluar la seguridad y efectividad así como tolerancia del ácido ursodesoxicólico y la colchicina.
- 4.- Evaluar la respuesta clínica de los pacientes en estudio, durante el seguimiento.

JUSTIFICACION

Diversos estudios han demostrado que en el tratamiento de la Cirrosis Biliar Primaria existen diferentes respuestas a los medicamentos utilizados: antiinflamatorios, inmunosupresores, colestáticos, inmunomoduladores y ninguno por sí solo ha demostrado ser efectivo.

Desde 1987 en que apareció el ácido ursodesoxicólico como una alternativa en el empleo de enfermedades colestáticas y debido a su evolución crónica se observó modificación en la composición de los ácidos biliares endógenos, disminuyendo su efecto tóxico a largo plazo, así mismo se ha recurrido a combinar la colchicina en el tratamiento antifibrogénico, que favorece una mejoría en el funcionamiento hepatocelular. Lograndose identificar favorable respuesta tanto en la evolución clínica como bioquímica de la Cirrosis Biliar Primaria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio retrospectivo, revisando los expedientes clínicos de 9 pacientes, con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, pertenecientes a la Clínica de Hígado, del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional La Raza --- (IMSS). En un periodo comprendido de diciembre de 1989 a junio de 1993.

Criterios de inclusión: Pacientes con datos clínicos y bioquímicos de Cirrosis Biliar Primaria documentado el diagnóstico por biopsia hepática en cuña, incluyendo aquellos pacientes en estado I-III, de acuerdo a los criterios de Ludwig.

Criterios de no inclusión: Pacientes que hayan recibido previamente cualquier tratamiento.

Criterios de exclusión: Aquellos pacientes que hayan presentado efectos secundarios al medicamento, fallas en el cumplimiento del tratamiento o abandono del mismo.

Variables independientes: Acido ursodesoxicólico y colchicina.

Variables dependientes: Tiempo de evolución de la enfermedad, pruebas de función hepática.

Los pacientes recibieron los medicamentos de acuerdo a las siguientes dosis:

- * Acido ursodesoxicólico de 10 a 15 mg/kg/día.
- * Colchicina 1 mg diario de lunes a viernes.

Análisis estadístico: Consistió en realizar un análisis descriptivo de los datos demográficos, expresando los resultados mediante la realización de tabulaciones de distribución de frecuencia y en las variables numéricas, se definieron la media, desviación estandar y varianza. Se utilizó la prueba t de Student. En cualquiera de los casos se consideró una diferencia significativa en un alfa de 0.05.
Se anexa cédula de recolección de datos.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

No.	Edad	Sexo	Tiempo Sint. Evol.	Sig.	Estadio I-III	USG CPRE	Inicio Tx	BD BI	FA Col	TGO TGP	TP TTP	IgG,A,M	C3,4,H50	AAM	Panel	
1																Viral
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes clínicos de nueve pacientes con Cirrosis Biliar Primaria, todos de sexo femenino, con edad promedio de 45 años (rango 33-64) con una evolución media de la enfermedad de 44 meses (rango 25-84). Con una clase funcional de acuerdo a Child-Pugh, en A fueron 2 pacientes, en B 6 pacientes y en C un paciente. Los síntomas predominantes fueron prurito, pérdida de peso, astenia, adinamia, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal alta. Los signos principalmente identificados: hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia, ascitis, derrame pleural e hiperpigmentación. De acuerdo al reporte histopatológico se encontró en estadio I a un paciente, en estadio II a seis pacientes y en estadio III a dos pacientes. El tiempo promedio de duración del tratamiento en relación al estadio fue de 5 meses, 20 meses y 14.5 meses respectivamente. El comportamiento observado en las pruebas de función hepática no mostró diferencia significativa en las determinaciones de bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina, colesterol, como se muestra en las tablas de resultados. En el comportamiento de la albúmina se observó mejoría durante la evolución, sin embargo, no llegó a ser significativa, así mismo en las determinaciones del tiempo de protrombina. DE los 9 pacientes estudiados se encontraron anticuerpos antimitocondriales positivos en 6 pacientes y elevación de IgG e IgM en todos. En relación a los marcadores para virus de hepatitis B, sólo se realizaron en 6 pacientes siendo positivo en una de ellas. Y los marcadores para virus de hepatitis C se realizaron sólo en 4 pacientes, siendo en todos negativo.

Se observó diferencias significativas en las determinaciones de las transaminasas, concluyéndose que al hacer comparación de la transaminasa glutámico oxalalacética al inicio y al final del estudio se observó significancia estadística con una $p = 0.0425$ (t de Student de 2.48 con 7 grados de libertad y un alfa de 0.05).

Al comparar la TGP 1 con TGP 3 se encontró significancia estadística con una $p = 0.0457$ (t de Student de 2.36 con 8 grados de libertad y un alfa de 0.05).

ANALISIS ESTADISTICO

ANALISIS ESTADISTICO
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.

Media, desviación estandar de edad de todos los pacientes

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar.</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Edad	9	45	9.041571	33	64

Media, desviación estandar de edad de acuerdo a clasificación-
de Child Pugh.

<u>Child A</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Edad	2	34.5	2.12132	33	36

Child B

Edad	6	49	8.049845	42	64
------	---	----	----------	----	----

Child C

Edad	1	42		42	42
------	---	----	--	----	----

EVOLUCION DE LA CBP EN MESES

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min.</u>	<u>Max.</u>
Evol.	9	44.55556	17.0815	25	84

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

SINTOMAS EN ORDEN DE IMPORTANCIA

Síntoma 1	Frec.	%	Cum
Astenia	1	11.11	11.11
Perdida Peso	2	22.22	33.33
Dolor abdominal	1	11.11	44.44
Prurito	5	55.56	100.00
TOTAL	9	100.00	

Síntoma 2	Frec.	%	Cum
Adinamia	1	11.11	11.11
Adinamia	1	11.11	22.22
Astenia	7	77.78	100.00
TOTAL	9	100.00	

Síntoma 3	Frec.	%	Cum
Adinamia	1	11.11	11.11
Adinamia	6	66.67	77.78
Pérdida de peso	2	22.22	100.00
TOTAL	9	100.00	

Síntoma 4	Frec.	%	Cum
	5	55.56	55.56
Pérdida peso	3	33.33	88.89
Prurito	1	11.11	100.00
TOTAL	9	100.00	

Síntoma 5	Frec.	%	Cum
	8	88.89	88.89
HTD	1	11.11	100.00
TOTAL	9	100.00	

SIGNOS EN ORDEN DE IMPORTANCIA

Signo 1	Frec.	%	Cum.
Hepatomegalia	1	11.11	11.11
Ictericia	8	88.89	100.00
TOTAL	9	100.00	

Signo 2	Frec.	%	Cum.
Ascitis	3	33.33	33.33
Esplenomegalia	1	11.11	44.44
Hepatomegalia	2	22.22	66.67
Hepatomegalia	3	33.33	100.00
TOTAL	9	100.00	

Signo 3	Frec.	%	Cum.
Ascitis	6	66.67	66.67
Ascitis	1	11.11	77.78
Derrame pleural	1	11.11	88.89
Hiperpigmentación	1	11.11	100.00
TOTAL	9	100.00	

TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS POR ESTADIO

Estadio	Frec.	%	Cum.
I	1	11.11	11.11
II	6	66.67	77.78
III	2	22.22	100.00
TOTAL	9	100.00	

TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS POR ESTADIO HISTOPATOLOGICO Y CLASIFICACION CHILD PUGH

Child A

Estadio	Frec.	%	Cum.
II	1	50.00	50.00
III	1	50.00	100.00
TOTAL	2	100.00	

Child B

Estadio	Frec.	%	Cum.
I	1	16.67	16.67
II	5	83.33	100.00
TOTAL	6	100.00	

Child C

Estadio	Frec.	%	Cum.
III	1	100.00	100.00
TOTAL	1	100.00	

Media, desviación estandar, mínima y máxima de la duración del tratamiento total y por estadio histopatológico.

DURACION DEL TRATAMIENTO TOTAL Y POR ESTADIO

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Dur Tx	9	17.33333	9.974969	5	36

POR ESTADIO:

Estadio I

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Dur Tx	1	5	.	5	5

Estadio II

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Dur Tx	6	20.33333	9.605554	8	36

Estadio III

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>
Dur Tx	2	14.5	10.6066	7	22

ESTADISTICA DE RESUMEN DE BILIRRUBINA DIRECTA

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min	Max
BD1	9	2.525556	1.824042	.6	5.6
BD2	8	3.375	1.985483	1.4	6.9
BD3	9	3.433333	4.015906	.2	13.4
BD4	7	3.1	2.611513	.7	8.6
BD5	8	2.675	1.24183	.6	4
BD6	8	2.4	1.357519	.5	4.3

ESTADISTICA DE RESUMEN DE BILIRRUBINA INDIRECTA

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
BI1	9	.5222222	.3800585	.1	1.1
BI2	8	.9375	.6162965	.4	2.3
BI3	9	1.122222	1.019531	.3	3.6
BI4	7	1.185714	1.089998	.3	3.2
BI5	8	.8	.4898979	.1	1.4
BI6	8	.9375	.7366672	.1	2.4

ESTADISTICA DE RESUMEN DEL COMPORTAMIENTO DE
FOSFATASA ALCALINA

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
FA1	9	849.4444	525.9993	379	2023
FA2	9	669.3333	351.3414	247	1466
FA3	8	536.75	371.6122	293	1193
FA4	7	493	175.7934	202	794
FA5	6	444.3333	101.0835	341	606
FA6	9	511.2222	307.2238	218	1278

COMPORTAMIENTO DEL COLESTEROL

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
Col1	9	381.3333	167.9747	212	678
Col2	8	302.625	113.4661	151	484
Col3	7	323	74.74178	213	407
Col4	7	280.2857	108.3847	146	489
Col5	7	263.1429	98.65162	136	436
Col6	9	258.6667	119.4435	154	544

COMPORTAMIENTO DE TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
TGO1	9	162.1111	68.75399	73	263
TGO2	9	113.8889	58.25256	41	207
TGO3	8	102.25	44.55414	53	175
TGO4	9	96.11111	44.14879	46	193
TGO5	9	101.6667	50.47524	43	179
TGO6	8	88	54.87388	38	209

COMPORTAMIENTO DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
TGP1	9	148.1111	65.61525	23	238
TGP2	9	119.1111	66.45947	27	219
TGP3	9	87.22222	41.31821	27	152
TGP4	8	81.375	57.62672	21	195
TGP5	7	82.57143	49.71538	39	154
TGP6	6	77	50.51336	25	165

COMPORTAMIENTO DE LA ALBUMINA

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
ALB1	8	3.555	.4106789	3	4.3
ALB2	7	3.541429	.5974789	2.34	3.98
ALB3	9	3.75	.4273758	3.1	4.36
ALB4	9	3.712222	.410846	3.1	4.31
ALB5	9	3.751111	.3982914	3.26	4.37
ALB6	7	3.851429	.5392102	3	4.42

COMPORTAMIENTO DEL TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max.
TP1	9	.9722222	.069602	.79	1
TP2	9	.9677778	.0767753	.77	1
TP3	5	1	0	1	1
TP4	7	.8985714	.1354534	.7	1
TP5	3	.8266667	.1616581	.68	1

COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTIMITOCONRIALES (AAM)
IgG e IgM

Variable	Obs	Media	Desv. Estandar	Min.	Max
AAM	6	555	515.025	64	1026
IgG	9	2413.444	876.7065	1430	3950
IgM	9	632.3333	216.5081	308	864

TABLA DE FRECUENCIAS DE PANEL VIRAL
VIRUS DE HEPATITIS B

VHB	Frec.	%	Cum
---	3	33.33	33.33
Negativo	5	55.56	88.89
Positivo	1	11.11	100.00
TOTAL	9	100.00	

VIRUS DE HEPATITIS C

VHC	Frec.	%	Cum
---	5	55.56	55.56
Negativo	4	44.44	100.00
TOTAL	9	100.00	

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE TGO1 Y TGO6

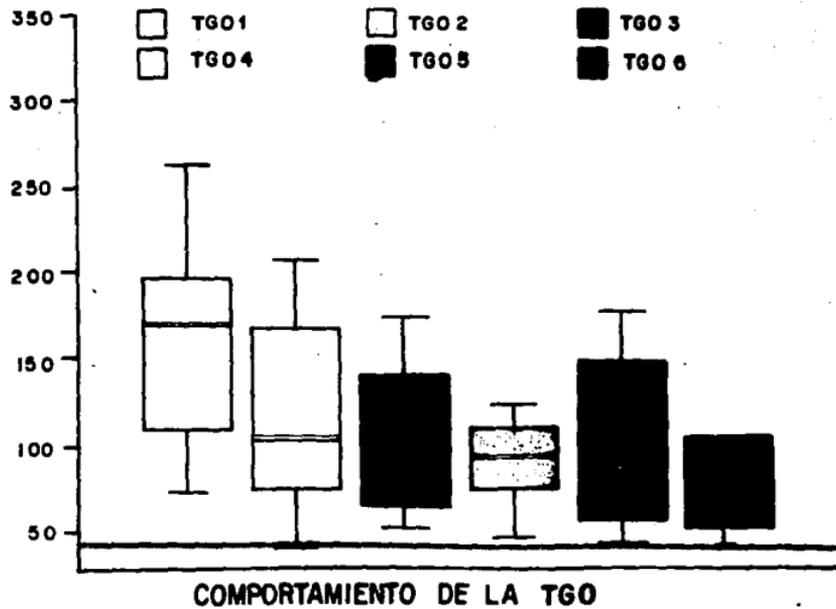
<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>
TGO1	9	162.1111	68.75399
TGO6	8	88	54.87388
DIF.	8	85.25	97.39427

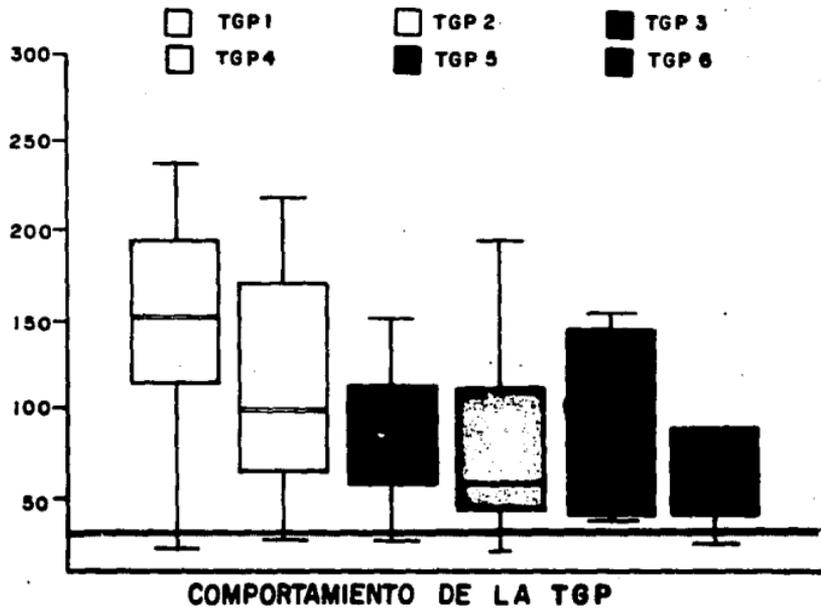
INTERPRETACION: Comparando la determinación de TGO al inicio y al final del estudio se observó significancia estadística con una $p = 0.0425$ (una t de Student de 2.48 con 7 grados de libertad y una alfa de 0.05)

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE TGPl y TGP3

<u>Variable</u>	<u>Obs</u>	<u>Media</u>	<u>Desv. Estandar</u>
TGPl	9	148.1111	65.61525
TGP3	9	87.22222	41.31821
DIF.	9	60.88889	77.30046

INTERPRETACION: Al comparar la TGPl con la TGP 3 se encontró significancia estadística, con una $p = 0.0457$ (t de Student de 2.36 con 8 grados de libertad y una alfa de 0.05).





CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados del presente trabajo muestran en parte al igual a lo reportado en la literatura, la respuesta favorable al tratamiento en relación principalmente a los indicadores de daño hepatocelular.
- 2.- Todos los pacientes del estudio fueron sintomáticos y a pesar de no obtener significancia estadística en los indicadores de colestásis, no se encontró avance clínico ni bioquímico de la enfermedad.
- 3.- Se mostró la efectividad, seguridad y tolerancia del ácido ursodesoxicólico y la colchicina, no reportándose efectos colaterales de los fármacos.
- 4.- Considero que sea un trabajo preliminar, para llevar a futuro un adecuado seguimiento de los pacientes y promover estudios prospectivos -- controlados, que incluyan la evaluación de ácidos biliares endógenos y hacer mayor énfasis en los aspectos inmunológicos de la Cirrosis Biliar Primaria. Todo esto con el fin de identificar de acuerdo a nuestra experiencia los efectos benéficos de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la CBP.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Moreno R., Lisker-Melman M., Jones E. Cirrosis biliar Primaria. *Clín Med Nort* 1989;4:997-1019.
- 2.- Sherlock Sheila. Cirrosis Biliar Primaria. *Enfermedades del Hígado y vías biliares*. 1989;14:212-223.
- 3.- Vierling John M. Primary Biliary Cirrhosis. *Zakim-Boyer. Hepatology* 1990;44:1158-1205.
- 4.- Olivera M.A., Zapata L, Kaplan M. y col. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en cirrosis biliar primaria, con anticuerpos antimitocondriales-negativos. *Rev Gastroenterología Méx* 1993;58:220 - 222.
- 5.- Berg P., Klein R. Cholestastic liver diseases. *Current Opinion Gastroenterol* 1993;9:411-422.
- 6.- Sherlock Sheila. Primary Biliary Cirrhosis. *Schiff. Diseases of the liver* 1987;26:979-999.
- 7.- Schaffner Fenton. Cirrosis biliar primaria. *Bockus Gastroenterología* 1987;5:3433-3461.
- 8.- Neuberger J., Lombard M., Galbraith R. Primary Biliary Cirrhosis. *Gut* 1991 Supp;S73-S78.
- 9.- Kershenobich D., Borovoy J., Guevara A. Colchicina fundamentos para su uso en enfermedades hepáticas. *La Rev Invest Clin (Méx)* 1990 (supl)42; 97-100.
- 10.- Goodman G.A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1990; 29: 673-675.
- 11.- Boyer J.L. Treatment of intrahepatic cholestasis - Postgraduate Course. *Therapy in liver diseases*. --- 1992:73-82.
- 12.- Zifroni A., Schaffner F. Long Term Follow-up of Patients with Primary Biliary Cirrhosis on Colchicine Therapy. *Hepatology* 1991;14:990-993.

- 13.- Shibata J., Fujiyama S., Honda Y. et al. Combina --
tion Therapy with Ursodeoxycholic Acid and Colchici-
ne for Primary Biliary Cirrhosis. J. Gastroenterol -
Hepatol 1992;7:277-282.
- 14.- Neuberger J. Therapeutic Advances in PBC. Gastroente
rologie (supp)1991;29:123-125.
- 15.- Sanchez N, Coté C, Ramírez A, y col. Propiedades fi-
sicoquímicas del ácido ursodesoxicólico y su utili-
dad en las hepatopatías. Rev Gastroenterol Méx. 1992;
57:183-190.
- 16.- Caestecker J., Jazrawi R., Petroni M., et al. Urso--
deoxycholic acid in chronic liver disease. Gut 1991;
32:1061-1065.
- 17.- Kehagioglou K. Dristsas, Kanatakis S., et al. ---
Effect of Udca on the natural course of PBC. J Hepa-
tol 1991;Supp 2:S134.
- 18.- Fabry, Klion T., Schaffner F. Effect of Ursodeoxy --
cholic acid (urso) and colchicine (C) on the progres-
sion of Primary Biliary Cirrhosis (PBC). Gastroente-
rology 1991;100.
- 19.- Leuschner M., Güldütuna S., Leuschner U. Does urso--
deoxycholic (UDCA) improve the prognosis of the pri-
mary biliary cirrhosis (PBC)?. J Hepatol 1991;supp2:
13.
- 20.- Poupon, Balkau, Eschewe, et al. A multicenter contro
lled trial of ursodiol for the treatment of primary--
biliary cirrhosis. N Engl J Med 1991;324:1548-1554.
- 21.- Crosignani A., Podda M., Battezzati P., et al. Chan-
ges in bile acid composition in patients with prima-
ry biliary cirrhosis induced by ursodeoxycholic acid
administration. Hepatology 1991;14:1000-1007.
- 22.- Ashok K., Salen Gerald, Mirchandani R. et al. Effect
of Long-Term treatmen with Ursodiol on Clinical and-
Biochemical Features and Biliary Bile Acid Metabo--
lism in patients with Primary Biliary Cirrhosis. Am-
J Gastroenterol 1993;88:691-700.

- 23.- Erlinger S. Is Ursodeoxycholic acid useful in patients with Liver Diseases ?. Sem Hop Paris 1991;67: 1855-1857.
- 24.- Hiroshi Oka, Gotaro Toda, Yusei Ikeda, et al. A multicenter double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gastroenterol Jap 1991;25:774-780.
- 25.- Raedsch R, Stielh A, Walker S., et al. Double-Bind - Pilot Study on the efficacy of Ursodeoxycholic acid - Versus Urso Plus Colchicine in Primary Biliary Cirrhosis. Gastroenterology 1991;100:788.
- 26.- Terasaki S., Nakanuma Y., Ogino H., et al. Hepatocellular and Biliary Expression of HLA antigens in Primary Biliary Cirrhosis before and after Ursodeoxycholic Acid Therapy. Am J Gastroenterol 1991;86: 1194 - 1199.