

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

2EJ

HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN LA
COLANGIOGRAFIA RETROGRADA
ENDOSCOPICA EN PACIENTES CON
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A
DRA. SILVIA LUZ RICO CASAS



IMSS

MEXICO, D. F.

MARZO DE 1995

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.

ASESOR DE TESIS:



DR. CARLOS MONDRAGÓN FLORES.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA, HECMR.



VO. BO.



DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE.
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
DEL HECMR..I.M.S.S

VO.BO.

DR. ALFONSO PERCHES VEGA.
PROFESOR TITULAR DE GASTROENTEROLOGÍA
DEL HECMR. I.M.S.S.



División de Asesoría y
E INVESTIGACIÓN MÉDICA

VO.BO.

DR. ARTURO ROBLES PARAMO.
JEFE DE ENSEÑANZA DEL
HECMR. I.M.S.S.

ÍNDICE.

PRESENTACIÓN	Página 1.
AUTORIZACIONES	Página 2.
ÍNDICE	Página 4.
DEDICATORIA	Página 5.
AGRADECIMIENTOS	Página 6.
EL MÉDICO	Página 7.
INTRODUCCIÓN	Página 8.
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	Página 11.
JUSTIFICACIÓN	Página 13.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Página 14.
HIPÓTESIS	Página 15.
OBJETIVO GENERAL	Página 16.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Página 17.
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	Página 17.
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	Página 17.
PROGRAMA DE TRABAJO	Página 18.
MATERIAL Y MÉTODOS	Página 19.
RESULTADOS	Página 20.
DISCUSIÓN	Página 22.
TABLAS Y GRÁFICAS	Página 23.
BIBLIOGRAFÍA	Página 31.

DEDICATORIA.

**PARA QUIENES MERECEAN LO MEJOR DE LA VIDA,
MIS PADRES:**

**ING. ALFONSO RICO SERRANO
Y
SRA. JOSEFINA CASAS RIOS.**

**COMO MUESTRA DE GRATITUD A LOS ESFUERZOS QUE REALIZARON POR HACER DE
MÍ UNA MUJER DE PROVECHO Y UTIL A LA SOCIEDAD.**

A MIS HERMANOS:

JESÚS, CARMEN, JOSÉ, LUPITA, MARY, CELIA Y DAVID.

**QUE CON SU AMOR Y CONFIANZA SIEMPRE ME IMPULSARON EN ESTA HUMILDE
TAREA DE SER MÉDICO.**

AGRADECIMIENTOS.

A MIS MAESTROS MEDICOS DE BASE Y ADSCRITOS AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA POR LOS CONOCIMIENTOS QUE ME IMPARTIERON Y DE QUIENES ME SIENTO ORGULLOSA.

AGRADEZCO EN FORMA ESPECIAL AL DR. JORGE VILLASEÑOR RAMIREZ, INTERNISTA Y ENDOCRINOLOGO, POR SU EJEMPLO DE VALOR Y ENTERESA PARA ENFRENTAR LOS RETOS QUE LA PROFESIÓN NOS IMPONE, ASÍ COMO SU DEDICACIÓN Y CONFIANZA DE LO CUAL ME SIENTO HONRADA.

A TODOS MIS COMPAÑEROS RESIDENTES POR SU AMISTAD Y CONFIANZA.

A LOS QUE CREYERON EN MÍ Y A LOS QUE NO, Y A AQUELLOS QUE DE ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON A QUE LOGRARA UNO DE LOS OBJETIVOS DE MI VIDA....

CULMINAR MÍ ESPECIALIDAD.

EL MÉDICO.

**EL SER MEDICO ES HACER DE LA AMBICIÓN NOBLEZA, DEL
INTERES GENEROSIDAD, DEL TIEMPO DESTIEMPO; Y DE LA
CIENCIA SERVICIO AL HOMBRE QUE ES HIJO DE DIOS.**

INTRODUCCIÓN.

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad de etiología desconocida relacionada con un trastorno autoinmune y que afecta principalmente a mujeres de mediana edad en el 90% de los casos, con un inicio de la presentación entre los 30 y 65 años. Se caracteriza por inflamación y destrucción de las vías biliares con predilección de los pequeños conductos intrahepáticos que evoluciona a la fibrosis y cirrosis (1).

Cirrosis Biliar Primaria es el término que a tenido mayor aceptación para esta enfermedad crónica, progresiva y colestática, pero puede resultar equivoco si se utiliza para todas las etapas de la enfermedad ya que una verdadera cirrosis solo aparece en la fase tardía de la enfermedad, por lo que también se a denominado a este padecimiento como Colangitis Crónica Destructiva no Supurativa (2).

Dentro de las características demográficas y epidemiológicas, la CBP afecta a todos los grupos étnicos y zonas geográficas del mundo, con una mortalidad estimada de 0.6% a 2% de los que fallecen por cirrosis (3).

Los síntomas iniciales de la CBP son prurito generalizado y fatiga ligera; sin embargo, en aproximadamente el 25% de los pacientes, la ictericia puede preceder al prurito ó coincide con su inicio. A medida que el proceso evoluciona, cursan con hepatomegalia, esplenomegalia, hiperpigmentación cutánea, angiomias, eritema palmar e hirsutismo. Más tarde pueden aparecer xantomas, xantelasma y, en raras ocasiones, neuropatía xantomatosa (4).

En el 69% de los casos se asocia con cualquier otro tipo de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico, etc.). En un 75% de los casos se observa un complejo seco asociado ó no con artritis que acompleta el Sx. de Sjögren. Se a relacionado con tiroiditis autoinmune en un 20% de los casos (5).

Los cambios bioquímicos en la CBP muestran elevación sérica de las bilirrubinas. En un inicio suelen estar por debajo de 2 mg/dl en pacientes asintomáticos. También existe elevación de la Fosfatasa Alcalina y del Colesterol Total. Las concentraciones séricas de los ácidos biliares se elevan en etapa temprana. Los valores de lípidos séricos suelen estar elevados sobre todo la fracción fosfolípida. En etapas iniciales, las concentraciones de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) superan a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); en contraste, conforme progresa la enfermedad, disminuyen las concentraciones de las HDL e incrementan las LDL y aparece una lipoproteína anormal denominada Lipoproteína X (6).

El diagnóstico se sospecha cuando una mujer de mediana edad cursa con prurito acompañado ó no de ictericia, con valores séricos elevados de fosfatasa Alcalina e IgM, así como presencia de Anticuerpos AntiMitocondiales (AAM) (7). La Colangiografía retrógrada Endoscópica ó la percutánea, son las técnicas de elección como auxiliares de diagnóstico.

El diagnóstico histopatológica tiene 4 estadios, de acuerdo con la evolución de la enfermedad:

ESTADIO I: Lesión florida de conductos, colangitis destructiva no supurativa ó Estadio Parcial.

ESTADIO II: Proliferación de conductos, hepatitis periportal.

ESTADIO III: Cicatrizaciones, necrosis en puentes ó fibrosis septal. Estadio preclrótico.

ESTADIO IV: Cirrosis.

Dentro de los factores pronósticos, la bilirubina sérica es el mejor índice; cuando los valores se mantienen por encima de los 6 mg/dl. es poco probable que el paciente viva más de 2 años. Otras características que indican menor sobrevida en el momento en el que se hace el diagnóstico son los síntomas, la edad avanzada, la presencia de hepato-esplenomegalia, ascitis y la hipoalbuminemia (menor de 3 grs/dl). La supervivencia a 5 años se estima del 30 a 75%. La sobrevida media desde el diagnóstico de la enfermedad es de 10 años (8).

El manejo de la CBP es aún discutido, siendo el objeto principal del tratamiento el disminuir, interrumpir ó invertir la progresión de la lesión de los conductos biliares y hepatocelular. Dentro del empleo de fármacos se ha recurrido a múltiples medicamentos dentro de los cuales se incluyen corticoesteroides, azatioprina, clorambucilo, ciclosporina, D-penicilamina, metotrexato, colchicina y Ácido Ursodesoxicólico (AUD), siendo estos 2 últimos los más recientemente aceptados y que en combinación ofrecen mejores resultados, principalmente en relación con las pruebas de función hepática (9).

Durante los últimos 25 años se han obtenido grandes avances en el conocimiento de la Cirrosis Biliar Primaria y a pesar del incremento de numerosos estudios en relación con el manejo no se a conseguido una droga que sea totalmente efectiva e prevenir la progresión de la enfermedad.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Es importante durante el protocolo de abordaje al paciente con síndrome icterico, realizar estudios que descarten procesos obstructivos de la vía biliar y que, por lo tanto, expliquen la ictericia de nuestro paciente; al mismo tiempo, deberá descartarse la presencia de alguna otra patologia a este nivel. Esto último resalta la importancia de visualizar el árbol biliar en toda su extensión.

En la decada pasada se han visto enormes avances en la imagenología no invasiva de la vía biliar con el uso de los isótopos, ultrasonografía y tomografía computarizada; sin embargo, cuando fueron desarrolladas técnicas invasivas como es la colangiografía, se incrementó el uso de esta última por su gran utilidad en precisar la causa y sitio de alguna obstrucción y, al mismo tiempo, poder efectuar maniobras terapéuticas (10).

La colangiografía puede ser intravenosa, percutánea ó retrógrada endoscópica. Cada una de ellas tiene indicaciones precisas para su realización. La colangiografía intravenosa es de valor limitado y con mayores riesgos para el paciente. La ruta percutánea puede ser utilizada cuando existen factores anatómicos que podrían dificultar la realización de la colangiografía como en el caso de intervenciones quirúrgicas del tipo de la gastrectomía ó Billroth II. Así mismo, se realiza en los casos de sospecha de obstrucción maligna (11).

La colangiografía endoscópica inicialmente se prefería cuando habia necesidad de confirmar ausencia de obstrucción; sin embargo, actualmente es utilizada por su valiosa información, baja incidencia de complicaciones y potencial terapéutico (12).

La información que aporta la colangiografía en el estudio de un paciente icterico es fundamentalmente la permeabilidad de la via biliar. Con el uso cada vez mayor de este procedimiento, se han descrito características específicas de diferentes enfermedades en la imagenología de la via biliar (13).

Welsner, La Russo y colaboradores han descrito estudios colangiográficos en pacientes con cirrosis de diversa etiología encontrando características radiológicas tales como adelgazamiento progresivo de las vias biliares distales intrahepáticas, así como rectificación y separación de las mismas; también describen las características del colédoco como normales (14). Estos hallazgos han sido descritos por otros autores en pacientes con CBP pero sin tener exclusividad para la misma (15).

Algunos investigadores han realizado trabajos para encontrar correlación de estos hallazgos radiológicos con el estadio histológico de pacientes con CBP y hasta el momento no se ha comprobado dicha correlación. Es pues importante conocer los datos que aporta la colangiografía retrógrada endoscópica en pacientes con CBP ya que, partiendo de ello, se podrán excluir patologías de la via biliar que condicionan ictericia. Así mismo, es importante estudiar más series de pacientes con CBP en forma comparativa con cirrosis de otras etiologías, para poder conocer si los hallazgos radiológicos pueden ser orientadores de CBP ó inespecíficos para la patología.

JUSTIFICACIÓN.

El diagnóstico de la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) se basa en las manifestaciones clínicas, los hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática y las alteraciones en los exámenes de laboratorio, siendo lo más frecuente la hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia y positividad para anticuerpos antimitocondriales, mismos que se han considerado característicos de esta entidad y que en series extranjeras se han encontrado positivos en hasta el 99% de los casos.

Durante el estudio del paciente es necesario comprobar la permeabilidad de las vías biliares antes de establecer el diagnóstico, lo cual se logra mediante una colangiografía, ya sea retrógrada endoscópica ó, en ocasiones, por medio de una punción percutánea con aguja fina, fundamentalmente para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías como son la Cirrosis Biliar Secundaria, Colangiocarcinoma, obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos y colangitis esclerosante primaria y secundaria. Todas estas entidades pueden confirmarse por medio de estudios colangiográficos ya que presentan datos radiológicos característicos y específicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El diagnóstico de la CBP se fundamenta en hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos.

¿Puede fundamentarse el diagnóstico de la CBP por hallazgos Colangiográficos específicos?

HIPÓTESIS.

DE TRABAJO.

Los hallazgos radiológicos en la colangiografía retrógrada endoscópica de pacientes con CBP son específicos para el diagnóstico de la enfermedad.

NULLA.

Los hallazgos radiológicos encontrados en la colangiografía retrógrada endoscópica de pacientes con CBP no son específicos de esta patología.

ALTRNA.

Los hallazgos radiológicos que aporta la Colangiografía Retrógrada Endoscópica no son específicos para el diagnóstico de CBP, pero aportan datos importantes como auxiliares del diagnóstico.

OBJETIVO GENERAL

Reportar los hallazgos radiológicos de la vía biliar en pacientes con Cirrosis Biliar Primaria, obtenidos a través de la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e histopatológico de Cirrosis Biliar Primaria (CBP).

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- 1.- Aquellos que cursen con otras patologías causales de ictericia.
- 2.- Aquellos que no cumplan los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Negación por el paciente para realizarse el procedimiento.
- 2.- Cualquier contraindicación relativa ó absoluta para la colangiografía retrógrada endoscópica.

PROGRAMA DE TRABAJO.**TIPO DE ESTUDIO:**

- 1.- Prospectivo.
- 2.- Descriptivo.
- 3.- Observacional.

GRUPO DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e histológico de Cirrosis Biliar Primaria, ingresados al servicio de Gastroenterología entre 1989 y 1993.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizará un estudio prospectivo en el que se analizarán los hallazgos radiológicos encontrados en la Colangiografía Retrógrada Endoscópica en los pacientes que llenen los criterios de inclusión, durante el periodo comprendido de Junio a Diciembre de 1994, y que ingresaron al servicio de Gastroenterología del CMN La Raza, I.M.S.S. durante el periodo de Enero de 1989 a Diciembre de 1993.

Los criterios de inclusión serán: pacientes con datos clínicos y bioquímicos de Cirrosis Biliar Primaria, corroborando el diagnóstico histopatológicamente por biopsia hepática percutánea ó en cuña, utilizando los criterios de Knodell para evaluación pronostica.

Se llevará a cabo una valoración integral de los pacientes con las determinaciones de las pruebas de función hepática para determinar el grado de insuficiencia hepática (Clasificación de Child-Pugh).

La colangiografía Retrógrada Endoscópica se realizará en forma electiva, con ayuno de 10 a 12 hrs., sedación previa con Midazolam (0.3 a 0.5 mg/kg de peso), y una vez canulada la papila se introducirá medio de contraste "Conray" en la cantidad suficiente para la visualización de la vía biliar.

Se solicitará el consentimiento por escrito de todos los pacientes que se incluyan en el presente trabajo, previa Información de los riesgos del procedimiento.

RESULTADOS.

Se evaluaron colangiográficamente a 9 pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e histológico de CBP, que fueron admitidas en el Servicio de Gastroenterología entre 1989 a 1993. Todas fueron del sexo femenino, con edad promedio de 45 años (rango 33 a 64) (Tabla 1). Bioquímicamente se encontró hiperbilirrubinemia en todas las pacientes, con bilirrubinas totales en promedio de 3.04 mg/dl (rango 1.1 a 5.9); elevaciones promedio de TGP de 148.11 U.I. (rango 98 a 238); TGO con elevación promedio de 162.11 U.I. (rango 73 a 263). Los niveles séricos de albúmina se encontraron en límites normales bajos, con promedio de 3.53 gr/dl (rango 3 a 3.9). El valor promedio del colesterol total fue de 381.33 mg/dl (rango 212 a 678). El Tiempo de Protrombina, como era de esperarse, se encontró normal con un promedio de 97.22% de actividad (rango de 79 a 100%) (Tabla 2).

Con estos parámetros fue posible catalogar el grado de insuficiencia hepática de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, encontrando Child-Pugh A en 2 pacientes (22.2%), Child-Pugh B en 6 (66.67%) y Child-Pugh C en 1 (11.11%) (Tabla 1 y Fig. 1).

En los estudios inmunológicos, se encontró con positividad para anticuerpos antimitocondriales (AAM) en las 9 pacientes, con títulos promedio de 555 U.I. (rango 64 a 1026).

Así mismo, los reportes histopatológicos de biopsia hepática realizada previamente por vía quirúrgica se clasificaron de acuerdo a la evolución de la enfermedad, encontrando en estadio I un paciente (11%); en estadio II, seis pacientes (67%) y en estadio III, a 2 pacientes (22%) (Tabla 1 y Fig. 2).

Todas las pacientes fueron sometidas a estudio colangiográfico por vía endoscópica bajo técnica habitual. Solo se preparó en forma especial a una paciente que se conocía con hipersensibilidad al medio de contraste, por lo que se tuvo que premedicar con esteroides y antihistamínicos 48 hrs. previas al estudio, sin presentar complicaciones en ninguno de los procedimientos.

En cuanto a las imágenes radiológicas obtenidas en la colangiografía retrógrada endoscópica, encontramos que las alteraciones principales fueron: adelgazamiento, separación y rectificación de las vías biliares intrahepáticas, con disminución importante del calibre de las ramas secundarias en 4 pacientes (45%) con la siguiente distribución: 3 pacientes (33%) únicamente con adelgazamiento y una (11%) con adelgazamiento y separación (Foto 1,2 y 3).

En otra paciente (11%), en la que no fue posible visualizar las ramas intrahepáticas secundarias a pesar de medio de contraste con mayor presión y realizar cambios de posición de la paciente, el caso fue catalogado con presencia de datos indirectos de obstrucción (Foto 4). En el resto, 4 pacientes (45%), el estudio colangiográfico fue normal (Fig. 3).

En cuanto a la vía biliar extrahepática, no se observaron alteraciones patológicas, siendo el colédoco normal con un calibre promedio 4.71 mm (rango 3.2 a 6.4) (Tabla 3).

DISCUSIÓN.

Consideramos que los hallazgos radiológicos obtenidos en la colangiografía retrógrada endoscópica en pacientes con CBP son inespecíficos para la misma ya que es bien conocido que los datos de adelgazamiento, separación y rectificación de la vía biliar intrahepática se encuentran en pacientes con cirrosis hepática de diversa etiología. Por lo que concluimos que la colangiografía retrógrada endoscópica es un estudio auxiliar y útil como apoyo para el abordaje del paciente pero inespecífico para el diagnóstico de la CBP.

En nuestro grupo de pacientes, aunque pequeño, los resultados obtenidos apoyan los reportes previos de la literatura mundial. Es importante resaltar que se encuentra poca bibliografía al respecto y consideramos importante que se continúe realizando estudios en esta línea de investigación, en forma comparativa y con grupos más grandes de pacientes para corroborar los hallazgos encontrados en nuestro trabajo.

No. PACIENTE	SEXO	EDAD	ESTADIO	CHILD-PUHG
1	F	45	II	B
2	F	36	III	A
3	F	46	II	B
4	F	42	II	B
5	F	52	II	B
6	F	33	II	A
7	F	42	III	C
8	F	45	I	B
9	F	64	II	B

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEL GRUPO.

No. de paciente	BT	BD	BI	FA	Alb	Col	TP (%)	TGP	TGO
1	2.7	1.7	1.0	379	3.9	247	100	98	110
2	1.43	1.23	0.2	396	3.4	320	100	115	89
3	2.8	2.5	0.3	2023	4.3	456	100	170	171
4	4.8	3.7	1.1	839	3.72	453	100	212	250
5	5.9	5.6	0.3	618	3.42	575	100	195	197
6	1.1	1.0	0.1	680	3.5	278	100	130	118
7	2.1	1.4	0.7	649	3.0	213	100	23	73
8	1.4	0.6	0.8	698	3.41	212	79	152	188
9	5.2	5	0.2	1363	3.2	678	96	238	263
PROMEDIO	3.04	2.52	0.52	849.44	3.538	381.33	97.22	148.11	162.11

TABLA 2. DETERMINACIONES BIOQUIMICAS EN PACIENTES CON CBP.

PACIENTE	COLEDOCO	VIA INTRAHEPATICA
1	4 mm	Normal
2	4.8 mm	Adelgazamiento
3	6.4 mm	Normal
4	3.2 mm	Normal
5	4 mm	Datos indirectos de obstrucción
6	4.8 mm	Adelgazamiento
7	6.4 mm	Adelgazamiento y separación
8	4 mm	Adelgazamiento
9	4.8 mm	Normal

TABLA 3. HALLAZGOS COLANGIOGRAFICOS EN CBP.

CLASIFICACION CHILD-PUHG.

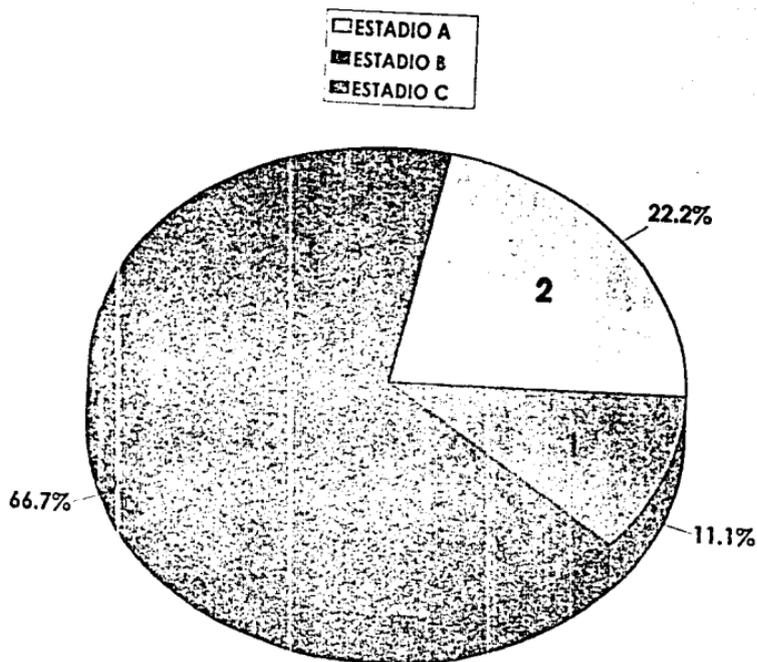


FIGURA 1.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ESTADIO HISTOLOGICO.

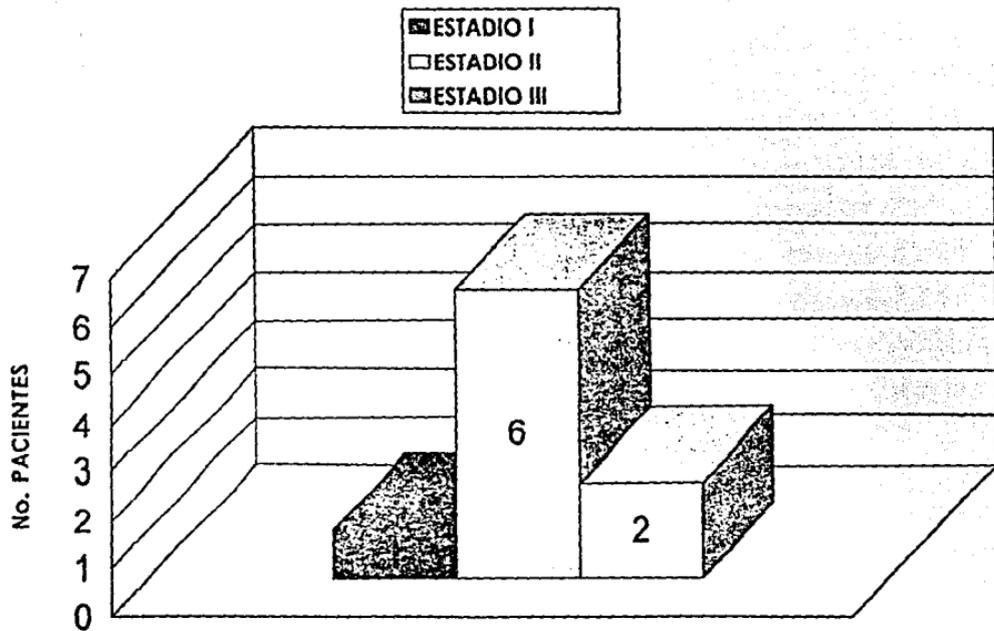


FIGURA 2.

HALLAZGOS COLANGIOGRAFICOS EN CBP.

□ ADELGAZAMIENTO Y SEPARACION
■ DATOS INDIRECTOS DE OBSTRUCCION
▨ NORMAL
▩ ADELGAZAMIENTO

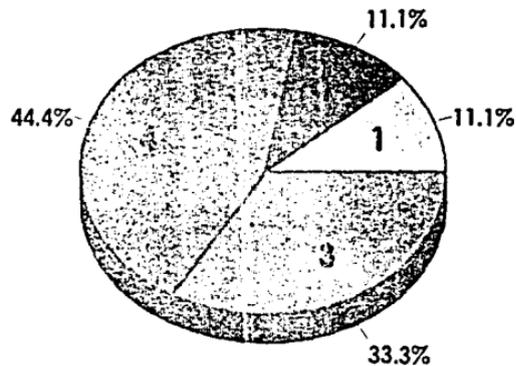


FIGURA 3.



FOTO 1.



FOTO 2.

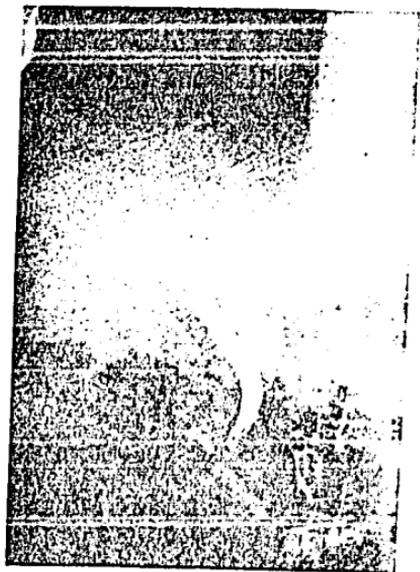


FOTO 3.

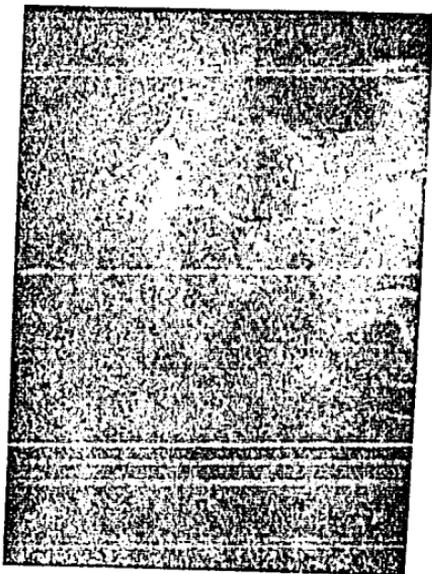


FOTO 4.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Moreno R., Lisker Meiman M., Jones E. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. Clin Med N A. 1989; 4: 997-1019.
- 2.- Mitchison H.C. et al. SINTOMS DEVELOPEMENT AND PROGNOSIS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: A STUDY IN TWO CENTERS. Gastroenterol. 1990; 99:778-784.
- 3.- Franklin M.K. et al. PREDIGTION OF SURVIVAL OF PATIENT WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. Gastroenterol. 1992; 102: 310-313.
- 4.- Sherlock S. et al. THE PRESENTATION AND PROGNOSIS THE 100 PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. N Engl J Med. 1973; 289: 218-222.
- 5.- Kaplan M.M. et al. PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. N Engl J Med. 1987; 316: 521-528.
- 6.- Neuberger J., Lombard, Galbraite. PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. Gut. Suppl. 1991; S73-S78.
- 7.- Van de Water J. Cooper et al. DETECTION OF AUTOANTIBODIES TO RECOMBINANT MITOCHONDRIAL PROTEINS IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. N Engl J Med. 1989; 320: 1377-1380.
- 8.- Schaffner Fentoms. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. Bockus. Gastroenterologia. 1987; 5: 3433-3461.
- 9.- Leuschner M., Gildütuna S., Leuschner U. DOES URSODEOIXICHOIC ACID (UDCA) IMPROVED THE PROGNOSIS OF THE PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (CBP). Journal Hepatology. 1991; Suppl. 2: 3.

- 10.- Robert H. Hawes, et al. CHOLANGIOGRAPHY IN DISEASE OF HEPATOBILIARY. *Gastrointestinal Endoscopy, Clin Med N Am.* 1994; 409-423.
- 11.- Sivak et al. ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHY (ERCP). *Gastroenterol Endoscopy.* 1987; 1: 619-652.
- 12.- Cotton et al. DIRECT CHOLEDOGRAPHY AND RELATED DIAGNOSTIC METHODS. *Clinics In Gastroenterology.* 1983; 12 (1): 101-107.
- 13.- Iachim, Burhenne et al. INTERVENTIONAL RADIOLOGY OF THE BILIARY TRACT. *Radiol Clin N Am.* 1990; (6): 357-365.
- 14.- Wiessner R. H., La Russo N.F., Ludwig, et al. COMPARISONS OF THE CLINICO-PATOLOGICAL AND RADIOLOGIC FEATURES SCLEROSING CHOLANGITIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. *Gastroenterol.* 1985; 88: 108-114.
- 15.- Sivak et al. CIRRHOSIS RADIOLOGIC FEATURES. *Gastroenterology Endoscopy.* 1987; 1: 640-646.