

Colangitis biliar primaria: experiencia de cinco años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile

FELIPE RAMÍREZ^{1,a}, ÁLVARO URZÚA^{1,2},
JUAN PABLO ROBLERO¹, MÁXIMO CATTANEO¹,
CARMEN HURTADO¹, JAIME PONIACHIK^{1,2}

Primary biliary cholangitis. Experience in 179 patients

Background: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic disease, which can progress to cirrhosis. It mainly affects middle-aged women. Its most frequent form of presentation is asymptomatic with biochemical cholestasis and the presence of antimitochondrial antibodies (AMA). **Aim:** To describe the epidemiological characteristics, clinical presentation and treatment for patients with PBC at a clinical hospital. **Material and Methods:** Descriptive, observational, retrospective study, carried out between January 2015 and December 2020. **Results:** 179 patients (158 women) were cared in the study period. At the time of diagnosis, the median age was 54 years (range 24-76), 55% of them were asymptomatic, 45% had fatigue and 28% had pruritus. Positive AMA were present in 65% of patients, antinuclear antibodies (ANA) in 51%, and anti-smooth muscle antibodies (ASMA) in 9%. Immunoglobulin M (IgM) was elevated in 30% of the patients and 50% of patients were biopsied. Splenomegaly and esophageal varices were present in 24 and 22% of patients, respectively. PBC was associated with Sjögren's syndrome in 15%, hypothyroidism in 14%, osteoporosis in 13%, and scleroderma in 8%. **Conclusions:** The epidemiological characteristics of our patients agree with those published abroad. Laboratory cholestasis associated with the presence of AMA, currently allows diagnosis without the need for histological study. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the first-line treatment for patients with PBC. The use of biochemical response criteria is essential to identify patients who require other UDCA alternatives for isolated or combined treatment.

(Rev Med Chile 2022; 150: 889-895)

Key words: Autoimmune Diseases; Liver Cirrhosis, Biliary; Liver; Ursodeoxycholic Acid.

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Gastroenterología. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^aPrograma de formación de especialista en Gastroenterología, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 28 de septiembre de 2021, aceptado el 7 de marzo de 2022.

Correspondencia a:
Jaime Poniachik Teller.
Dr. Carlos Lorca Tobar 999,
Independencia, Santiago, Chile.
jaime_poniachik@yahoo.es

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica autoinmune crónica que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, aunque puede ocurrir en adultos de todas las edades, caracterizada por una colangitis linfocítica destructiva y anticuerpos antimitocondriales (AMA) dirigidos a

autoantígenos mitocondriales bien definidos¹. Anteriormente era conocida como cirrosis biliar primaria. El cambio en su denominación refleja el hecho de que la cirrosis ocurre solo en la última etapa de la enfermedad, por lo que su nombre no identificaba adecuadamente a aquellos enfermos en etapas tempranas. La CBP es una enfermedad

multifactorial, de etiología no completamente dilucidada, donde la interacción de antecedentes genéticos y desencadenantes ambientales serían claves en su patogenia. El sello fisiopatológico de la enfermedad es la pérdida de la tolerancia inmune a la subunidad E2 del complejo de piruvato deshidrogenasa mitocondrial (PDC-E2)² y el daño biliar es el resultado de una respuesta inmune circulante e intrahepática desregulada³.

Histológicamente se manifiesta por una colangitis destructiva crónica no supurativa, con formación de granulomas en el hígado, asociada con una destrucción selectiva de pequeños conductos biliares intrahepáticos (interlobulillares y septales) por células inflamatorias, principalmente linfocitos y células plasmáticas^{4,5}. Dada la constante actualización en criterios diagnósticos, tratamiento y abordaje terapéutico de las complicaciones, sumado a que en nuestro medio el último trabajo sobre esta patología fue publicado hace más de una década, creemos importante describir nuestra experiencia en el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología durante los últimos cinco años.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de pacientes con diagnóstico de colangitis biliar primaria atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCh) entre enero de 2015 y diciembre de 2020. El diagnóstico se basó en la presencia de colestasis bioquímica, definida por una elevación de fosfatasa alcalina (ALP) $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) asociado a la presencia de AMA, biopsia hepática, o ambos, compatible. Durante el último año también se consideraron pacientes AMA negativos con autoanticuerpos Sp100 y gp210 positivos. En todos los pacientes se descartó colestasis extrahepática por ecotomografía abdominal o colangiografía resonancia. Fueron excluidos los pacientes con criterios de síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune. Se revisaron las fichas electrónicas de los pacientes y se registraron datos demográficos, forma de presentación, exámenes de laboratorio y tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. El manejo de los datos se hizo acorde a la Declaración de Helsinki.

Resultados

En el período de estudio (2015-2020), un total de 179 pacientes cumplía con los criterios de inclusión para el estudio. Del total, 158 (88%) correspondían a mujeres y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 54 años (rango 24-76) (Tabla 1). El 55% de los pacientes era asintomático en la primera consulta, mientras que 45% presentaba fatiga y 28% manifestaba prurito. El 41% presentaba signos de daño hepático crónico (DHC) en los estudios de imágenes (Tabla 2). En el estudio inmunológico se encontró la presencia de AMA en 65% de los casos, anticuerpos antinucleares (ANA) en 51% y antimúsculo liso (ASMA) positivos en 9%. La inmunoglobulina M (IgM) estaba elevada en 30% al momento de efectuado el diagnóstico (Tabla 3). Nueve pacientes AMA negativos tenían autoanticuerpos Sp100 o gp210 positivos. El 50% de los pacientes fue sometido a biopsia hepática (Tabla 4), pero solo 9% fue diagnosticado exclusivamente en base al

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	n = 179 (%)
Sexo	
Femenino	158 (88)
Masculino	21 (12)
Edad al diagnóstico	
20 - 29 años	5 (3)
30 - 39 años	14 (8)
40 - 49 años	27 (15)
50 - 59 años	81 (45)
60 - 69 años	38 (21)
70 - 79 años	14 (8)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes

Manifestaciones clínicas	n = 179 (%)
Asintomáticos	98 (55)
Fatiga	81 (45)
Signos de daño hepático crónico	73 (41)
Prurito	50 (28)
Esplenomegalia	43 (24)
Várices esofágicas	39 (22)

resultado del estudio histológico. En relación a la asociación con otras enfermedades autoinmunes, se encontró la presencia de síndrome de Sjögren en 15% e hipotiroidismo en 14% de los pacientes. Otras asociaciones se resumen en la Tabla 5. La osteoporosis, como manifestación de CBP, estaba presente en 11% de los pacientes.

En relación al tratamiento, todos los pacientes recibieron ácido ursodeoxicólico. Se evaluó respuesta bioquímica, según criterios de Paris II, en 19 pacientes que llevaban un año de tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) al cierre de la recolección de datos, 9 de ellos (47%) no cumplieron criterios de respuesta completa. Del total, 15 pacientes (8%) fueron sometidos a trasplante hepático. En 47% de los pacientes trasplantados se objetivó recurrencia de la enfermedad.

Tabla 3. Anticuerpos positivos e IgM elevada

Estudio de inmunidad	n = 179 (%)
Antimitocondriales (AMA)	116 (65)
Antinucleares (ANA)	91 (51)
Antimúsculo liso (AML)	16 (9)
Inmunoglobulina M (IgM)	53 (30)

Tabla 4. Etapa histológica en pacientes con CBP biopsiados

Según criterios de Scheuer	n = 89 (%)
Etapas I (lesión ductal florida)	36 (40)
Etapas II (proliferación ductular)	7 (8)
Etapas III (fibrosis septal y en puente)	7 (8)
Etapas IV (cirrosis)	5 (6)
Sin información	34 (38)

Tabla 5. Prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con CBP

Enfermedad autoinmune	n = 179 (%)
Síndrome de Sjögren	27 (15)
Hipotiroidismo	25 (14)
Esclerodermia	14 (8)
Artritis reumatoide	11 (6)
Enfermedad celiaca	4 (2)

Discusión

En términos epidemiológicos, la CBP es una enfermedad relativamente rara, que afecta predominantemente a mujeres entre 40 y 50 años de edad. Nuestra serie incluyó 179 pacientes para el análisis descriptivo considerando el carácter de centro de referencia nacional del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. De los datos revisados, la afectación femenina en cerca de 90% de los casos concuerda con la información publicada en la literatura^{6,7}. Al momento de efectuado el diagnóstico, 45% de los pacientes tenían entre 50 y 60 años, mientras que 26% eran menores de 50 años. La paciente más joven diagnosticada en nuestros registros tenía 24 años y fue confirmada con biopsia hepática. Se han descrito casos de CBP en mujeres de tan solo 15 años de edad⁸.

En relación a las manifestaciones clínicas, se estima que más de la mitad de los pacientes con CBP son asintomáticos al diagnóstico, siendo pesquisados en el contexto de pruebas hepáticas alteradas obtenidas por otro motivo⁹. En nuestra serie, 55% eran asintomáticos, siendo la fatiga y el prurito las manifestaciones cardinales de los sintomáticos. Se estima que en los recién diagnosticados la mitad presentan fatiga y un tercio prurito¹⁰. La fatiga en estos pacientes se asocia con somnolencia diurna excesiva, que puede deteriorar la calidad de vida, lo que se ha relacionado con disfunción autonómica¹¹ y disfunción mitocondrial muscular manifestada como una acidosis excesiva posterior al ejercicio¹². Siempre es importante excluir y tratar otras causas de fatiga como depresión, anemia, hipotiroidismo, trastornos del sueño y medicamentos que puedan generar o contribuir al síntoma, como puede ser el caso de los medicamentos antihipertensivos¹³. Por otro lado, el prurito que clásicamente es de predominio palmo-plantar, nocturno y de curso clínico fluctuante ocurre en 20% a 70% de los pacientes con CBP^{14,15}. El menor porcentaje de pacientes sintomáticos se debe posiblemente al número cada vez mayor de pacientes que se diagnostican en la fase temprana asintomática de la enfermedad.

Como se ha señalado, la CBP es una enfermedad crónica lentamente progresiva, cuyas manifestaciones clínicas pueden estar ausentes o ser mínimas durante años, sin embargo, en etapas finales, junto a un marcado aumento en los niveles de bilirrubina, aparecen los signos de hipertensión

portal. En nuestro grupo de pacientes, los signos de DHC estuvieron presentes en 41%, mientras que la esplenomegalia y las várices esofágicas se observaron en un menor porcentaje, en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada.

En relación a los exámenes de laboratorio, debe sospecharse CBP en pacientes con elevaciones crónicas de transaminasas, ALP y bilirrubina total con o sin síntomas específicos de CBP. Debido a que los distintos laboratorios tienen diferentes LSN para estas pruebas, en general, los pacientes que presentan persistentemente ALP por sobre 1,5 veces el LSN parecen tener peor pronóstico¹⁶. En un análisis multivariado, la edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de otras enfermedades autoinmunes y tener cirrosis compensada o descompensada se asociaron de forma independiente con tener ALP \geq 1,5 veces el LSN¹⁷.

Los autoanticuerpos son herramientas importantes para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. En pacientes con CBP, la alteración inmunológica más característica, considerada el sello serológico de la enfermedad, es la presencia de AMA en la mayoría de los pacientes¹⁸. Un AMA de 1:40 o superior cuando se determina por inmunofluorescencia o \geq 25 unidades cuando se determina mediante ELISA se considera positivo. La sensibilidad y especificidad de estos ensayos son similares¹⁹. Los AMA son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana interna y externa de la mitocondria. Se han descrito 9 (M1-M9) con distinto significado clínico. El más importante es el M2. En nuestros pacientes, la positividad de AMA es de tan solo 65% lo que pudiera tener relación con la variabilidad en la procedencia del examen, realizado en distintos laboratorios, similar a lo reportado en un estudio nacional previo que también informó baja positividad de AMA²⁰. En aquellos pacientes AMA negativos con alta sospecha de CBP se debe solicitar AMA-M2, autoanticuerpo más específico, para confirmar el diagnóstico. En aquellos donde la sospecha sigue siendo alta y presentan AMA-M2 negativo, se pueden solicitar anticuerpos anti-nucleares específicos de la enfermedad como el patrón de punteado nuclear múltiple (Sp100) y el de anillo nuclear (gp210). Aproximadamente 50% de los pacientes son positivos para antígenos diana ANA específicos de CBP²¹. En enero de 2020, el laboratorio de nuestro centro incorporó una técnica inmunoblot que posibilita la detección

en forma simultánea de autoanticuerpos del tipo IgG incluidos Sp100 y gp210²², lo que nos ha permitido diagnosticar CBP a 9 pacientes AMA-M2 negativos, sin necesidad de biopsia hepática. Otro de los elementos característicos es observar concentraciones aumentadas de inmunoglobulinas, en particular IgM, lo que identificamos en 30% de los pacientes.

En nuestra serie, 50% de los pacientes fue sometido a biopsia hepática. Cabe mencionar que inicialmente esta se consideraba necesaria, pero actualmente, la mayoría de los pacientes con CBP no requieren del estudio histológico con la incorporación de los nuevos criterios diagnósticos, sin embargo, siempre se debe considerar cuando el diagnóstico de CBP es incierto o cuando se sospecha otra hepatopatía superpuesta como hepatitis autoinmune o esteatohepatitis no alcohólica^{6,7}. Los hallazgos histológicos clásicos son la colangitis no supurativa y la destrucción de los conductos biliares de tamaño pequeño o mediano⁷.

Se ha demostrado que algunas enfermedades autoinmunes son más frecuentes en pacientes con CBP respecto a la población de la misma edad y sexo²³. Es el caso del síndrome de Sjögren, la esclerodermia (esclerosis sistémica), el síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) y la enfermedad de Raynaud. El síndrome de Sjögren es una de las manifestaciones extrahepáticas de la CBP más frecuentes, afectando entre 3,5% y 73% de los pacientes²⁴. En nuestra serie, 15% de los pacientes había sido diagnosticado con síndrome de Sjögren, sin embargo, la prevalencia de este síndrome y de otras enfermedades autoinmunes podría ser mayor, por lo que se deberían buscar dirigidamente en pacientes con CBP. A su vez, la presencia de pruebas hepáticas alteradas en pacientes diagnosticados con estas patologías debe hacer al médico descartar la presencia de CBP. La mayor asociación de enfermedad tiroidea autoinmune es relativa, dado su también alta prevalencia en la población general. El 14% de nuestros pacientes con CBP presentaban patología tiroidea concomitante. Estudios recientes han señalado que la mayor asociación de CBP con enfermedad celíaca es cuestionable²⁵, sin embargo, 4 de nuestros pacientes eran celíacos. Por otro lado, la osteoporosis, como manifestación de CBP, estaba presente en 11% de los pacientes. Se ha informado de una mayor incidencia de osteoporosis (14%

a 52%) y osteopenia (30% a 50%) en pacientes con CBP²⁶. Los principales factores de riesgo incluyen colestasis grave y etapas avanzadas de la enfermedad.

En relación al tratamiento de la enfermedad, el objetivo es disminuir el daño hepático producto de la inflamación de las vías biliares y las consecuencias de la colestasis crónica, como también, atenuar los síntomas. El tratamiento ampliamente utilizado consiste en el uso de AUDC en dosis de 13 a 15 mg/kg/día. Se estima que aproximadamente 60% de los pacientes con CBP responden al AUDC con una disminución de la ALP hasta valores normales o casi normales²⁷. Se ha definido como respuesta bioquímica adecuada al tratamiento una normalización o una disminución $\geq 40\%$ de ALP luego de un año de tratamiento. Aquellos pacientes que cumplen este criterio tienen una supervivencia comparable a la de la población general²⁸. En la actualidad, existen una serie de modelos de respuesta bioquímica²⁹, la mayoría basados en la respuesta de ALP al tratamiento con AUDC. Cabe señalar que aproximadamente 40% de los enfermos cumplen al menos uno de los criterios de respuesta bioquímica incompleta. Es este grupo, con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia, el que precisa otras alternativas de tratamiento aislado o combinado a AUDC. En nuestro hospital hemos incorporado el uso de fibratos en aquellos pacientes que cumplen criterios de respuesta bioquímica incompleta, dada la no disponibilidad de ácido obeticólico en nuestro medio como alternativa terapéutica. Como grupo de trabajo utilizamos los criterios de Paris II³⁰ ($ALP \leq 1,5$ LSN, $BT \leq 1$ mg/dL y $AST \leq 1,5$ LSN) para definir a los 12 meses de tratamiento con AUDC la necesidad de terapia concomitante con fibratos.

Una opción para los pacientes con enfermedad progresiva a pesar de la terapia médica es el trasplante hepático, que consigue tasas de supervivencia superiores a 75% a los 5 años³¹. Las indicaciones para el trasplante de hígado por CBP no son diferentes de las de otras etiologías de cirrosis. El prurito intenso resistente al tratamiento o la encefalopatía hepática grave también pueden considerarse como criterios para el trasplante en estos pacientes. De nuestros pacientes trasplantados, 47% presentó recurrencia de la enfermedad. Un estudio retrospectivo de 90 pacientes demostró una recurrencia de CBP en 53%, donde el uso

preventivo de AUDC fue el único factor que significativamente redujo el riesgo³².

La principal fortaleza de este estudio radica en el carácter de hospital universitario y centro de referencia nacional en hepatología, lo que permitió analizar un importante número de casos, quizás el más relevante publicado a nivel local, y comparar nuestros hallazgos con los publicados en la literatura mundial. Por otro lado, la gran limitación de este trabajo, por su carácter retrospectivo, es el registro incompleto en la ficha clínica electrónica de ciertas variables, principalmente en relación a respuesta a tratamiento, lo que limitó mayores conclusiones en relación a nuestra experiencia con esta patología.

La CBP es una enfermedad crónica colestásica autoinmune con afectación predominante de mujeres en edad media cuya forma de presentación más frecuente es la asintomática. La colestasis en el laboratorio asociada a la presencia de AMA permiten actualmente el diagnóstico sin necesidad de estudio histológico. En ausencia de AMA o AMA M2 una buena herramienta es incluir la pesquisa de los autoanticuerpos Sp100 y gp210. La introducción de AUDC provocó un cambio significativo en el pronóstico de la enfermedad evitando la progresión a cirrosis que inicialmente la caracterizaba como historia natural. Sin embargo, no todos los pacientes tienen una respuesta bioquímica adecuada después de un año de AUDC. En nuestra serie, de los pacientes evaluados, solo 53% presentó respuesta bioquímica a AUDC según criterios de Paris II, los más exigentes en la actualidad. Esto refuerza la necesidad de utilizar criterios de respuesta bioquímica en el manejo de estos pacientes, lo que permite identificar a aquellos que precisan de otras alternativas de tratamiento. Nuevas terapias se están desarrollando para evitar la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que no responde adecuadamente al tratamiento con AUDC.

Referencias

1. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010; 139 (5): 1481-96. Doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.004.
2. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu*

- Rev Pathol. 2013; 8: 303-30. Doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
3. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (2): 93-110. Doi: 10.1038/s41575-019-0226-7.
 4. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, Tsunematsu T, Ogawa H. Primary Biliary Cholangitis: Its Pathological Characteristics and Immunopathological Mechanisms. *J Med Invest.* 2017; 64 (1-2): 7-13. Doi: 10.2152/jmi.64.7.
 5. Tanaka A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018; 243 (2): 184-9. Doi: 10.1177/1535370217748893.
 6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017; 67 (1): 145-72. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
 7. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019; 69 (1): 394-419. Doi: 10.1002/hep.30145.
 8. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, Bain VG. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003; 125 (5): 1476-9. Doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.022.
 9. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut.* 2004; 53 (6): 865-70. Doi: 10.1136/gut.2003.023937. Erratum in: *Gut.* 2004; 53 (8): 1216.
 10. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005; 353 (12): 1261-73. Doi: 10.1056/NEJMra043898. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 354 (3): 313.
 11. Newton JL, Davidson A, Kerr S, Bhala N, Pairman J, Burt J, et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19 (2): 125-32. Doi: 10.1097/01.meg.0000252629.96043.67.
 12. Hollingsworth KG, Newton JL, Taylor R, McDonald C, Palmer JM, Blamire AM, et al. Pilot study of peripheral muscle function in primary biliary cirrhosis: potential implications for fatigue pathogenesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6 (9): 1041-8. Doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.013.
 13. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291-308. Doi: 10.1002/hep.22906.
 14. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1 (4): 297-302.
 15. Parés A, Rodés J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003; 7 (4): 779-94. Doi: 10.1016/s1089-3261(03)00100-4.
 16. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1 (2): 89-95. Doi: 10.1053/cgh.2003.50014.
 17. Younossi ZM, Stepanova M, Golabi P, Epstein RS, Strauss ME, Nader F, Racila A. Factors Associated With Potential Progressive Course of Primary Biliary Cholangitis: Data From Real-world US Database. *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53 (9): 693-8. Doi: 10.1097/MCG.0000000000001120.
 18. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, Zachou K, Liaskos C, Bogdanos DP, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2005; 54 (4): 528-32. Doi: 10.1136/gut.2003.036558.
 19. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (1): 48-63. Doi: 10.1038/s41395-018-0390-3.
 20. Valera MJM, Smok SG, Poniachik TJ, Oksenberg RD, Silva PG, Ferrario BM, et al. Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia [Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience]. *Rev Med Chil.* 2006; 134 (4): 469-74. Spanish. Doi: 10.4067/s0034-98872006000400010.
 21. de Liso F, Matinato C, Ronchi M, Maiavacca R. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 56 (1): 25-31. Doi: 10.1515/cclm-2017-0249.
 22. Euroimmun, a PerkinElmer company. Disponible en: <https://www.euroimmun.com/products/autoimmune-diagnostics/id/hepatology/primary-biliary-cholangitis/>. [Consultado el 15 de Febrero 2021].
 23. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 48 (2-3): 192-7. Doi: 10.1007/s12016-014-8427-x.
 24. Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver.* 2017; 11 (6): 771-80. Doi: 10.5009/gnl16365.

25. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Li-guori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal.* 2006; 20 (5): 184-9. Doi: 10.1002/jcla.20130.
26. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol.* 2001; 35 (3): 316-23. Doi: 10.1016/s0168-8278(01)00144-1.
27. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (7): 631-43. Doi: 10.1056/NEJ-Moa1509840.
28. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006; 130 (3): 715-20. Doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
29. Chen S, Duan W, You H, Jia J. A brief review on prognostic models of primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2017; 11 (5): 412-8. Doi: 10.1007/s12072-017-9819-9.
30. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* 2011; 55 (6): 1361-7. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.031.
31. Parés A. Primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc).* 2018; 151 (6): 242-9. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.021.
32. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol.* 2015; 63 (6): 1449-58. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.038.