

## Colangitis biliar primaria: caracterización de una cohorte retrospectiva

Ayala-Sierra, Edgar Fernando; Muñoz-Maya, Octavio G.; Guerrero-Pérez, Felipe; Cardona-Jaramillo, Manuela

Edgar Fernando Ayala-Sierra

edgar.ayala@udea.edu.co

Universidad de Antioquia, Colombia

Octavio G. Muñoz-Maya

Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Colombia

Felipe Guerrero-Pérez

Universidad de Antioquia, Colombia

Manuela Cardona-Jaramillo

Universidad de Antioquia, Colombia

### HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 2, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 05 Junio 2022

Aprobación: 17 Junio 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744030008/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.159>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

**Resumen: Introducción.** La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica de origen autoinmune, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de las células epiteliales de los conductos biliares intralobulillares, que causa de manera secundaria colestasis, fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática. La historia natural de la enfermedad ha cambiado en los últimos años debido a la mejoría en los métodos diagnósticos y terapéuticos. **Metodología.** Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectivo, en el cual se efectuó la revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CBP, atendidos en la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre los años 2013 a 2021, con el fin de obtener información sobre las características de esta patología a nivel local. **Resultados.** Se evaluó un total de 239 pacientes, con un promedio de edad de  $61,6 \pm 12,31$  años, el 97,07% fue del sexo femenino, con criterios serológicos como anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos en un 76,89%, el 66,95% de los pacientes presentaban alguna enfermedad autoinmune concomitante y el 31,60% tuvieron sobreposición con hepatitis autoinmune. La manifestación clínica más frecuente fue el prurito en un 61,92% de los pacientes, seguido por la astenia en un 51,88%. La presencia de hipertensión portal al diagnóstico fue del 29,29%. La colangitis no supurativa y la ductopenia en la biopsia de hígado se documentó en un 43,79% de los casos. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) fue la terapia de primera línea en el 100% de los pacientes, se identificó refractariedad del 16,36% según criterios de París II y del 31,79% con los criterios de Toronto. La no respuesta al UDCA, se asoció de manera significativa con mayor mortalidad ( $p=0,039$ ) y presencia de hepatocarcinoma ( $p=0,042$ ). **Conclusión.** Se caracterizó la CBP en nuestra población. El diagnóstico serológico por AMA fue bajo, con altos requerimientos de biopsia hepática en el contexto de síndromes de sobreposición. Los signos de hipertensión portal al momento del diagnóstico fueron prevalentes. La refractariedad bioquímica a la terapia fue descrita en relación con mayor progresión de fibrosis, aumento de mortalidad y presencia de hepatocarcinoma.

**Palabras clave:** colangitis biliar primaria, ácido ursodesoxicólico, trasplante hepático.

**Abstract: Introduction.** Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic liver disease of autoimmune origin, characterized by inflammation and progressive destruction of the epithelial cells

of the intralobular bile ducts, causing secondary cholestasis, fibrosis, cirrhosis, and liver failure. The natural history of the disease has changed in recent years due to the improvement in diagnostic and therapeutic methods. **Methodology.** Cross-sectional descriptive observational study, where the medical records of patients older than 16 years with a diagnosis of PBC, treated at the Hepatology and Liver Transplant Unit of the Pablo Tobón Uribe Hospital, between the years 2013 to 2021, were reviewed and analyzed in order to obtain information on the characteristics of this pathology at a local level. **Results.** A total of 239 patients were evaluated, with a mean age of  $61.6 \pm 12.31$  years, 97.07% were females, with serological criteria such as positive antimitochondrial antibodies (AMA) in 76.89%. Of all included patients, 66.95% had some concomitant autoimmune disease and 31.60% had an overlap with autoimmune hepatitis. The most frequent clinical manifestation was pruritus in 61.92% of the patients, followed by asthenia in 51.88%. The presence of portal hypertension at diagnosis was 29.29%. Non-suppurative cholangitis and ductopenia on liver biopsy were documented in 43.79% of the cases. Ursodeoxycholic acid (UDCA) was the first line therapy in 100% of patients, 16.36% were refractory to treatment according to the Paris II criteria and 31.79% according to the Toronto criteria. Non-response to UDCA was significantly associated with higher mortality ( $p=0.039$ ) and presence of hepatocarcinoma ( $p=0.042$ ). **Conclusion.** PBC was characterized in our population. Serological diagnosis by AMA was low, with high requirements for liver biopsy in the context of overlap syndromes. Signs of portal hypertension at diagnosis were prevalent. Biochemical refractoriness to therapy was described in relation to greater progression of fibrosis, increased mortality, and the presence of hepatocarcinoma.

**Keywords:** primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid, liver transplant.

## INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica de origen autoinmune, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de las células epiteliales de los conductos biliares intralobulillares, que causa de manera secundaria colestasis, fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática [1]. Cada año, al menos 100.000 personas en todo el mundo son diagnosticadas con esta enfermedad [2]. La incidencia global y la prevalencia de CBP es de 1,76 y 14,60 por cada 100.000 personas, respectivamente, variando ampliamente entre las diferentes regiones y mostrando una tendencia creciente [3]. Tanto la incidencia como la prevalencia han mostrado un incremento, especialmente en América del Norte, que puede deberse a un mayor conocimiento sobre la enfermedad, una mejoría en la atención médica y en los métodos diagnósticos, o debido a cambios en los factores ambientales [4].

Con un predominio del sexo femenino, la mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 30 y 65 años, aunque la enfermedad se ha informado en mujeres de tan solo 15 años, e incluso hasta los 93 años [5]. Esta es una enfermedad crónica con curso clínico variable, que progresa de forma lenta y sus manifestaciones clínicas pueden permanecer sin cambios durante varios años [6]; las tasas de progresión presentan una gran variabilidad entre los individuos, y hasta el 60% de los pacientes pueden ser asintomáticos al momento del

diagnóstico [7]. En estudios de seguimiento a 10 años, el 50% de estos pacientes presentan algún síntoma como ictericia y ascitis, ambas consideradas características de enfermedad hepática avanzada [5]. Otros estudios muestran que entre el 36% y el 89% de los pacientes pueden volverse sintomáticos durante el periodo de seguimiento, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aparición de los síntomas entre 2 y 4,2 años [8,9].

La supervivencia estimada puede llegar a ser hasta del 80% a los 15 o 20 años después del diagnóstico [6]. Este escenario ha mejorado debido al uso generalizado de ácido ursodesoxicólico (UDCA) como tratamiento [10], el cual no solo mejora la respuesta bioquímica, sino que retrasa la progresión de la enfermedad, y mejora el pronóstico y la supervivencia libre de trasplante en los pacientes tratados [11,12]. A pesar de que el tratamiento temprano ha disminuido el requerimiento de trasplante hepático en la actualidad, este sigue siendo importante en aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada [4]. Se ha descrito una excelente supervivencia a corto y largo plazo después del trasplante de hígado por CBP, con tasas de supervivencia de 95%, 90%, 81% y 53%, al año, a los 5, 10 y 20 años, respectivamente [13]. La mejoría de los síntomas relacionados con la CBP se produce a tasas variables después del trasplante [14]. Algunos pacientes pueden recurrir posterior al trasplante hasta en un 36% luego del seguimiento a 10 años, asociándose con un impacto negativo en la supervivencia del injerto y del paciente, por lo anterior, algunos autores sugieren el uso de UDCA como terapia coadyuvante para prevenir la recurrencia [13].

En Colombia aún no existen datos que describan las características de la enfermedad a nivel local, e incluso puede considerarse una condición subdiagnosticada que afecta la calidad de vida de los pacientes, al no contar con tratamientos oportunos dirigidos a la enfermedad.

## METODOLOGÍA

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectivo, en el cual se efectuó la revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CBP, atendidos en la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre los años 2013 y 2021. Se tuvieron en cuenta los pacientes con confirmación diagnóstica, utilizando criterios serológicos y/o histopatológicos en el contexto de un perfil colestásico sin causas secundarias.

Para la recolección de los datos bioquímicos, se definió como basal el dato más cercano al diagnóstico; se identificó un segundo registro 12 meses en promedio, posterior al registro inicial, para determinar la respuesta al tratamiento con UDCA. Se utilizaron los criterios de París II (fosfatasa alcalina 1,5 veces por encima del límite superior normal, 225 U/L; bilirrubina mayor de 1 mg/dL y aspartato aminotransferasa mayor de 1,5 veces por encima del límite superior normal, 51 UI/L), y los criterios de Toronto (fosfatasa alcalina a los 24 meses de seguimiento, mayor de 1,67 veces por encima del límite superior), con el propósito de definir la persistencia de colestasis como marcador de pobre respuesta.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la realización de la prueba de Shapiro Wilks para determinar la distribución de los datos. Se realizó un análisis univariado para la descripción de los datos, se calcularon para las variables cuantitativas sus medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables cualitativas, su distribución de frecuencia. Se efectuó un análisis bivariado entre variables bioquímicas basales y 12 meses después, mediante la prueba t de Student para datos pareados o prueba de Wilcoxon para los datos con distribución no normal. Para la comparación de las características basales y desenlaces, según la respuesta al UDCA, fueron utilizadas las pruebas de chi cuadrado para las variables categóricas y t de Student para las variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó en el programa STATA 16.0.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 239 pacientes, que presentaron un promedio de edad de 61,6 años, con una desviación estándar (DE) de 12,31 años. El 97,07% eran del sexo femenino. Dentro de los antecedentes personales, las enfermedades autoinmunes fueron las más frecuentes. Al menos el 66,95% de los pacientes presentaban alguna enfermedad autoinmune concomitante, de los cuales el 36,88% presentaba dos o más enfermedades autoinmunes simultáneamente. La hepatitis autoinmune (HAI) con el 31,60% fue la patología más frecuente, seguida del hipotiroidismo y síndrome de Sjögren con un 25,11% y 22,51%, respectivamente. Otros antecedentes como la osteoporosis (22,27%) y dislipidemia (25,52%) también fueron identificados (**tabla 1**).

Con relación a las manifestaciones clínicas, el prurito fue el principal síntoma, se identificó en el 61,92% de los pacientes, seguido de otros síntomas como la astenia en el 51,88% y la ictericia en el 26,36%. Solo el 19,25% de los pacientes eran asintomáticos. Las vórices esofágicas con un 29,29%, fue el signo de hipertensión portal más frecuente (**figura 1**).

En **tabla 2** se describen los hallazgos bioquímicos con respecto al primer registro encontrado en la historia clínica, y a los 12 meses del registro inicial, documentando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para los valores de fosfatasa alcalina (promedio al inicio de  $421,19 \pm 24,06$  U/L y a los 12 meses de  $270,19 \pm 18,43$  U/L), gamma-glutamil transferasa (promedio al inicio de  $497,24 \pm 42,96$  U/L y a los 12 meses de  $288,61 \pm 29,22$  U/L), aspartato aminotransferasa (mediana al inicio de 51 U/L y un RIC de 32 a 82 U/L, y a los 12 meses de 38 U/L y un RIC de 24 a 55 U/L) y colesterol total (promedio al inicio de  $244,65 \pm 12,23$  mg/dL y a los 12 meses de  $206,64 \pm 10,05$  mg/dL). Los niveles de vitamina D solo fueron reportados en 19 pacientes (7,95%), con una mediana de 28 ng/mL y un RIC de 22 ng/mL a 41,5 ng/mL. Con respecto a los exámenes inmunológicos, todos los pacientes contaban con estudios de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos antinucleares (ANA), siendo positivos en un 76,89% y 69,15%, respectivamente.

Solo en 72 (30,64%) pacientes se realizó colangiorresonancia (colangio-RMN), de los cuales el 58,33% presentaba un resultado anormal. La **tabla 3** describe los principales hallazgos de la colangio-RMN, siendo el más frecuente con un 66,67%, la cirrosis hepática o los cambios compatibles con hepatopatía crónica, seguido del hepatocarcinoma con un 9,52% y las lesiones focales hepáticas benignas con un 7,14%.

El 64,04% de los pacientes con CBP tenían biopsia hepática. Los hallazgos más frecuentes fueron la colangitis no supurativa clásica con ductopenia en un 43,79%, seguida por hepatitis de interfase en un 32,03%. En cuanto al grado de fibrosis hepática, el 15,91% de los casos se encontraba en estadio F1, el 40,91% en estadio F2, el 18,18% en estadio F3 y el 25% en estadio F4 (**tabla 4**).

La cirrosis estuvo presente en un 36,34% de los pacientes al momento del diagnóstico (**tabla 5**). Solo 22 pacientes contaban con hallazgos de cirrosis hepática o cambios de hepatopatía crónica en la colangio-RMN, y 14 presentaban fibrosis tipo 3 o 4 en los hallazgos histopatológicos, el restante fue por hallazgos clínicos.

La mediana de tiempo de tratamiento fue de 60 meses con un RIC de 24 a 103 meses. En la **tabla 6** se describen los tratamientos más frecuentemente utilizados. El 100% de los pacientes se encontraban en tratamiento con UDCA, de los cuales un 53,02% utilizó este como único tratamiento; por otra parte, el 16,38% de los pacientes usó UDCA en combinación con inmunomoduladores y/o corticoide. Evaluamos la respuesta al tratamiento con UDCA; el 83,64% presentaron adecuada respuesta según los criterios de París II, mientras que por los criterios de Toronto, el 68,21% fueron respondedores al tratamiento.

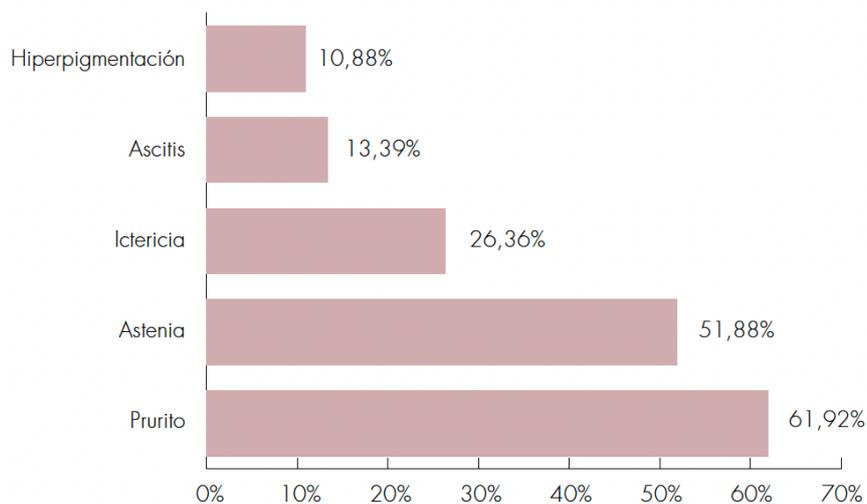
En cuanto a la utilización de fibratos como terapia de segunda o tercera línea, solo 3 (1,32%) pacientes recibían esta medicación. En un 3,26% de los casos se reportaron efectos adversos, dentro de los más frecuentes se encontraron los gastrointestinales, con un 71,43%.

Con respecto a los desenlaces, la mortalidad por enfermedad hepática fue del 3,40%. Por otra parte, el 9,21% de los pacientes requirió trasplante hepático, de los cuales el 4,6% presentaba hepatocarcinoma.

En el análisis bivariado que evalúa los pacientes con CBP según respuesta al tratamiento con UDCA (según criterios de París II), se encontraron diferencias significativas en la edad, siendo menor en los pacientes sin respuesta adecuada al UDCA. De igual forma, la no respuesta al UDCA se asoció de manera significativa con una mayor mortalidad ( $p=0,003$ ) y presencia de hepatocarcinoma ( $p=0,042$ ) (tabla 7).

**TABLA 1.**  
Antecedentes personales de los 239 pacientes con colangitis biliar primaria.

Enfermedad autoinmune, n (%)	160 (66,95)
• Hepatitis autoinmune	73 (31,60)
• Hipotiroidismo	58 (25,11)
• Síndrome Sjögren	52 (22,51)
• Esclerosis sistémica	22 (9,52)
• Lupus eritematoso sistémico	13 (5,63)
• Artritis reumatoide	7 (3,03)
• Otras	6 (2,60)
Dislipidemia, n (%)	61 (25,52)
Osteoporosis, n (%)	53 (22,27)
Fumador, n (%)	15 (6,28)
Consumo de alcohol, n (%)	10 (4,18)



**FIGURA 1.**  
Manifestaciones clínicas en los 239 pacientes con colangitis biliar primaria.

TABLA 2.  
Características bioquímicas de los pacientes con colangitis biliar primaria.

	n	Inicio	12 meses	DM (IC95%)	Valor p
Fosfatasa alcalina (U/L), media (DE)	198	421,19± 24,06	270,19± 18,43	-151,02 (-187,83 -94,88)	<0,001
Gamma-glutamil transferasa (U/L), media (DE)	166	497,24± 42,96	288,61± 29,22	-208,63 (-281,53 -115,73)	<0,001
AST (U/L), mediana, RIC	209	51 (32-82)	38 (24-55)	-20,25 (-27,31 -13,20)	<0,001
Colesterol total (mg/dL), media (DE)	46	244,65± 12,23	206,64± 10,05	-38,01 (-59,90 -16,11)	0,001
Colesterol LDL (mg/dL), mediana, RIC	10	133,5 (124-178)	126 (101-181)	-17,014 (-62,12 28,09)	0,723
Colesterol HDL (mg/dL), mediana, RIC	18	57 (45-67)	52 (45-67)	19,23 (-11,38 49,85)	0,679
Bilirrubina total (mg/dL), mediana, RIC	184	0,76 (0,5-1,55)	0,70 (0,44-1,1)	-0,076 (-0,40 0,24)	0,051
Bilirrubina directa (mg/dL), mediana, RIC	150	0,4 (0,2-0,85)	0,3 (0,2-0,6)	0,08 (-0,24 0,40)	0,307

AST: aspartato aminotransferasa; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; DM: diferencia de medias.

TABLA 3.  
Hallazgos en la colangiorresonancia en 72 pacientes con colangitis biliar primaria.

Hallazgos	n (%)
Cirrosis hepática o cambios de hepatopatía crónica	28 (66,67)
Hepatocarcinoma	4 (9,52)
Lesiones focales hepáticas benignas	3 (7,14)
Dilatación y alteración de la vía biliar intrahepática	2 (4,76)
Trombosis portal	2 (4,76)
Cirrosis hepática y hepatocarcinoma	2 (4,76)
Hepatitis	1 (2,38)

TABLA 4.  
Hallazgos en la biopsia hepática en 152 pacientes con colangitis biliar primaria.

Resultados en la biopsia hepática	n (%)
• Cambios clásicos de CBP (granulomas) con ductopenia	67 (43,79)
• Cambios clásicos de CBP y hepatitis de interfase	49 (32,03)
• Cambios de CBP + ductopenia junto a colestasis intrahepática	6 (3,92)
• Esteatosis	6 (3,92)
• Hepatitis de interfase	5 (3,27)
• Cambios de CBP + ductopenia y esteatosis	4 (2,61)
• Ductopenia aislada y hepatitis de interfase	3 (1,96)
Consumo de alcohol	
• Estadio F1	7 (15,91)
• Estadio F2	18 (40,91)
• Estadio F3	8 (18,18)
• Estadio F4	11 (25,00)

CBP:colangitis biliar primaria.

TABLA 5.  
Clasificación Child-Pugh basal y a los 12 meses en pacientes con colangitis biliar primaria y cirrosis.

	Inicio n=87	12 meses n=105
Grado A, n (%)	62 (71,26)	72 (68,57)
Grado B, n (%)	19 (21,84)	24 (22,86)
Grado C, n (%)	6 (6,90)	9 (8,57)

TABLA 6.  
Tratamientos utilizados en los 206 pacientes con colangitis biliar primaria.

Tiempo de tratamiento en meses, mediana (RIC)	60 (24-103)
Tipo de tratamiento, n (%)	
• UDCA	123 (53,02)
• UDCA + inmunomoduladores + corticoides	38 (16,38)
• UDCA + inmunomoduladores	24 (10,34)
• UDCA + corticoides	9 (3,88)
• UDCA + sertralina	7 (3,02)
• UDCA + colestiramina	3 (1,29)
Efectos adversos, n (%)	7 (3,26)
• Gastrointestinales	5 (71,43)
• Alérgicos	1 (14,29)
• Otros	1 (14,29)

UDCA: ácido ursodesoxicólico; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 7.  
Comparación de los pacientes con CBP según su respuesta al tratamiento con UDCA, de acuerdo con los criterios de París II.

	Respuesta UDCA n=138	No respuesta UDCA n=27	DM/OR (IC95%)	Valor p
Edad media (DE)	63,41±11,99	56,25±12,94	DM 7,16 (4,02-10,98)	0,001
Duración de tratamiento meses, mediana, RIC	72 (30-108)	60 (24-84)	DM 7,20 (-7,21-21,54)	0,260
Muerte, n (%)				
• Sí	3 (2,17)	4 (14,81)	OR 0,12	0,003
• No	135 (97,83)	23 (85,19)	(0,01-0,82)	
Cáncer, n (%)				
• Sí	6 (4,35)	4 (14,81)	OR 0,26	0,042
• No	132 (95,65)	23 (85,19)	(0,05-1,37)	
Trasplante hepático, n (%)				
• Sí	11 (7,97)	4 (14,81)	OR 0,49	0,290
• No	127 (92,03)	23 (85,19)	(0,13-2,34)	

CBP: colangitis biliar primaria; UDCA: ácido ursodesoxicólico; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; DM: diferencia de medias; OR: Odds Ratio.

## DISCUSIÓN

La CBP es una enfermedad colestásica crónica, que produce destrucción de los conductos biliares intrahepáticos y fibrosis progresiva, con un componente autoinmune fuerte y presentación heterogénea [15]. Su prevalencia a nivel mundial es baja [16], y se han documentado cambios en la edad al momento del diagnóstico y variaciones geográficas grandes [17], tal como lo describen en una cohorte italiana Marzioni y colaboradores [18], donde reportan prevalencias altas (27,6x100.000) y edades de presentación más temprana. En nuestro medio la edad media de presentación sigue siendo de  $61,6 \pm 12,31$ , la usualmente descrita para esta entidad.

El diagnóstico de CBP requiere criterios bioquímicos, serológicos y/o histopatológicos [19], con anticuerpos altamente específicos [2]. Los AMA en nuestra cohorte fueron positivos en el 76,89%. Algunas cohortes japonesas como la descrita por Sakauchi y colaboradores documentan positividad de AMA en un 86% [20], mientras que en la literatura universal se describe un porcentaje cercano al 95% [15]. La técnica de medición de AMA (inmunofluorescencia indirecta o ELISA) y las limitaciones propias de la prueba usada en este periodo histórico, son difíciles de precisar por el carácter retrospectivo de este estudio, lo cual podría explicar las diferencias observadas.

En nuestro estudio, la confirmación histológica de la CBP en el porcentaje restante de pacientes con AMA negativos [2] y colestasis, hace pensar que se presenta cerca de un 24% de pacientes con CBP seronegativa, que engloba un subconjunto de entidades, dentro de las cuales tenemos sobreposición con hepatitis autoinmune, colangiopatía inmune y colangitis esclerosante primaria de canalículo pequeño. Todas ellas entidades clínicas diferentes con fenotipos de presentación aún no establecidos, que generalmente pueden estar presentes en el 8% al 10% de las CBP [15].

Otros hallazgos son los signos de hipertensión portal en el 29,29% de la cohorte, superior a lo esperado a nivel mundial, que oscila cerca al 19% [20], lo cual hace pensar en diagnósticos tardíos. En Italia la comorbilidad más frecuente es la osteoporosis, seguida del hipotiroidismo y la diabetes [18]. Para nuestro medio, la sobreposición con hepatitis autoinmune es la comorbilidad más frecuente, con el 31,60%, seguida del hipotiroidismo con 25,11%, síndrome de Sjögren con 22,51% y la esclerosis sistémica con 9,52%.

Describimos la presencia de imágenes tipo colangiorresonancia [21] en cerca del 30,64% de la cohorte, con pocos hallazgos en la vía biliar, y la documentación de hepatopatía crónica como hallazgo imagenológico más relevante (hepatopatía crónica 66,67%, hepatocarcinoma 9,52%, y lesiones benignas en el 7,14% de los resultados anormales). Esto es lo esperado con respecto a lo descrito por Ilkay y colaboradores en una serie turca y en algunas series europeas cuyos hallazgos están en relación con hipertensión portal y cirrosis [22].

La documentación de fibrosis avanzada F3 y F4 representa el 43,18% de los reportes de fibrosis al momento del diagnóstico. Siendo la ductopenia y los hallazgos clásicos de CBP (granulomas inflamatorios y afectación canalicular) los más frecuentes, seguidos de la hepatitis de interfase; lo cual no es común en las descripciones habituales [23-26].

La dislipidemia es un factor inherente a la fisiopatología de la presentación de la CBP [27,28], acentuada por la comorbilidad propia del grupo etario de afectación preferente (mujeres de edad media, NASH), aunque esto es controversial [29]. Sin embargo, en esta cohorte se describe un impacto basal de las medidas terapéuticas en los niveles de colesterol total, lo cual es el resultado de medidas directas, como son las estatinas y/o las terapias específicas para disminuir colestasis.

Las complicaciones crónicas de la colestasis, como las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, aumentan la morbilidad y deterioran la calidad de vida [27]. En los últimos años se ha disminuido la esteatorrea y el déficit de vitaminas liposolubles, aunque se describe aún déficit de vitamina A, K, E y D [27]; lo cual debe sospecharse particularmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada e ictericia. La osteodistrofia de origen hepático se ha descrito con una prevalencia del 30% al 40% en la mayoría de las series [30], junto a una tasa de pérdida ósea dos veces mayor que la de las mujeres sanas, y una media de pérdida ósea del 2%

por año. Esto, no solo por la disminución de la disponibilidad de vitamina D, sino por mecanismos hasta el momento poco claros que predisponen a mayor incidencia de osteoporosis. En nuestra cohorte, la suplencia de vitamina D se hizo tan solo en el 7,95%, y se realizó diagnóstico de osteoporosis por densitometría ósea en el 22,27% de los pacientes.

La colestasis bioquímica es la principal diana terapéutica [31]. Aunque inicialmente existía poca evidencia que respaldara la modificación de desenlaces fuertes con el solo control de desenlaces subrogados [32], con el tiempo se ha documentado su valor y la necesidad de lograr niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina total como referentes que impactan el requerimiento de trasplante hepático, muerte por causa hepática y progresión a fibrosis avanzada [10,33,34].

Hemos descrito en total un 36,34% (n=87) de pacientes cirróticos por CBP. La evaluación de su respuesta al UDCA nos ayuda a definir con confianza metas terapéuticas en dicha población [35-38], junto con los requerimientos porcentuales de terapias de segunda y tercera línea terapéutica, y el impacto en desenlaces fuertes como lo es la progresión de fibrosis, el trasplante hepático y la muerte por causa hepática.

En las cohortes de inicio de siglo se documentó que el sexo masculino y la edad más joven eran factores de pobre respuesta a UDCA [39], y esto se ve reflejado en nuestros resultados. Existen múltiples métodos para definir la respuesta, usando variables binarias cualitativas y continuas. Al determinar en esta cohorte retrospectiva la respuesta por los criterios de París II al UDCA [40], podemos definir la tasa de refractariedad a la terapia de primera línea, que es cercana al 16,36%, la cual es incluso más baja a la esperada a nivel mundial [41]. Se realizó la documentación de la fosfatasa alcalina a los 24 meses de seguimiento en 169 pacientes [40], con lo cual se logró demostrar refractariedad a UDCA del 31,79%, también dentro de lo esperado en comparación con múltiples cohortes de seguimiento [42]. La sensibilidad de los criterios de París II para definir refractariedad, condiciona una mayor captación de pacientes con persistencia de colestasis, que lo esperado por los criterios de Toronto. Al documentar la situación contraria, hace pensar que la adherencia impacta en estos valores, y que es un factor confusor importante. La utilización de esquemas de segunda y tercera línea como el ácido obeticólico [43] y el bezafibrato [44,45] son inexistentes en nuestro medio, y tan solo se usa el fenofibrato en el 1,32% de los pacientes como terapia adicional [7,46].

En la población cirrótica, la media de fosfatasa alcalina a los 24 meses fue más alta, lo cual acarrea mayor diagnóstico de refractariedad a la terapia (161,5 U/L versus 214 U/L), entendido que la simple disfunción hepatocelular de la fibrosis avanzada puede falsear el valor de la respuesta bioquímica, y puede explicar estos hallazgos [35]. Los criterios de Toronto [40,47] han sido validados como parte de las estrategias pronósticas en CBP, específicamente en cirróticos; el conocer el valor en nuestra población nos permite conocer el comportamiento en vida real de las estrategias terapéuticas usadas en esta entidad [35,48], estableciendo conductas adicionales de seguimiento que impacten en la presentación de desenlaces. El desarrollo de scores predictivos de respuesta al UDCA [49] y la medicina de precisión [15], son estrategias que modifican la atención de esta población a corto plazo, por lo que conoceremos más información de scores dinámicos en los próximos años.

El fenofibrato ha sido utilizado en nuestro medio como terapia de segunda línea y en el contexto de prurito colestásico [50,51]. Actualmente existe evidencia de eficacia y seguridad, con lo cual surge como parte del arsenal terapéutico a tener en cuenta en los pacientes refractarios a UDCA. Por otro lado, el uso de budesonida [52] o el uso de terapia triple (inmunomoduladora y esteroide) [53] como parte de la alta prevalencia de HAI y colangitis autoinmune en nuestro medio, también se ha descrito.

Con respecto al hepatocarcinoma, se presentó en el 4,6% de los pacientes al momento del trasplante hepático; valores esperados en el contexto de fibrosis avanzada [54]. El colangiocarcinoma fue parte del espectro de malignidad asociado a CBP [55,56], sin embargo, existe fuerte evidencia del factor protector de la autoinmunidad para la prevención de este [57]. En nuestra cohorte no existió ningún caso de colangiocarcinoma.

El requerimiento de trasplante hepático ha presentado fluctuaciones en las últimas décadas, aunque las tasas absolutas del mismo por CBP se mantienen [15]. Es discretamente más elevado en pacientes refractarios, y la posibilidad de progresión en estadios de fibrosis es plausible [58,59]. En nuestra cohorte el trasplante hepático representó el 9,21% de los casos.

La posibilidad de mantener buena calidad de vida y un control sintomático eficaz en el contexto de CBP con respuesta a UDCA [37], ha hecho que las cohortes de seguimiento sean largas y que los desenlaces fuertes sean escasos. Sabemos la limitación de terapias modificadoras específicas en cuanto a progresión y/o control del mecanismo fisiopatológico de presentación [7,48], sin embargo, el conocer el comportamiento de esta entidad en nuestra población, hará adoptar diferentes estrategias para garantizar el mejor seguimiento, las metas terapéuticas, el control de comorbilidades [34], y evitar la inercia médica.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES

El estudio tiene varias limitaciones, como lo es el diseño retrospectivo, monocéntrico, y un seguimiento relativamente corto en relación con lo esperado de supervivencia en el contexto de esta entidad. Sin embargo, es un acercamiento al mundo real de la CBP; con todo y lo que implica la falta de datos y los problemas metodológicos que este tipo de estudios acarrearán.

Es necesario redireccionar esfuerzos para verificar comportamientos clínicos, bioquímicos, y definir metas terapéuticas claras a la luz de hallazgos recientes. Toda esta información puede ser parte de una retroalimentación en cuanto a la atención de la población con CBP y todo su espectro clínico, ratificando la importancia de valores bioquímicos en el cumplimiento de metas terapéuticas, junto a la necesidad de identificar pacientes de mayor riesgo.

Al ser una entidad con baja incidencia de desenlaces fuertes, los desenlaces subrogados como la bioquímica, son un sustituto razonable. Son pocos los datos sólidos en el mundo real, por lo cual, es importante este tipo de estudios descriptivos.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de CBP (bioquímico, serológico y/o histopatológico), su presentación clínica y respuesta bioquímica a la terapéutica, son importantes para establecer pautas de seguimiento y grupos de riesgo.

Existe un alto requerimiento de biopsia hepática, con alta concurrencia de síndromes de sobreposición con hepatitis y colangitis autoinmunes. Esto hace considerar la susceptibilidad étnica a este tipo de entidades.

La presencia de cirrosis al momento del diagnóstico sigue siendo alta, lo cual hace pensar en estrategias de identificación temprana, y en mejorar la difusión del conocimiento con respecto a esta en el personal asistencial, con lo cual se impactará tempranamente en el curso clínico de la enfermedad.

Las complicaciones de la colestasis crónica, como los déficits vitamínicos, dislipidemia y osteoporosis, son rara vez descritos; se debe mejorar su identificación.

La refractariedad de la terapia farmacológica de primera línea es incluso inferior a la esperada. Adicionalmente, ratificamos la misma como posible factor de riesgo para progresión de fibrosis, muerte por causa hepática y desarrollo de hepatocarcinoma.

## REFERENCIAS

1. Rodríguez-Lugo DA, Coronado-Tovar JJ, Solano-Villamarin GA, Otero-Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 1. Actualización: generalidades, epidemiología, factores involucrados, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Perú* 2017;37:357-364.

2. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-1926. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31607-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31607-x).
3. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;36:1423-1434. <https://doi.org/10.1111/jgh.15329>.
4. Lleo A, Marzorati S, Anaya J-M, Gershwin M. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int* 2017;11:485-499. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9830-1>.
5. Llorente-Ramón A, Moreira-Alcívar JH, Barraza-Ortiz DA, Ramos-Aguilar GA, Mejía-Loza SA. Colangitis biliar primaria. *Rev Hosp Jua Mex* 2019;86:188-195.
6. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029>.
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;69:394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
8. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707-713. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80139-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80139-4).
9. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:47-53. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00770.x>.
10. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349.e1335. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029>.
11. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1313-1315. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.07.015>.
12. Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, et al. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC Gastroenterol* 2010;10:144. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-10-144>.
13. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology* 2019;156:96-107.e101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.001>.
14. Carbone M, Buffon S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59:490-494. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.017>.
15. Ronca V, Gerussi A, Cristoferi L, Carbone M, Invernizzi P. Precision medicine in primary biliary cholangitis. *J Dig Dis* 2019;20:338-345. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12787>.
16. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: A comprehensive review. *Semin Liver Dis* 2020;40:34-48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697617>.
17. Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME. Geoepidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol* 2017;52:655-662. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1333-2>.
18. Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, Urbinati D, Alvaro D. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: Evidence from a real-world database. *Dig Liver Dis* 2019;51:724-729. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.008>.
19. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.20>.

20. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 2006;16:30-34. <https://doi.org/10.2188/jea.16.30>.
21. Morgan MA, Sundaram KM. Primary biliary cholangitis: review for radiologists. *Abdom Radiol (NY)* 2021. [Epub ahead of print] 7 de noviembre de 2021. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03335-x>.
22. Idilman IS, Venkatesh SH, Eaton JE, Bolan CW, Osman KT, Maselli DB, et al. Magnetic resonance imaging features in 283 patients with primary biliary cholangitis. *Eur Radiol* 2020;30:5139-5148. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06855-0>.
23. Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016. *Hepatol Int* 2016;10:909-915. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9767-9>.
24. Takamura M, Matsuda Y, Kimura N, Takatsuna M, Setsu T, Tsuchiya A, et al. Changes in disease characteristics of primary biliary cholangitis: An observational retrospective study from 1982 to 2016. *Hepatol Res* 2021;51:166-175. <https://doi.org/10.1111/hepr.13586>.
25. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010;60:167-174. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x>.
26. Tan D, Goodman ZD. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: Indications and interpretation. *Clin Liver Dis* 2018;22:579-588. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.008>.
27. Assis DN. Chronic complications of cholestasis: Evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2018;22:533-544. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.014>.
28. Kaps L, Grambihler A, Yemane B, Nagel M, Labenz C, Ploch P, et al. Symptom burden and treatment response in patients with primary biliary cholangitis (PBC). *Dig Dis Sci* 2020;65:3006-3013. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06009-3>.
29. Zhang Y, Hu X, Chang J, Chen J, Han X, Zhang T, et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2021;21:395. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01974-4>.
30. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.035>.
31. Mazzetti M, Marconi G, Mancinelli M, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. The management of cholestatic liver diseases: Current therapies and emerging new possibilities. *J Clin Med* 2021;10:1763. <https://doi.org/10.3390/jcm10081763>.
32. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000551. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000551.pub3>.
33. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021;41:20-32. <https://doi.org/10.1111/liv.14730>.
34. Sayiner M, Golabi P, Stepanova M, Younossi I, Nader F, Racila A, et al. Primary biliary cholangitis in medicare population: The impact on mortality and resource use. *Hepatology* 2019;69:237-244. <https://doi.org/10.1002/hep.30174>.
35. John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, Aitchenson G, Levy C, Dahman B, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1913-1923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001280>.
36. Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:1137-1140. <https://doi.org/10.4065/72.12.1137>.
37. Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD. Clinical management of autoimmune biliary diseases. *J Autoimmun* 2013;46:88-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.014>.

38. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Intern Med* 2018;47:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.020>.
39. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569.e567. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.005>.
40. Cortez-Pinto H, Liberal R, Lopes S, Machado MV, Carvalho J, Dias T, et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease. *United European Gastroenterol J* 2021;9:699-706. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12095>.
41. Carey EJ. Progress in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2234-2235. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1804945>.
42. Murillo-Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Goals of treatment for improved survival in primary biliary cholangitis: treatment target should be bilirubin within the normal range and normalization of alkaline phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1066-1074. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000557>.
43. 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;375:631-643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840>.
44. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>.
45. Reig A, Álvarez-Navascués C, Vergara M, Gómez-Domínguez E, Gallego-Moya A, Pérez-Medrano IM, et al. Obeticholic acid and fibrates in primary biliary cholangitis: Comparative effects in a multicentric observational study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:2250-2257. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001343>.
46. Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol* 2021;74:1344-1354. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.013>.
47. Goel A, Kim WR. Natural history of primary biliary cholangitis in the ursodeoxycholic acid era: Role of scoring systems. *Clin Liver Dis* 2018;22:563-578. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.007>.
48. Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:306-315. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30343-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30343-7).
49. Shu Y, Song Y, Bai T, Pan X, Shang H, Yang L, et al. Predictive model of ursodeoxycholic acid treatment response in primary biliary cholangitis. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:187-193. <https://doi.org/10.14218/jctch.2020.00127>.
50. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HL, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:283-293. <https://doi.org/10.1111/apt.13465>.
51. Duan W, Ou X, Wang X, Wang Y, Zhao X, Wang Q, et al. Efficacy and safety of fenofibrate add-on therapy for patients with primary biliary cholangitis and a suboptimal response to UDCA. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:557-563. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5533/2018>.
52. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskis L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* 2021;74:321-329. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.011>.
53. Yao TT, Qian JD, Wang GQ. Efficacy of ursodeoxycholic acid combined with prednisolone and immunosuppressant triple therapy in the treatment of refractory primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc)* 2020;155:165-170. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.013>.
54. Zhang H, Zhang W, Jiang L, Chen Y. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Biomark Res* 2022;10:3. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00350-4>.

55. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:557-588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
56. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>.
57. Pol JG, Paillet J, Plantureux C, Kroemer G. Beneficial autoimmunity links primary biliary cholangitis to the avoidance of cholangiocarcinoma. *Oncoimmunology* 2021;10:1968595. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.1968595>.
58. Aguilar MT, Carey EJ. Current status of liver transplantation for primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018;22:613-624. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011>.
59. Horwich BH, Han H. Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis: A patient-friendly summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;18:255-259. <https://doi.org/10.1002/cld.1158>.