

actualización

Artritis reumatoidea asociada a colangitis biliar primaria bajo tratamiento con medicamentos biológicos. Reporte de 4 casos y puesta al día

Xaviar Michael Jones¹, Mariano Montiel Bertone², Verónica Gabriela Savio³, Marina Laura Werner², Ingrid Strusberg^{1,4}

¹Cátedra de Semiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba.

²Servicio de Reumatología. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba.

³Servicio de Reumatología. Hospital Italiano de Córdoba.

⁴Instituto Médico Strusberg. Córdoba. Argentina.

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis reumatoidea, colangitis primaria.

El abordaje terapéutico de pacientes con dos o más enfermedades autoinmunes es un verdadero desafío, especialmente cuando el tratamiento enfocado en una de ellas podría precipitar la progresión de la otra. Si bien la asociación de artritis reumatoidea (AR) con colangitis biliar primaria (CBP) no es tan frecuente, cuando coexisten, la utilización de metotrexato u otras drogas hepatotóxicas debe decidirse con cautela. Con la indicación más generalizada de las drogas biológicas modificadoras del curso de la AR (DMARb) han aparecido algunos reportes de pacientes con AR y CBP tratados con etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y abatacept. Presentamos una serie de casos de 4 pacientes con AR y CBP que fueron tratados con DMARb. Nuestro reporte sería el primero en describir dos casos con golimumab para controlar la AR y el segundo en reportar un caso con adalimumab y otro con abatacept. Con rituximab, ya existen tres casos publicados. En ninguno de los pacientes de nuestra serie empeoraron los síntomas de CBP y, al contrario, en dos de ellos hubo mejoría de los parámetros bioquímicos. En conclusión, según lo observado y lo reportado en la literatura, el uso DMARb podría ser considerado en el caso de pacientes con AR activa que además padecen CBP.

ABSTRACT

Key words:

Rheumatoid arthritis, primary cholangitis.

The therapeutic approach of patients with two or more autoimmune diseases is quite a challenge, especially when the treatment of one of them, can precipitate the progression of the other. Even though the association of rheumatoid arthritis (RA) and primary biliary cholangitis (PBC) is rare; when both coexist, the use of methotrexate and other hepatotoxic drugs should be used with caution. With a most widespread indication of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) some reports of patients with RA and PBC treated with etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab and abatacept have been published. We report a case series that includes 4 patients with RA and PBC treated with bDMARDs. This is the first report to describe two cases in which golimumab was used to control RA and the second to report patients who received adalimumab and abatacept. Three cases of patients treated with rituximab have been published to date. None of the patients of our report suffered a progression of their PBC; matter in fact, two of them showed an improvement in their biochemical parameters. PBC symptoms did not get worse in any of the patients. On the contrary, laboratory parameters improved in two of the four patients. In conclusion, according to the literature reviewed and to our findings, the use of bDMARDs could be considered in RA patients with concomitant PBC.

Correspondencia

E-mail: nistrus@institutostrusberg.com

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta 0,5-1% de la población general y se caracteriza por compromiso articular simétrico, sinovitis crónica e inflamación sistémica. En su patogénesis se encuentra una disrupción de la autotolerancia inmunológica ante la presencia de antígenos exógenos que funcionan como gatillos, provocando la activación de linfocitos B y T, con posterior formación de Factor de Necrosis Tumoral (FNT) α , interleukina (IL)-6, IL-7 e IL-23¹.

La AR puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, tiroiditis o colangitis biliar primaria (CBP)^{1,2}. En 30-50% de pacientes con CBP pueden detectarse anticuerpos antinucleares con patrón moteado anticitoplasmático³. En la práctica diaria, el abordaje terapéutico de pacientes con dos o más enfermedades autoinmunes es un desafío, especialmente, cuando el tratamiento enfocado en una de ellas podría precipitar la progresión de la otra¹.

La Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática define el diagnóstico de CBP cuando se cumplen dos de los siguientes 3 criterios: 1) colestasis confirmada a través de la elevación de la fosfatasa alcalina (FAL) y 2) presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) (AMA) 3) evidencia histológica de colangitis destructiva no supurativa. Dicha destrucción no supurativa de los septos y pequeños conductos biliares intralobulillares, y la inflamación portal pueden conducir a la fibrosis y, eventualmente, a la cirrosis hepática³. El seguimiento bioquímico se realiza solicitando principalmente bilirrubina total, directa, indirecta, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina y proteinograma. Aunque la biopsia puede ser muy útil para fines diagnósticos y pronósticos, no es obligatoria para el control de la evolución. La elastografía es un método no invasivo promisorio para diagnóstico de fibrosis y predicción pronóstica³.

La asociación de AR con CBP no es tan frecuente y se ha descrito en el orden del 1,8 a 5,6%². El uso de drogas hepatotóxicas en AR debe decidirse con cautela cuando se asocian estas dos entidades y los reumatólogos tienden a evitar su indicación. La aprobación de drogas biológicas modificadoras del curso de la AR (DMARb) ha despertado interés como alternativa terapéutica cuando ocurren varias enfermedades autoinmunes de manera concomitante. En el siguiente reporte de serie de casos se describe la evolución de 4 pacientes con AR y CBP que fueron tratados con DMARb.

Caso 1. Mujer de 63 años de edad, CBP diagnosticada por biopsia en 2005 con AMA positivos y FAL elevada, tratada con ácido ursodesoxicólico 500 mg 2 veces/día; colitis ulcerosa desde 2006 medicada con mesalazina 6 gr/día, diabetes mellitus tratada con insulina y síndrome metabólico controlado con metformina. Serología para hepatitis viral y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos. En 2009 consultó por poliartritis no erosiva de 7 articulaciones pequeñas de más de 6 semanas de evolución, anti-CCP a títulos bajos, VSG y PCR elevadas. Se le indicó antiinflamatorios y corticoides que suspendió por intolerancia digestiva. Se descartó síndrome de Sjögren. En 2012 se decidió iniciar adalimumab subcutáneo 40 mg/cada 15 días con mejoría. Luego de 2 años, por pérdida de eficacia,

se reemplazó por golimumab subcutáneo 50 mg/mes y, por pérdida de eficacia, se aumentó dosis a 100 mg/mes hasta decidir su suspensión en 2017 por refractariedad. Durante el uso de anti-FNT α no hubo empeoramiento de la CBP.

Caso 2. Mujer de 62 años de edad, CBP desde 2014, AMA negativos, FAL elevada 2 veces su valor normal, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 4 veces su valor de corte, biopsia de hígado con leves cambios grasos y colestasis intrahepática. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico 500 mg 2 veces/día. El mismo año se le diagnosticó AR poliarticular, seropositiva. Análisis de laboratorio: VSG: 22, PCR: 0,8, GOT: 20 mU/ml (VN hasta 32), GPT: 32 mU/ml (VN hasta 31), FAL: 565 mU/ml (VN 65-300), GGT: 254 mU/ml (VN 7-32), FR: 869 UI/ml (VN hasta 30), anti-CCP: mayor a 1000 UI/ml (VN hasta 5). Anticuerpos antinucleares: negativos. Serología para hepatitis viral y VIH negativos. Se descartó síndrome de Sjögren. Se inició tratamiento con hidroxycloloquina 400 mg/día y prednisona 5 mg/día, con poca respuesta (DAS28: 5,52). En 2015 se consensuó con el gastroenterólogo agregar metotrexato a 10 mg/semana, sin mejoría durante los siguientes 3 meses, por lo cual se suspendió el mismo. No elevó transaminasas. A fines de 2015 comenzó terapia con anti-FNT α , golimumab subcutáneo 50 mg/mes. En 2 meses la respuesta fue excelente con DAS28: 2,24. Se disminuyó prednisona gradualmente hasta retirar. Durante 2016 su suspendió hidroxycloloquina. Permanece con AR en remisión hasta la actualidad (noviembre 2018), con CBP estable.

Caso 3. Mujer de 72 años con AR de más de 20 años de evolución, poliarticular, simétrica, erosiva, seropositiva (FR 320 UI/ml), nodular, con marcado compromiso secular, subluxación atlanto-axoidea operada; síndrome de Sjögren secundario con tratamiento sintomático ocular y diabetes mellitus tipo 2 (controlada, estable). Refractaria a la combinación de metotrexato 15 mg/sem intramuscular e hidroxycloloquina 400 mg/día y glucocorticoides. Recibió infliximab endovenoso, en forma irregular, sin conocimiento acerca del motivo de suspensión del mismo. En 2010 se detectó persistencia de larga data de patrón colestásico en el hepatograma, con función hepática conservada y AMA positivos. Evaluada por Servicio de Hepatología, no se realizó biopsia. Considerada como CBP asociada, inició ácido ursodesoxicólico 300 mg dos veces al día. Persistía con marcada actividad de la AR (DAS28: 5,67). En 2011 desarrolló celulitis que progresó a artritis séptica del tobillo y sepsis realizando tratamiento infectológico completo. Debido a AR activa, en 2012 se indicó rituximab endovenoso 1000 mg cada 15 días. La enfermedad articular evolucionó favorablemente y la CBP también. Actualmente (nov 2018) presenta DAS28: 2,51 solo con rituximab, sin esteroides ni otros fármacos. Último laboratorio hepático con GOT: 35 UI/L (VN hasta 35), GPT: 44 UI/L (VN hasta 36), FAL: 140 U/L (VN hasta 120), GGT: 42 mUI/ml (VN hasta 32), sin ácido ursodesoxicólico.

Caso 4. Mujer de 61 años de edad, CBP en estadio II, estable, AMA positivos, FAL elevada 3 veces su valor normal, desde 2007 tratada con ácido ursodesoxicólico 500 mg 2 veces/día. En 2015 se le diagnosticó AR de característica poliarticular, erosiva, seropositiva, medicada con meprednisona 8 mg/día. En 2016 se agregó hidroxycloloquina 200 mg/12 hs con naproxeno 200 mg/día, evidenciándose poca respuesta, con DAS28: 5,01. Se descartó síndrome de Sjögren. Laboratorio:

Tabla 1. Casos publicados de CBP y AR tratados con DMARb y su evolución

Autor, revista, año	Asociación de artritis reumatoidea con	DMARb indicado	Evolución
Spadaro, A. y cols., <i>Jbspin</i> , 2008 ⁴	CBP	Infliximab Etanercept	Con infliximab no mejoraron AR ni CBP. Con etanercept: mejoría clínica de AR y CBP con descenso de FAL a niveles normales.
Ogata A. y cols., <i>Jbspin</i> , 2009 ⁵	CBP	Etanercept	Mejoría clínica de AR y CBP con mejoría del hepatograma.
Kubo <i>Jbspin</i> , 2011 ⁶	CBP	Etanercept	Mejoría clínica de AR y CBP con mejoría del hepatograma.
Polido-Pereyra J. y cols., <i>Clin Rheumatol</i> , 2102 ⁷	CBP	Rituximab	Mejoría de la AR. Aparición de CBP por primera vez al año de iniciado rituximab pero mejoró tras el siguiente ciclo.
Lazrak F. y cols., <i>J Med Case Rep</i> , 2013 ⁸	CBP	Rituximab	Mejoría clínica de la AR pero persistió con función hepática alterada.
Saito E. y cols., <i>Case Rep Rheumatol</i> , 2014 ⁹	CBP y esclerosis sistémica limitada	Tocilizumab	Mejoría clínica de la AR y CBP con normalización del hepatograma. Raynaud y esclerodactilia: sin cambios.
Kovacs A. y cols., <i>IMAJ</i> 2015 ¹⁰	CBP	Etanercept	Mejoría clínica de la AR y CBP con mejoría del hepatograma.
Dimopoulou D. y cols., <i>Rheumatol Int</i> , 2015 ¹¹	CBP	Infliximab	Mejoría clínica de la AR y CBP con estabilización del hepatograma
Sargin G. y cols., <i>Rheumatol Clin</i> 2017 ¹²	2 casos de asociación con CBP	Rituximab	Mejoría clínica de la AR y CBP con normalización del hepatograma en ambos casos.
Popp F. y cols., <i>BMJ Case Rep</i> , 2018 ¹³	CBP	Abatacept	Remisión de AR y CBP con normalización del hepatograma y reversión de fibrosis hepática por elastografía.

CBP: colangitis biliar primaria, AR: artritis reumatoidea, DMARb: droga biológica modificadora del curso de la artritis reumatoidea, FAL: fosfatasa alcalina.

FAL: 431 U/L (VN hasta 120), GPT: 54 mUI/ml (VN hasta 38), GGT mUI/ml: 53 (VN hasta 32), bilirrubina: normal, VSG: 58 mm/h; PCR: 68 (VN hasta 5); anti-CCP: 200 U/ml (VN 20). Serología para hepatitis viral y VIH negativos. Se consensuó con el hepatólogo comenzar tratamiento con abatacept subcutáneo 125 mg/semana y se continuó con hidroxicloroquina. A los 3 meses, el DAS28 era de 2,83. Por la excelente respuesta clínica, se redujo la meprednisona a 4 mg/día, naproxeno 500 mg/día a demanda, se suspendió hidroxicloroquina y continuó con abatacept. Se mantuvo en remisión durante un año y medio sin articulaciones doloridas ni inflamadas, DAS28: 2,77. En la actualidad, noviembre de 2018, se encuentra tratada solo con abatacept. En remisión clínica de la AR y estable de la CBP con el mayor descenso de FAL (221 U/L) en 11 años.

Discusión

En la literatura médica existen escasos reportes de pacientes con la asociación de AR y CBP tratados con DMARb. En la Tabla 1 se resumen, por orden de publicación, 11 mujeres, a las que se le indicó etanercept (4 casos, una de ellas lo recibió luego de infliximab), infliximab (2 casos), rituximab (4 casos), tocilizumab (1 caso) y abatacept (2 casos, una de ellas lo usó luego de rituximab).

El uso de anti-FNT α en pacientes con AR asociada a CBP fue publicado por primera vez por Spadaro y cols. en 2008, y la justificación de la elección no está clara. Etanercept fue iniciado luego de que la paciente había sido refractaria a infliximab⁴. Fue llamativo que la paciente no mejoró su función hepática tras haber recibido 5 infusiones de infliximab y la normalizó por completo tras un año de etanercept. Los autores plantean que las propiedades de ambos anti-FNT α , diferentes en su farmacocinética, inmunogenicidad, capacidad de bloqueo de linfotóxina α ,

de fijación de complemento, inducción de la apoptosis, etc., podrían ser la causa de una respuesta hepática tan dispar en la misma paciente⁴. El caso reportado por Ogata y cols. mejoró con etanercept sin lograr la remisión de la AR ni la normalización del hepatograma, pero con clara estabilización del mismo⁵. Los autores explican un posible incremento de la expresión del FNT α en CBP que justificaría el uso de este grupo de DMARb. Kubo y cols. describen otro caso de CBP estadio I y AR con excelente y sostenida respuesta clínica de ambas patologías tras 2 años de tratamiento con etanercept 50 mg/subcutáneos/semana⁶. El caso publicado por Kovács y cols. tiene la particularidad de mostrar que los parámetros de CBP que habían mejorado con etanercept, empeoraron al suspenderlo y volvieron a mejorar al reintroducirlo¹⁰.

Otra paciente recibió infliximab y tras 24 meses las enzimas hepáticas permanecieron estables y normales¹¹. Existe solo un caso reportado en Croacia (publicación sin referato) con adalimumab en el cual ambas enfermedades se mantuvieron en una larga remisión. Nuestro reporte sería el segundo en describir un caso con adalimumab y el primero en describir dos casos que han recibido golimumab subcutáneo para controlar la AR y en los que no se vio alterada la evolución de la CBP. Sin embargo, aún es poco clara la importancia del FNT α en la fisiopatología de la CBP^{4,5}.

Respecto al curso de la CBP ante el uso de rituximab para indicación de AR encontramos 4 casos^{7,8,12}. Sargin y cols. describen dos mujeres con AR y CBP que mejoraron los parámetros para ambas enfermedades tras 6 meses de rituximab endovenoso 1000 mg cada 2 semanas por única vez¹². Contrariamente, la paciente de Lazrak y cols. no mejoró la función hepática tras 5 meses de seguimiento⁸. Polido-Pereira y cols. describen una paciente solo con AR a la que deciden indicarle rituximab tras ser refractaria a adalimumab y etanercept. Luego de un año de haber recibido rituximab desarrolla CBP. Los autores plantean la posibilidad de que la CBP haya sido coincidente con la recuperación de la población de células B. Tras repetir el esquema con

rituximab, la función hepática se normalizó. Debido a que la paciente seguía con alta actividad de la AR le indicaron abatacept. La CBP continuó quiescente⁷. La justificación de la utilización de terapias depletoras anti-CD20 no está muy clara, pero los autores describen la participación de las células B en la patogenia de la CBP e incluso reportes de pacientes con CBP con respuesta subóptima al ácido ursodesoxicólico, que tratados con rituximab mejoraron los parámetros bioquímicos hepáticos¹². La paciente de nuestro reporte padecía, además de la AR y CBP, síndrome de Sjögren secundario. La utilidad de rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren severo está siendo investigada y la participación de las células B en la fisiopatogenia de estas tres patologías podría ser una justificación en la selección de esta terapia en pacientes con estas condiciones concomitantes.

El único caso de AR y CBP tratado únicamente con abatacept fue recientemente publicado. La paciente normalizó los parámetros hepáticos y revirtió los hallazgos de la elastografía. La autora justificó la decisión de utilizar este DMARb por la demostración de Dhirapong y cols. del beneficio de utilizar el abatacept en modelos de ratón de CBP¹³. En nuestro caso, la decisión se basó en la publicación de Mousa y cols., que informan que, basados en los hallazgos de Dhirapong y cols., se estaba llevando a cabo un ensayo clínico con abatacept en pacientes con CBP¹⁴. La modulación de la inhibición del linfocito T a través del CTLA-4 es una terapia aprobada para AR y se abren nuevas expectativas en su uso en CBP, ya que estudios genéticos muestran ciertos genes de susceptibilidad que se superponen en ambas enfermedades, entre ellos el del CTLA-4¹⁵.

La inhibición de la IL-6 se reconoce como otro mecanismo de acción eficaz para controlar el curso de la AR. Un solo caso de AR, CBP y esclerodermia en el que se utilizó tocilizumab fue publicado. Tampoco se reportó exacerbación de la CBP⁹.

Los DMARb deben usarse cuando por indicación de la AR se justifica. La variabilidad en la respuesta clínica individual, aun en patologías donde los DMARb han demostrado ser altamente eficaces como en AR, hace importante la publicación de la experiencia que va surgiendo con la aparición de pacientes con varias patologías autoinmunes concomitantes que exponen al reumatólogo a la difícil situación de definir con qué medicarlo. Es parte de la tarea de farmacovigilancia poscomercialización la publicación de casos de AR que padecen otras enfermedades autoinmunes que podrían favorecerse o no con los DMARb.

En resumen, se presentaron 4 mujeres con AR y CBP. No se identificó progresión de la CBP con ninguno de los DMARb utilizados: adalimumab, golimumab, rituximab ni abatacept.

BIBLIOGRAFÍA

- Selmi C, Generali E, Cantarini L. Tumor necrosis Factor-Alpha at the Crossroad between Rheumatoid Arthritis and Autoimmune Cholangitis. *IMAJ*. 2015;17:112-113. Recuperado de: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/107/53803.pdf>
- Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:279-281. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X07000784?via%3Dihub>
- Bittencourt PL, Cançado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. 2015 Dec; 52 Suppl 1:15-46. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032015000500015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Spadaro A, Scivo R, Riccieri V, Valesini G. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists in a patient with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:87-9. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X07002473?via%3Dihub>
- Ogata A, Terabe F, Nakanishi K, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, et al. Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:105-7. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X08002108>
- Kubo S, Iwata S, Saito K, Tanaka Y. Successful treatment of primary biliary cirrhosis with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:535-6. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X11001175?via%3Dihub>
- Polido-Pereyra J, Rodrigues AM, Canhao H, Saraiva F, Pereira Da Silva JA, Fonseca JE. Primary Biliary cirrhosis in a rheumatoid arthritis patient treated with rituximab, a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2012;31:385-9. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-011-1879-y>
- Lazrak F, Abourazzak FE, Berrada K, Kadi N, Manssouri S, Harzy T. A rare association of rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis treated with rituximab: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:99. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3668294/>
- Saito E, Sato S, Nogi S, Sasaki N, Chichen N, Honda K, et al. A Case of Rheumatoid Arthritis and Limited Systemic Sclerosis Overlap Successfully Treated with Tocilizumab for Arthritis and Concomitant Generalized Lymphadenopathy and Primary Biliary Cirrhosis. *Case Reports in Rheumatology*. 2014; 2014:386328. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/386328>. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009268/>
- Kovács A, Siminichi AG, Baksay B, Gáll A, Takács M, Szekanecz Z. Successful Etanercept Treatment for Primary Biliary Cirrhosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2015 Feb;17(2):114-6. Recuperado de: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/107/53804.pdf>
- Dimopoulou D, Dimitroulas T, Akriviadis E, Garyfallos A. Infliximab as a treatment option for patients with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Rheumatol Int*. 2015; 35:1913-1916. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-015-3366-2>
- Sargin G, Senturk T, Cildag S. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis and primary biliary cholangitis. *Reumatol Clin*. 2017. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.11.014>
- Popp F, Semela D, von Kempis J, Mueller RB. Improvement of primary biliary cholangitis (PBC) under treatment with sulfasalazine and abatacept. *BMJ Case Rep*. 2018; doi:10.1136/bcr-2018-224205. Recuperado de: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224205.long>
- Mousa H, Lleo A, Invernizzi P, Bowlus C, Gershwin M. Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 April; 16(5): 633-643. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591873/>
- Smyk D, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Burroughs AK, Rigopoulou EI. Rheumatoid Arthritis and Primary Biliary Cirrhosis: Cause, Consequence, or Coincidence? *Arthritis*. 2012; doi:10.1155/2012/391567. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488395/>