



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS

DETERMINACIÓN DE LOS LINFOCITOS T Y CÉLULAS
PRESENTADORAS DE ANTÍGENO EN PACIENTES HEMOFÍLICOS A
INFECTADOS Y NO CON VIRUS DE HEPATITIS C

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Alejandra Betsabé Pérez Lizardi



ASESOR:
Dr. Jaime García Chávez

CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DR. JORGE VELA OJEDA

Profesor Titular del Curso Universitario de Hematología UNAM

Jefe de Servicio de Hematología U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DRA. ALEJANDRA BETSABÉ PÉREZ LIZARDI

Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Hematología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Núm. de registro:R- 2017-3501-68

DETERMINACIÓN DE LOS LINFOCITOS T Y CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO EN PACIENTES HEMOFÍLICOS A INFECTADOS Y NO CON VIRUS DE HEPATITIS C

ÍNDICE:

I.	RESUMEN.....	4
II.	ABSTRACT.....	5
III.	INTRODUCCIÓN.....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
V.	RESULTADOS.....	12
VI.	DISCUSIÓN.....	17
VII.	CONCLUSIONES.....	20
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	21
IX.	ANEXOS	
	a. ANEXO I: GLOSARIO.....	24

I.- RESUMEN

Antecedente. La hemofilia A es un desorden congénito de la coagulación ligado al cromosoma X que resulta de la deficiencia del factor VIII. El virus de la hepatitis C (VHC) infectó las personas con hemofilia a través de plasma contaminado. Las respuestas de células T son críticas para eliminar el virus, encontrándose disminución CD4 en 12%. Hasta el momento no existen estudios en población Mexicana.

Material y Método. Se realizó un estudio transversal analítico en personas con Hemofilia A de cualquier grado de gravedad, mayores de 16 años del HE CMNR. Se dividieron en dos grupos (sin infección y con infección por VHC), comparándose el porcentaje de la subpoblación linfocitos y células presentadoras de antígeno utilizando medidas de tendencia central, dispersión y la prueba U de Mann Whitney.

Resultados. Se incluyeron 43 pacientes, 22 en el grupo 1 y 21 en el grupo 2. La media de linfocitos fue de $1754.68 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs $2171 \times 10^3/\mu\text{l}$ respectivamente. La distribución fue la misma en ambos grupos, no teniendo significancia estadística ninguno de ellos.

Conclusiones. La subpoblación de linfocitos y células presentadoras de antígeno en ambos grupos fue similar, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa por lo que se rechaza la hipótesis y se concluye que la respuesta inmune en la fase crónica en pacientes con infección por Virus de Hepatitis C no se ve alterada.

Palabras clave. Hemofilia A, subpoblación de linfocitos y células presentadoras de antígeno, virus de hepatitis C.

II.- ABSTRACT

Antecedent. Hemophilia A is a congenital disorder of coagulation linked to the X chromosome that results from factor VIII deficiency. The hepatitis C virus (HCV) infected people with hemophilia through contaminated plasma. The T cell responses are critical to eliminate the virus, with a CD4 decrease of 12%. So far there are no studies in the Mexican population.

Material and method. An analytical cross-sectional study was carried out in people with Haemophilia A of any degree of severity, older than 16 years of the HNCNR. They were divided into two groups (without HCV infection and with infection), comparing the percentage of subpopulation lymphocytes and antigen-presenting cells using measures of central tendency, dispersion and the Mann Whitney U test.

Results. Forty-three patients were included, 22 in group 1 and 21 in group 2. The mean number of lymphocytes was $1754.68 \times 10^3 / \text{vsl}$ vs $2171 \times 10^3 /$ respectivamente respectively. The distribution was the same in both groups, with none of them having statistical significance.

Conclusions. The subpopulation of lymphocytes and antigen-presenting cells in both groups was similar, not finding a statistically significant difference so the hypothesis is rejected and it is concluded that the immune response in the chronic phase in patients with Hepatitis C Virus infection is not see altered.

Keywords. Hemophilia A, subpopulation of lymphocytes and antigen-presenting cells, hepatitis C virus

III.- INTRODUCCIÓN:

La hemofilia es un desorden congénito de la coagulación, se clasifica en A y B, lo cual resulta de la deficiencia de los factores VIII y IX respectivamente. La hemofilia A es causada por mutaciones heterogéneas del gen del factor VIII, tales como inversiones, sustituciones, deleciones, inserciones, etc, se encuentran en el brazo largo de la región Xq28 del cromosoma X lo que lleva a la ausencia o reducción de los niveles funcionales de Factor VIII. La incidencia estimada de hemofilia A es de uno en cada 5000 a 7000 nacimientos de varones vivos. Ocurre en todos los grupos étnicos en todas partes del mundo. Se caracteriza por sangrado excesivo en varios tejidos del cuerpo, incluyendo hematomas de tejidos blandos y hemartrosis que pueden conducir a artropatía severa paralizante. La enfermedad ha sido ampliamente clasificada en leve, moderada y grave en base a las concentraciones plasmática de factor VIII, siendo 6-40%, 1-5% y <1% respectivamente [1].

Dado que los pacientes con hemofilia requieren factores de coagulación de reemplazo, tienen un mayor riesgo de contraer infecciones transmitidas por sangre, como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis vírica [2]. El virus de la hepatitis C (VHC) infectó a la mayoría de las personas con hemofilia en los Estados Unidos de América a través de la terapia de factor de coagulación de plasma contaminado. Aproximadamente dos tercios de los pacientes hemofílicos infectados por el VHC también fueron infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [3]. En comparación con los pacientes con infección por VHC única, los pacientes con co-infección del VIH tuvieron un aclaramiento de ARN VHC de suero con menos frecuencia, así mismo mayores niveles de carga viral del VHC y con riesgo de desarrollar enfermedad hepática en etapa final (ESLD) a una tasa más alta. Este fue el caso de los pacientes que recibieron múltiples transfusiones de factores derivados del plasma antes de 1986 [4]. Algunos pacientes fueron infectados por un crioprecipitado de donante único en promedio, las personas con hemofilia han sido infectadas con el VHC durante más de dos décadas y también en muchos casos han recibido una gran carga viral. En los países donde las infecciones por VHB y VHC son comunes

y la selección de los procedimientos de hemoderivados para las infecciones por VHB y VHC no son efectivas, se espera que los pacientes con hemofilia tengan un mayor riesgo de estas infecciones [5,6].

El virus de la hepatitis C (VHC) es un miembro de la familia Flaviviridae es un virus hepatotrópico que causan inflamación hepática. Este virus puede establecer infección crónica persistente que es acompañada por lesión hepática inmunomediada en el huésped infectado [7]. Una cohorte de 102 pacientes hemofílicos infectados por el VHC que habían estado expuestos al virus entre 15 y 34 años en tres centros de Italia demostró que el 14% había eliminado el virus de forma natural. El 86% eran positivos para el ARN del VHC y de estos, el 69% tenía enfermedad hepática no progresiva y sólo el 7% presentaba cirrosis [8].

Aproximadamente una décima parte de los pacientes con hemofilia que estaban infectados con el VHC ha demostrado eliminar la infección de forma natural, como lo demuestra la presencia de anticuerpos contra el VHC en la carga persistente negativo ARN del VHC. La mayoría de estos pacientes tenían hemofilia no grave y, por lo tanto, tratamiento infrecuente con concentrado de factor de coagulación. Los pacientes que eliminaron el VHC también fueron jóvenes a la primera exposición y por lo tanto es posible que su respuesta inmune en el momento de la infección fuera más efectiva. Por lo tanto, se ha demostrado que muchos niños que adquirieron VHC a edad temprana lo eliminaron después de 20 años. Se ha demostrado que las respuestas de células T específicas de virus son críticas para el control del virus durante infección por Virus C, en particular, las respuestas adecuadas de las células T son esenciales para la resolución espontánea de la infección aguda y para prevenir la infección crónica persistente [9]. La infiltración intrahepática de células T coincide con el aumento de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) durante la infección aguda por VHC, lo que apoya el papel importante de las células T en la lesión hepática. Sin embargo, el mecanismo exacto de la lesión hepática mediada por células T no ha sido aclarado [10,11]. No hay estudios hasta el momento en pacientes hemofílicos Mexicanos con Infección por VHC donde se realice determinación de las células CD4 + CD8, T reguladoras (Treg) las cuales constituyen una población de células

T especializada que suprime la activación, proliferación, diferenciación y funciones efectoras de muchos tipos de células inmunitarias [12,13]. Las células Treg desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica mediante la supresión de las células T autorreactivas. Además, las células Treg controlan la activación inmunitaria excesiva después de la infección con diversos patógenos [14]. De hecho, las células Treg juegan un papel importante en la modulación de las respuestas de las células T antivirales y la lesión del huésped mediada por el sistema inmune en las fases aguda y crónica de la infección viral [15]. Se ha demostrado que las células Treg regulan las respuestas de células T efectoras contra virus como el virus del herpes simple (VHS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las respuestas de células T específicas de virus eficaces son críticas para eliminar el virus, disminuyen en 12 % la cuenta de CD4 en comparación con la población sin infección donde se han reportado 36% de CD4. Sin embargo, varios virus pueden escapar de la respuesta de las células T y promover la persistencia viral [16]. Las células Treg juegan un papel en la supresión de las respuestas de las células T antivirales durante este proceso y ayudan al establecimiento de la persistencia viral. En la infección viral, las células Treg también contribuyen a la protección del huésped mediante la prevención del daño inmunopatológico excesivo del huésped causado por la activación inmunológica sostenida y la inflamación. Son limitados los datos que describen el comportamiento de las células Treg en pacientes con infección aguda por VHC lo cual comúnmente lleva a infección persistente. Los resultados demostraron que la progresión crónica se asoció con el mantenimiento a largo plazo de las células Treg, mientras que la recuperación espontánea en la fase aguda se asoció con la pérdida temporal de la función supresora de las células Treg. Este resultado sugiere que las células Treg son determinantes clave de la resolución espontánea versus la progresión crónica de la infección aguda por VHC [7].

La función de las células Treg puede ser una espada de doble filo en las infecciones virales por hepatitis. Aunque las células Treg suprimen las respuestas de las células T dirigidas contra los virus de la hepatitis, también desempeñan un

papel protector por la regulación negativa de los mecanismos inmunomediados del daño hepático. Sin embargo, no está claro si estos diferentes papeles se atribuyen a poblaciones Treg idénticas o subgrupos Treg distintos. Además, queda por dilucidar si estos dos papeles diferentes están mediados por mecanismos de represión idénticos o por mecanismos distintos [17].

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico en personas con Hemofilia A de cualquier grado de gravedad, infectados y no infectados con virus de hepatitis C del departamento de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza (HE CMNR).

El objetivo principal del estudio fue comparar los porcentajes de los linfocitos T y células presentadoras de antígeno en pacientes con hemofilia infectados con el virus de hepatitis C contra los no infectados.

Selección de pacientes. Se estudiaron sujetos con hemofilia A inscritos a la clínica de hemostasia del HECMNR que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: derechohabientes, hombres, mayores de 16 años con diagnóstico de hemofilia A leve, moderado o grave, previa firma de consentimiento informado que aceptaban participar en el estudio, muestra de sangre con celularidad suficiente para el estudio (> 1000 linfocitos por microlitro). Sin infección por virus de hepatitis C para el grupo 1 y con infección por virus de hepatitis C para el grupo 2. No se incluyeron con infección por virus de inmunodeficiencia humana ya demostrada. Para el cálculo de tamaño de la muestra se utilizó diferencia de proporciones obteniendo una n de 21 por grupo, siendo en total 43 pacientes.

Recolección de datos. Se invito a participar al estudio a todas las personas con hemofilia A de cualquier grado de gravedad infectados y no con virus de hepatitis C que acudieron a la consulta de hemostasia del HECMNR; todos recibieron información oral y escrita acerca de las características del estudio, al firmar el consentimiento informado se realizó la recolección de datos y toma de una muestra de sangre en un tubo con EDTA, posteriormente se realizó por citometría de flujo la determinación de la subpoblación de linfocitos (CD3,CD4,CD8, CD14,CD19, Treg). Estos se separaron en dos grupos, para el grupo 1 personas con hemofilia A sin infección por VHC y para el grupo 2 con infección por VHC en fase crónica, todos habían recibido tratamiento a base de ribavirina e interferón, principalmente por el departamento de Infectología del CMNR. Finalmente se organizaron los resultados en la hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis de la información utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Se compararon los porcentajes de expresión de la subpoblación de linfocitos entre los dos grupos. Como método de contrastación se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS versión 18 considerando una $P < 0.05$ como significativo.

EDAD		
N	Válido	43
Media		34,16
Mediana		29,00
Desv. Desviación		15,261
Mínimo		17
Máximo		75

V. RESULTADOS

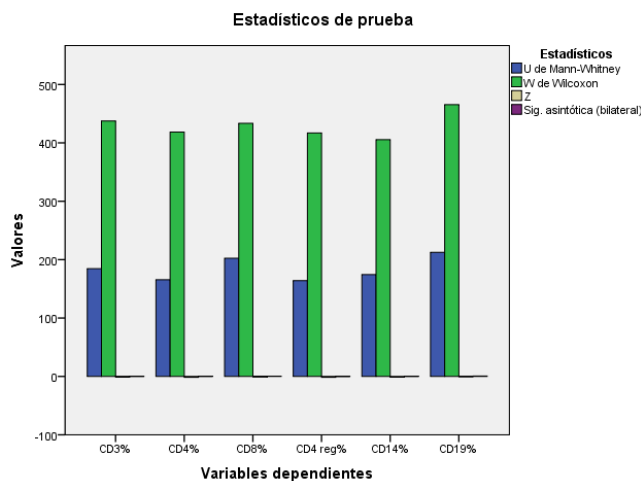
En cuando a la distribución por gravedad de la Hemofilia A, fue principalmente fenotipo grave con 37 pacientes (86%), seguido del leve con 4 pacientes (9.3%) y moderada 2 pacientes (4.65%).

Respecto a la distribución por edad de los pacientes en este estudio, la mínima edad fue 17 años y la máxima de 75 años, con una media de 34.16 años.

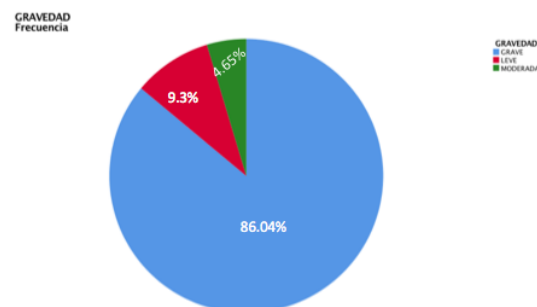
El grupo 1 correspondiente a Hemofílicos A sin infección por VHC se reclutaron 22 pacientes. En tanto el grupo 2 correspondientes a Hemolíticos A con infección por VHC estuvo compuesto por 21 pacientes.

La media de linfocitos en el grupo 1 fue de $1754.68 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs $2171 \times 10^3/\mu\text{l}$ en el grupo 2. Se comparó el porcentaje de la subpoblación de linfocitos CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 y Treg del grupo 1 (Hemofílicos A sin VHC) vs grupo 2

(hemofílicos A con VHC). La media del porcentaje de linfocitos CD3 fue de 57 para el grupo 1 vs 61 del grupo 2; CD4 30.8 vs 35.36; CD8 23.55 vs 21.67; CD14 34.46 vs 24.99; CD19 9.5 vs 9.67; Treg4 3.92 vs 5.68; Treg 8 5.7 vs 5.16 para cada grupo respectivamente. Al realizarse el análisis estadístico



utilizando U de Mann-Whitney se encontró que la distribución de CD3, CD4, CD8, CD14,19, Treg es la misma al comparar a los paciente con infección por VHC vs los no infectados, no teniendo significancia estadística ninguno de ellos, CD3 $p=0.259$, CD4 $p=0.111$, CD8 $p=0.489$, CD14 $p=0.170$, CD19 $p=0.653$, Treg4 $p=0.103$



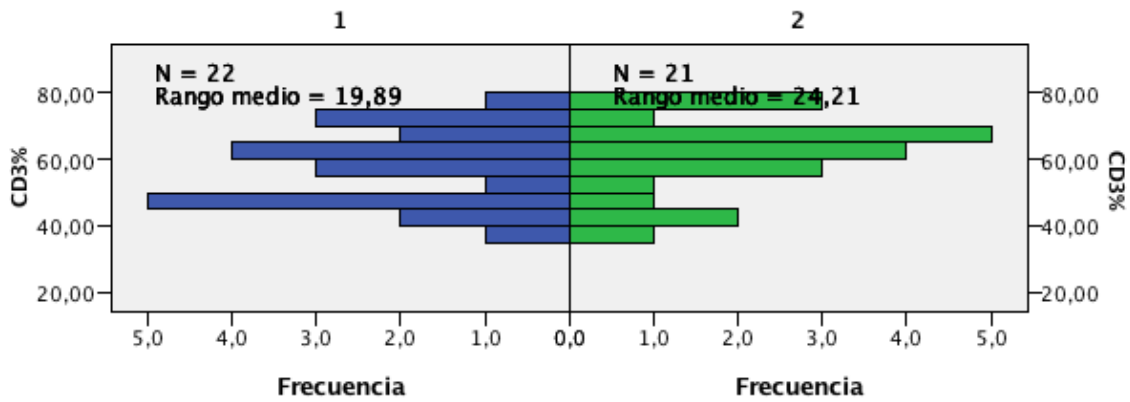
Estadísticos de prueba^a

	CD3%	CD4%	CD8%	CD4 reg%	CD14%	CD19%
U de Mann-Whitney	184.500	165.500	202.500	164.000	174.500	212.500
W de Wilcoxon	437.500	418.500	433.500	417.000	405.500	465.500
Z	-1.130	-1.592	-.693	-1.628	-1.373	-.450
Sig. asintótica (bilateral)	.259	.111	.489	.103	.170	.653

a. Variable de agrupación: VHC

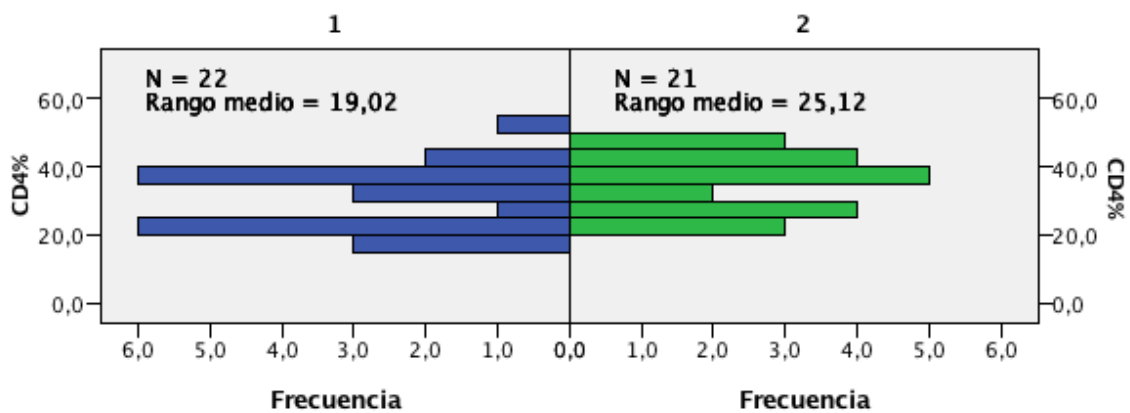
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



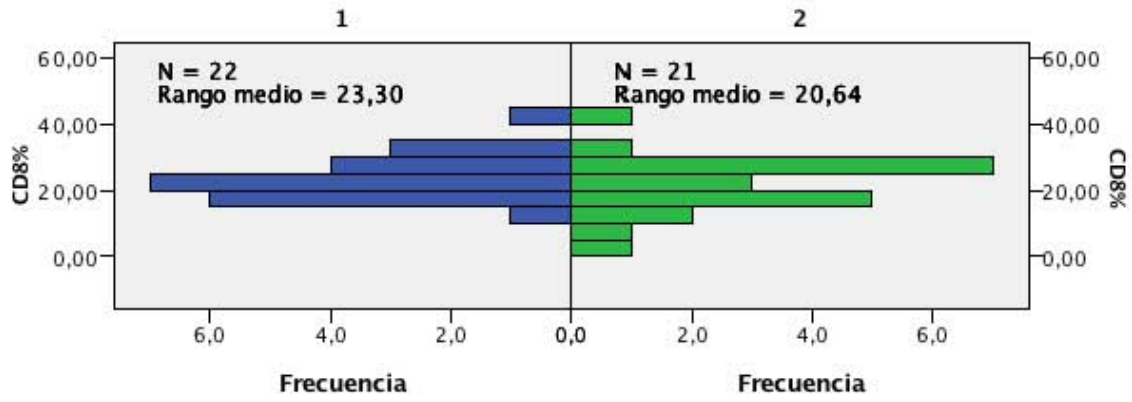
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



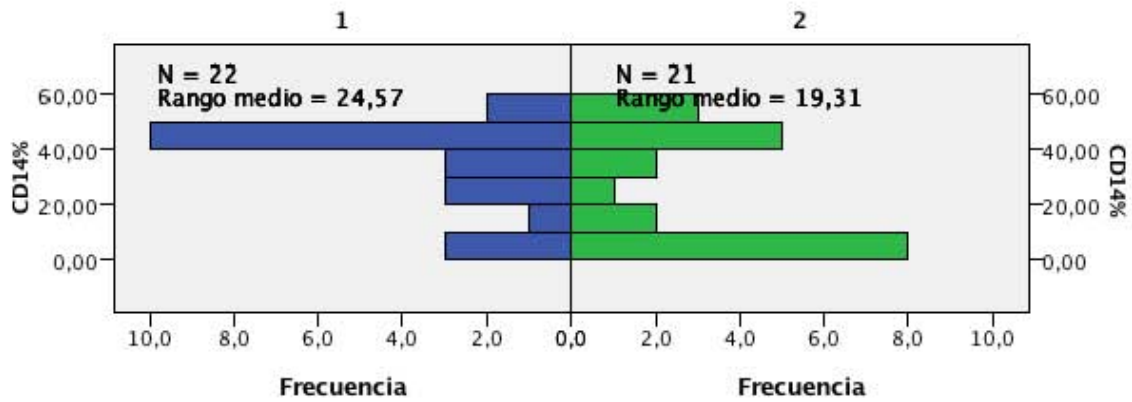
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



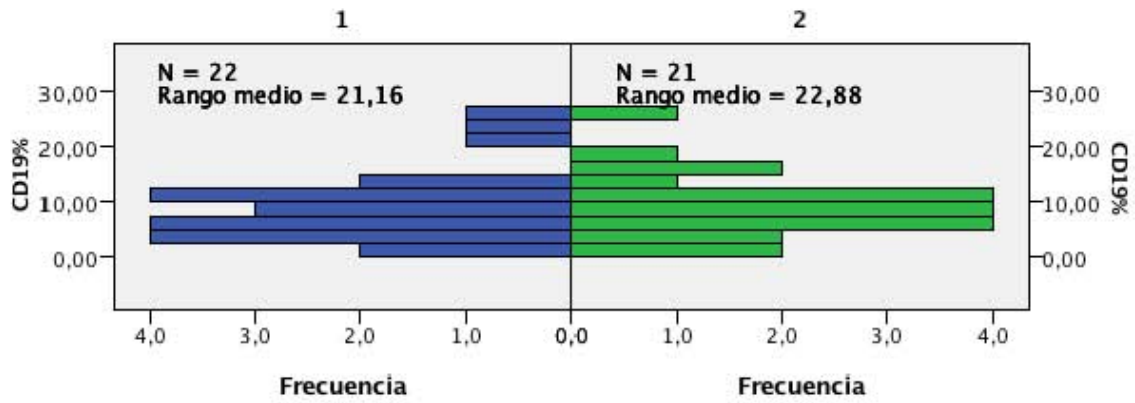
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



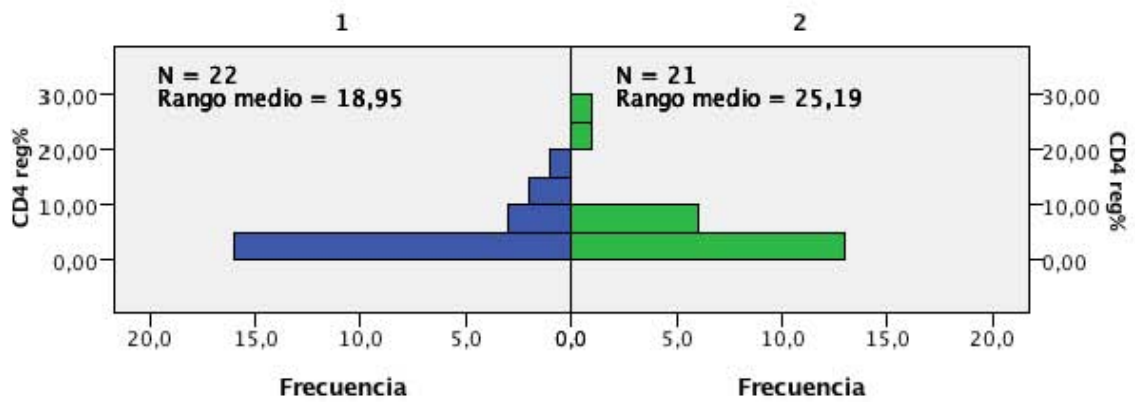
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



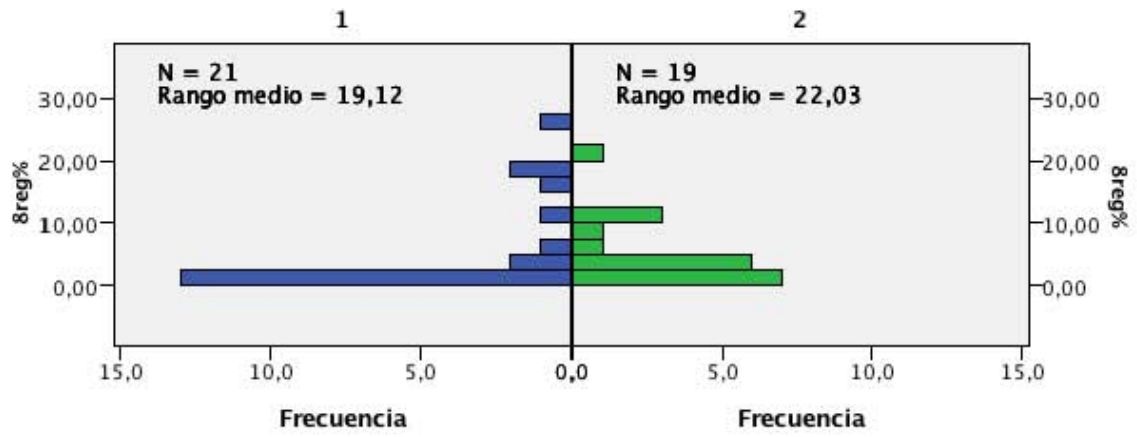
Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



Prueba U de Mann-Whitney ...

VHC



VI.- DISCUSIÓN

Los estudios de la historia natural del VHC en hemofilia son pocos en número y además la mayoría incluye a pacientes coinfectados con Virus de inmunodeficiencia humana y virus de hepatitis C, en su mayoría infectados en la década de los 80's en relación la emergencia de dos virus no conocidos entonces (Virus de hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana); esto justifica porque no encontramos pacientes en fase aguda hoy en día en nuestra población de estudio cuya media fue de 34 años, correspondiendo con la década de mayor número de pacientes afectados, pues actualmente reciben tratamiento a base de liofilizado del Factor VIII derivado plasmático, cuyos productos cuentan con múltiples métodos de purificación, disminuyendo el riesgo de infección por VHC, VHB y VIH. Cabe destacar que varios de los pacientes entonces infectados desarrollaron enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma, por ende muchos ya han fallecido, desconocemos el comportamiento de la subpoblación de linfocitos T en las etapas finales de la enfermedad, pues se ha reportado un curso muy lento de progresión y un cuadro muy variable con hasta 20-30 años después de detectarse la infección por VHC. En nuestro estudio no se determinó la supervivencia, sin embargo hubiera sido interesante comparar con los escasos estudios publicados en donde se ha observado una supervivencia mayor en aquellos pacientes que se infectaron con VHC a edades más temprana (menores de 15 años) comparados con los que se infectaron a edades más tardías (a los mayores de 30 años) como sería la media de nuestros pacientes.

Actualmente los pacientes que no cuentan con ningún tipo de seguridad social en México continúan recibiendo tratamiento a base de plasma y crioprecipitados desconociéndose la incidencia de infección aguda por VHC en esta población, así como en los países donde las infecciones por VHB y VHC son comunes y la selección de los procedimientos de hemoderivados para las infecciones por VHB y VHC no son rigurosas, se espera que los pacientes con hemofilia tengan un mayor riesgo de estas infecciones.

En nuestro estudio la gravedad de la Hemofilia A predominante en ambos grupos fue fenotipo grave; siendo además este fenotipo el más afectado por infección de

VHC al igual que como se reporta en la literatura pues correlaciona con mayor requerimiento de FVIII. Llama la atención que contrario a lo que esperábamos la media de linfocitos fue mayor en el grupo 2, sin embargo la media de CD4 fue baja en ambos grupos en comparación a la población general y al comparar la subpoblación de linfocitos T mostraron la misma distribución en el grupo no infectado vs el infectado por Virus de Hepatitis C en fase crónica, son varias las consideraciones a analizar que pudieron haber afectado los resultados, en primer lugar en nuestro estudio solo incluyó pacientes en fase crónica pues como ya se mencionó previamente, la mayoría contrajo dicha infección en la década de los 80's, siendo en la fase aguda donde se ven más afectados los niveles de los linfocitos T, en segundo lugar los estudios publicados en la literatura incluyeron pacientes coinfectados por VIH, por lo tanto contaban con doble mecanismo que precipitaba niveles más bajos de linfocitos T, siendo en nuestro estudio excluidos aquellos pacientes que tuvieran coinfección por VIH; en tercer lugar los parámetros de linfocitos T CD4 fueron tomados como referencia en el grupo con infección de VHC, para realizar el cálculo del tamaño de muestra por diferencia de proporciones, sin embargo dicho estudio que mencionaba niveles de CD4 disminuían en 12% algunos de los pacientes presentaba con infección por VIH, por lo que per se ya se encontraban bajos, podemos suponer que al utilizar otra subpoblación de linfocito T incrementaría el tamaño de la muestra para encontrarse una diferencia estadísticamente significativa; en cuarto lugar todos los pacientes de nuestro estudio habían recibido tratamiento a base de ribavirina e interferón, desconocemos si esto favorece al incremento de linfocitos T en la fase crónica, pues al parecer es durante la fase Aguda que los niveles sobre todo de las Treg se ven seriamente afectados ya que el tratamiento inicial con interferón en monoterapia mostraba respuestas en menos de la mitad de los paciente hemofílicos con infección de VHC en comparación con los no hemofílicos.

Las respuestas de células T específicas contra el virus son críticas para eliminarlo y es por ello que en la fase aguda se han encontrado disminuidas y contrario a lo que se pensaba durante la fase crónica estas se encuentran en rango normal,

desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica mediante la supresión de las células T autorreactivas. Además las células Treg controlan la activación inmunitaria excesiva después de la infección con diversos patógenos.

VII.- CONCLUSION

Los resultados de este estudio al comparar la subpoblación de linfocitos y células presentadoras de antígeno (CD3, CD4, CD14, CD19 Treg), en pacientes con hemofilia A sin infección vs los infectados con Virus de Hepatitis C no se encuentran una diferencia estadísticamente significativa por lo que se rechaza la hipótesis y se concluye que la respuesta inmune en la fase crónica en pacientes con infección por Virus de Hepatitis C no se ve alterada. Se desconoce si las respuestas inmunológicas y la inmunopatología en la hepatitis viral y puede afectar la subpoblación de linfocitos en pacientes con uso de factor FVIII tipo recombinante, el cual no se utiliza en nuestra población de estudio lo cual pudiera condicionar un factor adicional para el desarrollo de inhibidores.

Es importante conocer el comportamiento de los linfocitos T en pacientes hemofílicos sobre todo en los que desarrollan inhibidores y en un futuro próximo en los pacientes que reciban factor VIII recombinante y tratamiento con anticuerpo monoclonal.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Escobar MA, Key NS. Hemophilia A and Hemophilia B. En: Kaushansky K. Lichtmatn MA, Prchal JT, Levi LL, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA. Williams Hematology. 9th edition. New York: Mc Graw Hill; 2015.p. 2113-2132.
2. Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, Yarkin F, Koksall F, Kilinc Y. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with haemophilia. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 1997;86(10):1135-7.
3. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood.* 1993;81(2):412–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678517>
4. Melendez-Morales L, Konkle B a, Preiss L, Zhang M, Mathew P, Eyster ME, et al. Chronic hepatitis B and other correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among HIV-infected people with hemophilia. *AIDS.* 2007;21(12):1631–6.
5. Sadeghi M, Daniel V, Naujokat C, Süsal C, Weimer R, Huth-Kühne A, et al. Dissociation of CD4+ cell counts from viral load and association with immune complexes in HIV+ hemophilia patients. *Immunol Lett.* 2004;91(1):23–32.
6. Daniel V, Süsal C, Melk A, Weimer R, Kröpelin M, Zimmermann R, et al. Reduction of viral load and immune complex load on CD4+ lymphocytes as a consequence of highly active antiretroviral treatment (HAART) in HIV-infected hemophilia patients. *Immunol Lett.* 1999;69(2):283–9.
7. Jung MK, Shin E-C, Bowen D, Walker C, Dustin L, Rice C, et al. Regulatory T Cells in Hepatitis B and C Virus Infections. *Immune Netw.* 2016;16(6):330. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2016.16.6.330>
8. Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8(3):322–9.
9. Daniel V, Melk A, Süsal C, Weimer R, Zimmermann R, Huth-Kühne A, et al. CD4 depletion in HIV-infected haemophilia patients is associated with rapid

- clearance of immune complex-coated CD4+ lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(3):477–84.
10. Daniel V, Susal C, Weimer R, Zimmermann R, Huth-Kuhne A, Opelz G. Increased soluble Fas in HIV-infected hemophilia patients with CD4+ and CD8+ cell count increases and viral load and immune complex decreases. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17(4):329–35.
 11. Daniel V, Sadeghi M, Naujokat C, Weimer R, Huth-Kühne A, Zimmermann R, et al. Evidence for autoantibody-induced CD4 depletion mediated by apoptotic and non-apoptotic mechanisms in HIV-positive long-term surviving haemophilia patients. *Clin Exp Immunol*. 2004;135(1):94–104.
 12. Daniel V, Naujokat C, Sadeghi M, Zimmermann R, Huth-Kühne A, Opelz G. Association of IL-12+ DC with high CD3+CD4 -DR+ lymphocyte counts in long-term HIV-infected hemophilia patients with clinically stable disease. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):58–72.
 13. Eyster ME, Kong L, Li M, Schreiber IR. Long term survival in persons with hemophilia and chronic hepatitis C: 40 year outcomes of a large single center cohort. *Am J Hematol*. 2016;91(9):E335–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24427>
 14. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(6):1191–200
 15. Sabin CA, Yee TT, Devereux H, Griffioen A, Loveday C, Phillips AN, et al. Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals: clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(8):1001–7.
 16. Shen F, Huang Q, Sun HQ, Ghildyal R. Significance of blood analysis in hemophiliacs co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis viruses. *World J Gastroenterol*. 2007;13(12):1862–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465482>
 17. Daniel V, Süsal C, Weimer R, Zipperle S, Kröpelin M, Zimmermann R, et al. Association of T cell dysfunction with the presence of IgG autoantibodies on

CD4+ lymphocytes in haemophilia patients; results of a 10-year study. Clin Exp Immunol. 1996;104(1):4–10.

X.- ANEXO 1 Glosario

- a. CD : cluster of differentiation
- b. ESLD: Enfermedad hepática en etapa final
- c. FOXP3: forkhead box P3
- d. Treg: Células T reguladoras
- e. VHC: virus de hepatitis C
- f. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana