

NIVELES DE LINFOCITOS T EN PACIENTES PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS VIRAL B EN UNA ZONA HIPERENDÉMICA DEL PERÚ

Saúl Chuchón M¹, Homero Ango A¹, Ruth Ochoa R², Maruja Ochoa R³, Walter Ramos V³

RESUMEN

Objetivos: Determinar los niveles de linfocitos CD3, CD4, CD8 y coeficiente CD4/CD8 en portadores del virus de la hepatitis B (VHB) de una zona hiperendémica del Perú (Huanta, departamento Ayacucho). **Materiales y métodos:** Estudio comparativo que incluyó tres grupos, pareados en función a la edad (≤ 20 ó > 20 años) y sexo, a una razón aproximadamente de 1:1. Se incluyeron 114 personas, en los siguientes grupos: 30 portadores crónicos (casos), 44 pacientes con antecedente de infección (no portador o control) y 40 individuos sin contacto previo con el VHB (sanos). De cada individuo, previo consentimiento informado, se obtuvieron dos muestras de sangre en un lapso de 30 a 45 días con la finalidad de caracterizar los grupos y realizar las pruebas de interés. Estas pruebas fueron: ELISA para HBsAg, anticore para anti HBc IgM y anti HBc IgG, y la técnica de diferenciación celular por citometría de flujo para la valoración de subpoblaciones de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+. **Resultados:** Se encontró valores disminuidos del número de linfocitos T CD4/mm³ en los portadores crónicos de HBsAg (casos), respecto a los otros grupos ($p = 0,017$); en tanto que para los valores de linfocitos T CD3, T CD8 y coeficiente CD4/CD8 no se encontraron diferencias entre grupos. Asimismo, mediante ANOVA se halló diferencias entre los grupos de edad (mayor y menor de 20 años) de los casos ($p = 0,033$), característica no observada en los otros grupos. **Conclusiones:** Se evidenció niveles menores de linfocitos T CD4/mm³ en los portadores crónicos del VHB relación a los otros grupos. Se sugiere realizar mayores estudios de inmunidad celular en la infección del VHB, buscando evaluar poblaciones celulares específicas que puedan emplearse como posibles marcadores de la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis B / inmunología; Linfocitos T; Perú (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objectives: To determine CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocyte counts, as well as CD4+/CD8+ ratio in chronic carriers of hepatitis B virus (HBV) in an hyperendemic area in Peru (Huanta Province, Ayacucho Department). **Materials and methods:** This is a comparative study comprising three groups, matched with respect to age (≤ 20 years old or > 20 years old), in an approximate 1:1 ratio. 114 persons were included, who were divided in the following groups: 30 chronic carriers (cases), 44 patients with history of infection (non-carriers or controls), and 40 individuals with no previous contact with HBV (healthy persons). After obtaining an informed consent, two blood samples in a 30- to 45-day period were obtained from each participant, in order to characterize groups and to perform the appropriate studies. Tests performed included: ELISA for HBsAg, anticore for anti-HBc IgM and anti HBc IgG, and cell differentiation technique using flow cytometry for measuring T-lymphocyte subpopulations, CD3+, CD4+, and CD8+. **Results:** Reduced CD4+ lymphocyte counts per cubic millimeter were found in HBsAG chronic carriers (cases), compared to other groups ($p = 0.017$); while for CD3+ and CD8+ lymphocytes, as well as for CD4+/CD8+ ratio there were no differences between groups. Also, using analysis of variance (ANOVA), differences were found between the two age groups assessed ($p = 0,033$), but such differences were not found in the other groups. **Conclusions:** Lower levels of CD4+ lymphocytes/mm³ in HBV chronic carriers were found, compared to other groups. It is suggested to perform additional studies on cell-mediated immunity in HBV infection, looking to assess specific cell populations that may be used as potential markers of the outcome of the disease.

Keys word: Hepatitis B / immunology; T-Lymphocytes; Peru (source: DeCS BIREME).

¹ Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, Perú.

² Hospital de Apoyo de Huamanga. Dirección Regional de Salud Ayacucho. Ayacucho, Perú.

³ Hospital de Apoyo de Huanta. Dirección Regional de Salud Ayacucho. Ayacucho, Perú.

Este estudio contó con el apoyo técnico y financiero del Proyecto Vigía «Enfrentando las Amenazas de las Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes» (MINS/USAID), a través del III Concurso Nacional para el Desarrollo de Estudios de Investigación en Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes – Año 2002.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral B es una de las causas importantes de morbilidad, tanto por su presentación en las formas agudas como por sus secuelas crónicas. Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que más de dos mil millones de habitantes en el mundo han sido infectados por el virus de la hepatitis B (VHB), de los cuales 280 millones son portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg), y con elevado riesgo de fallecer por hepatitis crónica activa, cirrosis o hepatocarcinoma¹⁻³. Ello constituye un gran problema de salud pública si se sabe que 75% de la población mundial vive en zonas endémicas, siendo una enfermedad asociada a más de 70% de casos de cáncer primario del hígado, y uno de los tres primeros motivos de muerte en hombres del este y sudeste de Asia, la cuenca del Amazonas y África Subsahariana⁴.

El Perú es un país con regiones endémicas definidas para el VHB, por lo que esta enfermedad representa un importante problema de salud pública². Así, en la selva la prevalencia de HVB oscila entre 2,5% (en Iquitos) y 20% (en comunidades nativas); en la costa la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5% con cambios importantes por la migración a las grandes ciudades de la costa; y en la sierra los niveles de prevalencia son bajas en las localidades de la vertiente occidental de los Andes, y particularmente alta en los valles interandinos de Huanta (16%) y Abancay (9,8%), ubicados cerca de los 2400 metros sobre el nivel del mar^{2,5,6}.

Huanta es un valle interandino ubicado en el departamento de Ayacucho, considerado como zona hiperendémica por presentar una prevalencia de HVB mayor a 8%. La hepatitis viral en esta localidad es conocida por su gravedad clínica y elevada morbimortalidad, y donde no se han realizado evaluaciones de la inmunidad celular en los pacientes afectados².

Dado que los mecanismos inmunopatógenos que conducen a la persistencia viral y a la lesión hepatocelular en la hepatitis tipo B quedan aún por dilucidarse; además, que no se cree que el VHB sea citopático, se ha postulado que la lesión hepatocelular durante la enfermedad aguda representa la lisis de las células T, de los hepatocitos infectados por el VHB; en tanto que la necrosis gradual puede ser reflejo de una respuesta autoinmunitaria a antígenos nativos de la membrana hepática inducidos por el virus^{7,8}.

En tal sentido, se realizó la presente investigación, buscando esclarecer la existencia de una asociación entre el estado de portador del VHB y los valores de

los niveles de linfocitos T (CD3, CD4, CD8 y coeficiente CD4/CD8).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo, realizado en la provincia de Huanta. Esta ciudad ocupa un valle interandino y se encuentra a 2400 m.s.n.m., en el extremo norte a 50 km. de la ciudad de Huamanga, capital del departamento de Ayacucho, Perú.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron a personas atendidas en el Hospital de Apoyo de la ciudad de Huanta sin manifestaciones clínicas evidentes de la enfermedad de hepatitis B o cualquier otra enfermedad infecciosa, que cumplieron con la definición de los grupos planteados para el estudio: con patrón serológico de portador del VHB, con antecedentes de infección para VHB, y no portadores del VHB. Los criterios para la inclusión a estos grupos fueron:

Patrón serológico de portador. Persona de cualquier edad aparentemente sana con perfil serológico HBsAg(+), anti HBc IgM(-) y Anti HBc IgG(+).

Antecedente de infección. Persona de cualquier edad aparentemente sana con perfil serológico HBsAg(-) anti HBc IgM(-) y Anti HBc IgG(+).

No portador del VHB. Persona de cualquier edad con perfil serológico HBsAg(-), anti HBc IgM (-) y Anti HBc IgG(-).

La muestra se seleccionó de forma no probabilística, por conveniencia, y estuvo constituida por 30 casos (portadores crónicos) 44 pacientes con antecedentes de infección (no portador o control) y 40 individuos que no tuvieron contacto con el VHB (sanos), incluyéndose en total 114 personas. La selección de los participantes fue realizada de forma pareada, aproximadamente en razón de 1:1 y en función a la edad (≤ 20 ó >20 años) y sexo (es decir, para cada caso identificado según su perfil serológico se consideró un control con las mismas características de sexo y edad en primer término, hasta completar el número calculado de muestras, aunque luego se obtuvieron muestras adicionales de los dos últimos grupos).

PROCEDIMIENTOS

En el mes de octubre del año 2002 se revisaron las historias clínicas y la base de datos del laboratorio del

Hospital de Apoyo de Huanta con el fin de identificar personas con antecedente de haber sufrido hepatitis viral B y portadores del VHB. Una vez identificados fueron contactados en sus domicilios e informados del objetivo de la investigación, se les explicó los procedimientos por realizar, y se procedió a la firma del documento de consentimiento informado o asentimiento informado, según el caso, se realizó el examen clínico a cada uno de los pacientes, no demostrando manifestaciones evidentes de la enfermedad, y luego se obtuvo la primera muestra sérica (muestra de suero sanguíneo), y en 30 a 45 días se retornó para obtener una segunda muestra de sangre periférica mediante punción venosa usando tubo al vacío con EDTA.

Las muestras de suero sanguíneo obtenidas fueron congeladas y transportadas al Laboratorio de Hepatitis y Enterovirus del Instituto Nacional de Salud (Lima, Perú), donde se realizó ELISA para HBs Ag, anticore para anti HBc IgM y anti HBc IgG, para confirmar el perfil serológico para el VHB.

La segunda muestra (de sangre entera), se obtuvo luego de haber entregado a cada paciente los resultados de las pruebas de ELISA, y el mismo día de su obtención fueron transportadas desde Huanta al Laboratorio de Virología (Laboratorio de Referencia Nacional de ETS y VIH/SIDA) del Instituto Nacional de Salud a temperatura ambiente, para ser sometidas a pruebas para recuento de linfocitos T por citometría de flujo mediante la técnica de diferenciación celular (fase

count de *Becton Dickinson*) para determinar los niveles de CD3, CD4, CD8 y CD4/CD8.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud, se empleó un documento de consentimiento informado para la captación de todos los casos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron procesados y analizados usando el programa SPSS 9.0. Se calcularon promedios y frecuencias absolutas, además del análisis de varianza y la corrección de Bonferroni para determinar diferencias entre grupos. Se consideró un p menor de 0,05 como significativo.

RESULTADOS

Se obtuvo el perfil serológico para el VHB de 265 participantes; de estos, sólo se incluyeron para el estudio de numeración de linfocitos T a 114 participantes (43,01% de los participantes iniciales), ello por diferentes motivos: por incumplimiento del patrón serológico para algún grupo, cuatro personas fallecieron entre el primer y segundo muestreo, y algunos

Tabla 1. Niveles de linfocitos T CD3, CD4, CD8 y CD4/CD8 en participantes del estudio. Huanta, Ayacucho 2002 – 2003.

Condición	n	Media ± D.S.	IC 95%
Linfocitos T CD3			
990 – 1,910 x mm³ *			
Portador crónico HBsABg	30	1385,2 ± 465,2	1211,5 - 1558,9
Antecedente de infección	44	1806,9 ± 1671,9	1298,6 - 2315,2
Sanos	40	1576,1 ± 382,0	1452,2 - 1699,9
Linfocitos T CD4			
590 – 1,120 x mm³ *			
Portador crónico HBsABg	30	831,9 ± 302,0	719,2 - 944,7
Antecedente de infección	44	964,4 ± 271,4	881,9 - 1046,9
Sanos	40	970,7 ± 240,8	892,6 - 1048,7
Linfocitos T CD8			
330 – 790 x mm³ *			
Portador crónico HBsABg	30	465,4 ± 217,3	384,2 - 546,5
Antecedente de infección	44	510,4 ± 175,1	457,2 - 563,7
Sanos	40	529,6 ± 168,5	475,1 - 584,3
Linfocitos T CD4/CD8			
1.5 – 2.5 *			
Portador crónico HBsABg	30	1,96 ± 0,76	1,68 - 2,25
Antecedente de infección	44	1,98 ± 0,46	1,83 - 2,13
Sanos	40	1,94 (0,56	1,76 - 2,12

participantes se perdieron (por migración o porque no se les ubicó en sus domicilios en repetidas veces).

De las 265 muestras de suero procesadas, sólo 30 (11,3%) expresaron presencia del HBsAg. Basados en este dato se conformaron los grupos: 30 pacientes con HBsAg(+), Anti-HBc IgM(-) y Anti-HBc IgG(+), considerados como portadores de HVB, con edades entre 9 a 61 años ($15 \leq$ de 20 años y $15 >$ de 20 años), 17 del sexo masculino y 13 del sexo femenino; 44 pacientes con HBsAg-, Anti-HBc IgM- y Anti-HBc IgG+, considerados como pacientes con antecedentes de infección, con edades de 9 a 61 años ($16 \leq$ de 20 años y $28 >$ de 20 años), 23 del sexo masculino y 21 del sexo femenino; y 40 pacientes con HBsAg(-), Anti-HBc IgM(-) y Anti-HBc IgG(-) considerados como «sanos» (que no entraron en contacto en ninguna etapa de sus vidas con el VHB), con edades entre 4 a 55 años ($22 \leq$ de 20 años y $18 >$ de 20 años), 22 del sexo masculino y 18 del sexo femenino.

Los resultados de niveles de linfocitos T CD3, CD4, CD8 y CD4/CD8 según grupo de estudio se muestran en la Tabla 1.

Empleando el ANOVA se encontró que el grupo de pacientes portadores crónicos del HBsAg tuvieron valores disminuidos del número de linfocitos T CD4/mm³ en comparación con los otros dos grupos ($p = 0,017$, $F = 4,223$), en tanto que no se encontraron diferencias respecto al número absoluto de linfocitos T CD3, TCD8 y el coeficientes CD4/CD8.

En la evaluación de los valores según tipo de linfocito T se encontró que en lo referente a las células T CD4, 16,7% de pacientes portadores crónicos del HBsAg tenían valores por debajo del límite inferior del rango considerado como normal (menor de 590), frente al

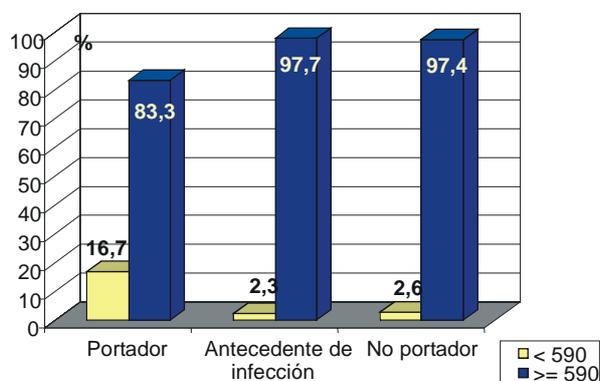


Figura 1. Presencia de linfopenia CD4 según grupo de estudio. Huanta, Ayacucho 2002 -2003.

2,3 y 2,6% obtenidos en los otros dos grupos (Figura 1); característica no observada al comparar los otros valores obtenidos (T CD3, T CD8 y coeficiente CD4/CD8).

DISCUSIÓN

El curso natural de infección del VHB está determinado por la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmune. Los informes señalan que el resultado de la infección de la hepatitis B crónica depende de la severidad de la enfermedad hepática en el momento de la replicación viral², aunque también se menciona que entre 90 y 95% de los adultos infectados por el VHB son capaces de eliminarlo mediante la estimulación eficaz del sistema inmune con la activación de los linfocitos T citotóxicos de tipo CD8 ayudados por la acción antiviral de las citoquinas producidas por los linfocitos T cooperadores de tipo CD4^{9,10}.

Es importante conocer el comportamiento de estas células que forman parte del sistema inmune en los individuos infectados y en ello radica la importancia de nuestro estudio, en el que encontramos en un área hiperendémica para hepatitis viral B del Perú valores disminuidos del número de linfocitos T CD4 en pacientes portadores crónicos del HBsAg, a diferencia de los valores encontrados en pacientes con antecedentes de infección e individuos que no entraron en contacto con el HVB en ninguna etapa de su vida procedentes de la misma zona de estudio. Además, no se notificó diferencias entre los grupos respecto a los valores absolutos de linfocitos T CD3, T CD8 y coeficiente CD4/CD8.

Estos hallazgos podrían deberse a que en esta investigación se enumeró la totalidad de las células T y no sólo aquellas que son responsables de la respuesta celular específicas al VHB. Tal como lo indica Villarrubia¹¹ y Boni¹² existe también influencia de macrófagos estimulados y de células NK sobre las respuestas específicas que conducen a la generación de linfocitos T. Asimismo, Ferrari¹³, describe que los sujetos infectados con el VHB y que desarrollan una hepatitis aguda autolimitada presentan una vigorosa respuesta con expresión de la activación de células T y que, en pacientes con infección crónica, su nivel de células T sensibles para Ag core y para HBeAg del VHB es significativamente más bajo.

Por ello, se ha descrito que los mecanismos de persistencia del VHB en el organismos del portador crónico podrían ser de diferentes categorías: 1) déficit de células T; los individuos con un relativo déficit en la

función de células T presentan con más facilidad infecciones crónicas como consecuencia de la imposibilidad de estas células de reconocer los antígenos del virus y destruirlos; 2) la demostración que el IFN- α puede eliminar la replicación activa del VHB, plantea la posibilidad de que el estado de portador crónico pueda ser secundario a un déficit de dicha citosina, por otra parte, el IFN- α rara vez se detecta en pacientes con hepatitis B crónica; y, 3) la existencia de mecanismos de «escape» a la acción del sistema inmune. La gran eliminación al suero de proteínas de superficie que serían neutralizadas por el sistema inmune, desviaría la atención de ésta, dejando libre los viriones y permitiendo su fácil multiplicación y diseminación^{7,14}.

La evolución de la infección por el VHB, se caracteriza por una primera fase de tolerancia inmune y replicación viral, seguida de una fase de cuatro semanas de respuesta inmune y que da lugar a la hepatitis aguda y a la destrucción de hepatocitos infectados. En esta fase, el curso de la infección por el VHB depende del vigor de la respuesta inmune, cumpliendo las células T una función fundamental en la protección de las infecciones virales^{9,12}. Para ello se necesita el reconocimiento de los antígenos virales, que están presentes en la superficie celular junto a una molécula MCH tipo II, por los linfocitos T cooperadores CD4^{9,10}; posteriormente se produce la respuesta de los linfocitos T citotóxicos CD8 que destruyen los hepatocitos infectados; cuando esta destrucción es completa se impide la replicación viral⁹. En el caso de la hepatitis crónica por el VHB ésta es resultado de una respuesta débil o inexistente de los linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos infectados^{9,13,15}.

En tanto, la situación de portador crónico asintomático se produce cuando el periodo de tolerancia inmunológica se prolonga durante décadas. Aunque las transaminasas sean normales, continúa existiendo replicación viral¹⁶. Por otro lado, la alta carga viral o antigénica puede ser una causa importante de la hiporespuesta de las células T a los antígenos del virus de la hepatitis B, lo cual se observa frecuentemente en pacientes con infecciones crónicas por VHB¹².

De acuerdo con lo descrito líneas arriba, la causa de cronificación de la infección por el VHB, aparte de la severidad de la infección, es la debilidad en la respuesta del sistema inmunológico, expresado en la proliferación de linfocitos T citotóxicos CD8 y la presencia de linfocitos CT helper CD4; al comparar los resultados de números absolutos de LT CD4 entre individuos portadores crónicos del HBsAg, individuos con antecedentes de infección con el VHB (anti-HBs

IgG(+)) y Anti-HBc IgM(-)) e individuos que no tuvieron contacto con el virus (negativos a los indicadores serológicos para el HVB) de la población de Huanta, se evidencia un menor número absoluto de linfocitos T CD4 en individuos portadores crónicos del HBsAg respecto a los otros grupos, coincidiendo con lo descrito por Maini¹⁴, Guidotti¹⁰ y Moradpour⁹.

Respecto a la numeración de linfocitos T CD8, si bien no hay diferencias entre los tres grupos evaluados (portadores crónicos, individuos con antecedentes de infección, e individuos que no entraron en contacto con el VHB), los datos muestran una tendencia de que los portadores crónicos del HBsAg poseen células T CD8 en número disminuido. Ello coincide también con lo descrito en algunas publicaciones^{10,13}, quienes mencionan que la cronicidad de la hepatitis B es el resultado de una respuesta débil de los linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos infectados; además, Maini¹⁴, refiere que el déficit de células T conlleva a la imposibilidad de estas células de reconocer los antígenos del virus y destruirlos.

La falta de diferencias entre los valores del coeficiente CD4/CD8 entre los grupos evaluados podría deberse a que tanto las estimaciones de números de células T CD4 y CD8 se realizó en forma absoluta, y no sólo a aquellas células que proliferan en respuesta específica a diversos antígenos del VHB. Además, que se describe que el déficit de células T CD4 y CD8 es conjunta y no como ocurre en el caso de la infección con el VIH en el que el ataque viral destruye los linfocitos T CD4 y la numeración absoluta de este grupo celular disminuye por lo tanto el índice CD4/CD8 también baja. Debido a ello, generalmente los valores del coeficiente CD4/CD8 en la infección crónica del VHB no sufre variación significativa, manteniéndose dentro los «valores normales» que oscilan entre 1,5 a 2,5 (Nuestro estudio encontró valores que oscilan entre 1,94 y 1,98).

Finalmente, nuestros hallazgos reflejan la importancia de continuar evaluando la respuesta del sistema inmune en el comportamiento y expresión de enfermedades como la infección por el VHB. Futuras investigaciones inmunológicas sobre el comportamiento de esta enfermedad en nuestra población endémica deben realizarse, buscando evaluar poblaciones celulares específicas en la respuesta a esta infección, que puedan ser empleados como posibles marcadores de la evolución de la enfermedad. Asimismo, el cuantificar esta respuesta inmunológica puede servir también como posibles predictores de diversas respuestas terapéuticas empleadas en el manejo de los casos con infección viral crónica^{17,18}.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. César Cabezas Sánchez. A los profesionales del INS: Ada Valverde, Soledad Romero, Magda Suarez, Mery Vargas, Aymé Torres y Jeaneth Otárola; y a los trabajadores del Laboratorio Clínico del Hospital de Huanta: Nely Camazca, Luisa Quicaño, Isaías Méndez y Alicia Orrego.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization.** Hepatitis in the Americas. Bull Pan Am Health Organ 1985; 19(4): 401-08.
2. **Cabezas C.** Hepatitis virales B y delta: epidemiología y prevención en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002; 19(3): 150-61.
3. **World Health Organization.** Expanded programme on immunization. Protocol for assessing prevalence of hepatitis B infection in antenatal patients. Geneva: WHO; 1990. WHO/EPI/GEN/90.6.
4. **Szmunn W.** Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. Prog Med Virol 1978; 24(1): 40-69
5. **Segovia G, Galván K, García V, Huamaní L, Gotuzzo E.** Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B y delta e infección intrafamiliar en el Valle del río Pampas, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002; 19(2): 57-62.
6. **Cabezas C, Ramos F, Sánchez J.** Elevada prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y delta en población infantil de Huanta-Ayacucho. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease. 1996 April 21-25. Rome, Italy.
7. **Franzese O, Kennedy P, Gehring A, Gotto J, Williams R, Maini M, et al.** Modulation of the CD8⁺-T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. J Virol 2005; 79(6): 3322-28.
8. **Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann K, Purcell R, et al.** CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol 2003; 77(1): 68-76.
9. **Moradpour D, Wands Jr.** Understanding hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1995; 332(16): 1092-93.
10. **Guidotti LG, Chisari FV.** Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annu Rev Immunol 2001; 19(1): 65-91.
11. **Villarrubia VG, Alvarez-Mon M, Chirigos MA, Herrerias JM.** Virus de la hepatitis B y la respuesta inflamatoria/inmunológica (I): El entorno natural de la presentación antigénica y el caos inmunológico inducido por el virus. Rev Esp Enferm Dig 1997; 89(12): 919-28.
12. **Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S.** Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. J Clin Invest 1998; 102(5): 968-75.
13. **Ferrari C, Penna A, Bertolotti A.** Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. J Immunol 1990; 145(10): 3442-49.
14. **Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, et al.** The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. J Exp Med 2000; 191(8): 1269-80.
15. **Fattovich G.** Natural history and prognosis of hepatitis B. Seminar Liver Dis 2003; 23(1): 47-58.
16. **Chu CM, Karayiannis P, Fowler M, Monjardino J, Liaw Y, Thomas H.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection en Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. Hepatology 1985; 5(3): 431-34.
17. **Genel F, Unal F, Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu S, Kutukculer N, et al.** Decreased ratio of CD4/CD8 lymphocytes might be predictive for successful interferon alpha and lamivudine combined therapy in childhood chronic hepatitis B infection: A preliminary study. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(6): 645-50.
18. **Kakimi K, Isogawa M, Chung J, Sette A, Chisari F.** Immunogenicity and tolerogenicity of hepatitis B virus structural and nonstructural proteins: implications for immunotherapy of persistent viral infections. J Virol 2002; 76(17): 8609-20.

Correspondencia: Saúl Chuchón M.

Dirección: Jr. Los Rosales No. 387 Urb. Jardín, Ayacucho.

Teléfono: (51) 066-315980 / (51) 066-9705387

Correo electrónico: schuchonm@hotmail.com