

Hepatitis delta: aspectos virológicos y clínicos.

Luan Felipe Botelho-Souza, Mariana Pinheiro Alves Vasconcelos, Alcione de Oliveira dos Santos, Juan Miguel Villalobos Salcedo, y Deusilene Souza Vieira

Virol j . 2017; 14: 177.

Resumen

Historia

El virus de la hepatitis delta o D (HDV) fue descubierto en 1977 por Rizzetto et al. durante un análisis de las biopsias hepáticas de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y daño hepático más grave [1]. El análisis de los hepatocitos utilizando la técnica de inmunofluorescencia mostró la presencia de un antígeno específico, que se denominó con la letra griega y posteriormente se cambió el nombre del antígeno Delta. Al mismo tiempo, los autores también encontraron anticuerpos específicos contra el antígeno delta (anti-HDAg) en el suero de estos pacientes [1]. Inicialmente, creían que era un nuevo marcador serológico para el VHB; sin embargo, los estudios con chimpancés hicieron que la asociación entre VHB y HDAg sea aún más clara [2].

Más tarde, se demostró que la infección por VHB asociada con HDAg (VHB / VHD) no se desarrolló en los chimpancés que previamente presentaron títulos de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs). Sin embargo, el rápido aumento y la persistencia de HDAg se observó en chimpancés que fueron infectados crónicamente con VHB. Se sugirió que el HDAg podría ser un nuevo marcador de un patógeno transmisible, una variante del VHB o incluso otro agente viral que necesitaría las funciones auxiliares del VHB [3]. En su estudio de seroprevalencia, Rizzetto et al. observó la presencia de anti-HDAg en el suero de pacientes de Italia y de todo el mundo, lo que sugiere que el HDAg se distribuyó ampliamente [4 - 6].

El siguiente descubrimiento fue que, además de la asociación de este nuevo antígeno con HBsAg, el HDAg se presentó como complejo a un pequeño ARN [7], mostrando el posible material genético de estos virus, lo que demuestra que su material genético no era dependiente del genoma del VHB. . Por lo tanto, el HDV era conocido por contener el genoma más pequeño entre los virus de ARN conocidos (aproximadamente 1682 pares de bases), pareciéndose a los virus que infectan las plantas [8]. En 1986, el HDV se describió como el primer virus animal identificado con un genoma de ARN circular debido a la similitud de los nucleótidos; Hasta ahora, los ARN circulares solo se habían encontrado en virus de plantas. Se observó que el tamaño y sus estructuras secundarias eran similares al ARN viroide y virusoide de las plantas superiores, lo que sugiere que el HDV puede haberse originado en la planta en lugar del mundo animal [9]. Otra característica única del ARN HDV es la capacidad de autoescisión debido a la presencia de una ribozima en la secuencia genómica y antígenómica de su ARN, descubierta en 1989, que es una secuencia de aproximadamente 85 nucleótidos capaces de autoescisión y autoescisión. vinculante [10]. Las ribozimas también están presentes en los viroides, aunque las ribozimas descritas a partir de virus de plantas fueron diferentes de las encontradas en HDV [11].

A pesar de la presencia de la ribozima, las investigaciones continuaron surgiendo acerca de cómo HDV podría replicarse con un genoma muy pequeño que codifica solo HDAg. Se asumió que HDV utilizaba la maquinaria y las funciones celulares del VHB para permitir su replicación [12]. Solo en 1993 fue un importante estudio publicado por Taylor y Fu [13] para comprender el papel del VHB y los hepatocitos en la replicación del VHD. La transcripción de genómico en ARN viral antígenómico se observó junto con el hecho de que este proceso fue llevado a cabo por la ARN polimerasa II de las células huésped. Se creía que la forma de varilla del ARN viral sería reconocida como ADN de doble hebra por la ARN polimerasa II [13 - 15]. El paso final de la replicación es el reordenamiento del ARN genómico y antígenómico de HDV que es catalizado por sus ribozimas, que escinden el producto de la transcripción genoma / antígenoma para formar la estructura circular del ARN de HDV [13 , 16].

Clasificación

HDV fue reconocida por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), como una nueva especie de virus de los vertebrados, el único representante de la *Deltaviridae* familia, *Deltavirus* género [17]. Aunque el HDV es bastante similar estructuralmente y en su modo de replicación a los fitopatógenos, viroides y virusoides, es lo suficientemente diferente como para ser asignado a un género separado. El HDV se clasifica comúnmente como un virus satélite del HBV, ya que se basa en el principio biológico de que el HDV es incapaz de infección en ausencia de HBV [14 , 18].

HDV se forma, en el exterior, por una envoltura de lipoproteínas esférica que contiene HBsAg [19]. En el interior del virión hay una ribonucleoproteína compuesta por el genoma viral complejado con HDAg (Fig. 1) [8 , 18 , 20].

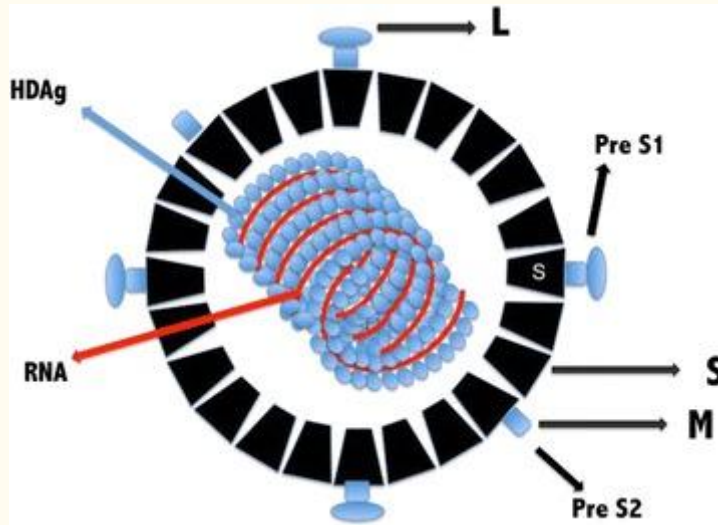


Figura 1

Representación esquemática de HDV. El virus de la hepatitis D envuelto en el antígeno de superficie del VHB. HBsAg exterior en negro. Con L (preS1 o grande), M (preS2 o medio) y S (pequeño) distribución periférica de las tres proteínas de la superficie. En la parte central, HDAg (HDAg-S y HDAg-L) se representa en azul y ARN monocatenario en rojo

El genoma viral consiste en un ARN circular monocatenario (ARNbc) de aproximadamente 1,7 kb y polaridad negativa. Debido a la gran cantidad de GC, casi el 74% de los nucleótidos se complementan intramolecularmente, pueden plegarse en una estructura secundaria similar a una varilla y se encuentran complejados con HDAg [14 , 18 , 21 , 22].

Antígeno delta

El antígeno Delta (HDAg) es la única proteína codificada por HDV, una fosfoproteína, y se puede encontrar en dos formas de proteínas: una corta llamada HDAg-S y una grande llamada HDAg-L, con pesos moleculares de 24 kilodaltons (195 amino ácidos) y 27 kilodaltons (214 aminoácidos), respectivamente [23]. Los estudios han demostrado que HDAg-S promueve la replicación de ARN, mientras que HDAg-L promueve la envoltura de ARN de HDV para ensamblar el virión [21, 24 - 27].

Durante el ciclo de replicación, el antigenoma experimenta una modificación postranscripcional en la que el gen que codifica HDAg-S se modifica por una enzima llamada adenosina desaminasa (ADAR1), una proteína huésped, que sustituye una adenina por una inosina, intercambiando indirectamente el codón UAG-Stop. para un triptófano UGG, conocido como el sitio Amber / W, que dará lugar al gen que codifica HDAg-L con 19 aminoácidos adicionales (Fig. 2) [28 - 31].

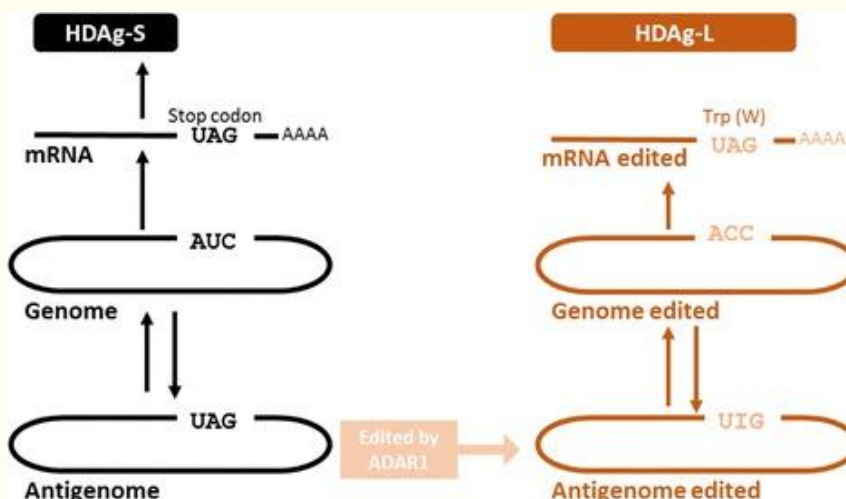


Figura 2

Mecanismo de edición de ARN HDV. El ARN genómico (rectángulo redondeado gris) sirve como plantilla para la síntesis del ARNm que se traduce en HDAg-S, que es necesario para la síntesis de nuevos ARN. El genoma sirve como plantilla para la síntesis del antígeno (rectángulo negro redondeado), que también sirve como plantilla para nuevos ARN genómicos. Una fracción de los ARN antígenicos es editada por la enzima adenosina desaminasa (ADAR-1) en el sitio UAG (codón de parada), también llamado sitio Amber / W (flecha ondulada y punteada), en donde una adenina se reemplaza por inosina. Los antígenos editados sirven como plantillas para los genomas editados (rectángulo redondeado editado para ACC). Los genomas editados sirven para sintetizar ARN mensajeros editados (con UGG: triptófano en lugar de codón de parada UAG) que codifican HDAg-L, que es el factor clave para envolver el virus e inhibir la replicación. El genoma editado y los antígenos se sintetizan simultáneamente mediante un mecanismo de replicación denominado círculo rodante. De esta manera los niveles de edición acumulan productos de replicación. Tenga en cuenta que el esquema de numeración está destinado a indicar un repertorio creciente de actividades que persisten a medida que se produce la replicación, en lugar de una progresión gradual en la que se terminan los procesos anteriores. (Fuente: [28]. Curr Top Microbiol Immunol, nuestra traducción, modificada)

La diferencia entre las dos formas de HDAg está en los 19 aminoácidos adicionales en la región C-terminal de HDAg-L. Ambas isoformas HDAg tienen múltiples dominios funcionales en común, incluido el dominio de unión a ARN (RBD), una señal de localización nuclear (NLS), un dominio de bobina enrollada (CCD) y una parte C-terminal de la secuencia rica en prolina y glicina. Los 19 aminoácidos adicionales de HDAg-L son una señal de ensamblaje de virus (VAS), que es una secuencia altamente variable y específica para cada genotipo [32]. Central para el ensamblaje del virus, sirve como un sitio de unión que interactúa con HBsAg / membrana (Fig. 3) [14].

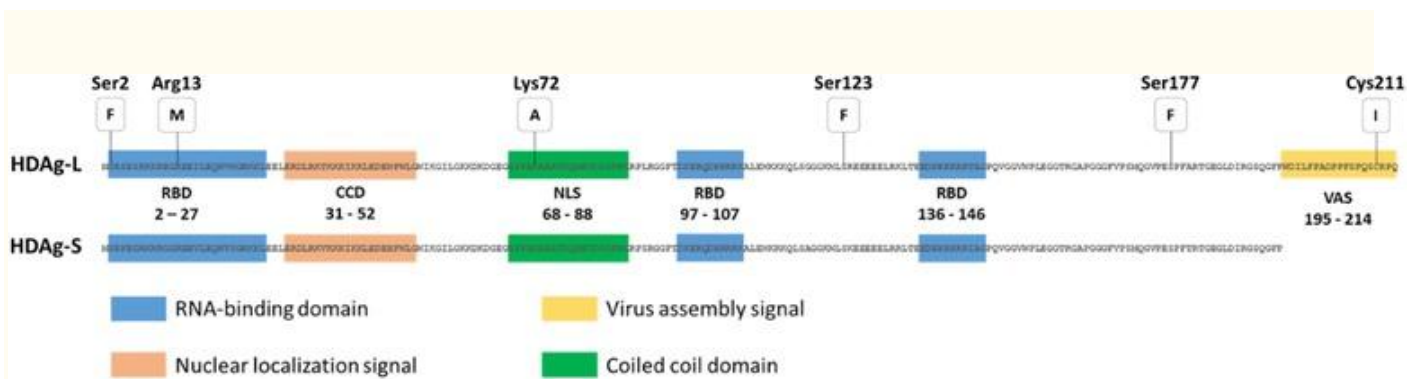


Fig. 3

Estructuras de los dos tipos de antígeno delta. (Fuente: [14], Journal of Virology, modificado)

HDAg sufre otras modificaciones posteriores a la transcripción, como la fosforilación [33, 34], la acetilación [35] y la metilación [36] y, en el caso de HDAg-L, la isoprenilación [37]. La metilación de Arg13 [36, 38] acetilación de Lys72 [39], y la fosforilación de Ser177 [40] y Ser123 [41] se relacionaron con la localización subcelular de HDAg y la replicación de ARN. La mayoría de estos cambios son importantes para las funciones de HDAg-S en la replicación del ARN de HDV que actúa estimulando directamente el alargamiento de la transcripción mediante la sustitución del factor de elongación del represor de la transcripción unido a la ARN polimerasa II [42, 43].

ARN de HDV

La replicación del genoma está completamente dirigida por el ARN, es decir, toda la síntesis del nuevo ARN tiene como su propia plantilla el ARN de HDV, sin una plantilla de ADN intermedia en la replicación. En los hepatocitos, HDV sintetiza un ARN complementario, llamado antígeno, a partir de su genoma (Fig. 4) [32].

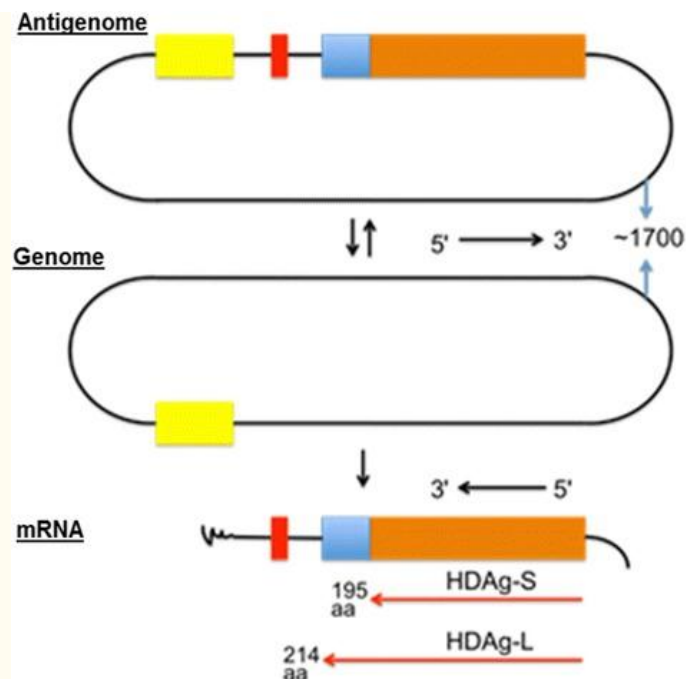


Fig. 4

Representación esquemática de los ARN de HDV. Antigenoma y genoma de aproximadamente 1700 nucleótidos en una conformación circular (negro). HDAG-S con 195 aminoácidos (naranja) y HDAG-L con 214 aminoácidos (naranja + azul). Polaridad negativa, el genoma tiene una orientación inversa del ARN mensajero.

El genoma y el antigenoma contienen un dominio de ribozima, cada uno con aproximadamente 85 nucleótidos [44 , 45] que tienen la capacidad de auto-escindir y auto-unirse; esta actividad es un requisito absoluto para la replicación del ARN viral [46 , 47].

Replica viral

HDV utiliza una vía de replicación llamada círculo de doble rodadura, que es muy similar a la estrategia utilizada por los viroides, virusoides y ARN de satélites similares a viroides [48]. En general, la característica principal de este tipo de replicación es el uso de una hebra circular de ARN como plantilla, que se transcribe por una ARN polimerasa dependiente de ARN del virus huésped o auxiliar. Cabe destacar que HDV es el único patógeno humano que utiliza la enzima huésped [49 - 51].

Sin embargo, en el caso de HDV donde la célula huésped es un hepatocito y debido a la inexistencia de ARN polimerasa dependiente de ARN en células eucarióticas, en esta replicación el virus es engañoso y utiliza la ARN polimerasa del hepatocito. Posteriormente, las nuevas cadenas de ARN sufren escisión catalizada por ribozima y, finalmente, están conectadas por las enzimas de la célula huésped (Fig. 5) [52].

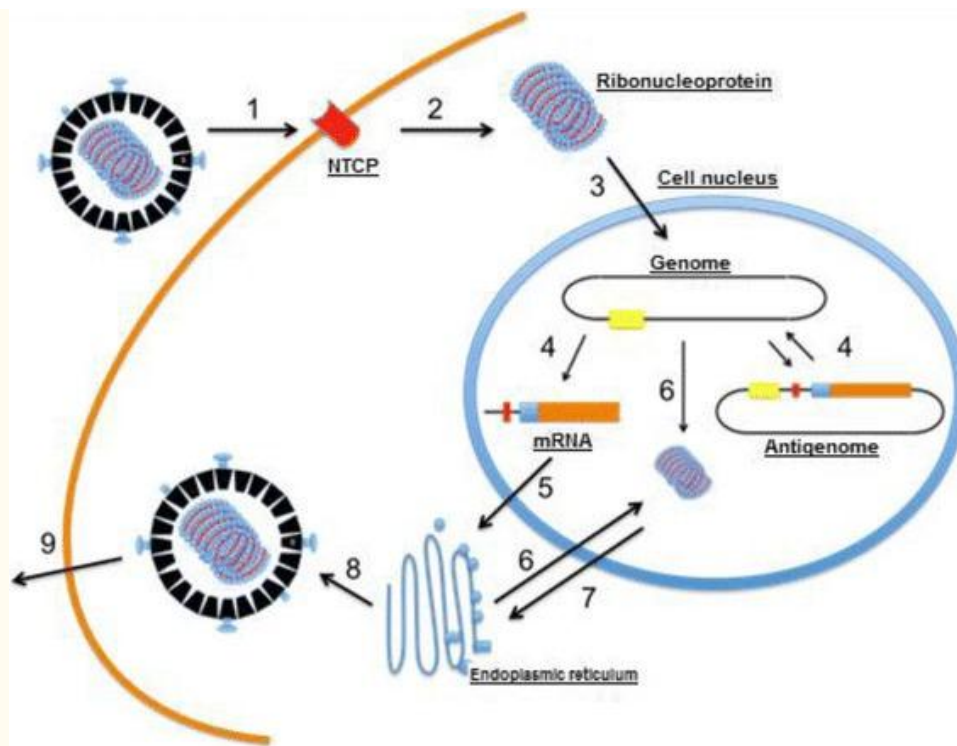


Fig. 5

Diagrama del ciclo de réplica y montaje. (1) El virión se adhiere a los hepatocitos a través de una interacción entre HbsAg-L y un receptor de membrana que aún no se ha caracterizado, en la célula huésped, (2) el virión ingresa a la célula y pierde su envoltura. (3) La ribonucleoproteína (ARN de HDV complejo con HDAg) se importa al núcleo de la célula, (4) el ARN genómico se transcribe en ARNm y ARN antígenómico, que a su vez sirve como plantilla para las nuevas transcripciones genómicas de ARN. (5) El ARNm se exporta al citoplasma, donde se traduce a HDAg-S en el retículo endoplásmico, (6) las nuevas moléculas de HDAg-S regresan al núcleo de la célula para apoyar la replicación de más ARN. Las dos formas de HDAg se asocian con el nuevo ARN genómico para formar nuevas ribonucleoproteínas, (7) que se exportan al citoplasma donde interactuarán con las proteínas de la envoltura del VHB a través de HDAg-L en el retículo endoplásmico para formar nuevas partículas virales. (8) Estas partículas que brotan en un compartimento intermedio (9) se exportan desde el hepatocito a través de la red trans-Golgi para re-infectar nuevas células. (Fuente: [20], Lancet, modificado)

En las últimas décadas, varios estudios han contribuido a comprender la replicación del VHB [53, 54] y sugieren que los mismos mecanismos están involucrados en el proceso inicial de infección de hepatocitos. Inicialmente, las proteínas de superficie derivadas de la envoltura del VHB se unirían a los proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPG). Esta conexión, a pesar de tener una baja afinidad [55], es importante para el proceso infeccioso, ya que ayuda a la adhesión del virión a su receptor celular, el polipéptido de co-transporte de Na^+ taurocholate (NTCP) [56]. Solo después de este virión [57 - 59] paso de unión con NTCP, se produce una unión de alta afinidad que iniciará el proceso de entrada de partículas virales mediante la internalización mediada por endocitosis [54, 60].

Al ingresar a la célula, la ribonucleoproteína de HDV se libera en el citoplasma y se transloca mediante HDAg al núcleo celular a través del sitio de localización nuclear (NLS); la ribonucleoproteína es importada por importinas celulares [57 - 59].

En el núcleo, específicamente en el nucleoplasma, el ARN genómico se transcribe por la ARN polimerasa II en un ARNm no modificado que, a su vez, migra al citoplasma, donde se traduce en HDAg-S (necesario para la replicación del ARN de HDV) [13, 15, 55, 61]. En el núcleo, más específicamente en el nucleosoma, el ARN genómico se transcribe por la ARN polimerasa I [62] en una plantilla de ARN complementaria, llamada ARN antígenómico. En el nucleoplasma, el ARN antígenómico se transcribe por la ARN polimerasa II en un nuevo ARN genómico [61].

Más tarde, una fracción de ARN antígenómico se somete a la edición por ADAR1 para servir como plantilla para el ARN genómico editado; por lo tanto, el ARNm se edita y posteriormente dará lugar a HDAg-L [28]. Los estudios han demostrado que los errores en la adición a la polimerasa y la edición ámbar / W catalizada por ADAR1, también se conoce por recombinación de ARN pueden contribuir a la heterogeneidad genética de HDV [51, 63, 64]. Algunos estudios muestran que la recombinación no es rara [65]. En el estudio realizado por Sy et al. (2015), se mostró que puede ocurrir en el genoma de HDV para la recombinación localizada en la posición nt908 en el genoma que está más abajo de la actividad de la ribozima (Rz) y la secuencia de señal de poliadenilación [66]. Esta recombinación puede contribuir a la variabilidad de los genotipos HDV.

Las dos isoformas de HDAg se envían al núcleo donde se asociarán con el nuevo ARN genómico no editado, formando una nueva ribonucleoproteína, que se exporta al citoplasma [58]. Por lo tanto, se observó claramente demostrado que el ARN de HDV se puede replicar en hepatocitos y formar RNPs de HDV sin la asistencia de HBV [67]. Sin embargo, el VHB es indispensable para una infección productiva del VHD, considerando que, en el ensamblaje del virión, el HDAg-L interactuará con el HBsAg en el retículo endoplasmático para la participación viral, produciendo así una partícula viral infecciosa, donde, después de la liberación de nuevas partículas virales a través del complejo de Golgi, podrá infectar otras células [58 , 68].

Genotipos y epidemiología.

La diversidad genética viral está relacionada con el origen geográfico de los aislamientos, y hasta ahora se han identificado ocho genotipos clasificados como HDV-1 a HDV-8 [69 - 72].

Se estima que hay 400 millones de portadores crónicos de VHB en todo el mundo, entre 15 y 20 millones tienen pruebas serológicas de exposición a VHD [72 , 73]. Tradicionalmente, las regiones con altas tasas de endemidad son el centro y el norte de África, la cuenca del Amazonas, Europa oriental y el Mediterráneo, Oriente Medio y partes de Asia [74]. HDV-1 es ubicuo [75] y a menudo está aislado en los Estados Unidos, Europa y Oriente Medio, pero también se ha aislado en Rusia, África, Asia y Brasil [24 , 32 , 71 , 75 - 78]. HDV-2 , anteriormente conocido como genotipo IIa, se encuentra en Japón, Taiwán y Rusia [79- 81]. HDV-3 se ha aislado en la región amazónica (Perú, Colombia, Ecuador y Brasil) [78 , 82 - 85]. HDV-4 (el antiguo genotipo IIb) se encuentra en Taiwán y Japón [80 , 81 , 86]. Los genotipos HDV-5, HDV-6, HDV-7 y HDV-8 se encuentran en África [69 , 71]. HDV-8 se aisló en el campo del estado de Maranhão (Brasil) en dos individuos nativos [87].

HDV-3 es responsable de los brotes de hepatitis fulminante severa y común en el noreste de América del Sur [76]. Los estudios muestran que el HDV-3 prevalece en la Amazonia brasileña. Este genotipo aparentemente está relacionado con la naturaleza más agresiva de HDV [76 , 77 , 84 , 85 , 88].

La cuenca del Amazonas occidental, que incluye Brasil, Perú, Ecuador, Venezuela y Colombia, representa una de las tasas más altas de infección por VHB en el mundo [89]. En Brasil, esta área corresponde a los estados de Acre, Amazonas, Rondônia y Roraima, con una prevalencia significativa en la población indígena [90 , 91].

Braga et al. [92], en un estudio sobre la prevalencia del VHB en Labrea, Amazonas, 11 años después de la introducción de la vacuna contra el VHB en la región, mostró una prevalencia de HBsAg del 3,3% y una prevalencia anti-HBc del 49,9%. Sin embargo, en un estudio realizado antes de la introducción de la vacuna contra la hepatitis B, la prevalencia de HBsAg en esta región de la Amazonia se describió como 16,7% [90]. A pesar de que la prevalencia de HBsAg ha tenido una disminución significativa en la región, todavía se considera una región con endemidad moderada para el VHB.

En el estado de Amazonas, las cuencas de los ríos Juruá, Solimões y Purus son áreas de gran endemidad para el VHB y el VHD, que representan un importante problema de salud pública en casos graves, incluida la hepatitis fulminante. Un estudio reciente en la región informó que casi un tercio (29,5%) de los pacientes con VHB estaban coinfectados con VHD [89]. Braga y cols. También describieron resultados similares en Labrea. [92]; de los que dieron positivo para HBsAg, la prevalencia de anti-HDV fue del 30%. Más tarde, Braga y sus colegas describieron una prevalencia anti-HDV de más del 40% en portadores crónicos de VHB [93]. Fonseca obtuvo resultados similares, antes de la introducción de la vacuna contra la hepatitis B, describiendo en el estado de Amazonas una prevalencia de anti-HDV del 34,4% en pacientes con infección crónica por VHB [90]. En Brasil, fuera de la región amazónica, se han realizado pocos estudios sobre la prevalencia del VHD, que muestran una prevalencia muy baja.

En Brasil, los estudios muestran una frecuencia significativamente menor en pacientes no coinfectados con VIH que en los coinfectados con VIH, a diferencia de lo descrito en otros países donde la prevalencia puede alcanzar el 50% en esta población. Un estudio sobre la prevalencia del VHD en pacientes coinfectados con VIH-VHB en el estado de São Paulo, mostró una tasa de VHD del 1,2%, solo un paciente con anti-VHD fue positivo de los 81 con hepatitis B crónica. el estado de Mato Grosso, en un análisis de 37 pacientes positivos para HBsAg, solo uno fue positivo para HDV (2,7%). Los datos corroboradores se describen incluso en áreas endémicas, como en la Amazonía occidental, donde se describió una prevalencia del 9,4% en pacientes con hepatitis B crónica. Aunque se observó una mayor prevalencia en comparación con los otros dos estudios, [94].

Aspectos clínicos

Debido a la necesidad de asociación con el VHB, el VHD solo puede transmitirse en presencia de una infección concomitante con el VHB de una de las dos formas (sobreinfección o coinfección), dependiendo del estado previo del individuo para el HbsAg (Fig. . 6) [95].

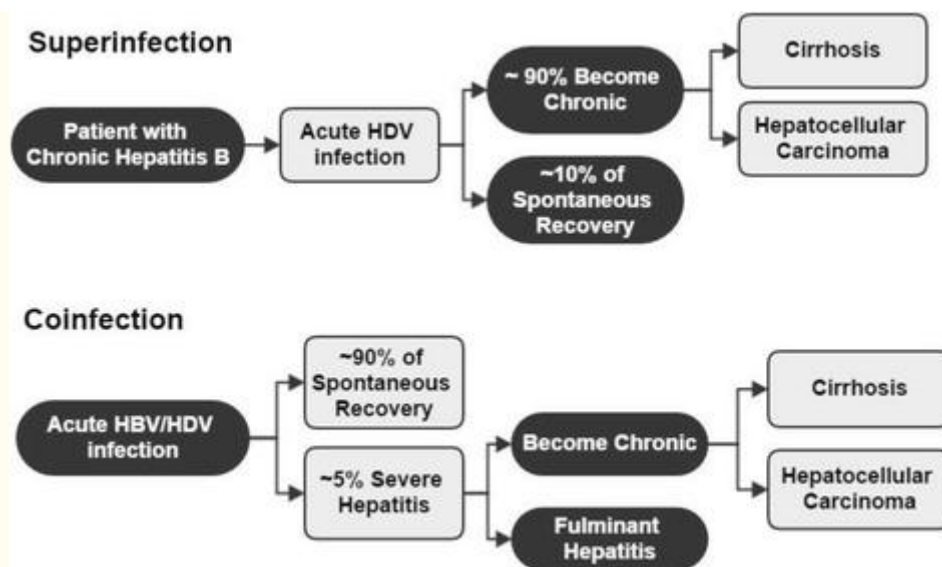


Fig. 6

Representación esquemática del curso clínico de hepatitis delta.

La coinfección es la infección aguda simultánea de VHB y VHD en un individuo susceptible; esta infección comienza solo después de que el VHB ha infectado hepatocitos y es similar a la hepatitis B aguda [96]. Debido a que el VHB es esencial para el VHD, la tasa de progresión a la cronicidad es similar a la hepatitis B aguda, es decir, entre el 2 y el 5% [97 , 98]. El período de incubación de la hepatitis D depende de los títulos de inóculo del VHB que determinan el tiempo de incubación de la hepatitis B [16]. La hepatitis aguda puede presentarse como monofásica (una fase) y bifásica (dos fases diferentes), la primera fase depende de los títulos de VHB y la segunda de los títulos de VHD [95]. En el 95% de los casos, se observa una curación espontánea, lo que la convierte en una causa importante de hepatitis grave o fulminante [99].

La superinfección es una infección por HDV en una persona con infección crónica por el VHB. Puede causar hepatitis fulminante y las tasas de cronicidad están por encima del 80%, lo que se relaciona con un mayor riesgo de desarrollo temprano de cirrosis y carcinoma hepatocelular [1 , 100 , 101]. Tiene una apariencia clínica variada, aunque generalmente causa un cuadro agudo más grave. La hepatitis y tiene un período relativamente corto de incubación. En pacientes asintomáticos con HBsAg, puede conducir a hepatitis aguda, mientras que en pacientes con hepatitis B activa crónica, puede conducir a la exacerbación de los síntomas, con descompensación hepática. Los pacientes que tienen una superinfección progresan a hepatitis crónica en aproximadamente el 90% de los casos [95].

La infección por VHD, ya sea en forma de coinfección o super infección, es una causa importante de hepatitis viral fulminante, que es causada por el VHD con mayor frecuencia que por otras formas de hepatitis viral [95]. Un estudio realizado en Samara, Rusia, mostró que de los 27 diagnósticos de hepatitis viral fulminante, 13 estaban infectados con VHD, y de estos 11 eran hombres y 2 mujeres [102]. Algunos estudios en diferentes países de América del Sur muestran que la hepatitis aguda causada por una coinfección o sobreinfección con VHB y VHD es la causa principal de hepatitis aguda grave en la región del Amazonas [84 , 103].

Según un análisis prospectivo de 33 pacientes con HDV crónico ingresados en un hospital español en el período de 2006 a 2007, la replicación viral del VHB y el VHD fue bastante variable durante el estudio. En el 54,5% predominó la replicación de HDV, en el 30,3% predominó el VHB y en el 15,2% el VHB y el VHD mantuvieron niveles similares. Estos datos sugieren que existe una supresión del VHB por HDV, pero con una importante fluctuación de replicación de los dos virus [104]. La persistencia de la replicación del VHB, incluso a niveles mínimos, se asocia con un daño hepatocelular peor [105]. Una tercera forma se ha descrito en pacientes después de un trasplante de hígado: infección latente [101]. Caracterizado por la presencia de anti-HDV en el hígado, los núcleos de hepatocitos en ausencia de HBsAg y el ARN de HDV en la sangre se asocian con un daño hepatocelular bajo.

La forma crónica de hepatitis D es la más grave y rápidamente progresiva de todas las hepatitis víricas crónicas. Conduce a cirrosis en aproximadamente el 70% dentro de 5 a 10 años, generalmente con pacientes de edad temprana. De uno a 2 años después del episodio de hepatitis D aguda, el 15% desarrolla cirrosis. El riesgo de desarrollar cirrosis es 3 veces mayor en una infección por VHD que en una mono infección por VHB [106]. Un estudio en la región amazónica de Brasil mostró que más del 50% de los pacientes tratados con hepatitis D crónica que se sometieron a una biopsia tenían fibrosis de moderada a intensa [91].

La hepatitis D fulminante tiene una evolución dramática, con muy mal pronóstico. El curso clínico se presenta entre 4 y 30 días después del inicio de los síntomas agudos de la hepatitis D [107]. Los niveles de transaminasas pueden ser altos, pero con una necrosis hepática masiva, estos niveles tienden a disminuir rápidamente. Lo mismo ocurre con los niveles de

replicación de HDV, ya que hay pocos hepatocitos viables. Si no hay trasplante de hígado en los primeros 10 días, la mortalidad alcanza aproximadamente el 80% [95].

Diagnóstico

El primer paso en el diagnóstico de HDV es la detección de anticuerpos contra HDAg (anti-HDV IgM e IgG) en individuos positivos para HBsAg. En pacientes con el reactivo anti-HDV, el siguiente paso es detectar el ARN del HDV en el suero para determinar si la presencia del anticuerpo contra el HDAg refleja una infección activa persistente (ARN positivo para el virus HDV) o si solo representa una cicatriz serológica en disminución (HDV. ARN negativo). En individuos con infección por HDV y enfermedad hepática (cambios en la alanina aminotransferasa (ALT), ver Fig. 7) es crucial distinguir el tipo de infección por HDV / HBV, ya sea una coinfección aguda o una superinfección en pacientes con HBsAg crónico, ya que el pronóstico y el tratamiento de los dos tipos de infección son diferentes [108 , 109].

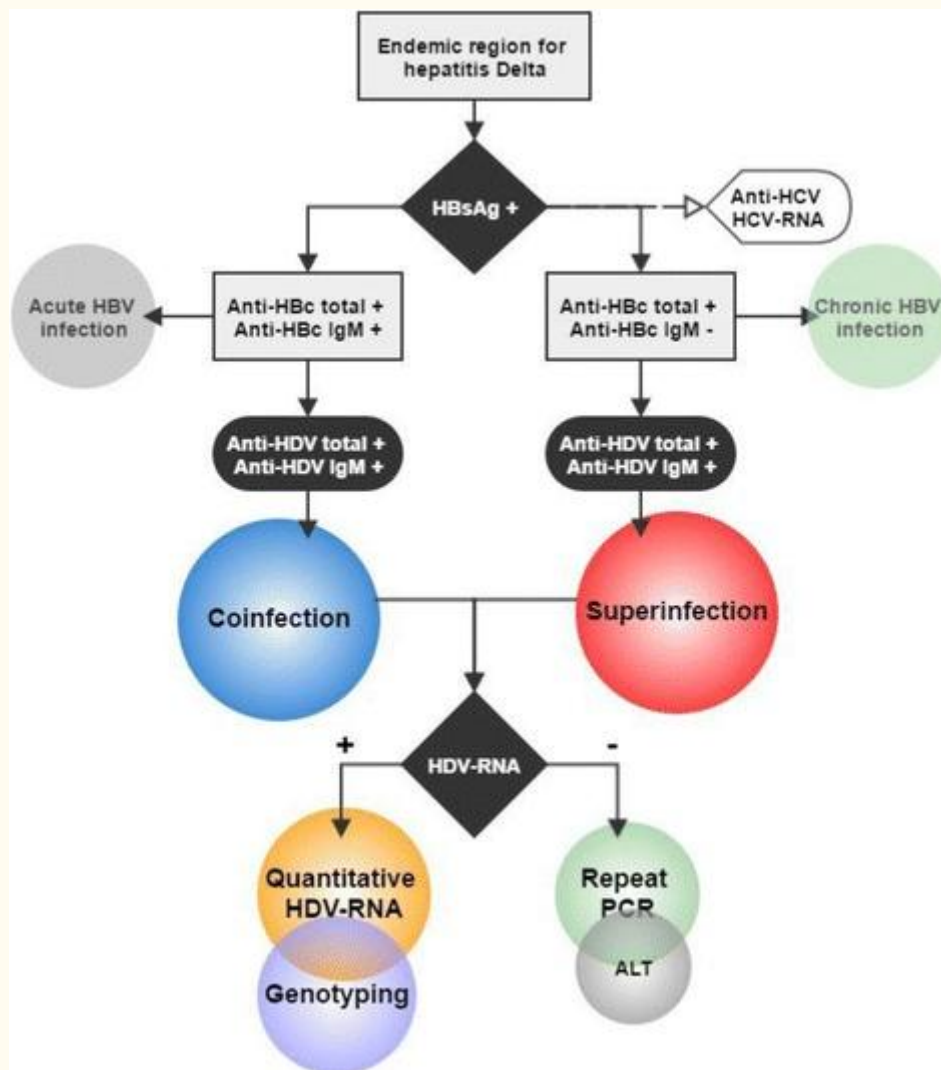


Fig. 7

Fluxogram para el diagnóstico de hepatitis delta.

En individuos que tienen el reactivo para HBsAg y viven en áreas endémicas para la hepatitis Delta (como la Amazonía occidental), se recomienda determinar la fase de la infección por VHB (aguda o crónica) a través de la detección del anti-HBc total y la IgM. La infección aguda por VHB se caracteriza por la presencia de IgM anti-HBc y, cuando se acompaña de reactivos totales anti-HDV y / o IgM, corresponde a una coinfección por HDV. La infección crónica por VHB se caracteriza por la presencia de IgG anti-HBc (reactivo anti-HBc total con IgM anti-HBc no reactivo) y, cuando se acompaña de reactivos IgG y / o anti-HDV totales, corresponde a una sobreinfección por HDV. (Fig. 7) [110 , 111].

Tanto en una coinfección por HDV como en una superinfección por HDV, es necesario realizar una prueba de detección del ARN de HDV utilizando técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que el objetivo es cuantificar el virus circulante en la sangre (PCR en tiempo real) y determinar el genotipo (PCR convencional, polimorfismo de longitud de fragmento de restricción - RFLP o secuenciación)⁷⁶, [112],¹¹⁹. En el caso de que el ARN de HDV sea negativo, se recomienda repetir la PCR y / o si es necesario, el uso de otros métodos de diagnóstico como la inmunohistología para una biopsia de hígado y métodos bioquímicos como la verificación de ALT. También es importante detectar otras infecciones virales, como el virus de la hepatitis C (VHC) mediante la detección de anti-VHC y / o ARN del VHC [113].

La biopsia hepática es una herramienta importante para el diagnóstico del diagnóstico de más del 20% de los pacientes con causas desconocidas de cirrosis [114]. Histológicamente, la hepatitis D aguda se caracteriza por necrosis e inflamación hepatocelular, con linfocitos y células de Kupffer que se infiltran en el parénquima y la región portal. Este patrón descrito no es específico de la hepatitis D, pero a pesar de ser común a todas las formas de hepatitis viral, en la hepatitis D generalmente tiende a ser más intenso [16]. La lesión del hepatocito suele ser focal, excepto en casos graves en los que se observa necrosis confluyente [115]. En la hepatitis D crónica, la histopatología consiste en necrosis hepatocelular e inflamación en el parénquima y la región portal, asociada con diversos grados de fibrosis hepática [116]. La necrosis periportal se encuentra más comúnmente en las otras formas de hepatitis viral [95]. En pacientes con HDV, el diagnóstico definitivo mediante biopsia hepática se realiza mediante la identificación de HDAg [114]. La cantidad de HDAg disminuye con la progresión de la fibrosis, siendo casi indetectable en la etapa final de la enfermedad [16].

Tratamiento

El tratamiento apropiado para la hepatitis crónica delta todavía se debate ampliamente debido a la falta de un fármaco eficaz. El interferón alfa es actualmente la única terapia autorizada para el tratamiento de la hepatitis D crónica [117 , 118]. El fármaco más utilizado es el interferón pegilado, pero solo alrededor del 25% de los pacientes mantienen una respuesta viral sostenida después de 1 año de tratamiento [119]. Los niveles de transaminasas se normalizan en solo 40 a 70% de los pacientes tratados y la recaída ocurre en 60 a 97% [120]. Se describe una respuesta virológica sostenida cuando la carga viral es negativa 6 meses después del final del tratamiento [119].

Algunos estudios se desarrollaron en un intento por encontrar una terapia más efectiva que la monoterapia con interferón. Sin embargo, estos estudios no fueron alentadores y demostraron que la monoterapia con lamivudina, entecavir, adefovir, tenofovir, famciclovir y ribavirina o la terapia de combinación con interferón y un análogo de nucleos (t) no fue más efectiva que la monoterapia con interferón [121 - 124].

La duración de la terapia también es controvertida, pero algunos estudios han demostrado que 2 años de tratamiento no obtuvieron mejores resultados que los tratados durante 1 año [125 , 126]. Los pacientes con viremia HDV y transaminasas elevadas deben iniciar el tratamiento con Peg-interferon alpha 2a o 2b durante 1 año. En los casos en que el ARN del VHD es negativo, el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe controlarse. Sin embargo, en los casos en los que después de 1 año de tratamiento aún permanecen niveles detectables de ARN de HDV, se indica otro año de tratamiento, especialmente con niveles elevados de transaminasas [119].

En pacientes con cirrosis descompensada, el uso de interferón está contraindicado, pero en pacientes con cirrosis compensada, el interferón peg fue eficaz [127].

Estudios posteriores sugieren que la respuesta virológica no se vio alterada por el tratamiento previo con interferón, y se describieron resultados similares en dos estudios principales [125 , 128], con tasas de respuesta virológica sostenidas entre el 20 y el 25%, tanto en pacientes naive como en los que están siendo re-tratados.

Actualmente se están explorando opciones alternativas de tratamiento en ensayos clínicos, los inhibidores de la prenilación son prometedores y se han evaluado en pacientes con infección crónica por VHD. Lonafarnib mostró una reducción dependiente de la dosis de los niveles de ARN de HDV en pacientes después de 28 días de tratamiento [129].

Con la descripción reciente del VHB mediado por receptores, también utilizado por VHD, se desarrollaron nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la hepatitis delta que interfieren en esta entrada. El bloqueo del polipéptido que transporta NTCP por el receptor específico de VHB-HDV / taurocolato por Myrcludex muestra resultados prometedores [130]. El inhibidor de la entrada del VHB myrcludex B también se está desarrollando. Bogomolov y cols describieron un myrcludex B en pacientes con infección crónica por hepatitis D solos o en combinación con Peg-INF alfa 2a en comparación con pacientes tratados solo con Peg-INF alfa 2a [131]. La monoterapia con Myrcludex B se asoció con la disminución del ARN del VHD y del ADN del VHB y la mejora de los niveles de ALT después de 24 semanas de tratamiento. El efecto antiviral fue más pronunciado en combinación con Peg-INF alfa 2a [131].

Los resultados preliminares de 6 meses de tratamiento con un péptido miristoilado subcutáneo derivado del VHB PreS1 como inhibidor de la entrada indican una respuesta alentadora a corto plazo con efectos secundarios bajos [132].

Asimismo, la observación de que el ensamblaje de HDV requiere farnesiltransferasa, ha permitido otras estrategias terapéuticas novedosas. El uso a corto plazo de los inhibidores de la farnesil transferasa oral induce una reducción log₁₀ del

ARN viral en casi todos los pacientes tratados, pero se asocia con trastornos gastrointestinales y pérdida de peso (especialmente con 200 mg / día) [133].

Estudios recientes que comparan los efectos antivíricos de Peg-IFN alfa, Peg-IFN lambda y entecavir en ratones quiméricos de hígado humano demostraron que Peg-IFN alfa y Peg-IFN lambda redujeron la viremia por VHD, los niveles séricos de HBsAg y los niveles intrahepáticos de ARN genómico y antígenico de VHD. [134].

Muchos protocolos de tratamiento han sido probados en todo el mundo (Tabla 1). Conocimiento, Borzacov y colegas [135] informaron en un estudio clínico como mejor respuesta virológica al final del tratamiento (95%) y respuesta virológica sostenida (95%) para el tratamiento de la hepatitis delta.

tabla 1

Protocolos de tratamiento probados.

Druga / dosis	norte	Duración	Seguir	VRET	RVS	Estudiar
IFN α 2a 9MU / m 3 \times / semana	14	48 sem.	6 meses	71%	43%	Farci, 1994 [145]
IFN α 2a 3MU / m 3 \times / semana	14	48 sem.	6 meses	36%	14%	
Placebo	14	48 sem.	6 meses	0%	8%	
IFN α 2b 18MU 3 \times / sem. +	dieciséis	6 meses	18 meses	31%	-	Madejon, 1994 [146]
9MU 3 \times / sem. +		1 mes				
6MU 3 \times / sem. +		1 mes				
3MU 3 \times / semana		4 meses				
IFN α 2a 3MU / día +	dieciséis	3 meses	18 meses	25%	-	
1.5MU		9 meses				
Ribavirina 15 mg / kg / día	9	4 meses	12 meses	11%	11%	Garripoli, 1994 [147]
Famciclovir	15	6 meses	6 meses	6.60%	13,30%	Yurdaydin, 2002 [148]
Lamivudina 100 mg / día + Placebo	11	52 + 52 sem.	16 semanas	9.0%	0%	Niro, 2005 [121]
Lamivudina 100 mg / día	20	104 semanas	16 semanas	10%	10%	
INF α 2a 9MU 3 \times / sem.	10	24 meses	6 meses	50%	20%	Günsar, 2005 [125]
INF α 2a 9MU 3 \times / sem. + Ribavirin 1–1,2 g / día	21	24 meses	6 meses	52%	23%	
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g / kg / wk	14	12 meses	16 meses	57%	43%	Castelnau, 2006 [149]
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g / kg / wk	12	12 meses	12 meses	-	17%	Erhardt, 2006 [122]
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g / kg / sem.	dieciséis	18 meses	6 meses	19%	25%	Niro, 2006 [150]
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g / kg / sem. + Ribavirina 800 mg / día +	22	12 meses	6 meses	9%	18%	
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g / kg / sem.		6 meses				
INF α 2b 10MU 3 \times / semana	12	12 meses	24 meses	42%	17%	Canbakan, 2006 [151]
INF α 2b 10MU 3 \times / sem. + Lamivudina	14	12 meses	24 meses	64%	28%	
IFN α 2a 9MU 3 \times / semana	8	12 meses	6 meses	50%	50%	Yurdaydin, 2008 [152]
Lamivudina +	14	2 meses	6 meses	50%	36%	
IFN α 2a 9MU 3 \times /wk. + Lamivudine		10 months				
Lamivudine	17	12 months	6 months	12%	12%	
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/wk	49	13 months	26 months	33%	25%	Gheorge, 2011 [128]
Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/wk	11	24 months	6 months	56%	-	Örmeci, 2011 [153]

Druga / dosis	norte	Duración	Seguir	VRET	RVS	Estudiar
	7	12 months	6 months	57%	–	
Peg-IFN α 2b 180 μ g/wk. + Adefovir 10 mg/day	31	12 months	6 months	23%	26%	Wedemeyer, 2011 [154]
Peg-IFN α 2b 180 μ g/wk.	29	12 months	6 months	24%	31%	
Adefovir 10 mg	30	12 months	6 months	0%	0%	
Entecavir 1 g/day	13	48 wks	6 months	23%	–	Kabaçam, 2012 [124]
Peg-IFN α 2a 180 μ g/wk. ou 2b 1.5 μ g/kg/wk	32	24 months	6 months	50%	47%	Karaca, 2013 [155]
Peg-IFN α 2b 180 μ g/wk. + Entecavir	22 ^a	12 months	6 months	95%	95%	Borzacov, 2016 [135]

[Abrir en una ventana separada](#)

Notas: IFN Interferón, N Número de pacientes, VRET Respuesta virológica al final del tratamiento, RVS Respuesta virológica sostenida

a genotipo 3

Marcadores de respuesta terapéutica.

El mejor marcador de éxito terapéutico sería la eliminación de HBsAg, pero estos datos son raros en la práctica clínica [136]. Por lo tanto, la mejor forma de predecir la respuesta virológica sostenida es el mantenimiento de niveles de ARN de HDV no detectables [119]. Sin embargo, el éxito terapéutico puede estar relacionado con la disminución en los niveles de ARN de HDV y HBsAg y la normalización de ALT; incluso sin su indetectabilidad, se asocia con eventos reducidos relacionados con la enfermedad hepática cuando se trata con IFN [135 , 137]. El tratamiento mostró, en la mayoría de los estudios, un bajo porcentaje de indetectabilidad y una alta tasa de recaída, aunque fuera tarde. Una respuesta virológica temprana, es decir, un ARN de HDV no detectable o una disminución de 3 log durante los primeros 6 meses de tratamiento, puede ser indicativa de una respuesta virológica sostenida [122 , 139 , 142].

Carcinoma hepatocelular

El aumento de la frecuencia de cirrosis asociada con el aumento de la inducción de inflamación del hígado en portadores crónicos de VHD representa factores de riesgo indirectos para el CHC [138]. Sin embargo, no se ha demostrado un aumento adicional de la oncogenicidad debida a la infección por HDV [139 , 140].

Algunos estudios sugieren que una coinfección HBV / HDV aumenta el riesgo de CHC [140], mostrando un aumento de 3 veces el riesgo de CHC y 2 veces la mortalidad en comparación con los pacientes con una mono infección por HBV [106 , 141]. Sin embargo, un análisis retrospectivo de 962 pacientes con VHB, 82 de los cuales fueron coinfectados con VHD, mostró tasas similares de CHC en ambos grupos [142]. Por lo tanto, esta relación aún es controvertida en la literatura y el papel del HDV en la inducción y el desarrollo del CHC debe estudiarse más a fondo.

Pronóstico

Un estudio italiano realizado en Milán analizó 299 pacientes con hepatitis D crónica admitidos entre 1978 y 2006; La probabilidad de supervivencia 20 años después del diagnóstico de infección crónica por VHD fue del 86%. La replicación persistente de HDV fue el único factor predictivo asociado con un mayor riesgo de mortalidad [98]. Sin embargo, los valores cuantitativos de ARN de HDV no parecen estar correlacionados con el grado de enfermedad hepática en pacientes infectados con HDV [143].

Farci et al., En un seguimiento más prolongado, en promedio 13 años, de pacientes tratados previamente con IFN alfa 2a 9MU (n = 14), 3MU (n = 14) y el grupo de control (n = 14) mostraron que aunque ningún paciente había negado la carga viral, la supervivencia fue significativamente mayor en aquellos que usaron dosis altas de IFN, sin diferencias significativas entre los que usaron dosis bajas y los controles. También se observó una mejora significativa en las lesiones necroinflamatorias en la biopsia hepática de pacientes tratados con dosis altas. En este estudio, hay una supervivencia estimada en 12 años después del tratamiento, sin necesidad de trasplante, de 86% entre los que recibieron 9MU, 39% con 3MU y 31% en el grupo control [135].

Un estudio de cohorte reciente muestra que la IgM anti-HDV puede persistir en pacientes con hepatitis crónica por HDV o reaparecer en quienes han recaído después del tratamiento. Puede asociarse con niveles elevados de ALT y bilirrubina y niveles reducidos de albúmina, así como con actividad histológica [144].

Conclusión

Esta revisión de los aspectos clínicos y virológicos de la hepatitis D demuestra estrategias para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Desafortunadamente, la falta de un fármaco anti-HDV efectivo dirige la terapia para el interferón pegilado, pero solo un pequeño porcentaje mantiene la respuesta virológica después de 1 año de tratamiento. Por lo tanto, el éxito terapéutico puede estar relacionado con la disminución de los niveles de HDV y HBsAg y la normalización de la ALT; sin embargo, incluso sin su indetectabilidad, se asocia con eventos reducidos relacionados con la enfermedad hepática cuando se trata con interferón pegilado.

Expresiones de gratitud

FAPERO y FIOCRUZ Rondônia por apoyar la decisión de envío del artículo.

Fondos

No aplica.

Disponibilidad de datos y materiales.

Todos los datos generados o analizados durante este estudio se incluyen en este artículo publicado.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección.

Las referencias para esta revisión se identificaron mediante la búsqueda en PubMed de artículos publicados de enero de 1977 a junio de 2016, el uso de los términos "Virus de la hepatitis delta", "antígeno delta" y "HDV". Se revisaron los artículos resultantes de estas encuestas y las referencias relevantes citadas en estos artículos. Se incluyeron artículos publicados en inglés y portugués.

Abreviaturas

ALT	Alanina aminotransferasa
anti-HDAg	Anticuerpo producido en nuestro cuerpo para combatir el antígeno (HDAg)
CCD	Dominio de bobina enrollada
HBsAg (anti-HBs)	Anticuerpo producido en nuestro cuerpo para combatir el antígeno (HBsAg)
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
VHB	Virus de la hepatitis b
CHC	Carcinoma hepatocelular
VHC	Virus de la hepatitis c
HDAg	Antígeno delta
HDAg-L	Proteína del antígeno grande delta
HDAg-S	Proteína corta antígeno delta
HDV	Virus de la hepatitis d
EI VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

HSPG	Heparan sulfate proteoglycans
ICTV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus.
NLS	Señal de localización nuclear
NLS	Sitio de localización nuclear
NTCP	Polipéptido de co-transporte de taurocolato de Na ⁺
PCR	Cadena de reacción polimerasa
RBD	Dominio de unión a ARN
RFLP	Restricción de la longitud del fragmento polimorfismo
ARN	Ácido ribonucleico
ssRNA	ARN circular monocatenario

Contribuciones de los autores

Los doctores JMVS y DSV fueron responsables de la orientación general y la coordinación del trabajo. LFSB fue responsable de las referencias de investigación y la elaboración del manuscrito. MPAV investigó referencias y elaboración de manuscritos. AOds participó en la elaboración del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Notas

Aprobación ética y consentimiento para participar.

No aplicable en esta sección.

Consentimiento para publicación

No aplicable en esta sección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Referencias

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Detección por inmunofluorescencia de un nuevo sistema antígeno-anticuerpo (delta / anti-delta) asociado al virus de la hepatitis B en el hígado y en el suero de portadores de HBsAg. *Intestino*. [Internet] 1977; 18 : 997–1003. doi: 10.1136 / gut.18.12.997. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
2. Canese MG, Rizzetto M, Arico S, Crivelli O, Zanetti AR, Macchiorlatti E, et al. Un estudio ultraestructural e inmunohistoquímico sobre el antígeno delta asociado con el virus de la hepatitis B. *J Pathol*. [Internet] 1979; 128 : 169-175. doi: 10.1002 / ruta.1711280402. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

3. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmisión del antígeno delta asociado con el virus de la hepatitis B a los chimpancés. *J Infect Dis.* [Internet] 1980; 141 : 590–602. doi: 10.1093 / infdis / 141.5.590. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
4. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiología del agente delta asociado a VHB: distribución geográfica de anti-delta y prevalencia en portadores de HBsAg politransfundidos. *Lancet (Londres, Inglaterra).* [Internet] 1980; 1 : 1215-1218. doi: 10.1016 / S0140-6736 (80) 91678-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
5. Rizzetto M, Shih JW, Gerin JL. Antígeno delta asociado con el virus de la hepatitis B: aislamiento del hígado, desarrollo de radioinmunoensayos en fase sólida para antígeno delta y anti-delta y caracterización parcial del antígeno delta. *J Immunol.* [Internet] 1980; 125 : 318–324. [[PubMed](#)]
6. Smedile A, Rizzetto M. HDV: treinta años después. *Dig Liver Dis.* [Internet] 2011; 43 (Suppl 1): S15 – S18. doi: 10.1016 / S1590-8658 (10) 60687-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
7. Bonino F, Hoyer B, Ford E, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. El agente delta: partículas de HBsAg con antígeno delta y ARN en el suero de un portador del VHB. *Hepatología* [internet]. 1: 127–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6169614> . Citado el 29 de marzo de 2016. [[PubMed](#)]
8. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Agente delta: asociación de antígeno delta con antígeno de superficie de hepatitis B y ARN en suero de chimpancés infectados con delta. *Proc Natl Acad Sci USA.* [Internet] 1980; 77 : 6124–6128. doi: 10.1073 / pnas.77.10.6124. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
9. Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H. El virus de la hepatitis delta (delta) posee un ARN circular. *Naturaleza.* [Internet] 1986; 323 : 558-560. doi: 10.1038 / 323558a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
10. Wu HN, Lin YJ, Lin FP, Makino S, Chang MF, Lai MM. Los subfragmentos de ARN del virus de la hepatitis delta humana contienen una actividad de autoescisión. *Proc Natl Acad Sci US A.* [Internet] 1989; 86 : 1831-1835. doi: 10.1073 / pnas.86.6.1831. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
11. Salehi-Ashtiani K, Lupták A, Litovchick A, Szostak JW. Una búsqueda en todo el genoma de ribozimas revela una secuencia similar a HDV en el gen CPEB3 humano. *Ciencia.* [Internet] 2006; 313 : 1788–1792. [[PubMed](#)]
12. Sucursal AD, Benenfeld BJ, Baroudy BM, Wells FV, Gerin JL, Robertson HD. Un elemento estructural de ARN sensible a los rayos ultravioleta en un dominio similar a viroides del virus de la hepatitis delta. *Ciencia.* [Internet] 1989; 243 : 649–652. [[PubMed](#)]
13. Fu TB, Taylor J. Los ARN del virus de la hepatitis delta se copian mediante la ARN polimerasa II en homogeneizados nucleares. *J Virol.* [Internet] 1993; 67 : 6965–6972. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
14. Lai MMC. Replicación de ARN sin ARN polimerasa dependiente de ARN: sorpresas del virus de la hepatitis delta. *J Virol.* [Internet] 2005; 79 : 7951–7958. doi: 10.1128 / JVI.79.13.7951-7958.2005. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
15. Chang J, Nie X, Chang HE, Han Z, Taylor J. Transcripción del ARN del virus de la hepatitis delta por la ARN polimerasa II. *J Virol.* [Internet] 2008; 82 : 1118–1127. Doi: 10.1128 / JVI.01758-07. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
16. Taylor JM. Estructura y replicación del virus de la hepatitis delta ARN. *Curr Top Microbiol Immunol.* [Internet] 2006; 307 : 1–23. [[PubMed](#)]
17. Rizzetto M. La aventura del delta. *Hígado Int.* [Internet] 2016; 36 (Suppl 1): 135-140. doi: 10.1111 / liv.13018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
18. Taylor JM. Virus de la hepatitis delta. *Virología.* [Internet] 2006; 344 : 71–76. doi: 10.1016 / j.virol.2005.09.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
19. Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, Gerlich WH. Virus de la hepatitis delta: composición proteica del antígeno delta y su envoltura derivada del virus de la hepatitis B. *J Virol.* [Internet] 1986; 58 : 945-950. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

20. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Virus de la hepatitis delta. *Lancet* (Londres, Inglaterra). [Internet] 2011; 378 : 73–85. doi: 10.1016 / S0140-6736 (10) 61931-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
21. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, Ou JH, Najarian RC, Thayer RM, y otros. Estructura, secuencia y expresión del genoma viral de la hepatitis delta (delta). *Naturaleza*. [Internet] 1986; 323: 508–514. doi: 10.1038 / 323508a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
22. Kuo MY, Chao M, Taylor J. Inicio de la replicación del genoma del virus de la hepatitis delta humana a partir del ADN clonado: función del antígeno delta. *J Virol*. [Internet]. 1989; 63: 1945-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649689> . [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
23. Wang TC, Chao M. La clonación molecular y la expresión del genoma del genotipo IIb del virus de la hepatitis delta. *Biochem Biophys Res Commun*. [Internet] 2003; 303 : 357–363. doi: 10.1016 / S0006-291X (03) 00338-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
24. Makino S, Chang MF, Shieh CK, Kamahora T, Vannier DM, Govindarajan S, et al. Clonación y secuenciación molecular de un ARN del virus de la hepatitis delta (delta) humana. *Naturaleza*. [Internet] 1987; 329 : 343–346. doi: 10.1038 / 329343a0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
25. Glenn JS, JM blanco. Inhibición trans-dominante de la replicación del genoma del virus de la hepatitis delta humana. *J Virol*. [Internet] 1991; 65 : 2357–2361. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
26. Sheu SY, Chen KL, Lee YW, Lo SJ. No se requiere interacción intermolecular entre los grandes antígenos de hepatitis delta para la secreción con el antígeno de superficie de la hepatitis B: un modelo de partícula de HDV vacía. *Virología*. [Internet] 1996; 218 : 275–278. Doi: 10.1006 / viro.1996.0191. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
27. Sheu GT. Inicio de la replicación del virus de la hepatitis delta (HDV): el ARN de HDV que codifica el antígeno delta grande no puede replicarse. *J Gen Virol*. [Internet] 2002; 83 : 2507–2513. doi: 10.1099 / 0022-1317-83-10-2507. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
28. Casey JL. Control de la edición ADAR1 de los ARN del virus de la hepatitis delta. *Curr Top Microbiol Immunol*. [Internet] 2012; 353 : 123-143. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
29. Casey JL. Edición de ARN en el virus de la hepatitis delta. *Curr Top Microbiol Immunol*. [Internet] 2006; 307 : 67–89. [[PubMed](#)]
30. Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, Gerin JL. Requisitos estructurales para la edición de ARN en el virus de la hepatitis delta: evidencia de un mecanismo de edición de uridina a citidina. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet] 1992; 89 : 7149–7153. doi: 10.1073 / pnas.89.15.7149. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
31. Casey JL, Gerin JL. Edición del ARN del virus de la hepatitis D: modificación específica de la adenosina en el ARN antígenómico. *J Virol*. [Internet] 1995; 69 : 7593-7600. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
32. Chao YC, Chang MF, Gust I, Lai MM. Conservación de la secuencia y divergencia del ARN del virus de la hepatitis delta. *Virología*. [Internet] 1990; 178 : 384–392. doi: 10.1016 / 0042-6822 (90) 90335-O. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
33. Chang MF, Baker SC, Soe LH, Kamahora T, Keck JG, Makino S, et al. El antígeno de la hepatitis delta humana es una fosfoproteína nuclear con actividad de unión al ARN. *J Virol*. [Internet] 1988; 62 : 2403–2410. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
34. Mu JJ, Wu HL, Chiang BL, Chang RP, Chen DS, Chen PJ. Caracterización de las formas fosforiladas y los residuos fosforilados de los antígenos delta del virus de la hepatitis delta. *J Virol*. [Internet] 1999; 73 : 10540-10545. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
35. Mu JJ, Tsay YG, Juan LJ, Fu TF, Huang WH, Chen DS, y otros. El pequeño antígeno delta del virus de la hepatitis delta es una proteína acetilada y la acetilación de la lisina 72 puede influir en su localización celular y en la síntesis de ARN viral. *Virología*. 2004; 319 : 60–70. doi: 10.1016 / j.virol.2003.10.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
36. Li YJ, Stallcup MR, Lai MMC. El antígeno del virus de la hepatitis delta se metila en los residuos de arginina, y la metilación regula la localización subcelular y la replicación del ARN. *J Virol*. [Internet] 2004; 78 : 13325-13334. doi: 10.1128 / JVI.78.23.13325-13334.2004. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

37. Glenn JS, Watson JA, Havel CM, White JM. Identificación de un sitio de prenilación en antígeno grande del virus delta. *Ciencia*. [Internet] 1992; 256 : 1331-1333. [[PubMed](#)]
38. Huang WH, Chen CW, Wu HL, Chen PJ. Modificación postraducciona del antígeno delta del virus de la hepatitis D. *Curr Top Microbiol Immunol*. [Internet] 2006; 307 : 91–112. [[PubMed](#)]
39. Huang CR, Wang RYL, Hsu SC, Lo SJ. La lisina-71 en el antígeno delta grande del virus de la hepatitis delta clade 3 modula su localización y secreción. *Virus Res*. 2012; 170 : 75–84. doi: 10.1016 / j.virusres.2012.08.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
40. Hong SY, Chen PJ. La fosforilación de la serina 177 del pequeño antígeno de la hepatitis delta regula la replicación del ARN antigenómico viral mediante la interacción con la ARN polimerasa II procesiva. *J Virol*. [Internet] 2010; 84 : 1430-1438. Doi: 10.1128 / JVI.02083-09. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
41. Tan KP, Shih KN, Lo SJ. Ser-123 del gran antígeno del virus de la hepatitis delta modula su localización celular al nucleolo, las motas SC-35 o el citoplasma. *J Gen Virol* [Internet] 2004; 85 : 1685-1694. doi: 10.1099 / vir.0.19690-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
42. Hong SY, Chen PJ. La fosforilación de la serina 177 del pequeño antígeno de la hepatitis delta regula la replicación del ARN antigenómico viral mediante la interacción con la ARN polimerasa II procesiva. *J Virol*. [Internet] 2010; 84 : 1430-1438. Doi: 10.1128 / JVI.02083-09. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
43. Mu JJ, Chen DS, Chen PJ. La serina 177 conservada en el antígeno delta del virus de la hepatitis delta es un sitio de fosforilación putativo y se requiere para una replicación eficaz del ARN viral. *J Virol*. [Internet] 2001; 75 : 9087-9095. doi: 10.1128 / JVI.75.19.9087-9095.2001. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
44. Sharmeen L, Kuo MY, Dinter-Gottlieb G, Taylor J. El ARN antigenómico del virus de la hepatitis delta humana puede sufrir autoescisión. *J Virol*. [Internet] 1988; 62 : 2674–2679. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
45. Ferré-D'Amaré AR, Zhou K, Doudna JA. Estructura cristalina de un virus de la hepatitis delta ribozima. *Naturaleza*. [Internet] 1998; 395 : 567–574. Doi: 10.1038 / 26912. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
46. Wu HN, Lai MM. Requisitos conformacionales de ARN de la autoescisión del ARN del virus de la hepatitis delta. *Mol Cell Biol*. [Internet] 1990; 10 : 5575–5579. doi: 10.1128 / MCB.10.10.5575. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
47. Webb C-HT, Nguyen D, Myska M, Lupták A, Jimenez RM, Polanco JA, et al. Restricciones topológicas de elementos estructurales en la regulación de la actividad catalítica en ribozimas de autoescisión similares a HDV. *Sci Rep*. [Internet] Nature Publishing Group. 2016; 6 : 28179. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
48. Elena SF, Dopazo J, Florest R, Diener TO, Moya A. Filogenia de viroides, ARN satelitales viroides y el dominio viroide del ARN del virus de la hepatitis 6. *Evolución (NY)* 1991; 88 : 5631–5634. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
49. Tseng CH, Lai MMC. Virus de la hepatitis delta replicación de ARN. *Los virus* [Internet] 2009; 1 : 818-831. Doi: 10.3390 / v1030818. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
50. Taylor JM, Hepatitis D. Replicación del virus. *Primavera fría Harb. Perspect Med*. [Internet]2015; 5 : a021568. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
51. Chao M, Wang TC, Lin CC, Wang RY-L, Lin BM, Lee SE, et al. Los análisis de un mapa de recombinación de clado del genoma completo del virus de la hepatitis delta sugieren un mecanismo de cambio de plantilla promovido por la estructura de ARN viral impulsado por la polimerasa para la recombinación de ARN viral. *Oncotarget*. [Internet]. 2017; Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/18339> . Citado el 7 de agosto de 2017. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
52. Flores R, Grubb D, Elleuch A, Nohales M-Á, Delgado S, Gago S. Réplica de círculo rodante de viroides, RNA satelitales viroides y virus de la hepatitis delta: variaciones sobre un tema. *ARN Biol*. [Internet] 2011; 8 : 200–206. doi: 10.4161 / rna.8.2.14238. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
53. Gerlich WH. Virología médica de la hepatitis B: cómo comenzó y dónde estamos ahora. *Virology*. [Internet] 2013; 10 : 239. doi: 10.1186 / 1743-422X-10-239. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

54. Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T. NTCF y más allá: abrir la puerta para descubrir la entrada del virus de la hepatitis B. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 : 2892–2905. Doi: 10.3390 / ijms15022892. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
55. Li J, Tong S. De DCPD a NTCF: el largo viaje hacia la identificación de un receptor funcional del virus de la hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. [Internet] 2015; 21 : 193–199. doi: 10.3350 / cmh.2015.21.3.193. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
56. Li W. El receptor del virus de la hepatitis B. *Annu Rev Cell Dev Biol*. [Internet] 2015; 31 : annurev-cellbio-100814-125241. [[PubMed](#)]
57. Xia YP, Yeh CT, Ou JH, Lai MM. Caracterización de la señal de direccionamiento nuclear del antígeno de hepatitis delta: el transporte nuclear como un complejo de proteínas. *J Virol*. [Internet]1992; 66 : 914–921. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
58. Tavanez JP, Cunha C, Silva MCA, David E, Monjardino J, Carmo-Fonseca M. Virus de la hepatitis delta ribonucleoproteínas transbordador entre el núcleo y el citoplasma. *ARN*. [Internet]2002; 8 : 637–646. doi: 10.1017 / S1355838202026432. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
59. Alves C, Freitas N, Cunha C. Caracterización de la señal de localización nuclear del antígeno del virus de la hepatitis delta. *Virología*. 2008; 370 : 12-21. doi: 10.1016 / j.virol.2007.07.034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
60. Yan H, Li W. El polipéptido transportador de taurocolato de sodio actúa como un receptor de los virus de la hepatitis B y D. *Dig Dis*. 2015; 33 : 388–396. doi: 10.1159 / 000371692. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
61. Modahl LE, Macnaughton TB, Zhu N, Johnson DL, Lai MM. La replicación dependiente de ARN y la transcripción del virus de la hepatitis delta ARN implican distintas ARN polimerasas celulares. *Mol Cell Biol*. [Internet] 2000; 20 : 6030–6039. doi: 10.1128 / MCB.20.16.6030-6039.2000. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
62. Greco-Stewart V, Pelchat M. Interacción de proteínas celulares del huésped con componentes del virus de la hepatitis delta. *Los virus* [Internet] 2010; 2 : 189-212. doi: 10.3390 / v2010189. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
63. Wu JC, Chiang TY, Shiue WK, Wang SY, Sheen IJ, Huang YH, y otros. Recombinación de secuencias de ARN del virus de la hepatitis D y sus implicaciones. *Mol Biol Evol*. [Internet] 1999; 16 : 1622-1632. doi: 10.1093 / oxfordjournals.molbev.a026075. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
64. Wang TC, Chao M. ARN recombinación del virus de la hepatitis delta en una infección de genotipo mixto natural y en células transfectadas cultivadas. *J Virol*. [Internet] 2005; 79 : 2221–2229. doi: 10.1128 / JVI.79.4.2221-2229.2005. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
65. Lin CC, Lee CC, Lin SH, Huang PJ, Li HP, Chang YS, et al. Recombinación de ARN en el virus de la hepatitis delta: identificación de un nuevo recombinante natural. *J Microbiol Immunol Infect*. [Internet]. 2015; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S168411821500910X> . Citado el 7 de agosto de 2017.
66. Sy BT, Nguyen HM, Toan NL, Song LH, Tong HV, Wolboldt C, et al. Identificación de un genotipo 1 y 2 del virus de la hepatitis delta recombinante intergenotípica natural en pacientes vietnamitas con HBsAg positivos. *J Hepat Viral*. [Internet] 2015; 22 : 55–63. doi: 10.1111 / jvh.12228. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
67. Sureau C, Negro F. El virus de la hepatitis delta: replicación y patogénesis. *J Hepatol*. [Internet]2016; 64 : S102 – S116. doi: 10.1016 / j.jhep.2016.02.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
68. Hwang SB, Lai MM. La isoprenilación media las interacciones proteína-proteína directas entre el antígeno delta grande de la hepatitis y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. *J Virol*. [Internet] 1993; 67 : 7659–7662. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
69. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anais P, Drugan T, et al. Los análisis filogenéticos moleculares indican una amplia y antigua radiación del virus de la hepatitis delta africana, lo que sugiere un género deltavirus de al menos siete clados principales. *J Virol*. [Internet] 2004; 78 : 2537–2544. doi: 10.1128 / JVI.78.5.2537-2544.2004. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
70. Dény P. Hepatitis delta variabilidad genética del virus: ¿de los genotipos I, II, III a ocho clados principales? *Curr Top Microbiol Immunol*. [Internet] 2006; 307 : 151–171. [[PubMed](#)]

71. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, et al. Octavo clado mayor para el virus de la hepatitis delta. *Emerg Infect Dis*. [Internet] 2006; 12 : 1447-1450. doi: 10.3201 / eid1209.060112. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
72. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Virus de la hepatitis delta. *Lanceta*. 2011; 378 : 73–85. doi: 10.1016 / S0140-6736 (10) 61931-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
73. Farci P. Delta hepatitis: una actualización. *J Hepatol*. [Internet] 2003; 39 (Suppl 1): S212 – S219. doi: 10.1016 / S0168-8278 (03) 00331-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
74. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Virus de la hepatitis delta como un problema de salud global. *Vacuna*. [Internet]. 1990; 8 Suppl: S10-4-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183511> . Citado el 6 de julio de 2016. [[PubMed](#)]
75. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Distribución geográfica y variabilidad genética del virus de la hepatitis Delta genotipo I. *Virología*. [Internet] Academic Press. 1997; 234 : 160-167. [[PubMed](#)]
76. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. Un genotipo del virus de la hepatitis D que se presenta en el norte de Sudamérica. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet] 1993; 90 : 9016-9020. doi: 10.1073 / pnas.90.19.9016. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
77. Paraná R, Kay A, Molinet F, Viana S, Silva LK, Salcedo JM, et al. Genotipos HDV en la región amazónica del oeste de Brasil: un informe preliminar. *Soy J Trop Med Hyg*. [Internet] 2006; 75 : 475–479. [[PubMed](#)]
78. Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, Oliveira Dos Santos A, Cunha Pereira AV, Villalobos-Salcedo JM. Caracterización del perfil genotípico del virus de la hepatitis delta: aislamiento de HDV Genotype-1 en la región del Amazonas occidental de Brasil. *Intervirológia*. [Internet] 2015; 58 : 166–171. doi: 10.1159 / 000431040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
79. Imazeki F, Omata M, Ohto M. Heterogeneidad y tasas de evolución de las secuencias de ARN delta del virus. *J Virol*. [Internet] 1990; 64 : 5594–5599. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
80. Wu JC, Chiang TY, Sheen IJ. Caracterización y análisis filogenético de una nueva cepa del virus de la hepatitis D descubierta por análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción. *J Gen Virol*. [Internet] 1998; 79 (Pt 5): 1105-1113. doi: 10.1099 / 0022-1317-79-5-1105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
81. Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, Gault E, Semenov S, Salhi M, et al. Los genotipos I y II del virus de la hepatitis delta se cocirculan en un área endémica de Yakutia, Rusia. *J Gen Virol*. [Internet] 2001; 82 : 2709-2718. doi: 10.1099 / 0022-1317-82-11-2709. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
82. Alvarado-Mora MV, Fernández MFG, Gomes-Gouvêa MS, de Azevedo Neto RS, Carrilho FJ, Pinho JRR. Virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y hepatitis delta (VHD) en la población colombiana: ¿cómo es la situación epidemiológica? Más uno. [Internet] 2011; 6 : e18888. doi: 10.1371 / journal.pone.0018888. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
83. Gomes-Gouvêa MS, do Pereira Soares MC, Guedes de Carvalho Mello IMV, Brito EMF, de Pereira Moia LJM, Bensabath G, et al. Genotipos de los virus de la hepatitis D y B en pacientes con infección crónica de la Cuenca del Amazonas Oriental. *Acta Trop*. [Internet] 2008; 106 : 149-155. doi: 10.1016 / j.actatropica.2008.02.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
84. Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, et al. Virus de la hepatitis B y genotipos del virus de la hepatitis delta en brotes de hepatitis fulminante (fiebre negra de Labrea) en la región de la Amazonia brasileña occidental. *J Gen Virol*. [Internet] 2009; 90 : 2638-2643. doi: 10.1099 / vir.0.013615-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
85. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, Gutiérrez MF, Carrilho FJ, Pinho JRR. Dinámica del virus de la hepatitis D (delta) genotipo 3 en la región amazónica de América del Sur. *Infect Genet Evol*. [Internet] 2011; 11 : 1462–1468. doi: 10.1016 / j.meegid.2011.05.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
86. Ma SP, Sakugawa H, Makino Y, Tadano M, Kinjo F, Saito A. La secuencia genómica completa del virus de la hepatitis delta genotipo IIb prevalente en Okinawa, Japón. *J Gen Virol*. [Internet]2003; 84 : 461–464. doi: 10.1099 / vir.0.18762-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

87. Barros LMF, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JRR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Corrêa MCJ, et al. Infección por el genotipo 8 del virus de la hepatitis Delta en el noreste de Brasil: ¿herencia de esclavos africanos? *Virus Res.* [Internet] 2011; 160 : 333–339. doi: 10.1016 / j.virusres.2011.07.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
88. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. Alta prevalencia del virus de la hepatitis B y del virus de la hepatitis D en la Amazonía occidental de Brasil. *Soy J Trop Med Hyg.* [Internet]2005; 73 : 808-814. [[PubMed](#)]
89. Crispim MAE, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MMA, Kiesslich D. Epidemiología molecular de la hepatitis B y los virus de la hepatitis delta que circulan en la región occidental del Amazonas, norte de Brasil. *BMC Infect Dis.* [Internet] 2014; 14 : 94. doi: 10.1186 / 1471-2334-14-94. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
90. Fonseca JC, Simonetti SR, Schatzmayr HG, Castejón MJ, Cesário AL, Simonetti JP. Prevalencia de la infección con el virus de la hepatitis delta (VHD) entre los portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B en el estado de Amazonas, Brasil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* [Internet]1988; 82 : 469–471. doi: 10.1016 / 0035-9203 (88) 90166-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
91. Vasconcelos M, Pereira DB, Paraná R, Villalobos-Salcedo JM. Análisis clínicos y de laboratorio de pacientes con hepatitis delta en la región amazónica, Brasil. *J Med Med Sci.* [Internet] 2012; 3 : 263–269.
92. Braga WSM. Infección por el virus de la hepatitis B y D en los grupos étnicos amerindios de la Amazonia brasileña: aspectos epidemiológicos. *Rev Soc Bras Bras Trop.* [Internet] 2004; 37 (Suppl 2): 9–13. doi: 10.1590 / S0037-86822004000700002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
93. Braga WSM, da Castilho MC, Borges FG, Leão JRDT, de Martinho ACS, Rodrigues IS, et al. Infección por el virus de la hepatitis D en la Amazonía brasileña occidental, lejos de una enfermedad que desaparece. *Rev Soc Bras Bras Trop.* [Internet] 2012; 45 : 691–695. Doi: 10.1590 / S0037-86822012000600007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
94. Mendes-Correa MC, Gomes-Gouvêa MS, Alvarado-Mora MV, Da Silva MH, Lázari C, Cavalcanti NCS, et al. Hepatitis delta en pacientes coinfectados por VIH / VHB en Brasil: ¿es importante? *Int J Infect Dis.* 2011; 15 : e828 – e832. doi: 10.1016 / j.ijid.2011.08.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
95. Farci P, Niro GA. Características clínicas de la hepatitis D. *Semin Hígado Dis.* [Internet] 2012; 32 : 228–236. doi: 10.1055 / s-0032-1323628. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
96. Smedile A, Verme G, Cargnel A, Dentico P, Opolon P, Vergani D, et al. INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN DELTA EN LA SEVERIDAD DE LA HEPATITIS B. *Lancet.* [Internet] Elsevier. mil novecientos ochenta y dos; 320 : 945–947. doi: 10.1016 / S0140-6736 (82) 90156-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
97. Infecciones por Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV). Heterogeneidad epidemiológica y clínica. *J Hepatol.* [Internet] 1991; 13 (Suppl 4): S116 – S118. doi: 10.1016 / 0168-8278 (91) 90040-I. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
98. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. Un estudio de 28 años del curso de la infección por hepatitis: un factor de riesgo para la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. *Gastroenterología.* 2009; 136 : 1629-1638. doi: 10.1053 / j.gastro.2009.01.052. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
99. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: inmunopatogenia y desafíos clínicos. *Dig Dis.* [Internet] 2010; 28 : 133-138. doi: 10.1159 / 000282076. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
100. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Avances en la biología del virus de la hepatitis D y en la enfermedad. *Enfermedad del hígado prog.* [Internet] 1994; 12 : 157-175. [[PubMed](#)]
101. Pascarella S, Negro F. Virus de la hepatitis D: una actualización. *Hígado Int.* 2011; 31 : 7-21. doi: 10.1111 / j.1478-3231.2010.02320.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
102. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, Strebkova EA, Kidd AH, Alexeyev OA, et al. Reciente alta incidencia de hepatitis fulminante en Samara, Rusia: análisis molecular de las cepas de virus de hepatitis B y D prevalencias. *J Clin Microbiol.* [Internet] 2000; 38 : 3311–3316. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
103. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gómez H, McCarthy M, et al. Coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) / virus de la hepatitis D (VHD) en los brotes de hepatitis aguda en la cuenca amazónica peruana: las funciones del genotipo III del

VHD y el genotipo F del VHB. *J Infect Dis.* [Internet] 1996; 174 : 920–926. doi: 10.1093 / infdis / 174.5.920. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

104. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberner D, Homs M, Ruiz G, et al. Las evaluaciones longitudinales cuantitativas del ARN del virus de la hepatitis delta y el ADN del virus de la hepatitis B muestran un perfil replicativo complejo y dinámico en las hepatitis B y D. crónicas. *J. Hepatol.* 2010; 52 : 658–664. doi: 10.1016 / j.jhep.2009.10.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

105. Lozano JL, Crespo J, De la Cruz F, Casafont F, López-Arias MJ, Martín-Ramos L, et al. Correlación entre la hepatitis B y la actividad clínica e histológica de la hepatitis crónica delta. *Med Microbiol Immunol.* [Internet] 1994; 183 : 159-167. Doi: 10.1007 / BF00196050. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

106. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influencia de la infección por el virus de la hepatitis delta sobre la morbilidad y la mortalidad en la cirrosis compensada tipo B. La acción concertada europea sobre la hepatitis viral (Eurohep) *Gut.* [Internet]2000; 46 : 420–426. doi: 10.1136 / gut.46.3.420. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

107. Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Alcalde A, Ballesta AM, et al. Tratamiento con interferón alfa recombinante 2 en hepatitis viral fulminante. *J Hepatol.* [Internet] 1987; 5 : 205–210. doi: 10.1016 / S0168-8278 (87) 80574-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

108. Buti M, Esteban R, Roggendorf M, Fernández J, Jardi R, Rashofer R, et al. El ARN del virus de la hepatitis D en la infección aguda delta: perfil serológico y correlación con otros marcadores de la infección por el virus de la hepatitis D. *Hepatologia.* [Internet] 1988; 8 : 1125–1129. Doi: 10.1002 / hep.1840080526. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

109. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, Garcia-Lafuente A, Sjogren MH, Esteban R, et al. Importancia clínica de dos formas de anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis delta. *Hepatologia.* [Internet] 1991; 14 : 25–28. doi: 10.1002 / hep.1840140105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

110. Buti M, Lopez-Talavera JC, Allende H, Jardi R, Esteban R, Guardia J. Diagnóstico serológico de la infección crónica del delta: correlación entre los marcadores serológicos y el ARN del virus de la hepatitis delta en el tejido hepático. *Prog Clin Biol Res.* [Internet] 1993; 382 : 319–323. [[PubMed](#)]

111. Jardi R, Buti M, Rodriguez F, Cotrina M, Allende H, Esteban R, et al. Análisis comparativo de los marcadores serológicos de la infección crónica delta: HDV-RNA, HDAG en suero y IgM anti-HD. *Métodos de J Virol.* [Internet] 1994; 50 : 59–66. doi: 10.1016 / 0166-0934 (94) 90163-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

112. Jardi R, Buti M, Cotrina M, Rodriguez F, Allende H, Esteban R, et al. Determinación del ARN del virus de la hepatitis delta mediante la reacción en cadena de la polimerasa en la infección aguda y crónica delta. *Hepatologia.* [Internet] *WB Saunders.* 1995; 21 : 25–29. [[PubMed](#)]

113. Buti M, Jardi R, Allende H, Cotrina M, Rodriguez F, Viladomiu L, et al. Hepatitis delta crónica: ¿el pronóstico es peor cuando se asocia con el virus de la hepatitis C y las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana? *J Med Virol.* [Internet] 1996; 49 : 66–69. doi: 10.1002 / (SICI) 1096-9071 (199605) 49: 1 <66 :: AID-JMV11> 3.0.CO; 2-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

114. Schuppan D, Afdhal NH. Cirrosis hepática. *Lanceta.* (Londres, Inglaterra) [Internet] NIH Public Access. 2008; 371 : 838-851. doi: 10.1016 / S0140-6736 (08) 60383-9. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

115. Niro GA, Smedile A. Concepto actual en la fisiopatología de la infección por hepatitis delta. *Curr Infect Dis Rep.* [Internet] 2012; 14 : 9–14. doi: 10.1007 / s11908-011-0233-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

116. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F, et al. Un estudio histológico de la hepatitis hepática delta del virus. *Hepatologia.* [Internet] 1986; 6 : 1303–1307. Doi: 10.1002 / hep.1840060613. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

117. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Recaída tardía del ARN de HDV después de la terapia con peginterferón alfa de la hepatitis crónica delta. *Hepatologia.* [Internet] 2014; 60 : 87–97. doi: 10.1002 / hep.27102. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

118. Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis delta: el redescubrimiento. *Clin Liver Dis.* 2013; 17 : 475–487. doi: 10.1016 / j.cld.2013.05.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

119. Yurdaydin C. Tratamiento de la hepatitis delta crónica. *Semin Hígado Dis.* [Internet] 2012; 32 : 237–244. doi: 10.1055 / s-0032-1323629. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
120. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Tratamiento a largo plazo de la hepatitis delta crónica con peginterferón alfa. *Aliment Pharmacol Ther.* [Internet] 2014; 40 : 93-104. doi: 10.1111 / apt.12788. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
121. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F, et al. La terapia con lamivudina en la hepatitis delta crónica: un estudio piloto aleatorizado y multicéntrico. *Aliment Pharmacol Ther.* [Internet] 2005; 22 : 227–232. doi: 10.1111 / j.1365-2036.2005.02542.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
122. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Tratamiento de la hepatitis delta crónica con interferón pegilado α 2b. *Hígado Int.* [Internet] Blackwell Publishing Ltd. 2006; 26: 805–810. [[PubMed](#)]
123. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudina para la hepatitis delta crónica. *Hepatologia.* [Internet]. WB Saunders. 1999; 30 : 546–549. [[PubMed](#)]
124. Kabaçam G, Onder FO, Yakut M, Seven G, Karatayli SC, Karatayli E, et al. Tratamiento con entecavir de la hepatitis crónica D. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2012; 55 : 645–650. doi: 10.1093 / cid / cis459. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
125. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, et al. Terapia de interferón de dos años con o sin ribavirina en la hepatitis delta crónica. *Antivir Ther.* [Internet] 2005; 10 : 721–726. [[PubMed](#)]
126. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçin K, et al. Un estudio piloto de 2 años de tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis delta crónica. *J Hepat Viral.* [Internet] 2007; 14 : 812–816. doi: 10.1111 / j.1365-2893.2007.00875.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
127. Samiullah S, Bikharam D, Nasreen Tratamiento del virus de la hepatitis delta crónica con peg-interferón y factores que predicen la respuesta viral sostenida. *Mundo J Gastroenterol.* [Internet] Baishideng Publishing Group Inc. 2012; 18 : 5793–5798. doi: 10.3748 / wjg.v18.i40.5793. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
128. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Constantinescu I, Caruntu F, et al. Régimen de dosificación basado en el peso de peg-interferón α -2b para la hepatitis delta crónica: un ensayo multicéntrico en Rumania. *J Gastrointestin Hígado Dis.* [Internet] 2011; 20 : 377–382. [[PubMed](#)]
129. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Inhibición de la prenilación oral con lonafarnib en la infección crónica por hepatitis D: un ensayo en fase 2A aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2015; 15 : 1167-1174. doi: 10.1016 / S1473-3099 (15) 00074-2. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
130. Rizzetto M, Niro GA. ¿Myrcludex B, una terapia novedosa para la hepatitis D crónica? *J Hepatol.* [Internet] 2016; 65 : 465–466. doi: 10.1016 / j.jhep.2016.06.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
131. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Tratamiento de la hepatitis D crónica con el inhibidor de entrada myrcludex B: primeros resultados de un estudio de fase Ib / IIa. *J Hepatol.* [Internet] 2016; 65 : 490–498. doi: 10.1016 / j.jhep.2016.04.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
132. Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay JC, Dény P. El virus satélite de la hepatitis D del virus de la hepatitis B: ¿abrir una nueva era para controlar la infección viral? *Curr Opin Infect Dis.* [Internet] 2016; 29 : 645–653. doi: 10.1097 / QCO.0000000000000321. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
133. Rizzetto M, Ciancio A. El inhibidor de la prenilación, lonafarnib: una nueva estrategia terapéutica contra la hepatitis delta. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 2015; 15 : 1119-1120. doi: 10.1016 / S1473-3099 (15) 00155-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
134. Giersch K, Homs M, Volz T, Helbig M, Allweiss L, Lohse AW, et al. Tanto el interferón alfa como lambda pueden reducir todos los marcadores de infección por HDV intrahepático en ratones humanizados infectados por VHB / VHD. *Sci Rep.* [Internet] 2017; 7 : 3757. doi: 10.1038 / s41598-017-03946-9. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
135. Borzacov LMP, de Figueiredo Nicolete LD, Souza LFB, dos Santos AO, Vieira DS, Salcedo JMV. Tratamiento de la infección por genotipo 3 del virus de la hepatitis delta con peg-interferón y entecavir. *Int J Infect Dis.* [Internet] 2016; 46 : 82–88. doi: 10.1016 / j.ijid.2016.03.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

136. Ciancio A, Rizzetto M. Hepatitis D crónica en punto muerto: ¿a dónde vamos desde aquí? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* [Internet] 2014; 11 : 68–71. doi: 10.1038 / nrgastro.2013.164. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
137. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalencia y curso clínico de la infección por hepatitis delta en Grecia: un estudio prospectivo de 13 años. *J Hepatol.* 2013; 59 : 949–956. doi: 10.1016 / j.jhep.2013.07.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
138. Abbas Z, Qureshi M, Hamid S, Jafri W. Carcinoma hepatocelular en la hepatitis D: ¿difiere de la mono infección por hepatitis B? *Saudi J Gastroenterol.* [Internet] 2012; 18 : 18–22. doi: 10.4103 / 1319-3767.91731. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
139. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Opciones de tratamiento para la infección por el virus de la hepatitis delta. *Curr Infect Dis Rep.* [Internet] 2013; 15 : 31–38. doi: 10.1007 / s11908-012-0307-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
140. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. Estudio basado en la población del virus de la hepatitis D como factor de riesgo potencial de carcinoma hepatocelular. *J Natl Cancer Inst.* [Internet] 2012; 104 : 790–792. doi: 10.1093 / jnci / djs168. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
141. Freitas N, Salisse J, Cunha C, Toshkov I, Menne S, Gudima SO. El virus de la hepatitis delta infecta las células del carcinoma hepatocelular inducido por hepadnavirus en las marmotas. *Hepatología.* [Internet] 2012; 56 : 76–85. doi: 10.1002 / hep.25663. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
142. Cruzar TJS, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, y otros. La creciente prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) en el sur de Londres. *J Med Virol.* [Internet] 2008; 80 : 277–282. doi: 10.1002 / jmv.21078. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
143. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Niveles cuantitativos de HBsAg y HDV-RNA en hepatitis delta crónica. *Hígado Int.* [Internet] 2010; 30 : 430–437. doi: 10.1111 / j.1478-3231.2009.02140.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
144. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, et al. Anti-HDV IgM como marcador de la actividad de la enfermedad en la hepatitis delta. *Más uno.* [Internet] 2014; 9 : e101002. doi: 10.1371 / journal.pone.0101002. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
145. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Beneficio a largo plazo de la terapia con interferón α de la hepatitis D crónica: regresión de la fibrosis hepática avanzada. *Gastroenterología.* 2004; 126 : 1740–1749. doi: 10.1053 / j.gastro.2004.03.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
146. Madejón A, Cotonat T, Bartolomé J, Castillo I, Carreño V. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis D con dosis altas y bajas de interferón alfa 2a: utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el monitoreo de la respuesta antiviral. *Hepatología.* [Internet] 1994; 19 : 1331–1336. doi: 10.1002 / hep.1840190602. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
147. Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R, Costa C, Smedile A, Fabiano A, et al. Tratamiento con ribavirina para la hepatitis D crónica: un estudio piloto. *Hígado.* [Internet] 1994; 14 : 154–157. doi: 10.1111 / j.1600-0676.1994.tb00065.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
148. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al. Tratamiento con famciclovir de la hepatitis delta crónica. *J Hepatol.* 2002; 37 : 266–271. doi: 10.1016 / S0168-8278 (02) 00162-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
149. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Eficacia del peginterferón alfa-2b en la hepatitis delta crónica: relevancia de la RT-PCR cuantitativa para el seguimiento. *Hepatología.* [Internet] 2006; 44 : 728–735. doi: 10.1002 / hep.21325. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
150. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Interferón alfa-2b pegilado como monoterapia o en combinación con ribavirina en la hepatitis delta crónica. *Hepatología.* [Internet] 2006; 44 : 713–720. doi: 10.1002 / hep.21296. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
151. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A, et al. La eficacia del tratamiento combinado con interferón alfa-2b y lamivudina en comparación con el interferón alfa-2b solo en la hepatitis delta crónica: un ensayo

aleatorizado. *J Gastroenterol Hepatol.* [Internet]2006; 21 : 657–663. doi: 10.1111 / j.1440-1746.2006.04082.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

152. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, et al. Tratamiento de la hepatitis delta crónica con lamivudina frente a lamivudina + interferón frente a interferón. *J Hepat Viral.* [Internet] 2008; 15 : 314–321. doi: 10.1111 / j.1365-2893.2007.00936.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

153. Ormeci N, Bölükbaş F, Erden E, Coban S, Ekiz F, Erdem H, et al. Interferón alfa-2B pegilado para la hepatitis delta crónica: 12 versus 24 meses. *Hepatogastroenterología.* [Internet] 2011; 58 : 1648-1653. [[PubMed](#)]

154. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferón más adefovir versus cualquier fármaco solo para la hepatitis delta. *N Engl J Med.* [Internet] 2011; 364 : 322–331. doi: 10.1056 / NEJMoa0912696. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

155. Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Eficacia del tratamiento con interferón- α pegilado durante 24 meses en la hepatitis delta crónica y factores predictivos de respuesta. *Antivir Ther.* [Internet] 2013; 18 : 561–566. Doi: 10.3851 / IMP2381. [[Pub](#)