

Montoya-Guzmán, Melissa; Posada-Álvarez, Carolina; Lopera-Restrepo, Laura Camila; di Filippo-Villa, Diana; Navas, María Cristina

Melissa Montoya-Guzmán

Universidad de Antioquia, Colombia

Carolina Posada-Álvarez

Universidad de Antioquia, Colombia

Laura Camila Lopera-Restrepo

Universidad de Antioquia, Colombia

Diana di Filippo-Villa

Universidad de Antioquia, Colombia

María Cristina Navas

maria.navas@udea.edu.co

Universidad de Antioquia, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 1, núm. 2, 2020

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 22 Febrero 2020

Aprobación: 03 Junio 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743801003/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.120>.

EDIMECO



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

Resumen: El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus satélite del virus de la hepatitis B (VHB), dado que requiere el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) para la producción de partículas virales infecciosas. Se han caracterizado ocho genotipos del VHD, con una distribución geográfica relacionada con la prevalencia de la infección por VHB. Se estima que aproximadamente el 5% de los pacientes con infección crónica por VHB también están infectados con VHD. Se han descrito dos tipos de infección: la coinfección simultánea por VHB y VHD, y la superinfección con VHD en un paciente previamente infectado por VHB, esta última asociada a una mayor morbilidad y mortalidad por falla hepática aguda. La infección se diagnostica en nuestro medio con la determinación de IgM contra el VHD, acompañada idealmente de la carga viral. Aunque el tratamiento de elección es la terapia con interferón alfa pegilado, en el momento se están evaluando otros medicamentos antivirales en ensayos clínicos, con resultados alentadores, teniendo en cuenta el efecto observado en la carga viral del VHD y/o del VHB en los pacientes. La presente revisión tiene como objetivo incluir temas como la biología del virus, la epidemiología, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento en la infección por VHD.

Palabras clave: virus de la hepatitis delta, virus de la hepatitis B, epidemiología, diagnóstico, tratamiento farmacológico.

Abstract: Hepatitis delta virus (HDV) is a satellite virus of hepatitis B virus (HBV), as it requires the HBV surface antigen (HBsAg) for the production of infectious viral particles. Eight HDV genotypes have been characterized with a geographic distribution associated with the prevalence of HBV infection. It is estimated that approximately 5% of patients with chronic HBV infection are also infected with HDV. Two types of infection have been described: coinfection, by simultaneously contracting HBV and HDV infection, and superinfection, by contracting HDV when chronically infected with HBV, the latter associated with increased morbidity and mortality from acute liver failure. Anti-HDV IgM is used to diagnose the infection, ideally together with the detection of HDV-RNA. Although the treatment of choice is pegylated interferon alpha, other antiviral drugs are currently being evaluated in clinical trials, with encouraging results, in terms of their effect on HDV and/or HBV viral load in patients. This review aims to include topics such as virus biology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment in HDV infection.

Keywords: hepatitis delta virus, hepatitis B virus, epidemiology, diagnosis, pharmacological treatment.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis delta (VHD) fue descubierto en 1977 por Rizzetto y colaboradores en muestras de biopsias de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) [1]. Aunque en un principio se identificó como un antígeno nuclear asociado a la infección por VHB, años más tarde se comprobó que se trataba de un nuevo agente viral que requiere del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), para ensamblar las partículas virales de novo de VHD [1,2].

La infección por VHD causa la hepatitis viral más agresiva y se asocia con falla hepática aguda, hepatitis fulminante, y progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) [3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor del 5% de las personas con infección crónica por VHB se encuentran infectadas con VHD a nivel global [4]. Dado que la infección por este virus tiene un efecto directo en la salud pública, se hace necesario conocer más acerca del VHD, por lo cual en esta revisión se tratarán temas como la biología del virus y su interacción con el VHB, la epidemiología, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la infección.

GENERALIDADES DEL VHD

El VHD presenta similitudes con virus de plantas y viriones, tales como un genoma ARN circular pequeño con 1.682 nucleótidos, una estructura secundaria constituida por un 70% del genoma, y la presencia de una secuencia conocida como ribozima, que permite el auto-clivaje y ligación del genoma [1]. Sin embargo, dadas las diferencias que presenta con otros virus de plantas, y tras ser reconocido como un virus de vertebrados, el VHD fue clasificado como único representante del género *Deltavirus* [5].

Estructura y organización genómica del VHD

La partícula del VHD presenta una envoltura lipídica en la que se encuentra presente el HBsAg del VHB, y una ribonucleoproteína (RNP) constituida por el genoma ARN de polaridad negativa de aproximadamente 1,7 Kb, que se dobla sobre sí mismo, y por su alta complementariedad forma una estructura cilíndrica o de “bastón” [1] (**figura 1**).

El genoma viral presenta un marco de lectura abierto que codifica para el antígeno delta (HDAg), el cual tiene dos isoformas: una corta (S-HDAg) de 24 kilodaltons (KDa) y 195 aminoácidos, y una larga (L-HDAg) de 27 KDa y 214 aminoácidos [6]. Las isoformas del HDAg tienen en común varios dominios, como el dominio de unión al ARN (RBD, por su sigla en inglés), el dominio de localización nuclear (NLS, por su sigla en inglés), y un dominio C-terminal rico en prolina y glicina [1]. El L-HDAg posee además un dominio para el ensamblaje del genoma viral (VAS, por su sigla en inglés) específico para cada genotipo viral, que permite la interacción entre el L-HDAg y el HBsAg presente en el retículo endoplasmático [7]. Este dominio VAS es modificado por la enzima celular farnesil transferasa para garantizar la interacción con el HBsAg, y el subsecuente ensamblaje de la partícula viral. Esta modificación representa un blanco terapéutico para la infección por VHD.

Las dos isoformas del HDAg exhiben funciones diferentes en el ciclo de replicación del VHD, dado que el S-HDAg participa en la replicación del ARN viral, mientras que el L-HDAg está implicado en el ensamblaje de las partículas virales [1].

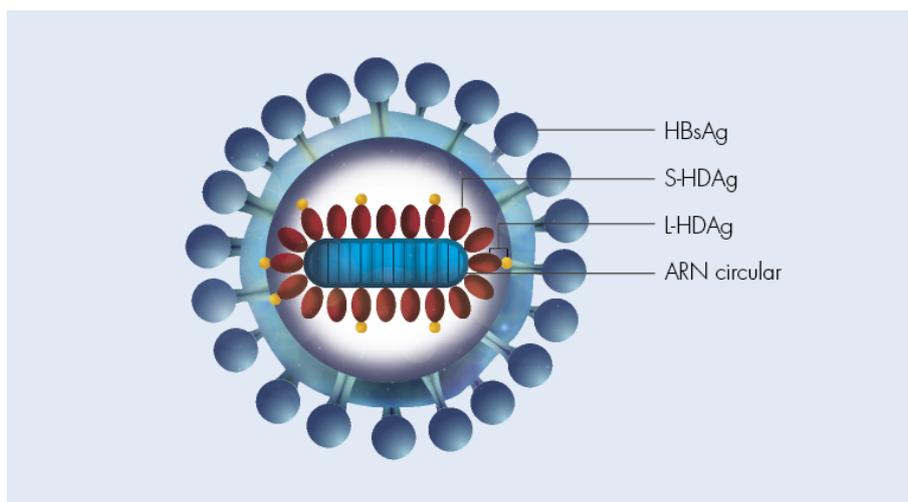


FIGURA 1.

Representación gráfica del virus de la hepatitis delta (VHD). El VHD utiliza el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) para la entrada y salida de la célula. S-HDAg: isoforma corta del antígeno delta; L-HDAg: isoforma larga del antígeno delta.

Ciclo replicativo del VHD

La infección viral en el hepatocito está mediada por una primera interacción de baja afinidad del dominio PreS1 del HBsAg y el glypican-5, un tipo de proteoglicano de heparán sulfato, expresado en la membrana del hepatocito, y por una segunda interacción de alta afinidad con el polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NTCP) [3,8,9]. La partícula viral entra por endocitosis y luego el complejo de RNP es transportado hacia el núcleo [10,11] (figura 2).

Una vez el genoma viral ingresa al núcleo del hepatocito se da inicio a la replicación mediante un mecanismo de “doble círculo rodante”, similar al mecanismo de replicación reportado en los viroides [12]. En el nucleolo, el ARN genómico sirve como molde para que la enzima ARN polimerasa I celular sintetice la cadena complementaria, o ARN antígenómico [12]. Luego, la ARN polimerasa II celular utiliza el ARN antígenómico como molde para sintetizar copias de ARN genómico [13], que posteriormente utiliza como molde para la síntesis del ARN mensajero (mARN) que codifica para el HDAg [13,14]. Un evento de edición del ARN antígenómico ocurre por acción de la enzima celular adenosina deaminasa específica de ARN de doble cadena (ADAR1, por sus siglas en inglés) [15], el cual modifica el codón de parada del S-HDAg, y así extiende el marco de lectura en 19 codones adicionales, lo que resulta en la síntesis del L-HDAg [3,15].

El HDAg sufre modificaciones postraduccionales importantes para la función de cada isoforma, como la prenilación del L-HDAg [16], la fosforilación en la serina 177 del S-HDAg, necesaria para la interacción con la ARN polimerasa II [17], y otras modificaciones como acetilación, metilación y sumoilación [16,18,19]. Entre estas, la prenilación del L-HDAg es una de las modificaciones postraduccionales más importantes [16]. La enzima farnesil transferasa añade grupos farnesilo a la cisteína 211 en la región C-terminal del L-HDAg, dominio VAS, lo que permite la interacción con el dominio rico en triptófano del HBsAg, y el posterior ensamblaje de la partícula viral [20].

Luego de su síntesis y modificaciones postraduccionales, el S-HDAg y el L-HDAg son traslocados al núcleo para unirse con el ARN genómico y formar la RNP, que es exportada al citoplasma [21]. En la fase tardía de la replicación, el L-HDAg recluta el HBsAg, expresado en el retículo endoplasmático de la célula infectada simultáneamente por VHB y VHD, mediante la interacción con el extremo C-terminal, y luego inicia el

proceso de gemación [21]. Por último, las partículas virales son transportadas a través del aparato de Golgi, y finalmente son liberadas de la célula por exocitosis [22].

Aunque se considera que el VHD es un satélite exclusivo del VHB, recientemente se demostró *in vitro* que puede utilizar glicoproteínas de otros virus, como vesiculovirus, flavivirus y hepacivirus, para ensamblar partículas virales infecciosas [23]. Adicionalmente, se demostró que la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) puede establecer la infección por VHD en el hígado de ratones inmunodeficientes, a los cuales se les induce daño hepático y se infiltran con hepatocitos humanos para que colonicen el hígado murino, dando como resultado un ratón humanizado con un 40% a 70% de hepatocitos humanos [23].

El hecho de que el VHD pueda usar las glicoproteínas del VHC y de otros virus para ensamblar partículas virales infecciosas en un modelo *in vivo*, plantea la posibilidad de que en la infección natural se puedan dar otros escenarios de coinfección y superinfección [23].

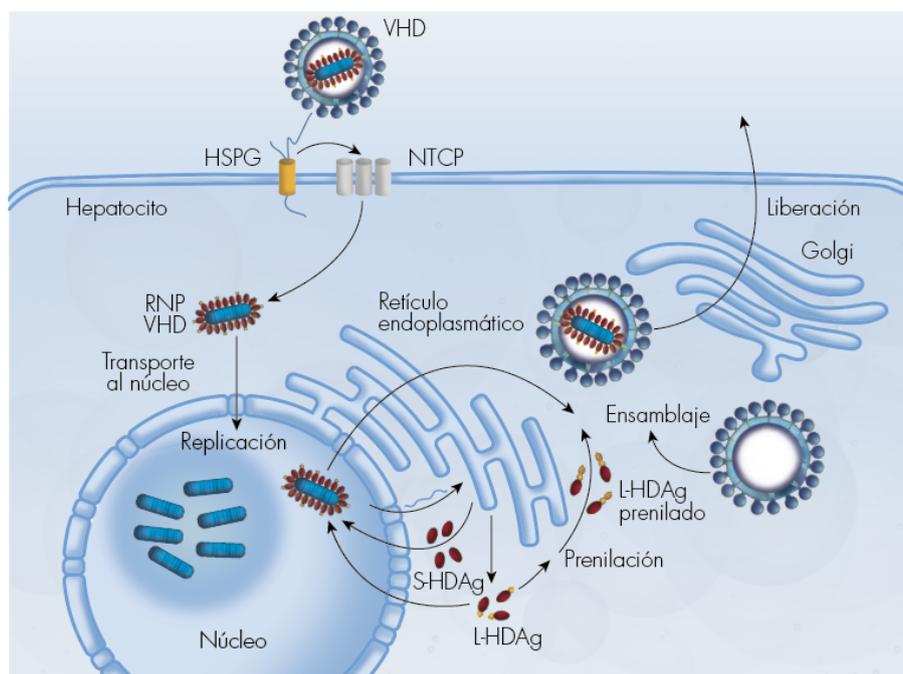


FIGURA 2.

Representación gráfica del ciclo replicativo del virus de hepatitis delta (VHD). S-HDAg: isoforma corta del antígeno delta; L-HDAg: isoforma larga del antígeno delta. NTCP: polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato; HSPG: proteoglicano de heparán sulfato; RNP VHD: ribonucleoproteína del virus de hepatitis delta.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que existen entre 15 a 20 millones de personas con infección por VHD a nivel mundial [1], cifras que podrían ser aún mayores [3], en particular en regiones endémicas de VHB, como el norte de África, la cuenca amazónica, el este de Europa, el Mediterráneo, el Medio Oriente y parte de Asia [1]. Es una enfermedad subdiagnosticada, que afecta aproximadamente el 5% de los pacientes con hepatitis B crónica, los cuales a pesar de los esquemas de vacunación, continúan en aumento cada año, en particular en las zonas más prevalentes [3,24].

Se han descrito ocho genotipos del VHD que difieren en su distribución geográfica y en el cuadro clínico asociado. El genotipo VHD-1 se asocia con cuadros de infección crónica moderados a severos y con una distribución global, pero con predominio en los Estados Unidos, Europa y el Medio Oriente, y en menor

proporción en Rusia, África, Asia y Brasil [1,25-28]. Los genotipos VHD-2 y VHD-4 son más prevalentes en Asia, causando un cuadro clínico más leve que el VHD-1 [1,29]. El VHD-3 se localiza principalmente en la cuenca amazónica [30] y se ha asociado con un riesgo mayor de falla hepática aguda [1]. Los genotipos VHD-5, VHD-6, VHD-7 y VHD-8 circulan en África [31], aunque el VHD-8 se reportó también en Brasil [32] (figura 3).

La infección por el VHD en Suramérica ha sido asociada con brotes severos de falla hepática aguda en algunas regiones [33]. La epidemiología de la infección por VHD en esta zona se puede dividir en dos áreas bien definidas: Chile, Uruguay, Argentina y el sur de Brasil, donde la prevalencia de marcadores de infección del VHD es inferior al 2% en personas con infección crónica por el VHB (con HBsAg positivo), y la región norte, especialmente en países de la cuenca amazónica, donde existe una alta prevalencia de la infección [33].

Históricamente se han reportado numerosos casos de falla hepática aguda asociados a superinfección por VHD en Colombia, Brasil, Venezuela y Perú [34], tal como la “hepatitis de Labrea”, reportada en la Amazonía en Brasil [35,36], y la “hepatitis Sierra Nevada de Santa Marta”, en el norte de Colombia [37]. En otras regiones de Colombia, como en el municipio de Riosucio, en el departamento del Chocó, se describió un brote de hepatitis delta con falla hepática aguda en 1976 [38]. Desde 1969 también se han reportado brotes de hepatitis delta en comunidades yanomamis del alto de la cuenca del Orinoco en Venezuela, donde se describió una prevalencia de 30,6% del HBsAg, y de anticuerpos contra el HDAg en el 39,7% [39].

En el departamento de Amazonas en Colombia, di Filippo y colaboradores [40] realizaron un estudio en 19 comunidades indígenas para describir la prevalencia y los genotipos circulantes de VHD y VHB. En total, el 2,6% (23/862) de los individuos fueron positivos para la prueba rápida de HBsAg, confirmados luego por una prueba de Elisa para HBsAg y anti-HBc [40]. El 43,5% de estos casos (10/23) fueron positivos para anti-VHD (IgM o IgG), y 7 de los 23 (30,4%) fueron positivos para el genoma del VHD [40]. El genotipo VHD-3 fue identificado en todas las 7 muestras positivas para el genoma del VHD. Es importante resaltar que a excepción de un paciente con enfermedad hepática terminal, el 99,7% de los individuos que participaron en el estudio eran asintomáticos [40].

Colombia es un país con un patrón heterogéneo de prevalencia para VHB; no obstante, en diferentes estudios se ha descrito una alta endemia en las comunidades amerindias de la Amazonía [39-41]. Es importante la búsqueda activa de casos, con el fin de identificar individuos candidatos a terapia antiviral.

La transmisión del VHD puede darse por diferentes vías, principalmente por vía parenteral, y a través del contacto con sangre y fluidos corporales, por lo cual uno de los principales grupos de riesgo son los usuarios de drogas intravenosas [16]. También se debe considerar el riesgo en los pacientes sometidos a hemodiálisis, transfusiones de sangre y hemoderivados, y en los profesionales de la salud [16,42]. Otras vías incluyen la transmisión sexual y la transmisión intrafamiliar, especialmente en zonas de alta endemia. Una de las diferencias fundamentales en los factores de riesgo respecto al VHB, es que la transmisión vertical es muy poco frecuente [43,44].



FIGURA 3.

Distribución de los principales genotipos del virus de la hepatitis delta (VHD) por continente.

DIVERSIDAD GENÉTICA DEL VHD

Mediante el análisis de la región codificante para el S-HDAg y del genoma completo del VHD, se han descrito ocho genotipos, con una variabilidad de más del 20% entre ellos; adicionalmente, pueden encontrarse hasta cuatro subgenotipos en cada uno de ellos, con una divergencia superior al 10% [45].

El genoma viral presenta regiones de alta variabilidad, como la C-terminal del L-HDAg, y regiones conservadas, como el dominio de auto-clivaje en la riboenzima y el dominio de unión al ARN del HDAg, que son fundamentales para la replicación del virus y son, por lo tanto, menos tolerantes a los cambios [46].

Las cepas de los virus provenientes de diversas zonas de África son más divergentes que aislados reportados en otros continentes, lo que ha sugerido que este continente es el origen del VHD [31]. Todas estas variaciones que han surgido en las secuencias de los diferentes genotipos y subgenotipos del VHD son el resultado de mutaciones que, si bien han sido al azar por procesos de selección viral, han permanecido estables y han permitido que el VHD haya podido adaptarse a su hospedero.

ASOCIACIÓN ENTRE GENOTIPOS DEL VHD Y VHB

Se ha sugerido una asociación entre la infección por el genotipo F del VHB y el genotipo VHD-3 con formas más severas de hepatitis delta, como falla hepática aguda, aunque también se ha reportado coinfección con otros genotipos de VHB [47]. En el estudio realizado en población amerindia del departamento de Amazonas en Colombia, en todos los casos se identificó el genotipo F (subgenotipo F1b) del VHB, asociado con el genotipo 3 de VHD [40].

Por otra parte, Gomes-Gouvêa y colaboradores [35] encontraron en Brasil casos de infección por el VHD-3 asociados con el genotipo F (subgenotipo F2a) del VHB, así como casos de infección con el genotipo A (subgenotipo A1) del VHB y el genotipo D (subgenotipo D3 y D4) del VHB. Estos hallazgos sugieren que la asociación entre el VHD-3 y el VHB genotipo F no necesariamente establece una relación causal con una forma más severa del curso clínico de la infección; estas coinfecciones reflejan solo la circulación de diferentes genotipos de ambos virus en una población [35].

La eficiencia del ensamblaje viral de algunos genotipos del VHD se ve influenciada por mutaciones en el HBsAg. Se ha descrito que variaciones en la secuencia de aminoácidos del HBsAg disminuyen la eficiencia del ensamblaje viral de los genotipos VHD-2 y VHD-4, pero no del genotipo VHD-1 [48]. Esta interacción

entre el genotipo VHD-1 y diferentes genotipos del VHB, podría estar desempeñando un papel importante en la amplia distribución de este genotipo en el mundo [48].

PATOGÉNESIS

El VHD se replica in vivo en los hepatocitos, por lo cual los cambios patológicos se restringen únicamente al hígado; sin embargo, los mecanismos que determinan la progresión de la infección hacia la cronicidad, el proceso que causa la hepatitis severa, la insuficiencia hepática aguda y la progresión acelerada a fibrosis, son aún materia de estudio [49].

La hepatitis delta se caracteriza por necrosis de hepatocitos e infiltrado inflamatorio, y dado que este virus no es citolítico [50], se considera que la patogénesis del VHD sería mediada por mecanismos inmunes [49,51]. El L-HDAg promueve una respuesta inflamatoria, posiblemente por la activación del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT3), y del factor nuclear κ B, que contribuyen con el aclaramiento viral; esta respuesta está asociada con estrés del retículo endoplasmático, necroinflamación, y con un incremento de las especies reactivas del oxígeno [16,52]. Aunque la infección por el VHD induce una alta expresión de interferón tipo I, el virus interfiere en la vía de señalización del interferón alfa (IFN- α), pues bloquea la activación y translocación de proteínas STAT [16,53].

Adicionalmente, otro mecanismo que favorece la patogenicidad de este virus es la aparición de cuasi especies, debido a la variabilidad genómica del VHD, pues es claro que existe una asociación entre los genotipos y el desarrollo de la enfermedad [16], observándose que el genotipo VHD-1, que es el más ampliamente distribuido geográficamente, y el genotipo VHD-3, propio de América del Sur, tienen mayor asociación con enfermedad hepática severa [47].

En cuanto a la respuesta innata contra el VHD, dos estudios previos realizados por Lunemann y colaboradores [54,55], describen la función de las células *natural killer* (NK) en la infección por el VHD. Los pacientes con hepatitis delta presentaron un número elevado de células NK; sin embargo, las NK tenían un fenotipo alterado, y una disminución en su función citolítica y patrón de activación, cuando se comparaban con las células NK de control [54,55]. Este hallazgo sugiere que se presenta el fenómeno de agotamiento del sistema inmune, como se ha descrito en otras infecciones virales persistentes, como en la infección por VHB [56].

La respuesta mediada por linfocitos T CD4 y CD8 es de vital importancia para el control de la infección y el aclaramiento espontáneo del virus [57]. Durante la infección crónica por el VHD, se ha encontrado que la respuesta inmune predominante está compuesta por linfocitos con perfil Th2, y con un incremento en la secreción de interleuquina 10 (IL-10) [58]. A pesar de que no está claramente establecida la patogénesis ni la respuesta inmune para el VHD, las células NK, las vías de señalización del IFN- α , los linfocitos T CD8 y el perfil de respuesta inmunológico Th1, son partes esenciales de la respuesta inmune contra el virus [57,59].

CLÍNICA

Debido a que el VHD depende del VHB (HBsAg) para ensamblar las partículas virales infecciosas, el VHD solo se transmite cuando hay una infección concomitante con el VHB. Esta infección por ambos virus puede darse de dos formas, por coinfección y por superinfección, las cuales a su vez pueden tener un desenlace clínico diferente (**figura 4**) [1]. La coinfección es la infección simultánea por VHD y VHB en individuos susceptibles. En la mayoría de los casos es una infección transitoria que puede o no cursar con manifestaciones clínicas, y se desarrolla de manera similar a una monoinfección aguda por VHB; debido a esta similitud, las tasas de progresión a infección crónica están entre el 2% y el 5%, como en la monoinfección por VHB [60].

En la coinfección, el periodo de incubación del VHD es dependiente del inóculo de VHB, y en consecuencia este último determina la evolución de la infección por el VHD [61]. La coinfección puede presentarse en una fase (monofásica) o en dos fases (bifásica); en la primera, se presenta un solo pico de elevación de las enzimas hepáticas, mientras que en el patrón bifásico existe una primera fase que depende de la carga viral del VHB, y una segunda determinada por la carga viral de VHD, causando un curso bifásico en los niveles de la enzima alanina aminotransferasa [62].

En el 90% a 95% de los casos de coinfección hay recuperación espontánea, es decir, que solo alrededor del 5% de los pacientes desarrollan infección crónica; sin embargo, cuando se comparan los pacientes con monoinfección por VHB, con respecto a los pacientes con coinfección crónica por VHB y VHD, estos últimos tienen una mayor probabilidad de complicaciones, incluyendo un riesgo dos veces mayor de desarrollar cirrosis, un riesgo tres veces mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular y una tasa de mortalidad dos veces mayor [63,64].

Por su parte, la superinfección se presenta en individuos con infección crónica previa por el VHB, y tiene un curso clínico más grave que la coinfección, con evolución a estadios crónicos en el 90% de los casos, lo que se relaciona con un alto riesgo de progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular de manera temprana; aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollarán estas dos complicaciones en el primero y segundo año, y hasta el 80% entre los 5 a 10 años postinfección [65,66].

En algunos individuos con infección crónica inactiva (sin enfermedad hepática) por VHB, se puede presentar una hepatitis aguda que se manifiesta con síntomas y signos como fatiga, hiporexia, náuseas, ictericia y aumento del nivel sérico de las transaminasas [62]. De manera similar, algunos pacientes con hepatitis B crónica activa (con enfermedad hepática), pueden presentar una exacerbación de los síntomas con descompensación [62].

Por lo anterior, es común que en regiones endémicas para VHB, en los pacientes sin diagnóstico previo de hepatitis B que presenten una superinfección con el VHD, ocurra un error diagnóstico y se sospeche solo una monoinfección con VHB, pues esta se presenta clínicamente como una hepatitis aguda; o que en los pacientes con diagnóstico previo de hepatitis B, la superinfección con VHD se confunda con una exacerbación de la hepatitis, debido a su presentación clínica similar a una descompensación hepática [67,68].

Se ha descrito un tercer tipo de infección en pacientes sometidos a trasplante hepático que reciben un hígado de un donante infectado con VHB y VHD. A pesar de que la infección por VHB del hígado trasplantado generalmente se previene mediante la administración de inmunoglobulinas, los hepatocitos se pueden infectar con el VHD, ya que el VHB no es necesario para la replicación del genoma del VHD. Estos pacientes son positivos para el HDAg y tienen una infección silenciosa hasta que exista recurrencia del VHB, y se reactive la infección por el VHD [66].

La hepatitis delta crónica es la más agresiva y la de más rápida progresión de todas las hepatitis virales crónicas. Comparada con las hepatitis B y C crónicas, la hepatitis delta conduce a enfermedad hepática más severa, con tasas altas de progresión a fibrosis, que pueden desencadenar complicaciones como cirrosis y carcinoma hepatocelular [69-71].

La falla hepática aguda por VHD tiene pronóstico pobre, el curso clínico varía de 4 a 30 días aproximadamente, después del comienzo de la sintomatología de la hepatitis [72]. Los niveles de transaminasas y de carga viral pueden estar aumentados, pero debido a la necrosis hepática masiva y destrucción de los hepatocitos, estos niveles tienden a bajar rápidamente. Si no se hace un trasplante hepático de manera urgente, la mortalidad es de aproximadamente 80% [62].

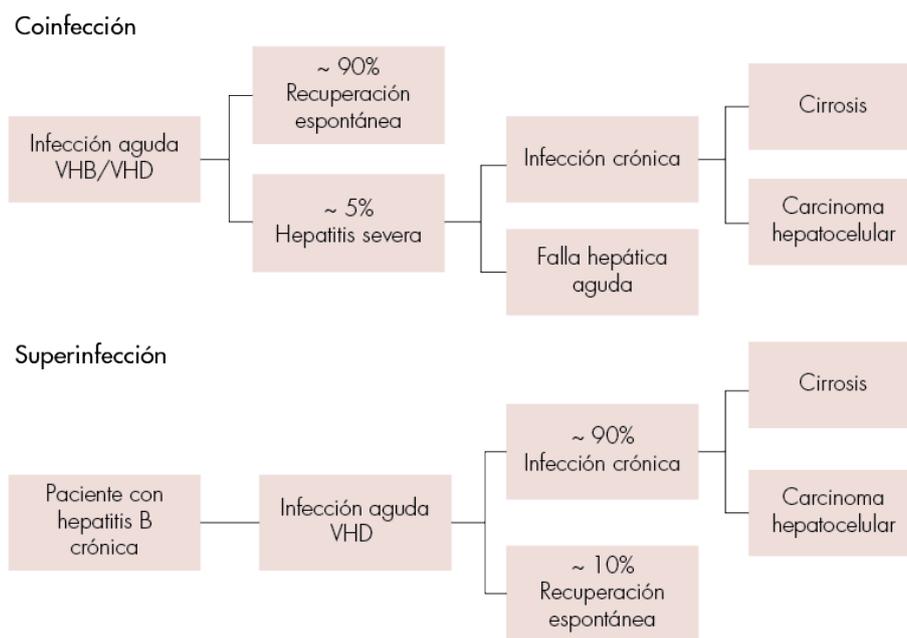


FIGURA 4.

Curso clínico de la coinfección y superinfección por virus de la hepatitis delta (VHD) [1].

DIAGNÓSTICO

Las principales guías de la EASL (del inglés, *European Association for the Study of the Liver*) y de la AASLD (del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*) recomiendan que se busquen marcadores de infección por VHD en aquellos pacientes con hepatitis B aguda (HBsAg e IgM HBe positivos) o crónica (HBsAg positivo por más de seis meses) [73], que tengan los siguientes factores de riesgo: uso de drogas inyectables, conductas sexuales de riesgo, pacientes con infección por VIH o VHC, y migrantes de regiones con alta endemia para VHB (África, Asia, Amazonía). Además, en pacientes con carga viral baja o indetectable de VHB, pero con aminotransferasas persistentemente elevadas, o con hepatitis inusualmente graves o prolongadas [74-77].

Existen diferentes métodos para hacer el diagnóstico de infección por VHD. La detección de IgM anti-VHD es la prueba que se utiliza de rutina en nuestro medio para hacer el diagnóstico, idealmente acompañada de la determinación del ARN viral por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) cuantitativa [78]. A la fecha no se ha reportado infección oculta por VHD, por lo que la medición de la carga viral no está indicada de rutina, si no hay sospecha clínica de hepatitis delta.

En los casos en los cuales se utilice la detección del ARN de VHD como prueba inicial diagnóstica, se debe tener presente la variabilidad en la secuencia genómica del virus, lo cual puede arrojar resultados falsos negativos. En estos pacientes, la detección de IgM anti-VHD juega un papel importante si hay alta sospecha clínica de enfermedad hepática por VHD [77,79]. Si no hay acceso a la prueba molecular, se pueden hacer pruebas seriadas de IgM anti-VHD para intentar documentar la seroconversión [80-82].

La infección crónica se define como la detección de ARN de VHD por más de 6 meses consecutivos. Sin embargo, es importante mencionar que en la infección crónica por VHD puede presentarse reaparición de la IgM anti-VHD, y usualmente se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática [80-82].

En la **tabla 1** se observa cómo establecer el diagnóstico de coinfección o superinfección por VHD, de acuerdo con los resultados de las pruebas serológicas para VHB y VHD, en un paciente con hepatitis aguda y epidemiología sugestiva de una hepatitis delta.

La falta de estandarización en las pruebas moleculares continúa siendo un problema para el diagnóstico de la infección por VHD. Los resultados de la RT-PCR usualmente no son comparables entre los laboratorios [83]. Actualmente está disponible un estándar de la OMS que permite que se reporten los resultados en unidades internacionales (UI), y se han desarrollado nuevos estuches comerciales pangenotípicos debido a que, aunque es posible determinar el genotipo del virus por RT-PCR, esto se utiliza únicamente con fines investigativos [84].

Una biopsia de hígado puede ser útil, especialmente para la estadificación, y en aquellos casos en los cuales los resultados de las pruebas de laboratorio no son concluyentes o no están disponibles [85]. La hepatitis delta causa los mismos cambios histológicos en el parénquima hepático que otras infecciones virales, con necrosis e inflamación de las células hepáticas. En la enfermedad aguda hay infiltración intralobular de células inflamatorias (linfocitos y macrófagos) y eosinofilia citoplasmática, en tanto que en la hepatitis crónica hay necrosis periportal, que con frecuencia se acompaña de cambios nodulares [86].

TABLA 1.
Diagnóstico de coinfección o superinfección por virus de la hepatitis delta (VHD), de acuerdo con las pruebas serológicas para VHB y VHD.

Tipo de infección	Marcador serológico			
	HBsAg	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	IgM anti-VHD
Coinfección	+	+	-/+	+
Superinfección	+	-	+	+

TRATAMIENTO

Una vez se realiza el diagnóstico de hepatitis delta, se debe instaurar el tratamiento; las guías de la EASL y AASLD establecen que el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz hasta el momento es el IFN- α pegilado (PEG-IFN) [77]. El esquema de tratamiento es de 48 semanas, independiente de los patrones de respuesta; es decir, aunque se tenga una respuesta temprana o no, se debe continuar hasta las 48 semanas, si es bien tolerado. Cuando el paciente presenta replicación continua del VHB, evidenciada en la carga del ADN viral, se recomienda adicionar a la terapia con PEG-IFN, un análogo de nucleósido, como entecavir o tenofovir [77,78,87].

Para el monitoreo del tratamiento para hepatitis delta, se utiliza la determinación de la carga viral cada 3 meses. Se considera que el tratamiento es satisfactorio cuando en la semana 24 después de finalizar el tratamiento con PEG-IFN, el genoma del VHD es indetectable; se estima que solo alrededor del 25% a 30% de los pacientes logran niveles indetectables con el tratamiento [88]. Posteriormente, se puede presentar recaída tardía hasta en el 50% de los pacientes; por lo anterior, varios autores consideran que el concepto de respuesta virológica sostenida no aplica en los pacientes con VHD [77,78].

Actualmente se vienen desarrollando nuevas alternativas terapéuticas, las cuales están siendo evaluadas en ensayos clínicos; entre ellas, el lonafarnib, el REP 2139 y el myrcludex B [89].

El lonafarnib es un inhibidor de la enzima farnesil transferasa, administrado por vía oral; este fármaco previene la prenilación del L-HDAg, lo cual afecta el ensamblaje y la salida de las partículas virales de la célula infectada [90,91]. Se ha observado un efecto dosis-dependiente en la reducción de la carga viral en pacientes con hepatitis delta, lo cual a su vez se asocia con una mayor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales [92]. También se ha descrito que la adición de ritonavir o de PEG-IFN produce mejores respuestas antivirales, con menos efectos secundarios que la monoterapia [91,92]. Es importante considerar que este inhibidor

bloquea una enzima celular con funciones importantes, como la farnesilación de las proteínas Ras, y por lo tanto, afecta las vías de señalización en las que participa esta proteína celular [93].

El REP 2139 es un polímero de ácido nucleico que disminuye la concentración del HBsAg, al inhibir la liberación de partículas subvirales de VHB [94]. Debido a que los viriones de VHD comparten el mismo mecanismo de liberación, se ha encontrado que a su vez disminuye las concentraciones de ARN de VHD circulantes [95]. En un estudio piloto se demostró que REP 2139 en combinación con PEG-IFN, indujo la eliminación del ARN de VHD y del HBsAg en el 50% de los pacientes tratados [96]. Sin embargo, se necesita aún confirmar estos resultados en otros estudios similares.

Por último, el myrcludex B es un lipopéptido sintético que comparte un fragmento de la secuencia del sitio de unión del HBsAg, el dominio preS1, al receptor NTCP. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*, en un modelo murino, que este lipopéptido bloquea la entrada de partículas virales del VHD y VHB mediada por el receptor NTCP. Aunque la funcionalidad de este receptor celular es fundamental en el metabolismo de las sales biliares, se ha observado que la dosis con actividad antiviral para VHB y VHD no inhibe su función transportadora, dado que es 500 veces menor [97,98]. Al igual que en las terapias con lonafarnib y REP 2139, se ha reportado que la asociación sinérgica de myrcludex B con PEG-IFN o con tenofovir, disminuye significativamente los niveles de ARN del VHD, si se compara con la monoterapia [96]. Actualmente están en curso varios estudios con diferentes regímenes de dosificación y duración del tratamiento con este medicamento [97,99].

CONCLUSIONES

La infección por VHD representa un importante problema de salud pública en regiones con alta prevalencia de hepatitis B. Colombia presenta varias regiones con alta prevalencia; no obstante, la notificación de casos de hepatitis delta es casi ausente durante el último decenio. Esto puede ser debido en gran parte a la falta de acceso a las pruebas diagnósticas, en particular en las zonas más afectadas por la enfermedad. La verdadera situación epidemiológica de la infección por el VHD es aún desconocida en Colombia y en Suramérica, lo que hace necesario el desarrollo de más estudios que permitan esclarecer el comportamiento de esta patología viral y sus implicaciones en el curso clínico de la infección. El surgimiento de nuevas alternativas terapéuticas es prometedor; sin embargo, se requieren estudios adicionales que sustenten los hallazgos reportados hasta ahora para lograr el control de la infección por el VHD.

REFERENCIAS

1. Botelho-Souza LF, Pinheiro-Alves Vasconcelos M, de Oliveira-Dos Santos A, Villalobos-Salcedo JM, Souza-Vieira D. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J* 2017;14:177. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0845-y>.
2. Fu TB, Taylor J. The RNAs of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates. *J Virol* 1993;67:6965-6972.
3. Mentha N, Clement S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res* 2019;17:3-15. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>.
4. World Health Organization (WHO). Hepatitis D (Fact sheets). Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019. Acceso 19 de julio de 2019. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>.
5. Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int* 2016;36 Suppl 1:135-140. <https://doi.org/10.1111/liv.13018>.
6. Wang TC, Chao M. Molecular cloning and expression of the hepatitis delta virus genotype IIb genome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:357-363. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00338-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00338-3).
7. Chad YC, Chang MF, Gust I, Lai MM. Sequence conservation and divergence of hepatitis delta virus RNA. *Virology* 1990;178:384-392. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(90\)90335-o](https://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90335-o).

8. Li J, Tong S. From DCPD to NTCP: the long journey towards identifying a functional hepatitis B virus receptor. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:193-199. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.3.193>.
9. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife* 2012;1:e00049. <https://doi.org/10.7554/eLife.00049>.
10. Alves C, Freitas N, Cunha C. Characterization of the nuclear localization signal of the hepatitis delta virus antigen. *Virology* 2008;370:12-21. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.07.034>.
11. Chou HC, Hsieh TY, Sheu GT, Lai MM. Hepatitis delta antigen mediates the nuclear import of hepatitis delta virus RNA. *J Virol* 1998;72:3684-3690.
12. Flores R, Grubb D, Elleuch A, Nohales MA, Delgado S, Gago S. Rolling-circle replication of viroids, viroid-like satellite RNAs and hepatitis delta virus: variations on a theme. *RNA Biol* 2011;8:200-206. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.14238>.
13. Modahl LE, Macnaughton TB, Zhu N, Johnson DL, Lai MM. RNA-dependent replication and transcription of hepatitis delta virus RNA involve distinct cellular RNA polymerases. *Mol Cell Biol* 2000;20:6030-6039. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.16.6030-6039.2000>.
14. Chang J, Nie X, Chang HE, Han Z, Taylor J. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. *J Virol* 2008;82:1118-1127. <https://doi.org/10.1128/JVI.01758-07>.
15. Casey JL. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012;353:123-143. https://doi.org/10.1007/82_2011_146.
16. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013;5:666-675. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i12.666>.
17. Hong SY, Chen PJ. Phosphorylation of serine 177 of the small hepatitis delta antigen regulates viral antigenomic RNA replication by interacting with the processive RNA polymerase II. *J Virol* 2010;84:1430-1438. <https://doi.org/10.1128/JVI.02083-09>.
18. Li YJ, Stallcup MR, Lai MM. Hepatitis delta virus antigen is methylated at arginine residues, and methylation regulates subcellular localization and RNA replication. *J Virol* 2004;78:13325-13334. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.23.13325-13334.2004>.
19. Tseng CH, Cheng TS, Shu CY, Jeng KS, Lai MM. Modification of small hepatitis delta virus antigen by SUMO protein. *J Virol* 2010;84:918-927. <https://doi.org/10.1128/JVI.01034-09>.
20. Greco-Stewart V, Pelchat M. Interaction of host cellular proteins with components of the hepatitis delta virus. *Viruses* 2010;2:189-212. <https://doi.org/10.3390/v2010189>.
21. Tavanez JP, Cunha C, Silva MC, David E, Monjardino J, Carmo-Fonseca M. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm. *RNA* 2002;8:637-646. <https://doi.org/10.1017/s1355838202026432>.
22. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64:S102-S116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.013>.
23. Perez-Vargas J, Amirache F, Boson B, Mialon C, Freitas N, Sureau C, et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. *Nat Commun* 2019;10:2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10117-z>.
24. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018;68:512-521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601>.
25. Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, de Oliveira Dos Santos A, Cunha Pereira AV, Villalobos-Salcedo JM. Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: Isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon region of Brazil. *Intervirology* 2015;58:166-171. <https://doi.org/10.1159/000431040>.
26. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1447-1450. <https://doi.org/10.3201/eid1209.060112>.

27. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology* 1997;234:160-167. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8644>.
28. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9016-9020. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.19.9016>.
29. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol* 2019;25:4580-4597. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4580>.
30. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvea MS, Gutierrez MF, Carrilho FJ, Pinho JR. Dynamics of hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol* 2011;11:1462-1468. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.05.020>.
31. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anais P, Drugan T, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004;78:2537-2544. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.5.2537-2544.2004>.
32. Barros LM, Gomes-Gouvea MS, Pinho JR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Correa MC, et al. Hepatitis delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves? *Virus Res* 2011;160:333-339. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.07.006>.
33. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 1996;38 Suppl 2:S48-S55. http://doi.org/10.1136/gut.38.suppl_2.s48.
34. Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MM, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis* 2014;14:94. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-94>.
35. Gomes-Gouvea MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello I, Brito EMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the Western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009;90:2638-2643. <https://doi.org/10.1099/vir.0.013615-0>.
36. Dias LB, Moraes MA. [Labrea hepatitis]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1973;15:86-93.
37. Aguilera A, Morales A, Buitrago B, Guzmán M, Peña C, Marquez G. Hepatitis fulminante epidémica de la Sierra Nevada de Santa Marta I. Estudio de un brote en la localidad de Julio Zawady, Ciénaga, Magdalena Colombia. *Biomedica* 1969;1:187-197. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v1i4.1801>.
38. Padilla JC, Arriaga AL. Hepatitis A, B y D en Chocó. *Biomedica* 1997;17:286-291. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v17i4.959>.
39. Torres JR, Mondolfi A. Protracted outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the Upper Orinoco basin. *Rev Infect Dis* 1991;13:52-55. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.1.52>.
40. di Filippo-Villa D, Cortes-Mancera F, Payares E, Montes N, de la Hoz F, Arbelaez MP, et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virol J* 2015;12:172. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0402-5>.
41. Braga WS. [Hepatitis B and D virus infection within Amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37 Suppl 2:9-13. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000700002>.
42. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>.
43. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, Garrubba M, Conoscitore P, Sagnelli E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999;30:564-569. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80185-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80185-8).
44. Ramia S, Bahakim H. Perinatal transmission of hepatitis B virus-associated hepatitis D virus. *Ann Inst Pasteur Virol* 1988;139:285-290. [https://doi.org/10.1016/s0769-2617\(88\)80041-8](https://doi.org/10.1016/s0769-2617(88)80041-8).

45. Le Gal F, Brichtler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology* 2017;66:1826-1841. <https://doi.org/10.1002/hep.29574>.
46. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9).
47. Parana R, Pujol FH. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in the Amazonia: More questions than answers. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019;13:62-65. <https://doi.org/10.1002/cld.794>.
48. Shih HH, Jeng KS, Syu WJ, Huang YH, Su CW, Peng WL, et al. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus. *J Virol* 2008;82:2250-2264. <https://doi.org/10.1128/JVI.02155-07>.
49. Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, Castilho Mda C, Rocha JM, Gimaque JB, et al. Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage: a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol* 2014;61:1205-1211. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.041>.
50. Guilhot S, Huang SN, Xia YP, La Monica N, Lai MM, Chisari FV. Expression of the hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. *J Virol* 1994;68:1052-1058.
51. Negro F, Baldi M, Bonino F, Rocca G, Demartini A, Passarino G, et al. Chronic HDV (hepatitis delta virus) hepatitis. Intrahepatic expression of delta antigen, histologic activity and outcome of liver disease. *J Hepatol* 1988;6:8-14. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(88\)80457-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(88)80457-4).
52. Giersch K, Allweiss L, Volz T, Helbig M, Bierwolf J, Lohse AW, et al. Hepatitis delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *J Hepatol* 2015;63:346-353. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.011>.
53. Williams V, Brichtler S, Radjef N, Lebon P, Goffard A, Hober D, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol* 2009;90:2759-2767. <https://doi.org/10.1099/vir.0.011239-0>.
54. Lunemann S, Malone DF, Grabowski J, Port K, Beziat V, Bremer B, et al. Effects of HDV infection and pegylated interferon alpha treatment on the natural killer cell compartment in chronically infected individuals. *Gut* 2015;64:469-482. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306767>.
55. Lunemann S, Malone DF, Hengst J, Port K, Grabowski J, Deterding K, et al. Compromised function of natural killer cells in acute and chronic viral hepatitis. *J Infect Dis* 2014;209:1362-1373. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit561>.
56. Li TY, Yang Y, Zhou G, Tu ZK. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol* 2019;25:3527-3537. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3527>.
57. Aslan N, Yurdaydin C, Bozkaya H, Baglan P, Bozdayi AM, Tillmann HL, et al. Analysis and function of delta-hepatitis virus-specific cellular immune responses. *J Hepatol* 2003;38:15-16. [https://doi.org/10.1016/S0168-278\(03\)80457-9](https://doi.org/10.1016/S0168-278(03)80457-9).
58. Wedemeyer H, Ciner A, Yurdaydin C, Zachou K, Heidrich B, Manns M. Differential cytokine pattern of HDV-specific cellular immune responses: Results from the hep-net/international HIDIT-1 study. *Z Gastroenterol* 2007;45:V05. <https://doi.org/10.1055/s-2007-988123>.
59. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A*0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol* 2004;85:3089-3098. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80183-0>.
60. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2:945-947. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90156-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90156-8).
61. Taylor JM. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;307:1-23. https://doi.org/10.1007/3-540-29802-9_1.
62. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012;32:228-236. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323628>.
63. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991;13 Suppl 4:S116-118. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)90040-i](https://doi.org/10.1016/0168-8278(91)90040-i).

64. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.052>.
65. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a021550. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021550>.
66. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* 2011;31:7-21. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x>.
67. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749-756. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x>.
68. Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:221-224.
69. Sagnelli E, Felaco FM, Filippini P, Pasquale G, Peinetti P, Buonagurio E, et al. Influence of HDV infection on clinical, biochemical and histological presentation of HBsAg positive chronic hepatitis. *Liver* 1989;9:229-234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1989.tb00404.x>.
70. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987;155:931-935. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.5.931>.
71. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426. <https://doi.org/10.1136/gut.46.3.420>.
72. Sanchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM, et al. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987;5:205-210. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(87\)80574-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(87)80574-3).
73. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019. Acceso 19 de julio de 2019. Disponible en <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
74. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
75. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol* 2015;63:586-592. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.025>.
76. Patel EU, Thio CL, Boon D, Thomas DL, Tobian AAR. Prevalence of hepatitis B and Hepatitis D virus infections in the United States, 2011-2016. *Clin Infect Dis* 2019;69:709-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz001>.
77. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
78. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022-2029. <https://doi.org/10.1128/JCM.00084-10>.
79. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010;30:430-437. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02140.x>.
80. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, Agelopoulos O, Papaioannou C, Kalligeros C, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007;12:381-388.
81. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005;43:2363-2369. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2363-2369.2005>.

82. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735. <https://doi.org/10.1002/hep.21325>.
83. Le Gal F, Brichtler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483-1494. <https://doi.org/10.1002/hep.28772>.
84. Le Gal F, Dziri S, Gerber A, Alloui C, Ben Abdesselam Z, Roulot D, et al. Performance characteristics of a new consensus commercial kit for hepatitis D virus RNA viral load quantification. *J Clin Microbiol* 2017;55:431-441. <https://doi.org/10.1128/JCM.02027-16>.
85. Ahn J, Gish RG. Hepatitis D virus: A call to screening. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:647-686.
86. Masood U, John S. Hepatitis D. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Acceso 10 de enero de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470436/>.
87. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00601.x>.
88. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97. <https://doi.org/10.1002/hep.27102>.
89. Yurdaydin C. New treatment options for delta virus: Is a cure in sight? *J Viral Hepat* 2019;26:618-626. <https://doi.org/10.1111/jvh.13081>.
90. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167-1174. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00074-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00074-2).
91. Yurdaydin C, Idilman R, Choong I, Kalkan C, Keskin O, Karakaya MF, et al. O118: Optimizing the prenylation inhibitor lonafarnib using ritonavir boosting in patients with chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:S252. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30137-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30137-9).
92. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çağdaş A, Karataylı E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018;67:1224-1236. <https://doi.org/10.1002/hep.29658>.
93. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. Lonafarnib. Bethesda, Maryland: NCI. Acceso 20 de enero de 2020. Disponible en <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/lonafarnib>.
94. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:877-889. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30288-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30288-1).
95. Shekhtman L, Cotler SJ, Hershkovich L, Uprichard SL, Bazinet M, Pantea V, et al. Modelling hepatitis D virus RNA and HBsAg dynamics during nucleic acid polymer monotherapy suggest rapid turnover of HBsAg. *Sci Rep* 2020;10:7837. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64122-0>.
96. Caviglia GP, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:824-827. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.031>.
97. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-498. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.016>.
98. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol* 2016;65:483-489. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.013>.
99. Yurdaydin C. Recent advances in managing hepatitis D. *F1000Res* 2017;6:1596. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11796.1>.