Heterogeneidad clínica y virológica de la hepatitis delta en la Amazonia: más preguntas que respuestas

Raymundo Paraná, M.D., Ph.D. * y Flor H. Pujol, Ph.D.†

El virus de la hepatitis delta (VHD) fue descrito por M. Rizzetto en el año 1977. Se trata de un virus ARN de 1,7 kb que codifica una sola proteína y que depende para su transmisión del antígeno de superficie del virus B. Este virus, patógeno para los humanos, presenta la característica excepcional de necesitar la ayuda de otro virus para producir hepatopatía¹.

ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Se calcula que en todo el mundo hay entre 15 y 20 millones de portadores del VHD. En Sudamérica, el virus presenta peculiaridades epidemiológicas, y probablemente clínicas, asociadas a su variedad genética^{1,2}. Existe una alta prevalencia de infección por el VHD en África Central, el Cuerno de África, la cuenca amazónica, Europa Oriental y Mediterránea, Oriente medio y algunas zonas de Asia. La mayor

prevalencia se encuentra en la cuenca amazónica occidental, incluyendo regiones de Brasil, Perú, Ecuador, Venezuela y Colombia¹⁻⁴.

La enfermedad causada por el VHD es generalmente agresiva, aunque se han descrito casos de portadores asintomáticos, sobre todo en Europa Oriental⁵. Existen varios posibles marcadores de la progresión de la enfermedad, que incluyen factores bioquímicos, virológicos, histológicos y biomoleculares (Fig. 1).

El diagnóstico de la infección por el VHD se basa en criterios clínicos, bioquímicos, serológicos, histopatológicos y virológicos. Las características distintivas son la inmunoglobulina G anti-VHD (un anticuerpo que suele indicar contacto con el virus) y la inmunoglobulina M anti-VHD (que sugiere infección aguda o infección crónica activa). La cuantificación del ARN del VHD es importante para determinar el tratamiento, y también es fundamental conocer el genotipo

Abreviaturas: Ag; antígeno; ALT: alanina aminotransferasa; HDAG: antígeno de la hepatitis delta; IFN: interferón; PEG-IFN: peginterferón alfa-2α; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis delta; VHD-1: genotipo 1 del VHD.

*Departamento de Medicina, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Bahía, Bahía, Brasil, y †Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

Posibles conflictos de interés: ninguno.

Recibido el 28 de agosto de 2018; aceptado el 27 de noviembre de 2018.

Consulte este artículo en wileyonlinelibrary.com

© 2019 de la American Association for the Study of Liver Diseases

FIG 1 Hepatitis delta: marcadores de progresión de la enfermedad.

FIG 2 Caso típico de infección crónica por el VHD en la Amazonia: sobreexpresión del HDAg.

FIG 3 Esplenomegalia voluminosa asociada a infección crónica por el VHD en Latinoamérica.

FIG 4 Genotipos y subgenotipos del VHD. Árbol filogenético de secuencias genómicas completas del VHD (método *neighbor joining*, distancias calculadas con parámetros Kimura 2, 500 réplicas *bootstrap*). Las secuencias se muestran en azul con su número de accesión y país de origen. Los números en negro se refieren a los genotipos y subgenotipos. Los números en rojo se refieren al valor *bootstrap*.

del virus para entender mejor la respuesta de cada genotipo a las diferentes pautas de tratamiento¹.

En Europa y Estados Unidos la infección por el VHD presenta una baja endemicidad y está prácticamente limitada a los grupos de riesgo: usuarios de drogas por vía intravenosa e inmigrantes procedentes de regiones endémicas. Se trata de una enfermedad evanescente. El genotipo 1 del VHD (VHD-1) es predominante, de modo que el ADN del VHB es inhibido por el VHD. Pocos pacientes presentan el antígeno e del VHB.

Alta endemicidad del VHD, en su mayor parte del genotipo 3. Principalmente, pero no siempre, asociado al genotipo F del VHB.

El VHD-3 circula en el Amazonas desde 1920-1940.

En grupos étnicos específicos también se han encontrado otros genotipos (VHD-1, VHD-8), probablemente llegados de África con el comercio de esclavos.

Gradiente de endemicidad en la cuenca del Amazonas
(% de anti-VHD entre los portadores crónicos de VHB)

FIG 5 Prevalencia y diversidad genética del VHD en la cuenca del Amazonas.

En Brasil, y probablemente en otros países de la Amazonia, la infección por el VHD se caracteriza por su transmisión intrafamiliar en las primeras etapas de la vida. La mayoría de los casos están relacionados con una sobreinfección por el VHD en portadores del VHB⁶. En Sudamérica, y especialmente en la región del Amazonas, el VHD infecta a pacientes jóvenes. Los portadores del VHD en Latinoamérica raramente son usuarios de drogas por vía intravenosa y la mayoría de los casos son autóctonos⁴. La infección por el VHD presenta casos crónicos más severos y formas peculiares, como la hepatitis fulminante. En algunos pacientes con infección crónica y aguda por el VHD, el antígeno de la hepatitis delta (HDAg) es abundante en el tejido hepático y se encuentra sobre todo en el citoplasma de los hepatocitos, a diferencia de los casos europeos (Fig. 2) (R. Paraná, comunicación personal). Además, muchos pacientes presentan una desproporcionada esplenomegalia que no parece estar relacionada con la hipertensión portal. Los factores asociados a esta enorme esplenomegalia no son bien conocidos (Fig. 3) (C. Lobato, comunicación personal).

El único tratamiento disponible para el VHD es el interferón (IFN), especialmente el peginterferón alfa-2a (PEG-IFN), y no hay mucha información disponible sobre la sensibilidad relativa del VHD-3 en comparación con otros genotipos del VHD. En un estudio reciente, los pacientes infectados por el VHD-3 fueron tratados con PEG-IFN más entecavir a una dosis de 0,5 mg durante 48 semanas y lograron una respuesta elevada y sostenida (más del 95 %). El estudio sugiere que este genotipo patógeno del VHD podría ser muy sensible al tratamiento estándar⁷.

HETEROGENEIDAD GENÉTICA

Se han descrito ocho genotipos del VHD, con una divergencia entre genotipos del 20 %. Dentro de algunos de ellos se pueden definir hasta cuatro subgenotipos, con una divergencia del 10 % (Fig. 4)⁸. El VHD-1 está distribuido por todo el mundo. El VHD-2 y el VHD-4 circulan por Asia, y del VHD-5 al VHD-7 se encuentran en África⁸. El VHD-3 es endémico y muy prevalente en la Amazonia, y se asocia a brotes de hepatitis fulminante severa en la región (Fig. 5)^{1,4}. Es el genotipo más divergente y aparece con más frecuencia en las poblaciones amerindias que en las urbanas. Algunas mutaciones adaptativas podrían estar relacionadas con la forma de la enfermedad. A menudo este genotipo del VHD está asociado al genotipo F del VHB amerindio, aunque también se ha observado coinfección con otros genotipos^{1,9}.

El genotipo del VHB coinfectante no parece influir en la severidad de la infección por el VHD-3. En algunos grupos étnicos se han detectado otros genotipos del VHD, como el VHD-1 entre los amerindios Yukpa de Venezuela (aunque entre ellos es más prevalente el VHD-3) o el VHD-8 en el estado de Maraón, en Brasil. Estos genotipos más tardíos pudieron introducirse a través del comercio de esclavos (Fig. 5)⁹.

Agradecimientos: Los autores desean dar las gracias a la Unidad de Sistemas de Información Geográfica del Centro de Ecología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, que les facilitó el mapa de la Amazonia.

CORRESPONDENCIA

Raymundo Paraná, Departamento de Medicina, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Bahía, Bahía, Brasil. Correo electrónico: unif@svn.com.br

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Paraná R, Schinoni MI, de Souza CM. Hepatitis D virus. In: Ludert JE, Pujol FH, Arbiza J eds. Human Virology in Latin America. From Biology to Control. Cham, Switzerland: Springer; 2017:361-374.
- 2) Braga WS, Castilho Mda C, Borges FG, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon—far from a vanishing disease. Rev Soc Bras Med Trop 2012;45:691-695.
- 3) Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet 2011;378:73-85.
- 4) Paraná R, Kay A, Molinet F, et al. HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: A preliminary report. Am J Trop Med Hyg 2006;75:475-479.
- 5) Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:31-40.
- 6) Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:863-868.
- 7) Borzacov LM, de Figueiredo Nicolette LD, Souza LF, et al. Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. Int J Infect Dis 2016;46:82-88.
- 8) Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. Hepatology 2017;66:1826-1841.
- 9) Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region. North Brazil. BMC Infect Dis 2014;14:94.