

# Identificación del virus de hepatitis delta genotipo 3 en comunidades andinas y amazónicas del Perú

## Identification of hepatitis delta virus genotype 3 in andean and amazonian communities of Peru

Johanna Nery Balbuena-Torres <sup>1,a</sup>, Lorena Santos-Solis <sup>2,b</sup>, Ronald D. Navarro-Oviedo <sup>2,c</sup>, Cesar Augusto Cabezas-Sanchez <sup>1,3,d</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.

<sup>3</sup> Escuela de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4830-6933>

<sup>b</sup> Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2953-2513>

<sup>c</sup> Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7217-2926>

<sup>d</sup> Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5120-0713>

An Fac med. 2023;84(3):242-248. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.24029>

### Correspondencia:

Johanna Nery Balbuena Torres  
jbalbuena@ins.gob.pe

Recibido: 6 de junio 2023

Aprobado: 7 de agosto 2023

Publicación en línea: 23 de agosto 2023

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés

**Fuente de financiamiento:** Instituto Nacional de Salud.

**Contribuciones de autoría:** CACS, JNBT, LSS, y RDNO contribuyeron con el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis de datos y la aprobación de la versión final del artículo. CACS y JNBT contribuyeron con la redacción del artículo. LSS contribuyó con el procesamiento de las muestras. JNBT contribuyó con el análisis bioinformático, filogenético y evolutivo. Todos los autores están de acuerdo con la versión final del artículo y asumen responsabilidad por lo publicado.

**Citar como:** Balbuena-Torres J, Santos-Solis L, Navarro-Oviedo R, Cabezas-Sánchez C. Identificación del virus de hepatitis delta genotipo 3 en comunidades andinas y amazónicas del Perú. An Fac med. 2023; 84(3):242-248. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.24029>

### Resumen

**Introducción.** El virus de la hepatitis delta (VHD) es el causante de la forma más severa de la hepatitis viral humana, se asocia con un riesgo alto de fibrosis al hígado y carcinoma hepatocelular (HCC). Existen 8 genotipos del VHD con diferente distribución geográfica. **Objetivos.** Identificar los genotipos del VHD circulante en Huanta y tres pueblos indígenas de la Amazonía peruana. **Métodos.** Estudio observacional y transversal, realizado en 582 muestras reactivas para anti-HBc del VHB. Por el método nRT-PCR se procesaron todos los anti VHD positivos, el genotipo fue determinado mediante secuenciación directa tipo Sanger y análisis filogenético del fragmento R0. Se utilizaron 111 secuencias de referencia del GenBank. Las 42 secuencias del estudio fueron editadas y ensambladas con programas bioinformáticos. El análisis filogenético y evolutivo se realizó con los programas: Beast V2.5.2, Jmodeltest v2.1.10, Tracer v1.7.1, Tree Annotator y Figtree v1.4.4. Se utilizaron los modelos Bayesianos Yule y Birth Death skyline serial, el MCMC en 30 y 80 millones respectivamente, con el relaxed uncorrelated Exponential molecular clock. Se calcularon las medidas de resumen y de tendencia central utilizando el programa STATA 14.0. **Resultados.** La media de la edad fue de 38 años, el 52,8% fueron mujeres. 101 muestras fueron positivas para anticuerpos anti-VHD. El ARN del VHD fue detectado en el 49,5% de las muestras reactivas a ELISA anti-VHD. El análisis filogenético determinó la presencia del genotipo 3. **Conclusiones.** Se evidencia la presencia del genotipo 3 del VHD en comunidades andinas y amazónicas del Perú.

**Palabras clave:** Hepatitis D; Pueblos Indígenas; Comunidades Indígenas; Perú (fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

**Introduction.** The Hepatitis Delta Virus (HDV) is the cause of the most severe form of human viral hepatitis and is associated with a high risk of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma (HCC). There are 8 HDV genotypes with different geographic distribution. **Objectives.** To identify the genotypes of VHD circulating in Huanta and three indigenous peoples of the Peruvian Amazon. **Methods.** Observational and cross-sectional study, from 582 reactive samples for anti-HBc-HBV. Anti-HDV positive samples were processed with the nRT-PCR method, genotype was determined by direct Sanger-type sequencing and phylogenetic analysis of the R0 fragment. 111 reference sequences from GenBank were used. The 42 sequences of the study were edited and assembled with the bioinformatics programs. Phylogenetic and evolutionary analysis was performed with the following software: Beast v2.5.2, Jmodeltest v2.1.10, Tracer v1.7.1, Tree Annotator and Figtree v1.4.4. The Bayesian Yule and Birth Death skyline serial models were used, the MCMC at 30 and 80 million respectively, with the relaxed uncorrelated Exponential molecular clock. Summary and central tendency measures were calculated using the program in STATA 14.0. **Results.** The mean age was 38 years, 52.8% were women. 101 samples were positive for anti-HDV antibodies. HDV RNA was detected in 49.5% of the anti-HDV ELISA reactive samples. Phylogenetic analysis determined the presence of genotype 3. **Conclusions.** The presence of HDV genotype 3 in Andean and Amazonian communities of Peru is evidenced.

**Keywords:** Hepatitis D; Indigenous Population; Indigenous Communities; Peru (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Se calcula que existen entre 15 a 20 millones de infectados por el virus de la hepatitis delta (VHD) a nivel mundial, lo cual corresponde al 5% de los infectados por el virus de hepatitis B (VHB) <sup>(1)</sup>. Esta infección puede ocurrir como una superinfección o una coinfección VHB/VHD. La infección crónica VHB/VHD puede ocasionar formas más severas de la enfermedad con una mayor progresión a fibrosis del hígado y carcinoma hepatocelular (HCC) <sup>(2)</sup>.

El VHD es un virus ARN de cadena simple circular covalentemente cerrado. Es defectuoso porque requiere del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de hepatitis B (VHB) para infectar y replicarse en los hepatocitos. Este virus tiene entre 1679 a 1697 nucleótidos, con un único marco abierto de lectura (siglas ORF del inglés open reading frame) que codifica dos isoformas de la proteína Antígeno Delta (HDAg): HDAg-L y HDAg-S <sup>(3)</sup>, los cuales se diferencian en los 19 aminoácidos (aac.) adicionales en el extremo Carboxilo-terminal del HDAg <sup>(4)</sup>. La isoforma HDAg-S promueve la replicación viral y la HDAg-L participa en el ensamblaje del virión <sup>(5)</sup>.

El VHD se clasifica en 8 genotipos cuya divergencia intergenotípica está entre el 35% al 40% mientras que la heterogeneidad intragenotípica es <20%. La distribución geográfica de estos genotipos es variada: el VHD-1 tiene distribución mundial y los otros genotipos son específicos de una región geográfica, los VHD-2 y VHD-4 son prevalentes en Japón (Asia), el VHD-3 es prevalente en Latinoamérica, principalmente en la Amazonía y en poblaciones amerindias; y los VHD-5 al VHD-8 en África <sup>(6)</sup>.

La prevalencia de la infección por VHD es variada según zona geográfica. África, Mediterráneo, Asia, Japón, Taiwán, Pakistán, Medio Oriente y Sudamérica son consideradas como áreas de mayor prevalencia. Sudamérica, en las últimas 3 décadas, ha reportado una prevalencia del 22,37%, sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios han sido realizados en zonas consideradas endémicas y con aislamiento geográfico <sup>(7)</sup>.

En el Perú hay algunos estudios de la prevalencia del VHD los cuales indican como zonas de mayor prevalencia a las comunidades nativas de la Amazonía y las áreas andinas de Abancay, Ayacucho y Andahuaylas. Un estudio en 8 localidades del río Pampas (Ayacucho-Andahuaylas), en escolares HBsAg positivos, determinó una prevalencia del 16,7% para VHD <sup>(8)</sup>; mientras que en la ciudad Huanta, el 14,7% de escolares anti HBc positivos tuvieron infección por el VHD <sup>(9)</sup>. En pobladores amazónicos con HBsAg positivos la prevalencia fue 39% <sup>(10)</sup> y en pobladores de Abancay con infección a VHB fue del 9% <sup>(11)</sup>. Entre 1992-1993, en un brote en soldados asentados en la selva amazónica del Perú con diagnóstico clínico de VHB, se determinó la presencia del VHD en el 64% de ellos; asimismo, se determinó que correspondían al genotipo 3 <sup>(12)</sup>. El VHD-3, reportado en Perú y que circula en la Amazonía de Latinoamérica se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda y con brotes <sup>(1,2)</sup>, por ello, el conocimiento de la circulación del VHD-3 es de importancia.

Estudios actuales indican que la prevalencia del VHD se ha reducido en los últimos años, pasando de una zona de alta endemicidad a una zona de baja endemicidad. Las campañas de vacunación contra VHB realizadas por el MINSA y el tamizaje para VHB han contribuido en disminuir la prevalencia del VHD en las regiones de mayor endemicidad.

Este estudio ha sido realizado para identificar el genotipo del VHD que se encuentra circulando en comunidades andinas como Huanta (Ayacucho) y en pueblos indígenas amazónicos: Kandozi, Chapra y Matsés (Loreto). Se ha estimado el rango de sustitución nucleotídica, la dinámica poblacional y el tiempo del ancestro común más reciente (tMRCA). Este estudio se justifica por la asociación que tiene el genotipo del VHD con las manifestaciones clínicas, la progresión de la enfermedad, el comportamiento biológico y la respuesta ante el tratamiento antiviral.

## MÉTODOS

### Población y tamaño muestral

Se realizó un estudio observacional, analítico y de corte transversal, se utiliza-

ron 582 muestras provenientes de estudios previos realizados en las comunidades de Huanta, Matsés, Kandozi y Chapra que fueron recolectadas durante los años 2010 al 2012 y almacenadas en congelación en el Laboratorio de Hepatitis del Instituto Nacional de Salud (Lima, Perú). Estas muestras tenían resultado positivo al anti-HBc del VHB mediante el método ELISA. La muestra de cada estudio fue representativa de cada comunidad.

Las tres comunidades nativas amazónicas se encuentran ubicadas en el departamento de Loreto. Los Kandozi y Chapra están localizados en la provincia de Datem del Marañón, en la cuenca de Pastaza y Morona. Los Matsés se ubican en la provincia de Requena, en los márgenes de los ríos Gálvez y Yaquirana y la quebrada Añushiyacu. La provincia de Huanta, capital de la región Ayacucho, es un valle interandino ubicado en la vertiente oriental de la cordillera de los Andes en Perú (Figura 1).

### Análisis de laboratorio

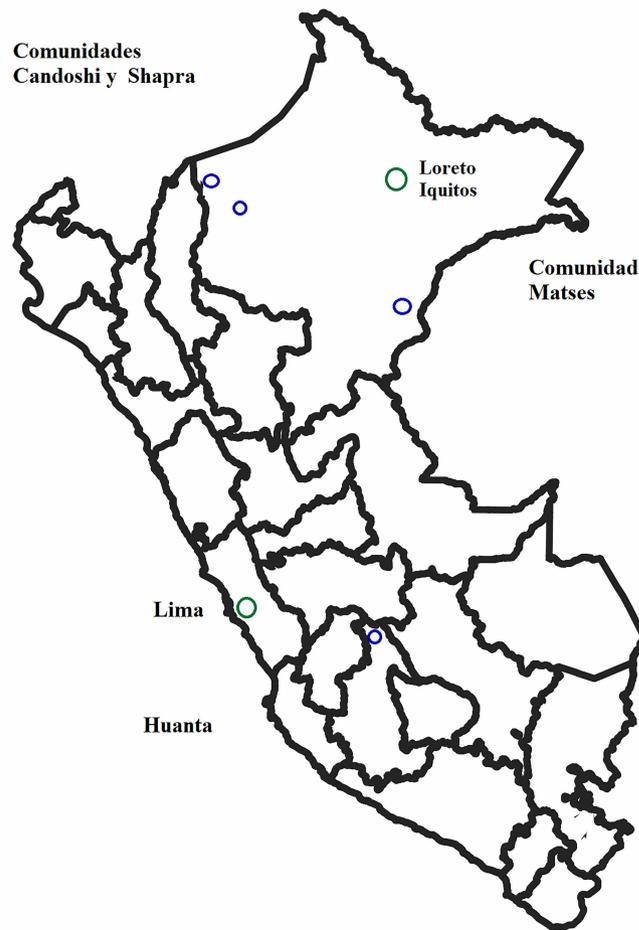
#### Serología y carga viral

En las instalaciones del Laboratorio de Hepatitis, durante el año 2017, se realizaron los análisis de laboratorio para la determinación de los marcadores serológicos IgG o IgM del VHD utilizando pruebas ELISA de la marca Wantai (Beijing wantai Biological Pharmacy) y el lavador y lector de ELISA marca Robonik. Todos los análisis fueron realizados siguiendo las indicaciones del fabricante.

Para las muestras de portadores crónicos del VHB, se determinó la carga viral del VHB por reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) utilizando los kits COBAS AmpliPrep /COBAS TaqMan VHB Test, versión 2.0 (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, Nueva Jersey), cuyo límite inferior de detección es de 20 UI/mL.

#### Extracción del ARN y nRT-PCR del VHD

A las muestras positivas al IgG o IgM del VHD se les extrajo el ARN utilizando el kit comercial QIAamp viral RNA (Qiagen, Germany) a partir de 140 µl de suero. El ARN extraído fue denaturado a 95°C por 5 minutos junto con los oligonucleótidos aleatorios, se agregaron 12 µL del denaturado a la mezcla de trans-



**Figura 1.** Ubicación de comunidades donde se realizó el estudio.

cripción reversa para la síntesis de cDNA (RT-PCR) empleándose el kit High Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems-Life Technologies, Carlsbad, CA). 10  $\mu$ L cDNA, con 40  $\mu$ L de mezcla de reacción [buffer 1x, 1,5 mM  $MgCl_2$ , 0,2 de cada dNTPs, 0,5 pmol/ $\mu$ L de cada oligonucleótido 853IU-1302OD, y 0.025 U/ $\mu$ L de Taq DNA polimerase (Invitrogen). Para el PCR anidado (nRT-PCR-VHD) se utilizó 5  $\mu$ L del primer amplificado y 45  $\mu$ L de la mezcla de PCR [buffer 1x, 1,5 mM  $MgCl_2$ , 0,25 de cada dNTPs, 0,5 pmol/ $\mu$ L de cada oligonucleótido (HDV-E y HDV-A) y 0,025 U/ $\mu$ L de Taq DNA polimerase (Invitrogen). Las condiciones del PCR fueron: 94°C por 2 m, seguido por 40 ciclos de 30s a 94°C, 50s a 58°C y 45s a 72°C con una extensión final de 5 min a 72°C. Los productos de PCR fueron visualizados en gel de agarosa al 1,5%, se obtuvieron amplificados de 403 pb y 374 pb respectivamente <sup>(13,14)</sup>.

### Secuenciación del VHD

Los productos del PCR amplificados fueron purificados con el kit QIAquick Gel Extraction (QIAGEN, Hilden, Germany). Se cuantificó el producto utilizando el nanodrop. El secuenciamiento fue realizado con los oligonucleótidos anteriormente descritos y el kit Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems) en el analizador genético automatizado ABI 3500 (Applied Biosystem, Foster city, CA, USA).

### Análisis filogenético

El análisis filogenético fue realizado con 111 secuencias de referencia de la base de datos del Genbank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, USA), correspondientes a los genotipos 1 al 8 del VHD. Las 42 secuencias peruanas del estudio fueron editadas utilizando el programa Chromas 2.6.5. Para elaborar las secuencias con-

senso se utilizó el programa Bioedit v7.2. El alineamiento de todas las secuencias fue realizado con el ClustalW v.1.6 del programa Mega V7.0 (<https://www.megasoftware.net/>), el corte se realizó con el software Gblocks server.

El análisis molecular bayesiano de las secuencias fue realizado utilizando el Markov Chain Monte Carlo (MCMC) del programa Beast V2.5.2, con el modelo de sustitución nucleotídica GTR+G (General Time Reversible, gamma distributed) obtenido con el Jmodeltest v2.1.10. Para la medida del tiempo filogenético se utilizaron dos modelos de relojes: relaxed uncorrelated lognormal molecular clock y el relaxed uncorrelated Exponential molecular clock, con 30 millones de sustituciones. Se escogió el mejor reloj molecular por Comparación del Factor Bayes (BF). Se utilizó el Tree Annotator para obtener el árbol con clado de máxima credibilidad (maximum clade credibility- MCC) a partir de la evaluación de cada clado de los 30000 árboles con exclusión de 10% del burn-in. El figtree v1.4.4 fue utilizado para visualizar el árbol filogenético. También se utilizaron los programas Beuti y Tracer v1.7.

### Análisis evolutivo

Para el análisis evolutivo se utilizaron 47 secuencias de referencia del GenBank que correspondían al VHD-3 de Sud América provenientes de Brasil, Venezuela, Colombia, Bolivia y Perú, y las 42 secuencias de este estudio. Se utilizó el software Beast V2.5.2 con el modelo Bayesiano Coalescente Exponential Population y el reloj relaxed uncorrelated Exponential molecular clock, con 50 millones de sustituciones y un burn-in del 10%. El modelo de sustitución nucleotídica obtenido en el Jmodeltest fue el HKY+G. Se evaluó la convergencia de las cadenas con el software Tracer v1.7, se reconstruyó la dinámica poblacional en el tiempo con el modelo paramétrico Exponential Group Rate del Coalescente Demographic Reconstruction y con un intervalo de alta densidad probabilística (HPD) al 95%.

### Análisis estadístico

La información demográfica y virológica de cada muestra del estudio fue ingresada a una base de datos anónima en Excel 2013. Se realizó un análisis des-

criptivo mediante frecuencias absolutas y relativas de variables categóricas. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa STATA v.14.0, (College Station, Texas) para Windows.

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Salud- Perú.

## RESULTADOS

### Datos demográficos y virológicos

De las 582 muestras previamente reportadas como positivas a Anti-HBc por el método ELISA, el 22,3% (n = 130) correspondían a muestras de pobladores de la provincia de Huanta, el 13,4% (n = 78) a la etnia Kandozi, el 6,2% (n = 36) a la etnia Chapra y el 58,1% (n = 338) a la etnia Matsés.

Las mujeres representaron el 52,8% (n = 307). La media de la edad fue de 38 años (mínimo de y máximo de 86). Los menores de 5 años representaron un 0,7% (4/544) y los menores de 10 años el 2,8% (15/544). El 17,4% (101/582) presentan coinfección VHB-VHD, el 17,4% tuvieron ELISA IgG-VHD positivos y el 9,1%

tuvieron ELISA IgM-VHD positivo. El 12,7% (74/582) fueron HBsAg positivo. Los valores de la carga viral para el VHB fueron: no detectables en una muestra, < 2000 UI/mL en 37 muestras y >2000 UI/mL en 4 muestras. En cuanto a la procedencia, el 4,9% (4/101) fueron de Huanta, el 43,6% (44/101) de Kandozi, el 31,7% (32/101) de Matsés y el 19,8% (20/101) de Chapra.

El 53,5% (54/101) fueron positivos al nRT-PCR-VHD siendo el fragmento amplificado correspondiente a los nucleótidos 857 al 1322, los cuales permitieron identificar el genotipo del VHD. De las 50 secuencias amplificadas se consideraron 42 secuencias para el análisis filogenético y evolutivo. 8 secuencias no fueron de buena calidad. (Tabla 1).

### Análisis nucleotídico y aminoacídico

Las secuencias obtenidas correspondieron al segmento que codifican los aac 93 al 214 de la proteína HDAg y a una región no traducible en el extremo C-terminal. El porcentaje de bases Guanina y Citosina fue del 62%. El porcentaje de similitud entre las secuencias del estudio con la secuencia peruana reportada en 1993 fue de 94,0% a 99,7%.

Se identificaron dos de los dominios de unión al ARN (RDB). El primer dominio está ubicado entre los aac 96 –106 (DQE-RRDHRRRK) y presenta un cambio en el aac R100Q. El segundo dominio está entre los aac 135 –145 (DDDERERTAG) y presenta cambios en los aac D135E, D137E y T143A en algunas de las secuencias analizadas. Seguido a los dos dominios RDB, hay una región rica en Prolina y Glicina. En el extremo C-terminal del HDAg-L se ubica la señal de ensamblaje del virus (VAS), que corresponde a los aac 196 – 214 (YGFTPPPPGYWVPG-CTQQ), en algunas de las secuencias analizadas se observó un cambio en los aac F198L, T199S y Y205H. La señal de prenilación (Py), la composición de aac CTQQ y la cola de poly(A) (952-TTTATT-957) no presentan variación en ninguna de las secuencias peruanas.

El blanco de la edición del ARN (nt1014) en la mayoría de las secuencias peruanas presenta timina (T), sólo 2 secuencias de Chapra y 1 de Kandozi presentan 1014C. El sitio de clivaje del ARN para el antígeno se ubica en las posiciones 904 y 905 (CG) y es constante en las secuencias peruanas obtenidas en el estudio y en las secuencias de referencia utilizadas en el análisis.

### Análisis filogenético y evolutivo

El análisis filogenético de las 42 secuencias obtenidas en este estudio y las 111 secuencias del VHD reportadas en el GenBank mostró que las secuencias de las comunidades Matsés, Kandoshi, Shapra y Huanta se agrupan en un clúster monofilético con las secuencias que corresponde al genotipo 3 que es el genotipo más prevalente en Sudamérica (Figura 2).

El análisis evolutivo mediante el modelo bayesiano Coalescente Exponential Population, para las 42 secuencias del estudio y las 47 secuencias del VHD-3 reportadas en el GenBank determinó que el rango de sustitución de nucleotídica del VHD-3 es de  $2,047 \times 10^{-3}$  sustituciones/sitio/año. El valor estimado del ancestro común más reciente (tMRCA) para el VHD-3 que ha estado circulando en Sudamérica es de 1930 (HPD 95%) (Figura 3).

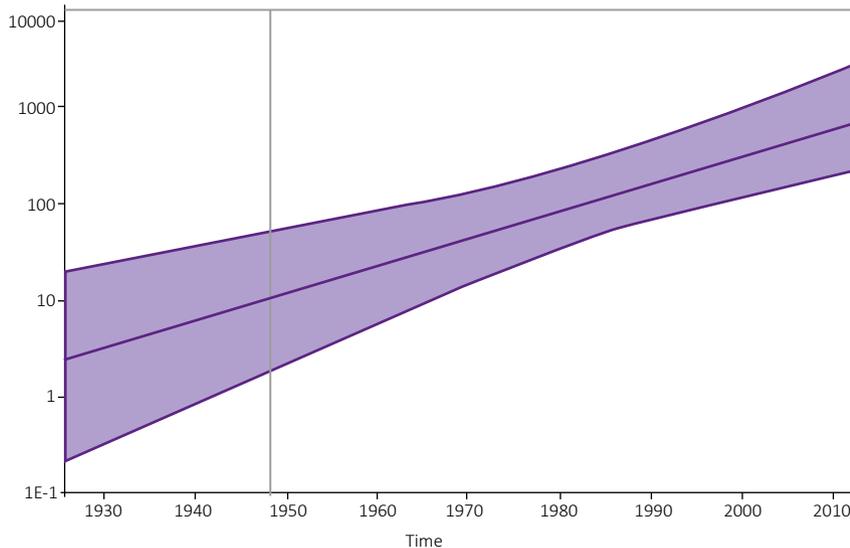
**Tabla 1.** Prevalencia de IgG-VHD y IgM-VHD en las comunidades de la Amazonía (Matsés, Kandozi y Chapra) y el valle interandino de Huanta en pacientes anti HBc reactivos.

Variable	n	(% )	HBsAg		anti-VHD (IgG/IgM) <sup>b</sup>	
			Positivo		Positivo	
			n	%	n	%
Todos los participantes	582	100	126	21,7	101	17,4
Sexo						
Femenino	307	52,8	56	18,2	39	12,7
Masculino	275	47,3	70	25,5	62	22,6
Grupo etario- años <sup>a</sup>						
0 a 10	15	2,8	0	0,0	1	6,7
11 a 18	27	4,9	9	33,4	5	18,5
19 a 29	143	26,3	55	38,5	45	31,5
30 a 59	297	54,6	53	17,9	44	14,8
≥ 60	62	11,4	5	8,1	4	6,5
Etnia						
Kandozi (Nativa)	78	13,4	42	53,9	44	56,4
Chapra (Nativa)	36	6,2	22	55,6	20	55,6
Matsés (Nativa)	338	58,1	32	9,5	32	9,5
Huanta (mestiza)	130	22,3	30	23,1	5	3,9

<sup>a</sup> El reporte del grupo etario comprende a 544 muestras.

<sup>b</sup> El reporte del grupo etario comprende a 99 muestras (Coinfección VHB-VHD)





**Figura 3.** Dinámica poblacional de la diversidad genética del VHD-3. El eje (y) representa la diversidad genética relativa y el eje (x) el tiempo cronológico en años. La línea gruesa en azul indica la mediana y las líneas delgadas los intervalos de alta densidad probabilística (HPD) al 95% del Ne.r. Para la estimación se utilizaron 89 secuencias del VHD-3 de 321 nt.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Las muestras utilizadas correspondieron a los años 2010 a 2012; sin embargo, brindaron información relevante del genotipo del VHD circulante en el Perú. Otra limitante fue el tiempo transcurrido desde la obtención de las muestras hasta la ejecución del estudio, esto debido a aspectos logísticos y de financiamiento. Durante este tiempo de almacenamiento se evitó el congelamiento y descongelamiento de las muestras lo cual permitió que el material genético se conserve y se puedan realizar las pruebas de PCR y de secuenciamiento.

El rango de sustitución nucleotídica del VHD-3 obtenido mediante el análisis Bayesiano coalescente fue similar a los obtenidos por otros autores quienes reportan rangos de  $3 \times 10^{-2}$  a  $3 \times 10^{-3}$  s/s/a<sup>(18)</sup>; sin embargo, hay que considerar que estos rangos evolutivos no son homogéneos en todo el genoma, algunos consideran a  $3,2 \times 10^{-3}$  s/s/a para las región no codificante y codificante,  $1,49 \times 10^{-3}$  s/s/a para no sinónimas y  $0,67 \times 10^{-3}$  s/s/a para sinónimas<sup>(26)</sup>. El tMRCA ha estimado que el VHD-3 ha estado circulando en Sudamérica desde 1930. Se tienen reportes de la presencia de la infección por VHD desde 1934 en la región amazónica<sup>(27)</sup>.

En conclusión, nuestra investigación en una comunidad andina y tres amazónicas del Perú identificó el VHD-3, confirmando el predominio de este genotipo en nuestro país. Este genotipo se ha identificado en comunidades amerindias en América del Sur y probablemente se relacione con las creencias y costumbres sociales y culturales de estas poblaciones. Nuestros resultados contribuyen a mejorar el entendimiento de la coinfección VHB/VHD en el Perú.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of Hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):211-9. DOI: 10.1055/s-0032-1323626.
- Huang C, Lo SJ. Evolution and Diversity of the Human Hepatitis D Virus Genome. *Adv Bioinformatics.* 2010;2010:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/323654>
- Colagrossi L, Salpini R, Scutari R, Carioti L, Battisti A, L P, *et al.* HDV Can Constrain HBV Genetic Evolution in HBsAg : Implications for the Identification of Innovative Pharmacological Targets. *Viruses.* 2018;10(363):2-17. DOI: 10.3390/v10070363
- Celik I, Karataylı E, Cevik E, Kabakci G, Karataylı S, Dinc B, *et al.* Complete genome sequences and phylogenetic analysis of hepatitis delta viruses isolated from nine Turkish patients. *Arch Virol.* 2011; 156(12):2215-2220. DOI: 10.1007/s00705-011-1120-y
- Godoy C, Tabernero D, Sopena S, Gregori J, Cortese MF, González C, *et al.* Characterization of hepatitis

- B virus X gene quasispecies complexity in mono-infection and hepatitis delta virus superinfection. *World J Gastroenterol.* 2019;25(13):1566-79. DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1566
- Delfino CM, Cerrudo CS, Biglione M, Raúl J, Ghiringhelli PD, Mathet VL. A comprehensive bioinformatic analysis of hepatitis D virus full-length genomes. *J Viral Hepat.* 2018;25(7):860-9. DOI: 10.1111/jvh.12876
- Scarponi CFO, Silva RDND, Souza Filho JA, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG. Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019; 52:20-2. DOI:10.1590/0037-8682-0289-2018
- Segovia G, Galván K, García V, Huamani L, Gotuzzo E. Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B y Delta e infección intrafamiliar en el Valle Del Rio Pampas, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(2):57-62. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342002000200002&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342002000200002&lng=es).
- Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Irving P. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral A, B y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú). *Rev Gastroent Peru.* 1994; 14:123-1334.
- Cabezas C, Suarez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, *et al.* Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2006;23(2):114-22.
- Indacochea S, Gotuzzo E, De La Fuente J, Phillips I, Whignall S. Elevada prevalencia de marcadores de Hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Rev medica Hered.* 1991;2(4). DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v2i4.347>
- Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, Mccarthy M, *et al.* Hepatitis B Virus (HBV)/ Hepatitis D Virus (HDV) Coinfection in Outbreaks of Acute Hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: The Roles of HDV Genotype III and HBV Genotype F. *J Infect Dis.* 1996;174:920-6. DOI: 10.1093/infdis/174.5.920
- Casey JL, Brown TL, Colant EJ, Wignallt FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. 1993;90(19):9016-20. DOI: 10.1073/pnas.90.19.9016.
- Zhang YY, Tsega E, Hansson BG. Phylogenetic Analysis of Hepatitis D Viruses Indicating a New Genotype I Subgroup among African Isolates. *J Clin Microbiol.* 1996;34(12):3023-30. DOI: 10.1128/jcm.34.12.3023-3030.1996
- Gomes-Gouveia MS, Pereira C, Mello De Carvalho MIGV, Figueiredo Brito EM, Pereira Moia LDJ, Ben-sabath G, *et al.* Hepatitis D and B virus genotypes in chronically infected patients from the Eastern Amazon Basin. *Acta Trop.* 2008;106(3):149-55. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.02.009
- Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Comberg M, Esteban R, Etzioni O, *et al.* Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol.* 2019;70(5):1008-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022>
- Botelho-souza LF, Pinheiro M, Vasconcelos A, Oliveira A De, Miguel J, Salcedo V, *et al.* Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J.* 2017;14(1):177-91. DOI: 10.1186/s12985-017-0845-y
- Lai MM. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64:259-86. DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.001355.
- Handa H, Yamaguchi Y. *Hepatitis Delta Virus.* Springer, editor. Texas, U.S.A: Landes Bioscience; 2006.

20. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S212-9. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00331-3.
21. Botelho L, Oliveira A, Villalobos J. Characterization of the Genotypic Profile of Hepatitis Delta Virus: Isolation of HDV Genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. *Intervirology.* 2015;58(3):166-71. DOI: 10.1159/000431040
22. Alvarado-Mora V, Gomes-Gouve, Soares M, Gutierrez MF, Carrillo F, Rebelo Dynamics of Hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol.* 2011;11(6):1462-8. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.05.020
23. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui Ch, Roulot D, Deny, P, *et al.* Genetic Diversity and Worldwide Distribution of the Deltavirus Genus: *Hepatology.* 2017;66(6):1826-41. DOI: 10.1002/hep.29574
24. Nakano T, Shapiro CN, Hadler SC, Casey JL, Mizokami M, Orito E, *et al.* Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. *J General Virol.* 2001;82:2183-9. DOI: 10.1099/0022-1317-82-9-2183
25. Quintero A, Uzcátegui N Loureiro CL, Villegas L, Ilarramendi X, Guevara ME, *et al.* Hepatitis Delta Virus Genotypes I and III Circulate Associated With Hepatitis B Virus Genotype F In Venezuela. *J Med Virol.* 2001;64(3):356-9. DOI: 10.1002/jmv.1058.
26. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378(9785):73-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9
27. Dias LB, Coura JR. Labrea hepatitis Review study of hepatic viscerotomies from 1934 to 1940. *Rev Ins Med Trop Sao Paulo.* 1985;27(5):242-8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46651985000500003>