

**VIRUS DE HEPATITIS Y DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN COMUNIDADES
INDÍGENAS LATINOAMERICANAS: RELACIONES FORTUITAS O DE LARGA DATA**
**HEPATITIS AND HUMAN IMMUNODEFFICIENCY VIRUSES IN INDIGENOUS LATIN
AMERICAN COMMUNITIES: FORTUITOUS OR LONG-TERM RELATIONSHIPS**

Flor Helene Pujol

RESUMEN

Los pobladores indígenas de las Américas, también llamados Amerindios, son los pueblos aborígenes de las Américas, cuyos predecesores probablemente vinieron de Asia a través del Estrecho de Bering hace 12.000-30.000 años, desde Siberia y Mongolia. Además de esta introducción, probablemente ocurrieron migraciones en ambos sentidos entre islas del Pacífico y América del Sur. Tres tipos de evidencias apoyan las migraciones a través del Estrecho de Bering y del Pacífico: la arqueológica-antropológica, los polimorfismos genéticos humanos y la diversidad genética que se encuentra en los patógenos microbianos que infectan a los Amerindios. Entre estos patógenos destacan los virus de humanos, cuya relación con los amerindios es un tema que ha sido ampliamente investigado. La diversidad encontrada en algunos virus apoya la hipótesis sobre el origen asiático de los amerindios, como el virus GBV-C. Algunos virus, como el VIH-1, se han introducido más recientemente en algunas comunidades amerindias, con consecuencias devastadoras. Otro virus poco común entre los indígenas es el virus de hepatitis C. Finalmente, algunas infecciones virales son endémicas en los Amerindios y los virus que se encuentran en esas poblaciones son únicos, como los virus de la hepatitis B y D. Las prácticas socioculturales podrían estar contribuyendo a modular la prevalencia de la infección por estos virus en cada grupo amerindio. El estudio de los virus de la hepatitis en los amerindios y la introducción del VIH-1 en algunas de estas comunidades indígenas proporciona una visión general de las diferentes relaciones de estos virus con estas poblaciones indígenas.

ABSTRACT

Indigenous population from the Americas, also called Amerindians, are the aboriginal people in the Americas, that probably came from Asia through the Bering strait 30,000–12,000 years ago, from Siberia and Mongolia. In addition, two-way migrations seem to have occurred between the Pacific islands and South America. Three types of evidence support the Bering and Pacific migrations: archaeological and anthropological, human genetic polymorphisms, and the genetic diversity found in microbial pathogens infecting Amerindians. Among these pathogens, the relationship between Amerindians and human viruses is a rich topic for research. The diversity found in some viruses support the hypothesis on the Asian origin of Amerindians, like GBV-C virus. Some viruses have been more recently introduced, like HIV-1 in some Amerindian communities, with devastating consequences. Another virus uncommon in indigenous populations is hepatitis C virus. Finally, some viral infections are endemic in Amerindians, and the viruses found in their population groups are quite unique, like human hepatitis B and D viruses. Socio-cultural practices might be contributing to modulate the prevalence of infection by these viruses in each Amerindian group. The study of hepatitis viruses in Amerindians and of HIV-1 introduction in some of these indigenous communities provides an overview of the different relationships of these viruses with these indigenous populations

Palabras clave: Virus de hepatitis, VIH, evolución molecular, epidemiología, diagnóstico, virología, Amerindios

Keywords: Hepatitis viruses, HIV, molecular evolution, epidemiology, diagnostic, virology, Amerindians.

Este artículo corresponde al Trabajo de Incorporación de la autora como Individuo de Número, Sillón XVI de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales. Noviembre 2018.

Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.
fhpujol@gmail.com

1. Introducción

Los pobladores indígenas de América, también llamados Amerindios, son los pueblos aborígenes americanos. Se estiman unos 400 grupos indígenas en Latinoamérica, que comprenden entre 45 y 48 millones de individuos. En Bolivia y Guatemala los pobladores indígenas constituyen más del 60 % de la población total. En otros países como Perú, Ecuador y México, la presencia de población indígena es importante, mientras que en países como Argentina, Brasil, Paraguay y Venezuela, la población indígena es una minoría, estando prácticamente ausente en Uruguay [1].

La evidencia existente sugiere que los primeros Amerindios vinieron de Asia a través del Estrecho de Bering, hace unos 12.000-30.000 años, desde Siberia y Mongolia. Se piensa que adicionalmente pueden haber ocurrido migraciones en ambos sentidos entre islas del Pacífico y Sur América [2]. Tres tipos de evidencias apoyan estas hipótesis. El primer grupo de evidencias es de tipo arqueológico y antropológico [3]. El segundo tipo de evidencia es proporcionado por el estudio de los polimorfismos genéticos humanos [2]. La diversidad genética encontrada en los microorganismos que infectan a Amerindios es el último tipo de evidencia. Por ejemplo, en poblaciones indígenas latinoamericanas se encuentran cepas asiáticas de *Helicobacter pylori* [4], del virus humano linfotrópico tipo 2 (HTLV-2) [5] y del virus GBV-C [6].

La relación entre los Amerindios y los virus humanos que los infectan es un tópico que ha sido abundantemente investigado [7]. Mientras que la diversidad genética observada en algunos de estos virus es compatible con las hipótesis del origen de los Amerindios, otros virus han sido recientemente introducidos en algunas comunidades indígenas, como el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 ó VIH-1. Por otra parte, existen infecciones virales endémicas en Amerindios, con virus de linajes autóctonos, como es el caso del virus de hepatitis B y D (VHB, VHD) (Tabla 1).

El estudio de los virus de hepatitis y la introducción del VIH-1 a algunas comunidades amerindias de Latinoamérica es una aproximación valiosa al estudio de las relaciones entre estos virus y las comunidades indígenas.

2. El grupo de los virus causantes de hepatitis y el VIH-1

La hepatitis viral causó 1,34 millones de muertes en el mundo en 2015, un número comparable al causado por la tuberculosis y mayor que el causado por el VIH y, a diferencia de éstos, el número de muertes causado por las hepatitis virales va en ascenso [8].

Cinco son los virus denominados de hepatitis (VH), que comparten solo su sitio predominante de replicación que es

el hígado, causando su inflamación. Los virus de hepatitis A (VHA) y E (VHE) son virus de transmisión entérica (también llamada transmisión oral-fecal, mientras que los VHB, VHC y VHD son virus de transmisión parenteral, que se transmiten por transfusiones e inyección de derivados sanguíneos, por uso de drogas endovenosas y en mayor o menor grado por la vía sexual y madre-hijo, entre otras vías. Las infecciones por virus de transmisión parenteral son generalmente más graves, ya que en muchos casos persiste la infección, con secuelas graves para el hígado, tales como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) [9]. Las infecciones por VHC y VHE no son comunes en Amerindios, aunque se ha encontrado evidencia serológica de infección por ellos en comunidades amerindias [10,11]. La infección por VHC es poco frecuente y por lo general está asociada a algún evento de transfusión o iatrogénico, ya que esta infección no es endémica en comunidades indígenas. La infección por el VIH-1 no es tampoco usual en Amerindios. La diferencia con el VHC, que no es transmitido eficientemente por la vía heterosexual [12], es que el VIH-1 sí lo es [13]. Esto significa que a diferencia del VHC, si el VIH-1 es introducido en alguna comunidad indígena, puede diseminarse más eficientemente en la población, causando graves epidemias (Cuadro 1).

Cuadro 1. Tipos de relaciones de virus de hepatitis y VIH en Amerindios

Infección	Virus	Variante viral	Posible consecuencia
Endémica	VHB	Autóctona	Cirrosis o cáncer de hígado, poco estudiado
	VHD	Autóctona	Casos frecuentes de hepatitis fulminante
	GBV-C	Asiática	Ninguna, virus no patógeno
Accidental	VHC	Nueva en la población	Cirrosis o cáncer de hígado. Generalmente no se disemina
	VIH	Nueva en la población	Epidemia de graves consecuencias si se disemina

3. El VHB y las comunidades indígenas: una relación de larga data

Aproximadamente un tercio de la población mundial ha sido infectada por el VHB [14], de los cuales unos 257 millones han evolucionado hacia la forma crónica de la infección [8]. Las mayores prevalencias para esta enfermedad se encuentran en el Sureste asiático y en África ecuatorial y del Sur. Alrededor de 7 millones de personas están infectadas con el VHB en América [8]. Un gran número de individuos crónicamente infectados desarrolla cirrosis y otras lesiones severas del hígado como CHC [14].

Se observan altas prevalencias de infección (hasta un 30 %) entre los Amerindios [15-17]. Si bien todos los grupos amerindios presentan elevados grados de exposición al VHB, se observan diferencias significativas en la prevalencia y en particular en la edad de adquisición de anticuerpos contra este virus (anticuerpos anticore) entre comunidades Piaroa, Yanomami y Warao de Venezuela (**Figura 1**) [18,19]. Esta misma situación se observa en diferentes comunidades indígenas de Latinoamérica (**Figura 2**). Las diferencias en exposición al VHB entre distintas comunidades indígenas se debe a varios factores, donde probablemente contribuyen prácticas socio-culturales y la cobertura de vacunación contra el virus [19].

Existe una vacuna altamente eficaz contra el VHB; el objetivo de la OMS es la vacunación de los infantes al nacimiento como parte del programa para erradicar esta enfermedad [8]. Esta vacuna ha demostrado ser altamente eficiente en generar inmunidad contra la infección, aun siendo administrada con las dificultades logísticas de acceso en comunidades indígenas, como los Yucpas en la Sierra de Perijá venezolana, que a menudo resultan en retrasos en el cronograma de vacunación [21]. Paradójicamente, a pesar de existir esta vacuna como instrumento tan eficaz de prevención, esta enfermedad sigue causando casi un millón de muertes al año. Las poblaciones indígenas latinoamericanas han estado sujetas a programas

de vacunación y es posible apreciar el beneficio de estos programas en la inducción de anticuerpos protectores [21] y en la disminución de prevalencia de infección y exposición a la infección [19], a pesar de nuevo de coberturas imperfectas de vacunación [22].

El VHB pertenece a la familia Hepadnaviridae y posee una envoltura lipídica donde están insertos sus antígenos de superficie. Su genoma consiste en un ADN circular, parcialmente de doble hebra, de aproximadamente 3.200 pares de bases y 4 marcos de lectura abiertos. La polimerasa viral es una transcriptasa reversa con homología a la de los retrovirus. El mecanismo de replicación de este virus, usando una transcriptasa reversa, le provee un potencial de mutación similar al de los virus con genoma ARN pero la existencia de varios marcos de lectura solapados en su genoma le reduce su tasa de mutación, por lo que este virus presenta un nivel de variabilidad intermedio entre los virus de tipo ARN y ADN [9,23].

Se han descrito 10 genotipos, denominados de la A a la J, del VHB (**Cuadro 2**). Los genotipos del VHB presentan una distribución geográfica particular, encontrándose los genotipos A y D del virus ampliamente distribuidos en el mundo. Los genotipos B y C circulan principalmente en el Sureste asiático y en el Extremo Oriente, y el genotipo E en el

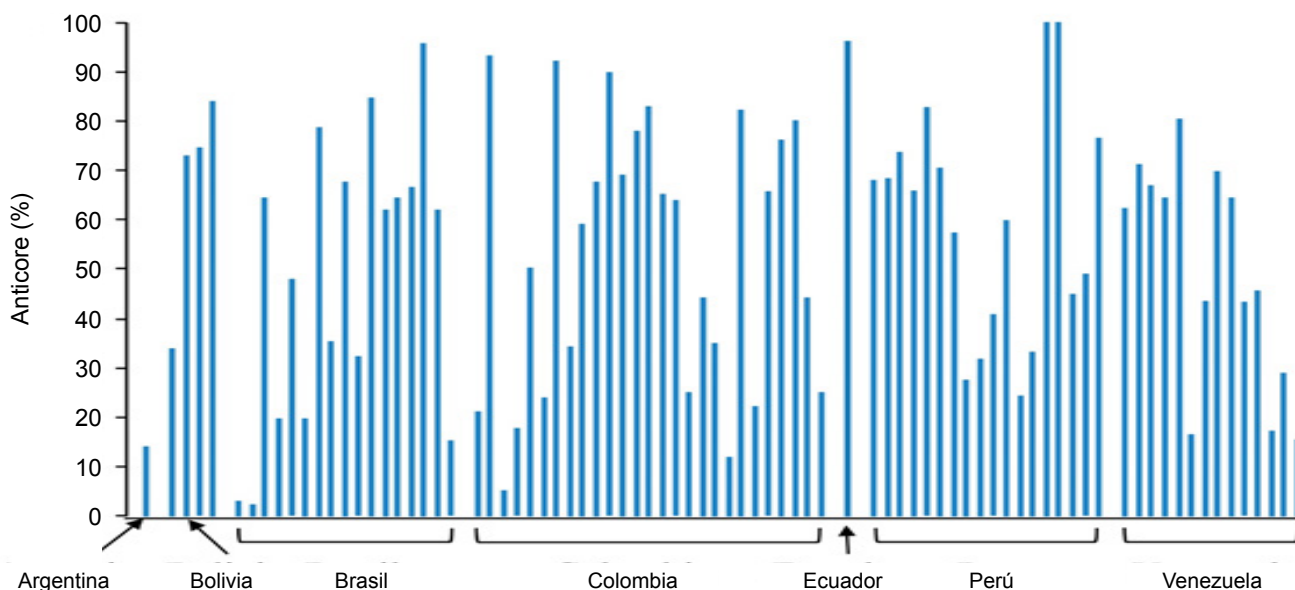


Figura 1. Prevalencia de exposición al VHB (anticuerpos anticore) en comunidades indígenas suramericanas. Para cada país se indica en la leyenda las etnias estudiadas: Argentina (Guarani), Bolivia (Aroma, Trinitarios, Yuki, Yurakare), Brasil (Xacriabá, Buriti, Apurinã, Caiabi, Cinta Larga, Deni, Jamamadi, Kanamari, Karitiana, Kayapó, Kulina, Mundurucú, Mura-Pirahã, Parakanã, Paumari, Suruí, Tikuna, Txucarramae, Urubu-Kaapor, Wayana-Apalai, Yanomami-Amazona, Yanomami-Roraima, Amazona-Acre, Kaingang), Colombia (Arhuacos, Bari, Chimila, Coreguajes, Cubeos, Cuna, Emberá Epena, Emberas Katios, Emberá Uuananas, Guahibos, Guahibos - Jabón, Huitoto, Huitotos-Putumayo, Kogi, Motilonos, Sikuari, Tunebos, Tucanos Basanos, Valledupar, Wayuu, Yuco-Yucpa, Yucpas, Huitoto, Huitoto Aracuara, Huitoto Putumayo, Piapoco Puinave, Tunebos), Ecuador (Waorani), Perú (Río Santiago, Río Morona, Río Pastaza, Río Nape, Río Tigre, Río Putumayo, Río Ucayalí, Río Tambopata, Río Madre de Dios, Río Urubamba, Río Apurimac, Río Maya -Huataga, Ashaninka, Kandozi, Chapra, Shiwilo, Matsigenka, Shipibo Konibo), Venezuela (Yucpa, Aroy, Marewa, Maracaibo, Bari, Japreira, Piaroa-Atures, Piaroa-Autana, Yanomamis Hokotopiwei-Theri, Yaurawe-Theri, Irokai-Theri y Hasupiwei-Theri, Piaroa, Piaroa, Jiwi) [20]

Cuadro 2. Genotipos del VHB y distribución mundial

Genotipo	Distribución
A, D	Mundial. Algunos subgenotipos ¹ en regiones específicas
B, C, I, J	Asia
E	África
F, H	Latinoamérica y poblaciones indígenas de toda América
G	Asociado a grupos de riesgo, pacientes co-infectados con VIH o usuarios de drogas endovenosas

¹Los genotipos presentan una divergencia a nivel de genoma completo de al menos 8% y dentro de los genotipos, los subgenotipos de al menos 4%

África subsahariana. El genotipo G no es frecuente en ninguna región y está más bien asociado a ciertos grupos de riesgo [24]. El genotipo F es el más divergente de todos los genotipos del VHB, es autóctono de Sur América y altamente predominante en la región, particularmente en Venezuela. El genotipo H, genéticamente cercano al genotipo F, se encuentra en Centro América y en particular es frecuente en México. Los genotipos pueden a su vez ser divididos en subgenotipos [9,23,25].

La prevalencia del genotipo F en Suramérica varía mucho entre países. En el Cono Sur, el genotipo A es más frecuente que el genotipo F, mientras que en la zona norte del hemisferio el genotipo F es predominante. La frecuencia en que se encuentra el genotipo F en Latinoamérica está muy relacionada con el grado de presencia de genes amerindios en el reservorio genético de la población estudiada. En Colombia, Venezuela y Perú, donde este reservorio amerindio es muy alto, la frecuencia del genotipo F puede llegar hasta un 80 % [26]. En cambio, en Brasil, la contribución amerindia es mucho menor y en consecuencia, el genotipo A o D del VHB es más común en Brasil que el genotipo F [23,27,28]. En Cuba, la contribución amerindia al acervo genético de la población es prácticamente inexistente, y la composición genética de la población es esencialmente de origen africano y europeo [29]. La distribución de genotipos en la isla es un reflejo de este acervo genético, con particular contribución de genotipos africanos del VHB en esa población [30].

El genotipo F del VHB se encuentra en forma casi exclusiva en cualquier grupo amerindio de Suramérica [23,26,31]. El genotipo F del VHB se clasifica a su vez en 4 subgenotipos, que difieren en un 4% en su genoma [32]. Los estudios más completos de la variabilidad genética del VHB en Amerindios provienen de Venezuela, donde el subgenotipo F3 y también el F2 infectan a distintos grupos [26]. Sin embargo, no se observa correlación entre los clados virales circulantes y las diferencias étnicas de las poblaciones [26]. Probablemente los numerosos cuellos de botella que han sufrido las poblaciones amerindias a lo largo de la historia expliquen porqué por lo general se

encuentra un solo subgenotipo del VHB en cada comunidad. Se plantea igualmente que puede ocurrir el desplazamiento de un subgenotipo preexistente por otro, como parece haber ocurrido en estas últimas décadas en la comunidad Warao [19]. Finalmente, el genotipo H es altamente predominante en México, en particular en poblaciones amerindias, donde también se encuentra asociado a infección oculta en poblaciones amerindias [33-35].

La infección oculta por el VHB consiste en la infección activa viral en ausencia del el marcador por excelencia de infectividad, el Antígeno de Superficie [20]. En Venezuela, la infección oculta ha sido descrita en población general y en Amerindios [20,36]. Al igual que en México, la infección oculta es frecuente en poblaciones amerindias y circula el mismo genotipo (en el caso de Venezuela F) que en las infecciones clásicas por el VHB [36]. De hecho, al estudiar la presencia de infección oculta en varios países de Latinoamérica, ésta es siempre muy frecuente en comunidades indígenas, observándose alta frecuencia de la misma en esas comunidades (**Figura 2**) [20].

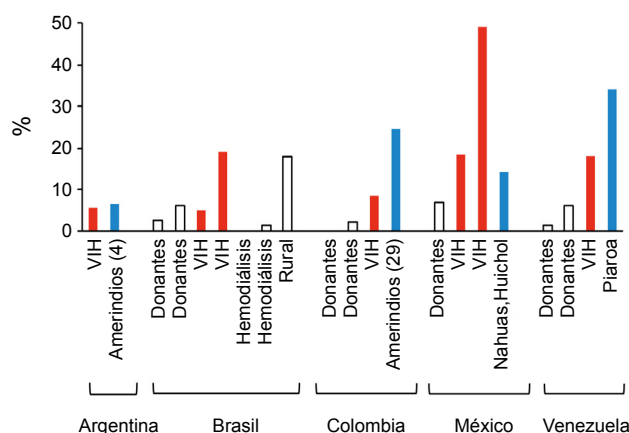


Figura 2. Prevalencia de infección oculta por el VHB en distintas poblaciones latinoamericanas. Se muestran los resultados de prevalencia de infección oculta en varios estudios, en distintas poblaciones. Las prevalencias en poblaciones amerindias se señalan en azul. Los números entre paréntesis se refieren al número de comunidades evaluadas. VIH: pacientes co-infectados con VIH (rojo). Donantes: donantes de sangre (varios estudios). Hemodiálisis: pacientes hemodializados. Rural: población rural [20]

El origen del VHB sigue siendo un enigma. Dependiendo del tipo de análisis filogenético, se propone un origen asiático o un origen americano para este virus [37]. Una propuesta alternativa consiste en sugerir que el VHB surgió a través de varias introducciones zoonóticas o saltos de especie de virus que infectan a primates no humanos [23]. Estas introducciones zoonóticas podrían haber ocurrido en distintos continentes, entre los cuales el Nuevo Mundo, donde se habría originado el genotipo F. Esto explicaría la alta endemicidad del VHB en Asia, África y a su vez en las poblaciones Amerindias, aún

sin estar infectados con virus genéticamente relacionados. La hipótesis anterior se basa en estudios que proponen que el VHB tendría unos 3000 años [23]. Sin embargo, otros estudios proponen un origen mucho más antiguo para este virus [38]. Estas inferencias filogenéticas sugieren que el VHB se originó hace unos 33.000 años y que más bien algunos virus de primates no humanos podrían haberse originado de virus de humanos. De hecho, se ha descrito recientemente la presencia de genoma de hepadnavirus (la familia del VHB) en un ave pasarina fósil [39], lo cual sugiere un origen muy antiguo para la familia y que los primeros miembros virales circularon en aves. Sin embargo, un origen tan antiguo para el VHB, como propuesto por Paraskevis *et al.* [38] no parece compatible con la tasa de evolución estimada para este virus [40]. Más recientemente se han descrito hepadnavirus en murciélagos [41,42]. Si bien estos virus son genéticamente distantes del VHB, esto plantea de nuevo interrogantes sobre el origen de este virus. Por otra parte, uno de los nuevos hepadnavirus descubiertos tiene la habilidad de infectar células humanas y por ende representa un riesgo potencial de zoonosis en humanos [41]. En resumen, se plantea pues la hipótesis de múltiples saltos de especies entre virus de primates (y eventualmente otros virus de mamíferos) y recombinación (la cual es relativamente frecuente en este género), con una tasa de evolución variable a lo largo del tiempo, para explicar el origen y diversificación en genotipos humanos del VHB [40]. Se requieren más estudios, en particular de eventuales hepadnavirus que infecten a primates del Nuevo Mundo (si no están extintos), para aportar más luz sobre la inquietante pregunta del origen del VHB [23].

4. El enigmático VHD y su gran patogenicidad en comunidades indígenas

La infección por el VHD está siempre asociada a una infección previa o simultánea con el VHB y por lo general cursa de forma más severa. Se estiman unos 15-20 millones de personas infectadas con el VHD en el mundo [43]. Este virus es el responsable del episodios de hepatitis fulminantes descrito en los años 80 en los Amerindios Yukpa [44] y luego descrito también en Yanomamis [45]. El descubrimiento del VHD como co-infectante del VHB en los casos de hepatitis fulminante en los Indígenas Yukpa en la Sierra de Perijá a final de los 80, permitió explicar lo conocido anteriormente como fiebre de Santa Marta en Colombia y fiebre de Labrea en Brasil [46].

El VHD requiere la coinfección con el VHB, exclusivamente para diseminarse de célula en célula. Este agente ha sido clasificado dentro del género *deltavirus*, familia *Deltaviridae* [47]. El VHD presenta similitud en su organización genómica y su mecanismo de replicación con los viroides (entidades compuestas exclusivamente de ARN, con capacidad replicativa)

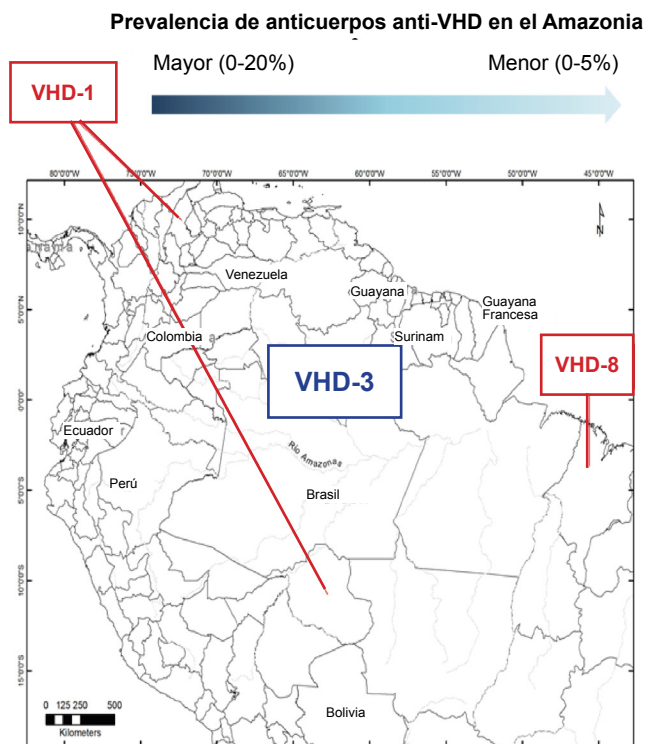


Figura 3. Infección por el VHD en Suramérica. Se observa una alta endemicidad del VHD en toda la Amazonia (anticuerpos anti-VHD en individuos positivos a la infección por el VHB) [54], con un gradiente de mayor prevalencia en el Oeste de la Amazonia con respecto al Este (flecha azul). Las infecciones por VHD son principalmente debidas al genotipo 3 del VHD, mayormente asociado al genotipo F del VHB [55]. Se han descrito otros genotipos del VHD en grupos étnicos específicos, probablemente introducidos durante la trata de esclavos: genotipo 1 en indígenas Yukpa, aunque en menor prevalencia que el genotipo 3 [56], genotipo 1 en población no indígena en la Amazonia Occidental brasileña [57] y genotipo 8 en Maraño, Brasil [58,59]

y con los virus satélites de plantas (virus que requieren de otro virus para su replicación) [9]. Una característica singular de este virus, que comparte con los viroides de plantas, es que su ARN posee una ribozima, es decir un fragmento de ARN que posee actividad enzimática para escindir su propio ARN. A diferencia de los viroides, el ARN de este virus sí codifica para una proteína, que según la transcripción origina una proteína pequeña y una con un extremo carboxilo más grande que es el antígeno delta grande [47,48].

Existen 8 genotipos del VHD. El genotipo 1 es común en África y Europa, y los genotipos 2 y 4 en Asia. La infección por el genotipo 2 es generalmente más benigna que por los otros dos genotipos más estudiados, el 1 y el 3. El genotipo 3 circula en América del Sur y está asociado con mayor frecuencia a casos de hepatitis fulminante [49]. Los genotipos 5-8 circulan en África [48].

La infección por el VHD es frecuente y particularmente severa (asociada a hepatitis fulminantes) en la región amazónica y en las comunidades indígenas suramericanas. El genotipo 3 del VHD, que es el que infecta en la región, es también el más

divergente de los genotipos virales. Se desconoce por qué la coinfección VHB/VHD genotipo 3 produce una hepatitis tan severa. No se puede descartar que también influyan factores genéticos del hospedero, ya que estas infecciones ocurren mayormente en poblaciones indígenas o con fuerte acervo genético indígena.

Al igual que el VHB, el genotipo infectante del VHD es autóctono en comunidades indígenas y el más divergente de los genotipos conocidos. Sin embargo, así como para el VHB, no se puede inferir que este virus sea el que haya dado origen a los otros genotipos del VHD que circulan en el Mundo. Si el origen del VHB es un tema complejo, se conoce todavía menos sobre el origen del VHD. Se ha propuesto que el primer genotipo del VHD sería africano y de ahí haya irradiado al mundo [50]. Sin embargo, esta teoría no explica la existencia de un genotipo americano divergente y abundante en las poblaciones amerindias de Suramérica. En cuanto al origen de este virus tan particular, se han propuesto 3 teorías [50]:

- Se ha propuesto por sus similitudes, un origen a partir de un viroide de plantas que adquirió el ARN mensajero de una proteína hospedera [51]; sin embargo, a pesar de la similitud, no se puede descartar una evolución convergente.
- Con el descubrimiento de ribozimas en genomas animales incluyendo el humano [52], se postula que el VHD podría haber surgido del transcriptoma humano.
- Finalmente, con la identificación de ARN circulares humanos, Taylor [53] propone que uno de ellos podría haber podido ser reconocido por una ARN polimerasa celular y así ser replicado.

5. VHC: una relación poco frecuente

Se estiman unos 71 millones de personas infectados con el VHC [8]. Las mayores prevalencias se encuentran en el Norte de África y África en general, mientras que Venezuela la prevalencia está entre 1 y 2 % [8,60]. Este virus está igualmente asociado a CHC, aunque los mecanismos moleculares no son muy conocidos [61] HCV, and HDV. El VHC se clasifica en el género *hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* [9].

El VHC se clasifica en 7 genotipos del VHC y múltiples subtipos dentro de estos genotipos [9]. Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial. El genotipo 4 se encuentra mayormente en África y el Medio Oriente y los genotipos 5 y 6 circulan predominantemente en Sur África y Asia, respectivamente [61]. El genotipo 7 fue descrito en inmigrantes africanos residentes en Canadá. En Venezuela circula mayoritariamente el genotipo 1, que es igualmente el genotipo predominante en Europa y Norte América [62,63]. El segundo genotipo más frecuente en Venezuela es el genotipo 2,

encontrándose de forma predominante un subtipo poco común en otros países, aún de la región, que es el 2j [64]. Este subtipo no se encuentra en otros países latinoamericanos; el estudio de coalescencia de una colección de 15 años de secuencias del VHC en Venezuela sugiere que este subtipo 2j fue introducido a Venezuela durante la trata de esclavos, hacia 1785 [64].

A diferencia del VHB, la infección por el VHC no es endémica en poblaciones indígenas latinoamericanas, encontrándose ausencia de marcadores de infección por este virus en comunidades indígenas o bajas prevalencias de anticuerpos, a menudo no acompañadas de infección activa [16,60,65,66]. Esto se debe a dos factores. En primer lugar, la infección por el VHC no es autóctona en las comunidades amerindias, como lo es la infección por VHB y por ende la eventual introducción del VHC es más reciente en esas comunidades. En segundo lugar, si bien ambos virus comparten vías de transmisión, ciertas vías altamente eficientes para la transmisión del VHB, como la transmisión sexual, no lo son para el VHC. Es frecuente la transmisión del VHC entre usuarios de drogas endovenosas (UDE) o por la vía iatrogénica y ambos tipos de contactos (con UDE u hospitalarios) son poco frecuentes en las comunidades indígenas latinoamericanas que se mantienen aisladas. En cambio, en Norte América, la infección por VHC es frecuente en los Nativos americanos; en este caso, es frecuente el factor de riesgo de uso de drogas endovenosas, por ejemplo, asociado a estas infecciones [67]. Otra observación interesante es que la progresión a la cronicidad de la infección por VHC podría ser menor en estos grupos indígenas y esto podría deberse a una menor propensión genética a producir IL-10, una interleucina que facilitaría el establecimiento de cronicidad en esta infección [67]. En resumen, la prevalencia de infección por VHC es por lo general baja en comunidades indígenas con poco contacto con la civilización más “occidentalizada”.

6. Otros virus relacionados inicialmente con hepatitis: el GBV-C

El GBV-C pertenece al género *Pegivirus* de la familia *Flaviviridae* [68]. Inicialmente asociado a hepatitis, se piensa actualmente que este virus no es patógeno para el hombre [69]. La coinfección por este virus podría más bien ser beneficiosa en la evolución de la infección por el VIH-1 [70]. De los 5 genotipos del GBV-C, el genotipo 1 circula en África, el 2 en Europa y Norte América, mientras que los genotipos 3, 4 y 5 se encuentran mayormente en Asia [61]. El genotipo 3 circula igualmente en poblaciones de Centroamérica y Suramérica, particularmente entre Amerindios [6]. Este hallazgo se encuentra relacionado con el origen asiático del Hombre americano. La circulación de un genotipo asiático del GBV-C en poblaciones amerindias apoya la hipótesis de que este virus habría sido introducido en el Continente Americano

con los primeros pobladores humanos hace unos 10.000-30.000 años.

7. VIH-1: una relación fortuita muy peligrosa

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Alrededor de 37 millones de personas están infectadas con el VIH-1 en el mundo, unas 1,8 millones en Latinoamérica y al menos 110.000 en Venezuela [71]. El VIH-1 y el VIH-2 son retrovirus, miembros de la familia *Retroviridae*, siendo más común el VIH-1 [72]. Este virus posee un genoma de tipo ARN diploide (dos copias de ARN) de unas 10.000 bases.

Se han descrito 4 grupos dentro del VIH-1: M, N, O y P. Dentro del grupo M, que es el más ampliamente distribuido en el mundo, se han descrito diversas variantes genéticas, que incluyen 9 subtipos y al menos 48 variantes recombinantes [73]. Para el VIH-2 se describen 8 subtipos A-H (**Cuadro 3**). Todos estos grupos virales y subtipos se originaron durante el siglo pasado [74].

Cuadro 3. Grupos y subtipos del VIH-1 y VIH-2 [74]

Virus	Grupos y subtipos
VIH-1	4 grupos, corresponden a un salto de especie de virus que infectan a simios (chimpancés y orangutanes): M, N, O y P. El grupo M se diseminó de forma extensa en el mundo y originó 9 subtipos y al menos 48 formas recombinantes
VIH-2	8 subtipos A-H: saltos de especie de virus que infectan a macacos.

En Latinoamérica y en Las Américas, el subtipo más frecuente del VIH-1 es el B. Sin embargo, en Brasil y el Cono Sur, han sido introducidas variantes como el subtipo F y diversas formas recombinantes; estas variantes fueron probablemente introducidas a través de usuarios de drogas endovenosas y luego transmitidas a países vecinos como Chile, probablemente por la vía sexual [75]. En Venezuela, el subtipo B sigue predominando con una alta frecuencia (mayor de 99 %), aunque ya se ha descrito la circulación de formas recombinantes A/G, B/F y B/C y del VIH-2 [75].

El VIH tiene unos 50 años circulando en las Américas, por lo que es un virus normalmente ausente en las comunidades amerindias que se han mantenido aisladas de centros poblados y ciudades. Sin embargo, además de casos aislados de infección, el VIH-1 ha sido introducido en pueblos indígenas de Suramérica (**Cuadro 4**). La introducción del VIH en poblaciones indígenas del continente ha conllevado a epidemias severas, con una reducida esperanza de vida de los indígenas con VIH, con respecto al resto de la población con VIH [76].

Cuadro 4. Infección por VIH-1 en comunidades indígenas Americanas.

País	Prevalencia de VIH-1 en la comunidad indígena
Norteamérica	
Canadá	Prevalencia: 0,362 %, doble de la población general [81]
USA	Prevalencia en cuarta posición, inferior a la de Negros afroamericano, Latinos grupos multiétnicos pero mayor que Hawaianos y Blancos [82]
México	Altas prevalencias en Oaxaca y Sonora [83]
Centroamérica	
Guatemala	Incremento en el número de casos entre los Mayas [83]
Honduras	Altas prevalencias estimadas en Garifunas y Miskitos [71,83]
Panamá	Población Kuna; poco acceso a tratamiento [83]
Suramérica	
Bolivia	Prevalencia mayor que en población no indígena [83]
Brasil	Prevalencia de 0,13 % [84], menor que la nacional, varias comunidades
Chile	Población Aymara, mayor tasa de mortalidad que resto de población [83]
Ecuador	Alta incidencia en etnia Shuar [83]
Perú	7,5 % de prevalencia en etnia Chayahuita [77]
Venezuela	9,5 % de prevalencia en etnia Warao [78]

La prevalencia de VIH es distinta en los Nativos de Norte América y otras regiones del continente; en USA y Canadá, las poblaciones indígenas han sido más intervenidas y por ende la penetración del VIH-1 ha sido más frecuente, observándose prevalencias hasta mayores que en población de bajo riesgo y en numerosas comunidades indígenas. Son pocos los estudios de prevalencia de infección por VIH en comunidades indígenas en Suramérica: los únicos casos documentados de epidemia de VIH-1 son de Perú [77] y Venezuela [78], siendo este último el único estudio que incluyó la caracterización molecular de la epidemia.

Desde principios de este siglo, el VIH-1 fue introducido y se ha diseminado de forma devastadora en las comunidades Waraos del Delta del Orinoco venezolano [78,79]. La prevalencia de infección puede llegar a 30 % entre adultos varones en algunos de estos pueblos indígenas y el número de individuos infectados se duplica en menos de una año [78]. Los estudios filogenéticos permiten señalar que el virus fue introducido en dos oportunidades: una introducción de un subtipo poco común en Venezuela, el VIH-1 subtipo C, que no se diseminó (un hombre probablemente portaba este

subtipo y contaminó a su esposa y ella al enviudar no contagió a nadie más) y un subtipo B, que sí se propagó, a través de relaciones sexuales con aparente alta frecuencia de relaciones de hombres que tienen sexo con hombres. Se pudo determinar que la introducción del VIH-1 subtipo B fue alrededor del año 2002 [78]. Estas introducciones del VIH-1 podrían estar relacionadas con las frecuentes migraciones que realizan los Waraos fuera de la comunidad, retornando luego al Delta del Orinoco, al menos dos de ellos portando el virus. Los estudios moleculares apuntan igualmente a que la cepa infectante parece usar el co-receptor CXCR4, es decir que se trata de una cepa más agresiva que la que normalmente se encuentra al principio de la infección, por lo que la evolución a SIDA es más rápida en esta comunidad [80].

8. Conclusiones

En esta revisión se han descrito ejemplos de virus con una intensa pero variada relación con las comunidades indígenas latinoamericanas: virus que vinieron con el primer poblador del Continente americano, como el GBV-C, virus que se originaron o evolucionaron junto a estas comunidades indígenas en estos 10.000-30.000 años, como el VHB y VHD y finalmente virus que han sido introducido solo recientemente en algunas comunidades, como el VIH-1 y virus que se observan aún con poca frecuencia en indígenas, como el VHC. La mayoría de estas infecciones causan graves consecuencias a la salud de nuestros indígenas, como las secuelas de una hepatitis crónica o fulminante y el SIDA. Abordar y controlar estas infecciones y epidemias requiere de un estudio multi y transdisciplinario entre Virólogos, Personal de Salud, Antropólogos y Sociólogos, para una intervención eficaz a través de la vacunación contra el VHB y por ende el VHD [85], en campañas de educación sanitaria para minimizar la transmisión y concientizar a la población sobre la importancia del tratamiento de por vida, en el caso del VIH-1.

Agradecimientos

Al Dr. Ferdinando Liprandi por su lectura crítica. Al equipo del Laboratorio de Virología Molecular del IVIC por la mística y el empeño en la realización de la investigación reseñada en esta revisión. Al UNISIG del Centro de Ecología, IVIC, por la elaboración del mapa de la Amazonia.

Referencias

[1] Montenegro, R.A., Stephens, C. Indigenous health in Latin America and the Caribbean. *Lancet* **367**, 1859–1869 (2006). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68808-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68808-9)

[2] Arnaiz-Villena, A. *et al.* The origin of Amerindians and the peopling of the Americas according to HLA Genes: Admixture with Asian and Pacific people. *Curr. Genomics* **11**, 103–114 (2010). <https://doi.org/10.2174/138920210790886862>

[3] Greenberg, J., Turner, C.G. y Zegura, S.L The settlement of the Americas: A comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence. *Curr. Anthropol.* **4**: 477–4971 (1986).

[4] Ghose, C. *et al.* East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **99**, 15107–15111 (2002). <https://doi.org/10.1073/pnas.242574599>

[5] Neel, J.V., Biggar, R.J., y Sukernik, R.I. Virologic and genetic studies relate Amerind origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria/southeastern Siberia region. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **91**, 10737–10741 (1994). <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10737>

[6] Loureiro, C.L. *et al.* High prevalence of GB virus C/ hepatitis G virus genotype 3 among autochthonous Venezuelan populations. *J Med Virol.* **68**, 357–362 (2002). <https://doi.org/10.1002/jmv.10211>

[7] Ishak, R. *et al.* Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon region of Brazil. *Front. Microbiol.* **8**, 1663 (2017). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01663>

[8] WHO | Global hepatitis report, 2017, <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

[9] Pujol, F.H., Jaspe, R. y Rangel HR. Molecular evolution of hepatitis viruses. *IntechOpen*, <https://www.intechopen.com/books/molecular-virology/molecular-evoluton-of-hepatitis-viruses> (2017).

[10] Villar, L.M. *et al.* Hepatitis E prevalence in indigenous communities from Western Brazilian Amazon. *Liver Int.* (2020). <https://doi.org/10.1111/liv.14679>

[11] Pujol, F.H. *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. *J. Med. Virol.* **42**, 234–236 (1994). <https://doi.org/10.1002/jmv.1890420305>

[12] Dodge, J.L. y Terrault, N.A. Sexual transmission of hepatitis C: A rare event among heterosexual couples. *J. Coagul. Disord.* **4**, 38–39 (2014)

[13] Fox, J. y Fidler, S. Sexual transmission of HIV-1. *Antiviral Res.* **85**, 276–285 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.012>

[14] Zuckerman, A.J. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus. *BMJ.* **318**, 1213 (1999). <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7192.1213a>

[15] Braga, W.S.M. Hepatitis B and D virus infection within Amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **37** Suppl 2, 9–13 (2004). <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000700002>

- [16] Echevarría, J.M. y León, P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. *Cad. Saude Publica*. **19**, 1583–1591 (2003). <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2003000600003>
- [17] Torres, J.R. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*. **38** Suppl 2, S48–55 (1996). https://doi.org/10.1136/gut.38.suppl_2.s48
- [18] Duarte, M.C. *et al.* A comparative epidemiological study of hepatitis B and hepatitis D virus infections in Yanomami and Piaroa Amerindians of Amazonas State, Venezuela. *Trop. Med. Int. Health*. **15**, 924–933 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02560.x>
- [19] Blanco, R.Y. *et al.* Decreasing prevalence of Hepatitis B and absence of Hepatitis C virus infection in the Warao indigenous population of Venezuela. *PLoS One*. **13**, e0197662 (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197662>
- [20] Pujol, F.H. *et al.* Hepatitis B Occult infection in indigenous populations from Latin America. *JSM Hepat*. **1**: 1004. (2016).
- [21] Hadler, S.C. *et al.* Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* **7**, 106–110 (1989). [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(89\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0264-410x(89)90046-7)
- [22] Cabezas-Sánchez, C. *et al.* Prevalence of hepatitis B infection in children under 5 years old on indigenous communities of the Peruvian Amazonia after immunization interventions. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica* **31**, 204–210 (2014).
- [23] Devesa, M. y Pujol, F.H. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res*. **127**, 177–184 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.004>
- [24] Cornelissen, M. *et al.* Widespread hepatitis B virus genotype G (HBV-G) infection during the early years of the HIV epidemic in the Netherlands among men who have sex with men. *BMC Infect. Dis*. **16**, 268 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1599-7>
- [25] Croagh, C.M., Desmond, P.V. y Bell, S.J. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J. Hepatol*. **7**, 289–303 (2015). <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.289>
- [26] Devesa, M. *et al.* Subgenotype diversity of hepatitis B virus American genotype F in Amerindians from Venezuela and the general population of Colombia. *J. Med. Virol*. **80**, 20–26 (2008). <https://doi.org/10.1002/jmv.21024>
- [27] Lampe, E. *et al.* Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *J. Gen. Virol*. **98**, 1389–1398 (2017). <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000789>
- [28] Mello, F.C.A. *et al.* Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol*. **7**, 103 (2007). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-7-103>
- [29] Alegre, R. *et al.* HLA genes in Cubans and the detection of Amerindian alleles. *Mol. Immunol*. **44**, 2426–2435 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.10.017>
- [30] Loureiro, C.L. *et al.* HBV genotypic variability in Cuba. *PLoS One*. **10**, e0118959 (2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118959>
- [31] Devesa, M. *et al.* Clade analysis and surface antigen polymorphism of hepatitis B virus American genotypes. *J. Med. Virol*. **72**, 377–384 (2004). <https://doi.org/10.1002/jmv.20015>
- [32] Pourkarim, M.R., *et al.* Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J. Gastroenterol*. **20**, 7152–7168 (2014). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7152>
- [33] Panduro, A. *et al.* Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America. *Antivir. Ther*. **18**, 475–484 (2013). <https://doi.org/10.3851/IMP2605>
- [34] Roman, S. y Panduro, A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World J. Gastroenterol*. **19**, 5446–5453 (2013). <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i33.5446>
- [35] Roman, S. *et al.* Occult hepatitis B in the genotype H-infected Nahuas and Huichol native Mexican population. *J. Med. Virol*. **82**, 1527–1536 (2010). <https://doi.org/10.1002/jmv.21846>
- [36] Cardona, N.E. *et al.* Unusual presentation of hepatitis B serological markers in an Amerindian community of Venezuela with a majority of occult cases. *Virol. J*. **8**, 527 (2011). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-527>
- [37] Bollyky, P.L. y Holmes, E.C. Reconstructing the complex evolutionary history of hepatitis B virus. *J. Mol. Evol*. **49**, 130–141 (1999). <https://doi.org/10.1007/pl00006526>
- [38] Paraskevis, D. *et al.* Dating the origin and dispersal of hepatitis B virus infection in humans and primates. *Hepatology*. **57**, 908–916 (2013). <https://doi.org/10.1002/hep.26079>
- [39] Gilbert, C. y Feschotte, C. Genomic fossils calibrate the long-term evolution of hepadnaviruses. *PLoS Biol*. **8**, (2010). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000495>
- [40] Locarnini, S. *et al.* Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin. Cancer Biol*. **23**, 561–575 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.006>
- [41] Drexler, J.F. *et al.* Bats carry pathogenic hepadnaviruses antigenically related to hepatitis B virus and capable of infecting human hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **110**, 16151–16156 (2013). <https://doi.org/10.1073/pnas.1308049110>

- [42] He, B. *et al.* Hepatitis virus in long-fingered bats, Myanmar. *Emerg. Infect. Dis.* **19**, 638–640 (2013). <https://doi.org/10.3201/eid1904.121655>
- [43] Braga, W.S.M. *et al.* Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **45**, 691–695 (2012). <https://doi.org/10.1590/s0037-86822012000600007>
- [44] Hadler, S.C. *et al.* Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* **100**, 339–344 (1984). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-3-339>
- [45] Torres, J.R. y Mondolfi, A. Protracted outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the Upper Orinoco basin. *Rev. Infect. Dis.* **13**, 52–55 (1991). <https://doi.org/10.1093/clinids/13.1.52>
- [46] Bensabath, G. y Soares, M. do C.P. The evolution of knowledge about viral hepatitis in Amazon region: from epidemiology and etiology to the prophylaxis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **37** Suppl 2, 14–26 (2004). <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000700003>
- [47] Botelho-Souza, L.F. *et al.* Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol. J.* **14**, 177 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0845-y>
- [48] Hughes, S.A., Wedemeyer, H. y Harrison, P.M. Hepatitis delta virus. *Lancet* **378**, 73–85 (2011). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9)
- [49] Dény, P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **307**, 151–171 (2006). https://doi.org/10.1007/3-540-29802-9_8
- [50] Littlejohn, M., Locarnini, S. y Yuen, L. Origins and evolution of hepatitis B virus and hepatitis D virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* **6**, a021360 (2016). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021360>
- [51] Brazas, R. y Ganem, D. A cellular homolog of hepatitis delta antigen: implications for viral replication and evolution. *Science* **274**, 90–94 (1996). <https://doi.org/10.1126/science.274.5284.90>
- [52] Salehi-Ashtiani, K. *et al.* A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene. *Science* **313**, 1788–1792 (2006). <https://doi.org/10.1126/science.1129308>
- [53] Taylor, J.M. Host RNA circles and the origin of hepatitis delta virus. *World J. Gastroenterol.* **20**, 2971–2978 (2014). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2971>
- [54] Lago, B.V. *et al.* Brazilian hepatitis B research group: Hepatitis D infection in Brazil: Prevalence and geographical distribution of anti-Delta antibody. *J. Med. Virol.* **90**, 1358–1363 (2018). <https://doi.org/10.1002/jmv.25196>
- [55] Crispim, M.A.E. *et al.* Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect. Dis.* **14**, 94 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-94>
- [56] Quintero, A. *et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F in Venezuela. *J. Med. Virol.* **64**, 356–359 (2001). <https://doi.org/10.1002/jmv.1058>
- [57] Botelho-Souza, L.F. *et al.* Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: Isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. *Intervirology* **58**, 166–171 (2015). <https://doi.org/10.1159/000431040>
- [58] Barros, L.M.F. *et al.* Hepatitis delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves? *Virus Res.* **160**, 333–339 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.07.006>
- [59] Santos, M.D.C. *et al.* The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res.* **224**, 6–11 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.08.003>
- [60] Aguilar, M.S. *et al.* Prevalence of infection with hepatitis C virus in Venezuela, as assessed with an immuno-assay based on synthetic peptides. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **95**, 187–195 (2001). <https://doi.org/10.1080/00034980120042944>
- [61] Pujol, F.H. y Devesa, M. Genotypic variability of hepatitis viruses associated with chronic infection and the development of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Gastroenterol.* **39**, 611–618 (2005). <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000170770.49394.92>
- [62] Pujol, F.H. *et al.* Determination of genotypes of hepatitis C virus in Venezuela by restriction fragment length polymorphism. *J. Clin. Microbiol.* **35**, 1870–1872 (1997). <https://doi.org/10.1128/JCM.35.7.1870-1872.1997>
- [63] Simmonds, P. The origin of hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **369**, 1–15 (2013). https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_1
- [64] Sulbarán, M.Z. *et al.* Genetic history of hepatitis C virus in Venezuela: high diversity and long time of evolution of HCV genotype 2. *PLoS One.* **5**, e14315 (2010). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014315>
- [65] Echevarría, J.M., Blitz-Dorfman, L. y Pujot, F.H. Infection by hepatitis virus among the indigenous populations of South America: a review of the problem. *Invest. Clin.* **37**, 191–200 (1996)
- [66] Aguiar, J.I. *et al.* Low prevalence of hepatitis B and C markers in non-amazonian indigenous population. *Braz. J.*

- Infect. Dis.* **6**, 269–270 (2002). <https://doi.org/10.1590/s1413-86702002000500010>
- [67] Rempel, J.D. y Uhanova, J. Hepatitis C virus in American Indian/Alaskan Native and Aboriginal peoples of North America. *Viruses* **4**, 3912–3931 (2012). <https://doi.org/10.3390/v4123912>
- [68] Stapleton, J.T. *et al.* The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J. Gen. Virol.* **92**, 233–246 (2011). <https://doi.org/10.1099/vir.0.027490-0>
- [69] George, S.L. y Varmaz, D. What you need to know about GB virus C. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **7**, 54–62 (2005). <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0067-0>
- [70] Xiang, J. *et al.* Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* **345**, 707–714 (2001). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003364>
- [71] Bastos, F.I. *et al.* AIDS in Latin America: assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. *Int. J. Epidemiol.* **37**, 729–737 (2008). <https://doi.org/10.1093/ije/dyn127>
- [72] Nisole, S. y Saïb, A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology* **1**, 9 (2004). <https://doi.org/10.1186/1742-4690-1-9>
- [73] Luft, L.M., Gill, M.J. y Church, D.L. HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing: review of current platforms. *Int. J. Infect Dis.* **15**, e661-670 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.013>
- [74] Tebit, D.M. y Arts, E.J. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect. Dis.* **11**, 45–56 (2011). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70186-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70186-9)
- [75] Rangel, H.R., Garzaro, F. y Pujol, F.H. Diversidad genética del virus de inmunodeficiencia humana en las américas, con énfasis en la epidemia venezolana. *Interciencia* **34**: 163-169 (2009). http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-18442009000300005
- [76] Patterson, S. *et al.* Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC Infect. Dis.* **15**, 274 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0969-x>
- [77] Zavaleta, C. *et al.* High prevalence of HIV and syphilis in a remote native community of the Peruvian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**, 703–705 (2007)
- [78] Villalba, J.A. *et al.* HIV-1 epidemic in Warao Amerindians from Venezuela: spatial phylodynamics and epidemiological patterns. *AIDS* **27**, 1783–1791 (2013). <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283601bdb>
- [79] Rangel, H.R. *et al.* Evidence of at least two introductions of HIV-1 in the Amerindian Warao population from Venezuela. *PLoS One* **7**, e40626 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040626>
- [80] Rangel, H.R. *et al.* The evolving HIV-1 Epidemic in Warao Amerindians Is Dominated by an extremely high frequency of CXCR4-utilizing strains. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* **31**, 1265–1268 (2015). <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0155>
- [81] Public Health Agency Canada. Summary: Estimates of HIV incidence, prevalence and Canada's progress on meeting the 90-90-90 HIV targets, 2016 *CATIE* - Canada's source for HIV and hepatitis C information, <https://www.catie.ca/en/resources/summary-estimates-hiv-incidence-prevalence-and-canadas-progress-meeting-90-90-90-hiv-target>
- [82] Centers For Disease Control And Prevention. HIV Surveillance | Reports| Resource Library | HIV/AIDS | CDC. (2016) <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>
- [83] Ponce, P., Muñoz, R. y Stival, M. Indigenous peoples, HIV and public policy in Latin America: an exploration of the current situations of epidemiological prevalence, prevention, care and timely treatment. *Salud Colect.* **13**, 537–554 (2017). <https://doi.org/10.18294/sc.2017.1120>
- [84] Benzaken, A.S. *et al.* HIV and syphilis in the context of community vulnerability among indigenous people in the Brazilian Amazon. *Int. J. Equity Health* **16**, 92 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0589-8>
- [85] Lavanchy, D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J. Clin. Virol.* **55**, 296–302 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.08.022>