

Infección por *Erythrovirus* B19

Ana María García Tapia, María del Carmen Lozano Domínguez y Clotilde Fernández Gutiérrez del Álamo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

***Erythrovirus* B19 se ha asociado con una gran variedad de manifestaciones clínicas diferentes desde que se descubriera como agente etiológico del eritema infeccioso o quinta enfermedad infantil: artropatía aguda, manifestaciones dermatológicas diversas, anemia crónica en inmunodeprimidos y crisis aplásica transitoria, en pacientes con anemias hemolíticas crónicas. Además, la exposición y la infección por B19 durante el embarazo pueden acarrear graves complicaciones para el feto, como anemia fetal, aborto espontáneo e *hydrops fetalis*. Por tanto, el estado inmunitario frente al B19 debería realizarse de forma sistemática en la embarazada. Muchos pacientes inmunodeprimidos con anemia crónica responden al tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa; por ello, en estos casos es de gran importancia la confirmación de la infección por el virus. Puesto que es muy difícil su cultivo *in vitro*, consideramos que actualmente los laboratorios de microbiología clínica deberían realizar las técnicas serológicas y los nuevos métodos de detección de ADN viral disponibles para el diagnóstico de la infección por B19.**

Palabras clave: *Erythrovirus* B19. Parvovirus B19. Eritema infeccioso. Anemia aplásica.

Erythrovirus B19 infection

***Erythrovirus* B19 has been associated with an expanding range of clinical disorders since its identification as the etiological agent of *erythema infectiosum*, or fifth disease of childhood: acute arthropathy, dermatologic manifestations, chronic anemia in immunocompromised patients, and transient aplastic crisis in individuals with underlying chronic hemolytic disorders. Furthermore, exposure to and infection by B19 virus can lead to serious complications during pregnancy, which may result in fetal anemia, spontaneous abortion, and *hydrops fetalis*. Consequently, the B19 immune status of pregnant women should be routinely determined.**

Because many immunocompromised patients with chronic anemia will respond positively to intravenous immunoglobulin therapy, laboratory confirmation of

B19 infection is required. Since *Erythrovirus* B19 cannot be routinely grown *in vitro*, diagnostic methods for detecting the presence of B19 by molecular techniques or by investigating the specific immune response should be considered in clinical microbiology laboratories.

Key words: *Erythrovirus* B19. Parvovirus B19. Erythema infectiosum. Pure red cell aplasia.

Introducción

En los últimos años, el número de cuadros clínicos en los que se ha implicado a *Erythrovirus* B19 (B19) se ha ampliado extraordinariamente, de manera que recientes publicaciones lo asocian con una gran variedad de manifestaciones clínicas diferentes, algunas poco conocidas y otras que pueden llegar a ser graves. El diagnóstico microbiológico de la infección por el B19 puede adquirir, en ocasiones, una gran importancia, no sólo desde el punto de vista epidemiológico, a la hora de identificar brotes de eritema infeccioso en la comunidad, sino porque la detección de los casos de infección ayudará a la prevención del contagio en la población de riesgo, o bien contribuirá a la posible aplicación al paciente de una terapia eficaz.

Por ello, es conveniente resaltar la necesidad de que los laboratorios de microbiología realicen las nuevas técnicas y métodos disponibles. Hay algunas situaciones clínicas en las que la confirmación diagnóstica resulta imprescindible, como pacientes con crisis aplásica transitoria (CAT), la infección crónica en los inmunodeprimidos y, especialmente, la infección en la embarazada. Puesto que la afección en la gestante puede llegar a tener consecuencias muy graves para el feto, consideramos que la investigación de la inmunidad previa frente al virus debería realizarse de manera sistemática en todos los laboratorios de microbiología clínica. Dada la dificultad para cultivar el virus, el diagnóstico microbiológico de la infección por B19 se basa en las pruebas serológicas, en la evidencia morfológica de infección de la médula ósea y en las nuevas técnicas de detección de antígenos y amplificación de ADN.

Características del virus y epidemiología

Conocido como Parvovirus B19 desde su descubrimiento por Cossart et al¹ en 1974, recientemente se ha sugerido un cambio de denominación y ha pasado a ser clasificado como *Erythrovirus* B19, debido a su especial tropismo hacia los precursores eritroides, en los que se replica y a los que lisa. En 2002, Servant et al² y Nguyen et al³ sugirieron que se clasifique en 3 genotipos: 1 (B19), 2 (cepas A6 y LaLi) y 3 (cepas V9, D91.1). Posteriormente, se ha identi-

Correspondencia: Dra. C. Fernández Gutiérrez del Álamo.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. España.
Correo electrónico: clotilde.fernandez.sspa@juntadeandalucia.es

ficado el genotipo 4 en usuarios de drogas por vía parenteral con síndrome viral agudo⁴.

Taxonómicamente, pertenece a la familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae*, género *Erythrovirus*, especie B19. Es un virus ADN monocatenario, pequeño, de 26 nm de diámetro, con genoma de 5-6 kb, sin envuelta y con cápside de simetría icosaédrica; dicha cápside contiene una proteína estructural *minor* de 83 kDa (VP1) y otra de 58 kDa (VP2); la VP2 representa el 96% del total de la cápside y la VP1 el 4%. Posee también una proteína no estructural NS1. Su propagación *in vitro* presenta grandes dificultades, precisamente debido a su naturaleza citotóxica; hasta ahora, sólo se ha conseguido cultivar en 3 líneas celulares: megacarioblastoides UT7 y MB02 y la eritroleucémica JK1. Actualmente, no se dispone de ninguna línea celular continua para su aislamiento.

Se asocia por primera vez con una enfermedad en 1981, cuando se detecta en casos de crisis aplásica en pacientes con anemia de células falciformes⁵. Posteriormente, se descubre que es el agente causal del eritema infeccioso o "quinta enfermedad" de la infancia⁶, de abortos espontáneos^{7,8}, de algunas formas de artritis aguda^{9,10} y de anemia crónica grave en los inmunodeprimidos¹¹⁻¹³. El único huésped conocido del B19 es el hombre y la transmisión sucede principalmente a través de las secreciones respiratorias. Los productos sanguíneos contaminados, así como los concentrados de factores, pueden ser una fuente de transmisión iatrogénica¹⁴. Además, el B19 pasa por vía transplacentaria de la madre al feto.

Las infecciones por el B19 se han descrito en todo el mundo, y su presentación es tanto epidémica^{5,6,15,16} como esporádica. Los brotes suelen producirse en las escuelas y las guarderías, en primavera, y con una periodicidad de 2 a 5 años. También se han descrito casos nosocomiales y de infección del personal sanitario que los atiende¹⁷.

Patogenia y manifestaciones clínicas

La inoculación experimental intranasal a voluntarios realizada por Anderson⁶ y Potter¹⁸ en la década de los ochenta permitió conocer los cambios clínicos, hematológicos, serológicos y virológicos asociados con la infección por el B19. Tras un periodo de incubación de 1 a 2 semanas, se presentan síntomas virales inespecíficos como fiebre, malestar, escalofríos, adenopatías, faringoamigdalitis y cefalea. Hay ausencia de reticulocitos, los parámetros hematológicos disminuyen levemente y la médula ósea presenta proeritroblastos gigantes vacuolados característicos. En esta etapa existe viremia y es cuando se produce la eliminación respiratoria del virus y, por tanto, cuando el enfermo es más contagioso. La segunda fase se produce a los 7-15 días de la primera y se caracteriza por la aparición de un eritema pruriginoso, con o sin artralgia, y la desaparición de la contagiosidad. La infección puede transcurrir también de forma asintomática.

En la patogenia de la infección intervienen dos mecanismos que son los causantes de las diferentes manifestaciones clínicas^{6,19}. El primero es el resultado de la replicación del virus en los precursores eritroides de la sangre y médula ósea, que inhibe la eritropoyesis. El efecto citopático típico del B19 en dichos precursores consiste en grandes cuerpos de inclusión intranucleares con condensación

periférica de cromatina y vacuolas citoplasmáticas, con signos de apoptosis. El tropismo del B19 se debe a la presencia del antígeno P, que se encuentra principalmente en las células de la línea eritroide, aunque también en plaquetas y tejidos del corazón, el hígado, el pulmón, el riñón, el endotelio y la placenta. Sin embargo, se ha sugerido que la sola presencia del antígeno P no sea suficiente, y se piensa en correceptores tales como las β-integrinas. El segundo mecanismo está condicionado por la respuesta inmunitaria del huésped, de manera que el exantema y las artralgias son el resultado de la formación de inmunocomplejos.

El espectro de cuadros clínicos producidos por B19, además de los ya clásicamente conocidos, se ha ampliado notablemente en los últimos años, y fundamentalmente se pueden estudiar en 6 grupos.

Eritema infeccioso

Enfermedad infantil benigna, que es la principal manifestación de la infección por el B19 en los inmunocompetentes^{6,15,18}. Es moderadamente contagiosa y se caracteriza por síntomas inespecíficos de infección viral, por un exantema eritematoso que afecta a las mejillas y un exantema tipo "encaje" en el tronco y las extremidades. Generalmente, respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque también se dan casos de afección de ambas. Es pruriginoso hasta en el 70% de los casos. El proceso es autolimitado y no requiere tratamiento.

Artropatías

La infección por B19, al igual que sucede con el virus de la rubéola, suele estar asociada a artritis y artralgias^{9,10}, con más frecuencia en adultos, pero también en niños²⁰, y afecta principalmente a las articulaciones de las manos (interfalangicas proximales), las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas. Las manifestaciones articulares generalmente son simétricas y los síntomas duran unas 3 semanas, sin producción de daño articular. Suelen ser frecuentes las artritis recurrentes, especialmente en las mujeres, que pueden cronificarse y presentar signos artríticos durante meses o años. También se ha considerado recientemente que el B19 es el agente causal de artritis reumatoide, la artritis juvenil y la poliartritis²¹. Se ha sugerido la relación entre la artritis por B19 y ciertos HLA; concretamente, DR4 y B27 parecen ser los más susceptibles. Aunque el antígeno P se expresa en la sinovia, las células de la membrana sinovial no son directamente susceptibles al virus. La proteína NS1 causa la secreción de citocinas proinflamatorias, lo cual podría ser la causa de la inflamación y el daño celular observado en los enfermos con artritis y otras enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. Otros autores sugieren que el B19 puede estar directamente implicado en la inducción de reacciones autoinmunitarias mediadas por anticuerpos antifosfolípido, dada la presencia de éstos en los individuos infectados persistentemente por el virus¹⁹.

Infección en el feto

La exposición a la infección por B19 puede acarrear serias complicaciones durante el embarazo: anemia fetal, muerte fetal intraútero, aborto espontáneo e *hydrops fetalis* no inmune^{7,8,22}.

En la mayoría de las embarazadas, la infección cursa de forma asintomática, aunque algunas pueden presentar

síntomas como exantema y artralgia, pero como éstos se asocian con frecuencia al embarazo, la infección por B19 puede, a menudo, pasar inadvertida. La necesidad de una mayor producción de hematíes y la incapacidad del sistema fetal para controlar la infección ocasionan la eritroblastosis fetal con el consiguiente aborto o bien la hidropsia fetal no inmunitaria, cuadro considerado como la principal manifestación de la infección por B19 en la embarazada.

Desde 1984, son muchas las publicaciones en las que se asocia la infección por el virus con la pérdida fetal^{15,22}. Durante los brotes, las tasas de transmisión son del 25% en las escuelas y el 50% en el hogar. En los países desarrollados, el 30-40% de las mujeres son seronegativas y, por ello, susceptibles al virus, especialmente durante los brotes epidémicos. Puesto que en Europa se producen en torno a 4 millones de embarazos al año, aproximadamente 1.200.000 mujeres europeas son susceptibles de adquirir la infección. La tasa de transmisión transplacentaria es del 25-50%. Asumiendo una tasa de infección con muerte fetal del 0-2%, se podría estimar que 3.000 nacimientos anuales pueden perderse. La pérdida del feto se produce generalmente a las 4-6 semanas tras la infección y la mayoría de los casos de muerte ocurre en el segundo trimestre, cuando la madre ha adquirido la infección durante el primero.

La infección en el segundo trimestre se asocia más al *hydrops fetalis* no inmunitario, cuadro debido a la infección por B19 en el 10-20% de los casos. La aplasia de los precursores eritroides provoca una anemia grave con fallo cardíaco, edema generalizado e incluso la muerte. Algunos autores piensan que están implicados también otros mecanismos: miocarditis y afección hepática, como causas de la hidropsia y muerte.

Hasta ahora se consideraba que, muy excepcionalmente, la infección en el tercer trimestre suponía riesgo para el feto. Sin embargo, estudios recientes encuentran ADN de B19 en el tejido placentario del 75% de los casos de fetos con muerte intrauterina analizados. La muerte fetal asociada al B19 en los últimos meses de gestación podría estar infradiagnosticada, debido a los inadecuados procedimientos diagnósticos y a las diferentes manifestaciones clínicas de la infección en el tercer trimestre. Estudios recientes de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejido fetal o placentario revelan que el 15% de los casos de muerte fetal intrauterina son atribuibles al B19. Se ha sugerido la necesidad de realizar estudios prospectivos que evalúen la relación entre el momento de la infección y la muerte intraútero, con o sin signos de hidropsia. Sin embargo, hay que señalar que la hidropsia no conduce siempre necesariamente a la muerte fetal y existen muchos casos confirmados de infección que curaron espontáneamente²³. Aunque parece que la infección por B19 no es causa de defectos en el feto, se ha descrito algún caso de cardiopatía congénita, hidrocefalia, malformaciones oculares y calcificaciones esplénicas.

Crisis aplásica transitoria

La CAT por B19 se ha descrito ampliamente en pacientes con enfermedades hemolíticas crónicas, ya sean hereditarias o adquiridas, como anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria, talasemia, anemia hemolítica autoinmunitaria, etc., e incluso en casos de déficit de hie-

rro o vitaminas, o en quienes han tenido una reciente pérdida aguda de sangre^{5,15,16,24,25}. Puesto que se requiere un aumento en la producción de eritrocitos para mantener un volumen eritrocitario normal, cuando el B19 infecta las células nucleadas precursoras y las lisa, provoca la CAT.

La forma de presentación puede ser esporádica, pero suelen ser más frecuentes los brotes epidémicos de CAT, coincidiendo con los de eritema infeccioso de la población. Aunque la infección también puede cursar de forma asintomática en estos pacientes, la mayoría presenta los síntomas típicos de la anemia aguda, con reticulopenia, trombocitopenia, neutropenia y, a veces, incluso pancitopenia. También puede manifestarse como un cuadro gripe o gastroenteritis. Es característica la observación en la médula ósea de los proeritroblastos gigantes. Generalmente, el episodio se resuelve espontáneamente con la formación de anticuerpos, aunque en ocasiones puede ser grave y requerir ingreso hospitalario y administración de terapia transfusional. Es interesante señalar que el episodio de CAT es único en la vida, ya que la seroconversión protege de futuras reinfecciones. En ocasiones, la CAT permite diagnosticar una anemia hemolítica previamente desconocida en el paciente²⁵. Por último, también se han descrito cuadros hematológicos menos frecuentes, como el síndrome hemofagocítico y la eritroblastopenia transitoria.

Infección crónica en los inmunodeprimidos

En los últimos años, se han publicado casos de enfermos con diferentes inmunodeficiencias que padecen una infección crónica por el B19, con supresión de la eritropoyesis, y que se manifiesta como una anemia persistente, grave y potencialmente letal, con o sin neutropenia o trombocitopenia^{11-13,15,26}. Los pacientes inmunodeprimidos son especialmente susceptibles a dicha infección, incluyendo los que tienen sida, leucemias, neoplasias, los trasplantados, los tratados con quimioterapia o inmunosupresores y los que padecen cuadros de inmunodepresión congénitos. Generalmente, en estos enfermos no existen manifestaciones de exantema o artralgias.

Los estudios serológicos sugieren que la infección persiste debido a una inadecuada respuesta de anticuerpos frente a las proteínas de la cápside viral VP1 y VP2. La viremia puede permanecer en estos pacientes durante meses e incluso años.

La infección en los inmunodeprimidos puede curar mediante tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa (IG-IV), lo que demuestra que los anticuerpos son la principal defensa frente a la enfermedad por el B19¹¹⁻¹³. Coincidiendo con la administración del tratamiento, en ocasiones puede aparecer fiebre, artralgias o exantema, lo que corrobora la hipótesis de que estas manifestaciones están mediadas por la inmunidad.

Otras manifestaciones clínicas

En la actualidad, además de las manifestaciones clínicas clásicas ya descritas, el B19 se relaciona cada vez más con una gran variedad de cuadros y síndromes, especialmente en pacientes con enfermedad autoinmunitaria de base²⁷⁻³⁰.

– *Manifestaciones cutáneas*. Púrpura vascular y trombocitopénica, erupción petequial generalizada, eritema multiforme ampolloso, síndrome papular-purpúrico en “guan-

tes" y "calcetines", queratólisis exfoliativa. Se ha asociado con casos de púrpura de Schnlein-Henoch y de pitiriasis liquenoide.

– *Enfermedades autoinmunitarias.* Se ha relacionado con esclerodermia, artritis crónica autoinmunitaria, lupus eritematoso, dermatomiositis, vasculitis y poliarteritis nudosa.

– *Enfermedades neurológicas.* Encefalitis y convulsiones febriles.

– *Miocarditis y miopericarditis.* Se ha publicado un caso de un paciente trasplantado con fallo cardíaco, en que se detectó ADN de B19 en el miocardio pero no en sangre periférica, lo que indicaría que el fallo cardíaco fue consecuencia de la infección por B19.

– *Otros.* Hepatitis, gastroenteritis aguda, seudoapendicitis, bronquitis, bronquiolitis y laringitis.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se hace indispensable en los casos de CAT, infección en los inmunodeprimidos y en el feto, y es recomendable para estudio del estado inmunitario de la población de riesgo, así como para el análisis de la sangre y los derivados transfusionales. Ante la imposibilidad de cultivar el virus, se debe recurrir a la detección de anticuerpos específicos, a la detección del ADN del virus y a la evidencia morfológica de la infección en la médula ósea.

Diagnóstico serológico

Resulta de utilidad en la infección aguda de pacientes inmunocompetentes, en el estudio del estado inmunitario y en los estudios de seroprevalencia, y presenta un valor limitado en las infecciones de inmunodeprimidos y en la afección fetal.

En los inmunocompetentes, los anticuerpos IgM se detectan en el 90% de los casos, desde el tercer día del comienzo de los síntomas, y permanecen positivos durante un período de entre 3 y 40 semanas, a veces incluso más. Están presentes cuando se manifiesta el exantema, la artropatía y en el 31-81% de las mujeres embarazadas que presentan hidropsia fetal no inmunitaria³¹. En el feto aparece en un porcentaje mucho menor. En caso de CAT algunos autores indican que no se detectan precozmente, pero en nuestra experiencia la IgM fue positiva a los 2-3 días del comienzo de la crisis¹⁵. La presencia de anticuerpos IgM indica infección reciente o actual. Por el contrario, cuando son negativos o se detectan a títulos bajos y no existe evolución de los anticuerpos IgG, se descarta la infección aguda.

La IgG específica aparece a los pocos días tras la detección de la IgM (finales de la segunda semana y comienzos de la tercera tras la exposición) y persiste durante años a títulos bajos. La presencia de IgG sin IgM indica infección pasada y confiere inmunidad, aunque han sido descritos casos de reinfección cuando los títulos son muy bajos. Los anticuerpos de clase IgA se detectan durante un período corto tras el inicio de los síntomas.

En sujetos inmunodeprimidos, la respuesta serológica puede ser normal, estar alterada o no producirse.

Los sistemas serológicos desarrollados y comercializados usan antígenos recombinantes expresados tanto en células eucariotas (baculovirus) como procariotas (*Escherichia coli*).

Los antígenos expresados en baculovirus reproducen epítopos conformacionales equivalentes a los expresados en el virus nativo, mientras que los antígenos expresados en *E. coli* y los empleados en el Western-blot reproducen epítopos lineales³².

Tradicionalmente, los antígenos usados han sido las proteínas VP1 y VP2 y, últimamente, también se ha recurrido a la NS1. Tras la infección, los anticuerpos se producen tanto frente a los epítopos lineales como frente a los conformacionales del VP1 y VP2, y desaparecen antes los dirigidos a los primeros. En consecuencia, se aconseja el uso de técnicas basadas en antígenos conformacionales. Las técnicas más sensibles usan VP1 y VP2, lo que permite el diagnóstico de los 3 genotipos de *Erythrovirus*³³. Los equipos que emplean epítopos lineales del VP1 sólo reaccionan frente al genotipo 1.

Existen muchas técnicas serológicas en el mercado: radioinmunoensayo, enzimoensayo (EIA), inmuno fluorescencia (IF), Western-blot, hemaglutinación, etc., pero el único equipo validado por la Food and Drug Administration (FDA) para la detección de IgM es un EIA de captura que usa un antígeno VP2 recombinante del genotipo 1; presenta una sensibilidad del 89,1% y una especificidad del 99,4%³⁴. No parece que tenga reacción cruzada con las infecciones por el virus de la rubéola, la parotiditis, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el herpes simple 1 y 2, ni el virus de la varicela zoster.

Aunque existen muchos equipos comerciales para la detección de IgG específica, el único equipo validado por la FDA es un inmunoensayo en microplaca que usa antígeno VP2, expresado en baculovirus, para detectar B19 y V9³⁵, que ofrece resultados equivalentes a una IF que usa VP1 como antígeno.

Los anticuerpos frente a la proteína NS1 inicialmente se asociaron a formas persistentes de la infección, pero actualmente se sabe que permiten el diagnóstico temprano de ésta. La detección de IgM e IgG frente a la NS1 puede ser útil en el diagnóstico de infección aguda cuando se combina con inmunoensayos basados en el antígeno VP2. Por último, hay que destacar que la técnica de avidez de IgG permite una estimación más precisa del tipo de infección, y puede discriminar entre infección primaria y secundaria, aunque la experiencia es más limitada.

Diagnóstico molecular

Cuando la serología no nos garantiza un diagnóstico (inmunodeficiencias, hemoglobinopatías con anemia aplásica, infecciones congénitas, poliartropatías persistentes), hay que recurrir a la detección del genoma viral. Se ha descrito multitud de protocolos para detectar, amplificar e identificar ácidos nucleicos de los *Erythrovirus*¹⁹. Unos sobre las proteínas estructurales VP1 o VP2 y otros sobre NS1, y lo hacen mediante una PCR clásica o anidada, PCR múltiple para la codetección de otros virus³⁶ o combinada con RFLP para tipificar las variantes. Estas determinaciones se pueden realizar sobre múltiples muestras y la sensibilidad depende del propio diseño de la reacción; las excesivamente sensibles pueden ser útiles para los bancos de sangre, pero no lo son para el diagnóstico clínico. La introducción de un control interno en cada reacción nos ayuda a descartar falsos negativos por inhibición.

Por sencillez, rapidez y facilidad para cuantificar, se prefieren las técnicas de PCR a tiempo real, con agentes

intercalantes o con sondas, de los que ya existen equipos comerciales^{37,38}. Su ventaja es la estandarización de los lotes, la facilidad para la cuantificación y la sensibilidad (hasta 5 copias/reacción). Las que amplifican la región codificadora de la NS1 (p. ej., LightCycler Parvovirus B19 Quantification kit, Roche Diagnostics®) son muy sensibles para el genotipo 1, el más prevalente en nuestra área geográfica, pero no detectan el 2 y sólo una variante (V6) del 3. Las que amplifican la región que codifica VP1 (como RealArt Parvo B19 LC PCR, Artus®) reconocen con igual sensibilidad los genotipos 1 y 2 y, con menor sensibilidad, la variante V9 del genotipo 3; además, cada genotipo presenta diferentes temperaturas de fusión, lo que permite diferenciarlos³⁹. Existe un patrón internacional de la Organización Mundial de la Salud que permite expresar los resultados en unidades internacionales (U/ml) de ADN de B19 (NIBSC 99/800), con lo que se homogeneizan los obtenidos con las diferentes técnicas.

Durante la infección aguda se puede alcanzar los $10^8\text{-}10^9$ equivalentes de genoma/ml en individuos inmunocompetentes y hasta $10^{11}\text{-}10^{14}$ en inmunodeprimidos. En los primeros, la carga viral desciende rápidamente tras la infección pero es detectable al menos durante un mes. Con frecuencia, se mantienen valores bajos durante largos períodos, incluso tras la desaparición de los anticuerpos IgM y en presencia de una potente respuesta IgG, por lo que una reacción cualitativa positiva no es indicativa de infección activa. En los inmunodeprimidos, las cargas virales se mantienen positivas durante meses o años, pero las manifestaciones clínicas se asocian a cargas virales medias o elevadas mantenidas, o a incrementos recurrentes de las mismas, generalmente superiores a 10^4 copias del genoma/ml.

Profilaxis y tratamiento

Se sabe, con toda seguridad, que la respuesta celular inmunitario mediada por linfocitos Th1 está aumentada en los individuos inmunocompetentes, hallazgo que puede contribuir al desarrollo futuro de una vacuna efectiva para prevenir la infección por el B19 en grupos de riesgo seleccionados, como los pacientes con anemias hemolíticas crónicas o inmunodeprimidos¹⁹. Actualmente, gracias a las técnicas de ingeniería genética, se dispone de algunas vacunas que se hallan en fase de ensayo humano⁴⁰.

Los sujetos trasplantados deben ser sometidos a aislamiento respiratorio que evite la adquisición de la infección por B19; asimismo, debería investigarse su presencia en los concentrados de plaquetas e incluso en las inmunoglobulinas, ya que éstos pueden ser la fuente de transmisión del virus^{6,19}.

Los pacientes con CAT presentan elevadas tasas de viremia y son altamente contagiosos. Se han descrito algunos brotes de infección entre el personal sanitario hospitalario¹⁷. La Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de guantes y mascarilla para el cuidado de estos enfermos. Actualmente, se considera que a todo paciente que ingrese con CAT se le realice aislamiento respiratorio.

En el eritema infeccioso no es necesario el tratamiento. Sólo en algunas ocasiones se recurre a medicación sintomática y únicamente en las artralgias se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos. La administra-

ción de altas dosis de IG-IV ha demostrado ser útil en el tratamiento de algunos casos de hidropsia fetal⁴¹. La transfusión intrauterina también podría ser beneficiosa, aunque conlleva un riesgo adicional de muerte fetal; algunos estudios demuestran la remisión de los síntomas y el nacimiento de niños sanos tras esta intervención. Por otro lado, algunos autores plantean la posibilidad de realizar profilaxis con IG-IV a las embarazadas seronegativas expuestas claramente al virus. La transfusión sanguínea si puede estar indicada en casos graves de CAT y está en discusión la administración de IG-IV a estos enfermos con objeto de reducir el tiempo de aplasia.

El tratamiento de la infección persistente en los inmunodeprimidos se basa en la administración de IG-IV a dosis elevadas: 400 mg/kg/día durante 5 días o 1.000 mg/kg/día durante 2 días¹¹⁻¹³. Con esto se consigue la desaparición de la viremia aunque, en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, no es de extrañar que se requiera un segundo ciclo o una administración mantenida de las IG-IV para tratar las frecuentes recaídas. En ocasiones, sin embargo, el tratamiento no es efectivo y puede persistir la infección.

Como conclusión, son necesarias futuras investigaciones que amplíen el conocimiento actual del virus, demuestren su implicación en nuevos procesos patológicos o abran nuevas perspectivas en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infección.

Bibliografía

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1:72-3.
- Servant A, Laperche S, Lallemand F, Marinho V, De SaintMaur G, Meritet JF, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-34.
- Nguyen OT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant A6. *Virology*. 2002;301:374-80.
- Hokynar K, Söderlund-Venermo M, Pesonen M, Ranki A, Kiviluoto O, Partio EK, et al. A new parvovirus genotype persistent in human skin. *Virology*. 2002;302:224-48.
- Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet*. 1981;1:664-5.
- Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in human. *J Infect Dis*. 1985;152:257-65.
- Mortimer PP, Cohen BJ, Buckley MM, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK, Burkhardt F, et al. Human parvovirus and the fetus. *Lancet*. 1985;2: 1012.
- Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, Fleming KA. Clinical and histopathological features of *parvovirus* B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:566-74.
- Reid DM, Brown T, Reid TMS, Rennie JAN, Eastmond CJ. Human *parvovirus* associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet*. 1985;1: 422-5.
- Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB, Schaller JG. Human Parvovirus B19 associated arthritis in children. *J Pediatr*. 1993;122:186-90.
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red cell aplasia of 10 years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med*. 1989;321:519-23.
- Mintzer D, Reilly R. Pure red cell aplasia associated with human immunodeficiency virus infection: response to intravenous gammaglobulin. *Blood*. 1987;87:124a.
- Fickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia with AIDS. *Ann Intern Med*. 1990;113:926-33.
- Williams MD, Cohen BJ, Beddall AC, Pasi KJ, Mortimer PP, Hill FGH. Transmission of human parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang*. 1990; 58:177-81.

15. García-Tapia AM, Fernández-Gutiérrez del Alamo C, Girón JA, Mira J, De la Rubia F, Martínez-Rodríguez, et al. Spectrum of parvovirus B19 infections: analysis of an outbreak of 43 cases in Cádiz, Spain. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1424-30.
16. Saarinen UA, Chorba TL, Tattersall P, Young NS, Anderson LJ, Palmer E, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood.* 1986;67:1411-17.
17. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, Hodinka RL, Plotkin SA. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med.* 1989; 321:485-91.
18. Potter CG, Potter AC, Hatton SCR, Chapel HM, Anderson MJ, Pattison JR, et al. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus (B19). *J Clin Invest.* 1987;79:1486-92.
19. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol.* 2004;53:459-75.
20. Lehmann HW, Knöll A, Küster RM, Modrow S. Frequent infection with a viral pathogen, parvovirus B19, in rheumatic diseases of childhood. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1631-38.
21. Naides SJ, Schatzsch LL, Foto F, Howard EJ. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1297-309.
22. Nunoue T, Kusuvara K, Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1133-6.
23. Pride PG, Nugent CE, Pridjian G, Barr M, Faix RG. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* 1992;79:859-61.
24. Martín MV, García-Tapia AM, Fernández C, Muñoz JA. Aplasia eritroide en anemia diseritropoyética congénita inducida por parvovirus B19. *Sangre.* 1993;38:416-7.
25. García-Tapia AM, Fernández C, Martín MV, Muñoz JA. Infección por parvovirus humano B19 en enfermos con anemia hemolítica hereditaria. VI Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica. Jaén, 29-30 de octubre, 1993. Libro de resúmenes 1993; 126.
26. García-Tapia AM, Fernández C, Bascuñana A. Infección persistente por parvovirus B19 en una paciente con sida. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 1993;11: 107-8.
27. García-Tapia AM, Martínez A, Fernández C, Mira J, Lechuga JL. Eritema multiforme ampolloso por parvovirus humano B19. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1993;11:575-6.
28. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet.* 1996;347:868-9.
29. Chia JK, Jackson B. Myopericarditis due to parvovirus B19 in an adult. *Clin Infect Dis.* 1996;23:200-1.
30. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol.* 2000; 31:488-97.
31. Wattre P, Dewilde D, Subtil D, Andreoletti L, Thirion V. A clinical and epidemiology study of human parvovirus B19 infection in fetal hydrops using PCR Southern blot hybridization and chemiluminescence detection. *J Med Virol.* 1998;54:140-4.
32. Kerr S, O'Keefe G, Kilty C, Doyle S. Undenatured parvovirus B19 antigens are essential for the accurate detection of parvovirus B19 IgG. *J Med Virol.* 1999;57:179-85.
33. Corcoran A, Doyle S. Evidence of serological cross-reactivity between genotype 1 and genotype 3 erythrovirus infections. *J Virol.* 2005; 79:5238-9.
34. Doyle S, Kerr S, O'Keefe G, O'Carroll D, Dayly P, Kilty C. Detection of parvovirus B19 IgM by antibody capture enzyme immunoassay: receiver operating characteristic analysis. *J Virol Methods.* 2000; 90:143-52.
35. Heegaard ED, Petersen B, Heilmann CJ, Hornsleth A. Prevalence of parvovirus B19 and *parvovirus* V9 DNA and antibodies in paired bone marrow and serum samples from healthy individuals. *J Clin Microbiol.* 2002;40: 933-6.
36. Mosquera MM, De Ory F, Moreno M, Echevarría JE. Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2002;40:111-6.
37. Aberham C, Pendt C, Gross P, Zerlauth G, Gessner M. A quantitative, internally controlled real-time PCR assay for the detection of *parvovirus* B19 DNA. *J Virol Methods.* 2001;92:183-91.
38. Harder TC, Hufnagel M, Zahn K, Beutel K, Schmitt HJ, Ullmann U, et al. New LightCycler PCR for rapid and sensitive quantification of parvovirus B19 DNA guides therapeutic decision-making in relapsing infections. *J Clin Microbiol.* 2001;39:4413-9.
39. Hokynar K, Norja P, Laitinen H, Palomäki P, Garbarg-chenon A, Ranki A, et al. Detection and differentiation of human parvovirus variants by commercial quantitative real-time PCR tests. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2013-9.
40. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis.* 2003;187:675-8.
41. Selbing A, Josefsson A, Dahle LO, Lindgren R. Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet.* 1995;345:660-1.