

Artículo Original

PARVOVIRUS B19: MÁS ALLÁ DE LA QUINTA ENFERMEDAD

¹Ferreira C., ²Sánchez S., ³Muñoz J.

1. Residente pediatría - Fundación Universitaria Sanitas.
2. Estudiante IX semestre medicina - Fundación Universitaria Sanitas.
3. Docente experto microbiología y enfermedades infecciosas - Fundación Universitaria Sanitas.
Grupo de inmunobiología y biología celular - Pontificia Universidad Javeriana.

RESUMEN

Desde su descubrimiento casual e implicación como patógeno humano asociado con crisis aplásica transitoria y el eritema infeccioso, el parvovirus B19 humano se ha relacionado con un amplio espectro de enfermedades, cada una con manifestaciones clínicas especiales, importantes desde el punto de vista científico y epidemiológico. Lo anteriormente citado ha llevado a la medicina moderna cada día a estudiar más a fondo sus características estructurales y formas de transmisión, así como el comportamiento del sistema inmune frente a la infección. Actualmente no existe un tratamiento específico y solo bajo condiciones especiales se recomienda el uso de gammaglobulina. Presentamos una revisión narrativa actualizada a 2011 de los principales aspectos relacionados con parvovirus B19.

Palabras clave: enfermedades infecciosas, microbiología, virología parvovirus B-19 humano, virus.

PARVOVIRUS B19: BEYOND THE FIFTH DISEASE

ABSTRACT

Since its casual discovery and the role as human pathogen related to transient aplastic crisis, infectious eritema, human parvovirus B19 has been associated with a broad spectrum of nosological entities, each one with specific manifestations with clinical and epidemiological relevance.

The above statement has encouraged modern medicine to study human parvovirus B19 structures, characteristics deeply, transmission ways as well the immunologic behaviour when an active infection is faced. Currently there is no specific treatment and only under especial conditions gammaglobulin is recommended.

This paper shows an updated - 2011 review regard to the main aspects of parvovirus B19.

Key words: infectious diseases, microbiology, virology, human parvovirus B19, viruses.

• *Correspondencia: jairo_microbiologo@hotmail.com
Fecha de recepción: 1 de agosto de 2011 - Fecha de aceptación: 11 de agosto de 2011

GENERALIDADES

El parvovirus humano B19 pertenece a la familia parvoviridae y al género erythrovirus. Fue descubierto en 1975 como hallazgo incidental por el doctor Yvonne Cossart (virólogo australiano), cuando estudiaba el virus de la hepatitis B en muestras de donantes asintomáticos (1), el cual fue leído como falso positivo en una prueba de contrainmunolectroforesis ocupando la posición 19 de la lámina B (1).

En 1981 fue asociado por primera vez con enfermedad en humanos, cuando se le relacionó con 6 casos de anemia aplásica y 2 años después con el eritema infeccioso (2). La infección por parvovirus B19 (P-B19) puede cursar de diferentes maneras y únicamente cuando lo hace con manifestaciones propias de la enfermedad es posible su diagnóstico. Los síntomas típicos consisten en la aparición de exantema y artralgias (3). La infección en los pacientes inmunocomprometidos se manifiesta con anemia y las gestantes presentan características particulares en el cuadro clínico (3).

La infección por P-B19 es común en todo el mundo y la presencia de anticuerpos tipo inmunoglobulina G1(IgG1) contra parvovirus en suero es similar en Estados Unidos, Europa y Asia (4). En nuestro medio existe un subdiagnóstico de la infección por este virus.

Se considera una infección común en la infancia, que se incrementa de forma progresiva a medida que transcurren los años. La prevalencia de IgG en niños de 1 a 5 años se encuentra entre el 2-15%; en niños de 6 a 19 años del 15-60% (brotes escolares), en adultos entre el 30-60% y en la población geriátrica en más del 85% (5,6).

Cuando las mujeres se consideran como un grupo separado, aproximadamente el 30-40% de las mujeres embarazadas carecen de IgG para P-B19, por lo que se presume que son susceptibles a la infección (7). El P-B19 también se ha identificado en hemoderivados, especialmente en los factores de coagulación VIII y IX (8). Desde enero de 2002, los principales productores de derivados plasmáticos han instituido mediciones cuantitativas de ADN del P-B19 para reducir el riesgo de transmisión iatrogénica (9).

Existen tres formas documentadas para la transmisión del P-B19. La transmisión a través de secreciones respiratorias y de saliva es la forma más común de adquirir el virus, pese a que la enfermedad no se manifiesta con síntomas respiratorios (10). La transmisión vertical puede ocurrir si una mujer susceptible se infecta durante el embarazo. El riesgo de complicación para el feto se incrementa cuando

la infección congénita se produce dentro de las primeras 20 semanas de gestación (11); la transmisión hematogena puede ocurrir por la administración de sangre o sus derivados que contengan el virus y los individuos que requieren transfusiones frecuentes están en mayor riesgo de contraer la infección (9,12).

El objetivo de esta revisión es resaltar apartes relacionados con la fisiopatología, el diagnóstico y los avances en el tratamiento de la infección por parvovirus B19, una de las enfermedades virales más frecuentes en la edad pediátrica, la cual a pesar de sus importantes pero infrecuentes complicaciones, es subdiagnosticada en nuestro medio.

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

La familia parvoviridae incluye varios de los virus patógenos de animales que durante mucho tiempo han sido de interés para los veterinarios y virólogos, entre los cuales se incluyen los virus de la panleucopenia felina, parvovirus canino y parvovirus porcino (13).

Hasta la reciente identificación de los circovirus y los virus relacionados con las transfusiones TTV (del inglés *transfusion transmitted virus*), el parvovirus era considerado el virus ADN más pequeño capaz de infectar células de mamíferos, de ahí su nombre (del latín *parvum*), que significa pequeño (15). La clasificación de la familia *parvoviridae* se basa en su morfología y en sus características funcionales (14). (Ver tabla 1). Basados en la capacidad de infectar células de vertebrados o invertebrados la familia *parvoviridae* se divide en *parvovirinae* y *densovirinae*, respectivamente (15).

La subfamilia *parvovirinae* a su vez se subdivide en tres géneros de acuerdo con sus mapas de transcripción y la capacidad de replicación, ya sea de forma autónoma (género parvovirus), asociado a coinfección con adenovirus (16) y herpesvirus género dependovirus o en células eritroides, género erythrovirus (15). Hasta el momento se conoce que sólo los miembros de los géneros *dependovirus* y *erythrovirus* infectan a los seres humanos. (Ver tabla 1).

El P-B19 fue clasificado recientemente en el género parvovirus y dado a que se replica de forma autónoma en los precursores de los eritrocitos, es ahora clasificado dentro del género *erythrovirus* (15), de los cuales es el único miembro. Otros virus similares, relacionados estrechamente con infecciones en primates, han sido propuestos como miembros adicionales en el género (15).

El P-B19 tiene una estructura simple compuesta por sólo dos proteínas estructurales y una molécula lineal de ADN de cadena sencilla, positiva o negativa con 5600 nucleótidos (17) que son almacenados por separado en viriones. Las partículas virales sin envoltura, tienen un diámetro aproximado de 22-24 nm y muestran una cápside de forma icosaédrica (18,19). (Ver figura 1). El único huésped conocido hasta el momento para el P-B19 es el ser humano (19); su tropismo por los eritrocitos se debe a la presencia de un receptor celular, el antígeno P o globósido presente en dichas células y en sus precursores (20). Las personas que no expresan el antígeno P presentan resistencia natural a la infección (20). El antígeno P se expresa además en otras células como: células endoteliales, cardiomiocitos, megacariocitos y células del trofoblasto placentario. En estas células el virus no tiene la capacidad de replicarse pero si puede inducir apoptosis (21).

REPLICACIÓN VIRAL

El P-B19 se replica en células con gran actividad mitótica y es más ávido por la serie eritroide de la médula ósea y sangre periférica (20); después de la unión y la internalización, el virión es decapsidado y el ADN genómico monocatenario pasa al núcleo. Para generar la cadena de ADN complemen-

taria son necesarios factores sólo disponibles durante la fase S del ciclo celular y ADN polimerasas celulares (21). La transcripción y la replicación requieren una versión del genoma del virión con ADN en ambos extremos del genoma que facilitan la síntesis de ADN vírico. Esos extremos se pliegan e hibridizan con el genoma, a fin de crear un cebador para la ADN polimerasa celular. Los ARN mensajeros (ARNm) para las proteínas reguladoras no estructurales (PNE) y estructurales (PE) de la cápside son generados a partir del mismo promotor mediante seccionamiento diferencial de la transcripción primaria (22). Las proteínas víricas sintetizadas en el citoplasma vuelven al núcleo, donde es ensamblado el virión, finalmente se produce degeneración de las membranas nuclear y citoplasmática y la lisis celular conduce a liberación del virus (23). (Ver figura 1).

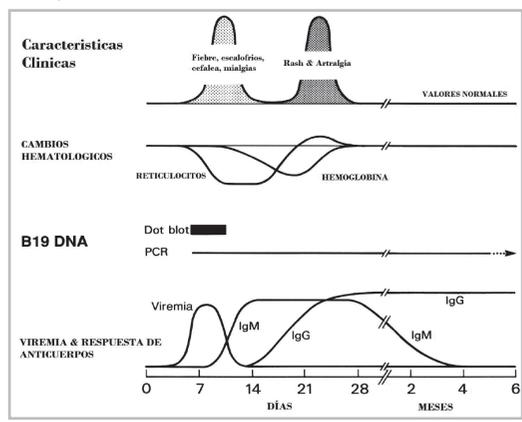
El genoma viral codifica solo tres proteínas de función conocida; la proteína no estructural NS1, juega un papel importante en la regulación de la replicación del ADN y la inducción de apoptosis celular, y dos proteínas estructurales, la proteína viral 1 (VP1) y la proteína viral 2 (VP2) (22,23), que surgen de *splicing* alternativo, de manera que VP1 es similar a la VP2, excepto, por la presencia de otros 226 aminoácidos en su grupo amino terminal (23).

Tabla 1. Clasificación actual de la subfamilia parvovirinae, incluidos los miembros propuestos provisionalmente del género erythrovirus

| Género | Virus | Huésped natural | Espectro clínico |
|----------------|-------------------------------|-------------------|---|
| Parvovirus | Virus de la enfermedad | Zorrillo, mapache | Enfermedad de complejos inmunes y muerte fetal |
| | Aleutiana de la visión | | |
| | Parvovirus canino | Perro | Enteritis, miocarditis |
| | Virus ratones diminutos | Ratón, rata | No enfermedad conocida |
| Dependovirus | Parvovirus porcino | Cerdo | Aborto, muerte fetal |
| | Asociado al adenovirus 1 al 6 | Humano | No enfermedad conocida |
| | Virus aviar adeno-asociado | Aves | No enfermedad conocida |
| | Virus canino adeno-asociado | Perro | No enfermedad conocida |
| Erythrovirus | Virus bovino adeno-asociado | Vaca | No enfermedad conocida |
| | Parvovirus B19 | Humano | Eritema infeccioso, crisis aplásica, artritis, hidropesía fetal, etc. |
| | Parvovirus V9a* | Humano | Crisis aplásica? |
| | Parvovirus Chipmunk* | Chipmunk | No enfermedad conocida |
| | Parvovirus Simiano* | Monos | Anemia |
| Cola de cerdo* | | Cynomolgus | |
| | Parvovirus Macaco | | Anemia e inmunosupresión |
| | Macacos cola de cerdo | | |
| | Parvovirus Rhesus* | Monos Rhesus | Anemia |

Modificado de: International Committee on Taxonomy of Viruses. 2000. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Springer-Verlag, Vienna, Austria.

Figura 1. Ciclo de vida de parvovirus B19. Se evidencian los diferentes pasos y el mecanismo por el cual el virus infecta y replica su ADN en una célula, causando lisis de la misma. Modificado de: Heegaard, ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. C Microbiology 2002; p. 485-505.



La cápside viral está conformada por 60 capsómeros que contiene principalmente VP2 y la VP1 representa solo el 5% de las proteínas de la cápside (22,23). El plegamiento de las proteínas crea bucles α -helice, que aparecen en la superficie de la cápside ensamblada, donde el sistema inmune del huésped puede reconocerlas como determinantes antigénicos específicos (24). La única región de la VP1 que es externa a la propia cápside, contiene múltiples epítopes lineales que son reconocidos por anticuerpos neutralizantes (24).

RESPUESTA INMUNE

La viremia ocurre 7 a 10 días después de la exposición inicial, periodo durante el cual desciende drásticamente el número de reticulocitos, y dura aproximadamente 5 días, resultando en una caída de la hemoglobina temporal de 1 g/dl (0.6 mmol/litro) (25). La inmunoglobulina M (IgM) específica es detectable del día 10 al 12 y permanece durante 5 meses, la IgG específica es detectable después de 15 días de la viremia inicial y permanece aun por más tiempo (Ver figura 2). Los anticuerpos específicos contra la VP1 generados por los seres humanos son esenciales para eliminar el virus y esta respuesta humoral es la predominante en pacientes sanos (26). La respuesta celular es difícil de determinar, aunque se ha evidenciado una respuesta de los linfocitos TCD4+ helper 1 (Th1) contra una proteína de la cápside viral, presentada por moléculas de clase II (27, 28). La trombocitopenia fulminante es una forma infrecuente de presentación de la enfermedad (4), que se puede manifestar de dos formas, en una la trombocitopenia precede al exantema y es debida a

la supresión de médula ósea y la otra es mediada probablemente por mecanismos inmunológicos (29).

P-B19 es capaz de provocar una respuesta inflamatoria mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), Interferón gamma (IFN- γ), Interleucina 2 (IL- 2) e Interleucina 6 (IL-6) (30) y existe evidencia de la posible implicación de los linfocitos TCD8 + en el control de la replicación viral (26).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen dos formas clínicas de presentación de la enfermedad:

Infección asintomática. La infección subclínica por P- B19 es un hallazgo frecuente tanto en niños como en adultos. El 25% de las personas infectadas presenta síntomas específicos y menos de la mitad de las mujeres IgM positivo muestran signos como erupción o artralgias. La seroconversión asintomática después de una transfusión reciente en pacientes con anemia hemolítica sugiere que los síntomas pueden estar enmascarados por la transfusión de eritrocitos con una vida más larga que los eritrocitos defectuosos del huésped (33).

Eritema infeccioso (EI). Después de un brote de EI se realizó la primera asociación con el P-B19, la cual fue hecha cuando se descubrió IgM específica en las muestras de los pacientes comprometidos (3). Esta entidad ya era conocida antes del descubrimiento de P-B19 (8), que ahora es reconocido como el único agente etiológico del eritema infeccioso. El EI a menudo se presenta en brotes entre niños en edad escolar, aunque también puede ocurrir en adultos. También se conoce como "*la quinta enfermedad*", ya que representa uno de los seis exantemas comunes de la infancia, cada uno con nombre en el orden de las fechas en que fueron descritos por primera vez (3).

La enfermedad comienza con síntomas inespecíficos, tales como fiebre, coriza, dolor de cabeza, náuseas y diarrea (34). Estos síntomas generales coinciden con el inicio de la viremia. Dos a cinco días después aparece el clásico eritema malar "*la mejilla abofeteada*", esta erupción facial es seguida a menudo por un exantema maculo-papular morbiliforme en el tronco y las extremidades (35). (Ver fotografías 1 y 2). La erupción frecuentemente tiene forma reticular y consiste en máculas rosadas con centro pálido, lo que le da una apariencia festoneada (35). El período de incubación es de 1 a 2 semanas, pero puede durar hasta 3 semanas (36). En el momento de la erupción, la viremia se ha resuelto y el niño

por lo general no presenta síntomas, por lo cual se considera que la erupción es mediada inmunológicamente. La erupción puede ser transitoria o recurrente, y las fluctuaciones de la intensidad pueden estar relacionadas con factores ambientales como: cambios en la temperatura, la exposición a la luz solar, el ejercicio o el estrés emocional (37). En la mayoría de los pacientes, los síntomas se resuelven en pocas semanas, pero en algunos los síntomas pueden durar meses e incluso años. La patogenia de la erupción cutánea asociada con la infección por P-B19 no es del todo clara, sin embargo, suele coincidir con la producción de anticuerpos séricos medibles y se presume que es parcialmente mediada por inmunidad (36). El papel de los anticuerpos séricos en el desarrollo de la erupción también es sugerido por la aparición de la misma tras la administración de Inmunoglobulina endovenosa en pacientes inmunocomprometidos con infección crónica (38). Los complejos inmunes se han detectado durante la infección aguda y se proponen como participantes en la patogénesis de la enfermedad.

En una biopsia de piel de un paciente con EI, se aisló tanto antígenos como el ADN del virus lo que sugiere que la infección directa de las células epidérmicas también pueden contribuir al desarrollo de la erupción (38).

Artralgia y/o artritis. La infección por P-B19 puede presentarse como una artritis aguda y puede confundirse con la artritis reumatoidea infantil en ausencia de la erupción. La presentación con artralgias y/o artritis es más común en mujeres adultas en comparación con los varones adultos y los niños (39).

Las manifestaciones articulares son generalmente simétricas y comprometen más a menudo las articulaciones pequeñas de manos, muñecas, rodillas y pies. Aproximadamente el 75% de los pacientes desarrollan una erupción, aunque menos del 20% tendrá la erupción cutánea malar típica del EI (39,40). Las manifestaciones articulares suelen desaparecer en tres semanas, aunque una minoría de pacientes puede desarrollar artropatía persistente o recurrente. Sin embargo, la artritis asociada con la infección aguda por P-B19 no causa destrucción de la articulación (41).

La relación entre la artropatía crónica juvenil y la infección por parvovirus se investigó en muestras de tejido sinovial de los niños con artritis juvenil y en adultos jóvenes sanos. El ADN del P-B19 fue detectado en muestras de tejido sinovial del 28% de los niños con artritis crónica, pero

también en un 48% de aquellos sin la enfermedad crónica articular (41). Por lo anterior la asociación entre parvovirus y artropatía crónica en niños es poco clara (42). El P-B19 ha sido claramente asociado con artritis y/o artropatías que se producen durante la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, la patogénesis de la enfermedad articular no está totalmente definida y los síntomas articulares se producen poco después que los anticuerpos en suero son medibles.

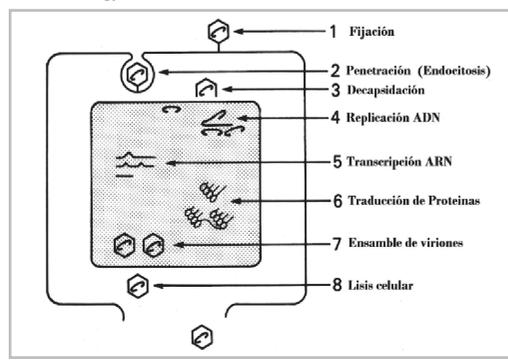
Estudios en pacientes con artritis aguda asociada a la infección por P-B19 han demostrado el aislamiento del ADN de este virus del líquido articular pero no de una célula específica (43). Por lo tanto, no está claro si la presencia del ADN viral representa infección directa del tejido sinovial o viremia sistémica con siembra en el espacio articular.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La infección puede llevar a Crisis Aplásica Transitoria (CAT) y anemia crónica dependiendo del huésped.

Crisis Aplásica Transitoria. Los Individuos con antecedente de trastornos hematológicos, tales como anemia de células falciformes, anemias carenciales, anemias arre-generativas secundarias al uso de medicamentos, tienen un riesgo elevado de padecer CAT (28). Sus principales manifestaciones clínicas están relacionadas con el síndrome anémico que se desarrolla; se manifiesta con debilidad, palidez, mareo y fatiga (2). Aunque en la quinta enfermedad los anticuerpos solo están dirigidos contra el parvovirus en todos los casos de CAT, se ha asociado con la viremia y el recuento de reticulocitos retorna a la normalidad luego de la producción de anticuerpos específicos. (Ver figura 2).

Figura 2. Curso clínico, hematológico e inmunológico frente a la infección por Parvovirus B19. Se evidencia la asociación entre los síntomas clínicos, disminución de hemoglobina y respuesta inmunológica con tipos específicos de anticuerpos en relación al tiempo. Modificado de: Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *C Microbiology* 2002; 15: 485-505.



Usualmente cuando se presenta CAT es un único evento en la vida del paciente, lo que ha sugerido la inducción de respuesta inmune de memoria que protege al individuo durante toda su vida (29). En la médula ósea se evidencia ausencia de precursores eritroides y un hallazgo patognomónico son los pronormoblastos gigantes, como resultado de los efectos citopáticos del virus. Dentro de otros hallazgos característicos, los cuales se observan en las figuras 3 y 4, podemos citar la infiltración grasa y la escasa celularidad.

Hidropesía fetal. Si la infección por P-B19 ocurre durante el embarazo puede traer complicaciones como: aborto, óbito fetal además de hidropesía fetal no inmune. Por lo anterior, es importante determinar el estado serológico de la madre quien ha tenido una exposición significativa al virus o que tiene las manifestaciones clásicas de la infección por P-B19 (44). El feto es susceptible a la infección por varios aspectos, entre estos se encuentran la inmadurez de su sistema inmunológico para controlar la infección, la predilección del virus por el hígado fetal (lugar donde se realiza eritropoyesis durante el desarrollo) (45), dando un aspecto edematoso secundario a la anemia y miocarditis, que pueden conllevar fácilmente a insuficiencia cardiaca congestiva (46). Cuando ocurre la infección por P-B19 puede presentarse trombocitopenia fetal; sin embargo, no se ha asociado la hemorragia fetal como una complicación secundaria (47).

Otros. El P-B19 se ha asociado con una amplia gama de enfermedades como artritis, vasculitis, miocarditis, nefritis, linfadenitis, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome

hemofagocítico y enfermedad hepática fulminante (muy discutida actualmente), entre otras (49,50). Es difícil evaluar una fuerza de asociación de estas enfermedades con el virus debido a lo que se postula continuación:

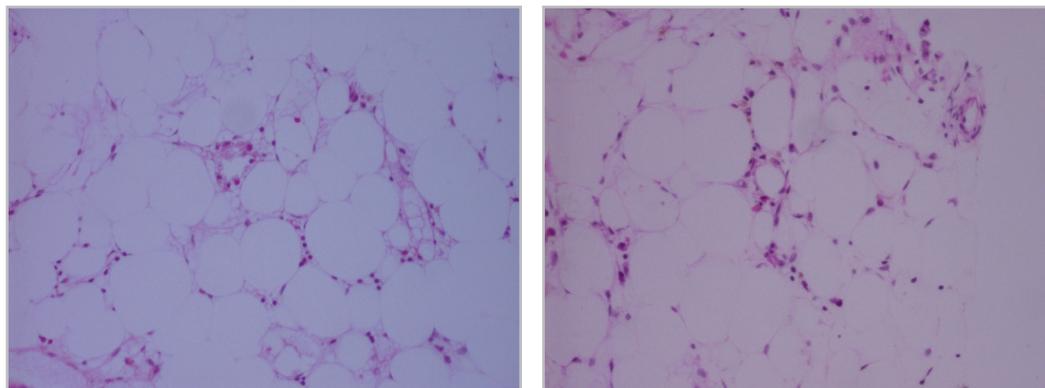
El ADN de P-B19 puede permanecer detectable por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AEAC) por largos periodos después de la infección sin evidencia de enfermedad en algunas personas (51). Es fácil producir falsos positivos especialmente cuando se utiliza PCR anidada o PCR convencional (52).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por P-B19 se basa en pruebas serológicas y de detección de ADN, debido a que el cultivo del virus es difícil. Los anticuerpos IgM son detectados en la mayoría de los casos en el momento de la presentación clínica de la quinta enfermedad y aparecen pocos días después del inicio de la crisis aplásica transitoria; pueden persistir en la circulación durante 2 a 3 meses después de la infección aguda (25). La presencia de anticuerpos IgG en gran parte de la población hace que la medición de esta inmunoglobulina sea menos útil que otras pruebas para el diagnóstico de la infección por P-B19 (25). Para diagnosticar infección persistente se requiere la detección del ADN viral, debido a que la producción de anticuerpos es mínima (53, 54).

El ADN del parvovirus también se puede encontrar en suero en la fase temprana de la crisis aplásica transitoria. Los métodos de hibridación directa son fiables y pueden detectar clínicamente títulos virales relevantes de más de 106 copias del genoma viral; sin embargo, pueden ser motivo

Figuras 3 y 4: Biopsia de médula ósea, hematoxilina eosina, 40 X. Médula ósea con compromiso grasa mayor del 95%, la escasa celularidad observada (menos del 5%), es madura con representación escasa de las 3 líneas sin atipia. La histoquímica del retículo no muestra fibrosis. Material suministrado por la doctora Edna Quintero, Departamento de Patología Clínica Universitaria Colombia, docente experto patología - Fundación Universitaria Sanitas Bogotá D.C.





Fotografía 1:
Signo de la mejilla abofeteada en una niña con infección por P-B19, característica patognomónica de la quinta enfermedad. Material fotográfico suministrado por el doctor Juan Jaime Atuesta, médico dermatólogo, coordinador posgrado dermatología - Fundación Universitaria Sánitas, coordinador posgrados Instituto Nacional de Dermatología - Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá DC.



Fotografía 2:
Exantema maculo-papular morbiliforme en la extremidad superior en la misma paciente, con infección por P-B19. Material fotográfico suministrado por el doctor Juan Jaime Atuesta, médico dermatólogo, coordinador posgrado dermatología - Fundación Universitaria Sánitas, coordinador posgrados Instituto Nacional de Dermatología - Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá DC.

de falsos negativos durante la crisis aplásica transitoria al compararlos con la PCR (31,51,54). (Ver tabla 2). El virus puede ser detectado tanto en el líquido amniótico como en sangre del cordón umbilical, donde además se puede encontrar anticuerpos IgM contra el mismo; en el suero materno se puede observar la seroconversión durante el embarazo, pero las pruebas para anticuerpos IgM maternos pueden ser negativas al inicio de la hidropesía fetal (55).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Usualmente las infecciones por P-B19 son comunes y sus presentaciones son leves e incluso asintomáticas, por lo cual no requieren tratamiento. No obstante, en algunos casos la infección se ha asociado a complicaciones severas que de no ser tratadas oportunamente pueden comprometer la vida (56), especialmente en pacientes con inmunodeficiencias

primarias celulares o infección por VIH, en quienes está indicado el uso de gammaglobulina intravenosa. Dato suministrado en comunicación personal con el doctor Ricardo U. Sorensen Departamento de Pediatría, División de Alergia e Inmunología, Universidad del Estado de Louisiana, New Orleans, Estados Unidos. Los diferentes tratamientos para cada una de las enfermedades asociadas a la infección por P-B19 se citan a continuación (Ver tabla 3).

Prevención

Las mejores medidas disponibles actualmente para prevenir la infección por P-B19 son las destinadas a interrumpir la transmisión mediante buenas prácticas de control de la infección. Se ha considerado usar inmunoprofilaxis, pero aún no hay suficientes datos o estudios para sustentar la eficacia del uso de esta como se discute a continuación (56).

Tabla 2. Comportamiento de cada una de las pruebas diagnósticas disponibles para P-B19.

| Resultados de pruebas diagnósticas para enfermedades causadas por parvovirus B19.* | | | | |
|--|------|------|-------------------------|---------------------------|
| Enfermedad | Ig M | Ig G | Hibridación del ADN B19 | Amplificación del ADN B19 |
| Quinta enfermedad | +++ | ++ | - | + |
| Artropatía | ++ | + | - | + |
| Crisis Aplásica Transitoria | +/- | +/- | ++ | ++ |
| Anemia persistente | +/- | +/- | ++ | ++ |
| Hidropesía fetal e infección congénita | +/- | + | +/- | ++ |
| Infección previa | - | ++ | - | +/- |

*La sensibilidad para los métodos de hibridación directa del ADN es de 106 copias por mililitro y la sensibilidad de las técnicas de amplificación del ADN (reacción en cadena de la polimerasa) es de aproximadamente 102 copias del genoma por mililitro. Los signos más y menos indican resultados positivos y negativos, respectivamente. Modificado de: Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 485-505

Vacunación

Se diseñó una vacuna recombinante, la cual es libre de ADN. Esto representa beneficios por no ser infecciosa. El diseño consiste en cápsidas vacías, que contienen una alta expresión de VP1 que es altamente inmunogénica (57). La vacuna se administró a 24 adultos jóvenes sanos, seronegativos haciéndole seguimiento durante seis meses, en los cuales se demostró que tenía un buen rango de seguridad y era altamente inmunogénica (57), por lo que se abrió una gran expectativa para utilizarse en la prevención de crisis aplásica transitoria en personas con antecedentes de alteraciones sanguíneas, como anemia de células falciformes o en pacientes con riesgo de hidropesía fetal. En 2007 el NIAID (del inglés *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) inicio la fase I/II del estudio para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna recombinante del P-B19. Sin embargo este estudio debió ser suspendido por los efectos adversos asociados a la vacuna (58). Otros estudios sugieren la importancia del uso de adyuvantes Th1 tales como el interferón gamma (IFN- γ) para obtener una mejor y más duradera respuesta de memoria anamnésica (59).

CONCLUSIONES

Desde 1981, momento en que se relacionó el P-B19 con enfermedades clínicas, se han distinguido varios síndromes relacionados con las aéreas de pediatría, ginecología y reumatología.

El virus se replica en las células progenitoras eritroides de la médula ósea y sangre, inhibiendo la eritropoyesis. El desarrollo de anticuerpos conduce a la eliminación del virus y la posterior protección contra la enfermedad. Pacientes

Tabla 3. Descripción de las diferentes opciones terapéuticas para cada una de las principales enfermedades causadas por P-B19

| Enfermedad | Opciones de tratamiento |
|------------------------------|--|
| Eritema infeccioso | Sintomático |
| Artritis o artralgia | Anitinflamatorios no esteroideos (AINES) |
| Crisis aplásica transitoria | Transfusión y oxígeno, si es necesario |
| Hydrops fetal | Transfusión de sanguínea intrauterina? |
| Infección crónica con anemia | Transfusiones |
| Infección crónica sin anemia | Inmunoglobulina intravenosa?? |

Adaptado de: Heegaard ED, Brown, KE. Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(3): 485-505.

LABORATORIOS *Natural*[®] *Freshly*
 Tratamientos Científicos con Productos Naturales
 Instituto Farmacológico Botánico
 INFABO S.A.
 "En Productos Naturales, la Primera Opción"

En una nueva etapa de la mujer...
 Una presentación para cada necesidad...



FRESHLYPAUSIA COMPLEX
 Fco. x 50 Cápsulas



FRESHLYPAUSIA GEL LUBRICANTE
 Tubo Colapsible x 30g

Completo Tratamiento sintomático
 contra la insuficiencia venosa
**Piernas Sanas
 y Bellas**



VENASFULL CÁPSULAS
 Fco. x 50 Softgels

*Es un medicamento, no exceder su consumo, leer indicaciones y contraindicaciones. Si los síntomas persisten consultar al médico.
 ** Este producto es un suplemento dietario, no es un medicamento y no suple una alimentación equilibrada

inmunocomprometidos, como aquellos VIH positivos, pueden desarrollar anemia crónica debido a la incapacidad de crear anticuerpos contra el virus.

No hay disponible un medicamento específico contra la infección por parvovirus y además aún no existe una vacuna para prevenir la misma. El tratamiento debe ser dirigido al manejo de los síntomas, ya que actualmente no se dispone de una vacuna efectiva y segura. Las estrategias de prevención deben enfocarse en una adecuada higiene y cuidados generales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos por la colaboración en el soporte y material fotográfico suministrado al doctor Juan Jaime Atuesta, médico dermatólogo, coordinador posgrado de dermatología - Fundación Universitaria Sánitas. Coordinador Posgrados - Instituto Nacional de Dermatología - Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta; y a la doctora Edna Quintero, Departamento de Patología Clínica Universitaria Colombia, docente experto patología - Fundación Universitaria Sanitas Bogotá D.C.

BIBLIOGRAFÍA

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1:72.
- Nguyen QT, Sifer C, Schneider V, et al. Novel human erythrovirus associated with transient aplastic anemia. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2483.
- Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:711.
- Kelly HA, Siebert D, Hammond R, Leydon J. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 2000; 124:449-457.
- Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor-Wiedeman J, Yamazaki S. A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol* 1992; 45:49.
- Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988; 25:151.
- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. 1990. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *Br Med J* 300:1166-1170.
- Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 194-204.
- Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine: summary of a workshop. *Transfusion* 2001; 41:130-5.
- Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; 263:2061.
- Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:37.
- Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998; 75:97.
- Parrish CR. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:57-71.
- Berns K. Parvoviridae: the viruses and their replication, *Fields virology* Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. 1996 p. 2173-97.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. 2000. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Springer-Verlag, Vienna, Austria.
- Berns KI, Bohenzky RA. Adeno-associated viruses: an update. *Adv. Virus Res.*1987; 32:243-306.
- Deiss V, Tratschin JD, M Weitz, Siegl G. Cloning of the human parvovirus B19 genome and structural analysis of its palindromic termini. *Virology* 1990; 175:247-254.
- Moffatt S, Tanaka N, Tada K, et al. A cytotoxic nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression. *J Virol* 1996; 70:8485.
- Kaufmann B, Simpson, AA, Rossmann, MG. The structure of human parvovirus B19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101:11628.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262:114.
- Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330:1192.
- Ozawa K, Ayub J, Kajigaya S, Shimada T, Young NS. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells. *J Virol* 1988; 62:2884-9.
- Moffatt S, Yaegashi N, Tada K, Tanaka N, Sugamura K. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induces apoptosis in erythroid lineage cells. *J Virol* 1998; 72:3018-28.
- Kaufmann B, Baxa U, Chipman, PR, et al. Parvovirus B19 does not bind to membrane-associated globoside in vitro. *Virology* 2005; 332:189.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350:586.
- Norbeck O, Isa A, Pohlmann C, et al. Sustained CD8+ T-cell responses induced after acute parvovirus B19 infection in humans. *J Virol* 2005; 79:12117.
- Von Poblitzki A, Gerdes C, Reischl U, et al. Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19. *J Virol* 1996; 70:7327.
- Serjeant BE, Hambleton RR, Kerr S, Kilty CG, Serjeant GR. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 2001; 358:1779- 80.

29. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 1986; 67:1411.
30. Wagner AD, Goronzy JJ, Matteson EL, Weyand CM. Systemic monocyte and T-cell activation in a patient with human parvovirus B19 infection. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:261.
31. Heegaard ED, Brown KE, Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15: 485-505.
32. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990; 300:1166.
33. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, Wise S, Cohen BJ, Klouda PT, Caul O, Dieppe PA. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149:1153-56.
34. Zerbini M, Musiani M, Venturoli S, Gallinella G, Gibellini D, Gentilomi G, et al. Different syndromes associated with B19 parvovirus viraemia in paediatric patients: report of four cases. *Eur. J. Pediatr.* 1992;151:815-817.
35. Heegaard ED, Taaning EB. Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schonlein purpura in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:31.
36. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152:257.
37. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989; 149:1153.
38. Schwarz TF, Wiersbitzky S, Pambor M. Case report: Detection of parvovirus B19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1994; 43:171.
39. Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB. Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern United States. *J Rheumatol* 2000; 27:2444.
40. Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, et al. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:358.
41. Soderlund M, Von Essen R, Haapasari J, et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349:1063.
42. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004; 53:459.
43. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8227.
44. Morgan-Capner, P, Crowcroft, NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; 5:59.
45. Haan TR, Akker ES, Porcelijn L, et al. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008; 115:76.
46. Kuhl U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112:1965.
47. Tschope C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111:879.
48. Donoso Mantke O, Nitsche A, Meyer R, et al. Analysing myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and multi-organ donors for the presence of parvovirus B19 DNA. *J Clin Virol* 2004; 31:32.
49. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: Opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 1:1255.
50. Lee WM, Brown KE, Young NS, et al. Brief report: no evidence for parvovirus B19 or hepatitis E virus as a cause of acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1712.
51. Jordan JA. Comparison of a baculovirus-based VP2 enzyme immunoassay (EIA) to an Escherichia coli-based VP1 EIA for detection of human parvovirus B19 immunoglobulin IgM and immunoglobulin IgG in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1472.
52. 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.
53. Erdman DD. Human parvovirus B19: Laboratory diagnosis. In: *Monographs in Virology: Human Parvovirus B19*, Anderson, LJ, Young, NS (Eds), Karger, New York 1997. p. 93.
54. Jordan JA. Comparison of a baculovirus-based VP2 enzyme immunoassay (EIA) to an Escherichia coli-based VP1 EIA for detection of human parvovirus B19 immunoglobulin M and immunoglobulin G in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1472.
55. Butchko AR, Jordan JA. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3191.
56. Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; 263:2061.
57. Ballou WR, Reed JL, Noble W, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* 2003; 187:675.
58. ClinicalTrials.gov. B-19 parvovirus vaccine study by clinical trials. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00379938> (Evaluado el 20 de Octubre de 2010) Fecha de consulta: Septiembre 2010.
59. Corcoran A, Doyle S, Waldron D, Nicholson A, Mahon BP. Impaired Gamma Interferon Responses against Parvovirus B19 by Recently Infected Children. *J. Virol*, 2000; 74 (21), 9903-9910.