

## DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR *Erythrovirus* B19

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

Servicio de Microbiología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz

En los últimos años, el número de cuadros clínicos en los que se ha implicado al *Erythrovirus* B19 (EB19) 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 EB19 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, tales como pacientes con crisis aplásica transitoria (CAT), la infección crónica en los inmunodeprimidos y, especialmente, la infección en la embarazada. Puesto que la afectación 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 rutinariamente en todos los laboratorios de Microbiología Clínica. Dada la dificultad para cultivar el virus, el diagnóstico microbiológico de la infección por EB19 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 DNA.

### CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y EPIDEMIOLOGÍA

Conocido como parvovirus B19 desde su descubrimiento por Cossart 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 al.* sugieren que sea clasificado en tres genotipos: *Erythrovirus* genotipo 1 (B19), genotipo 2 (cepas A6 y LaLi) y genotipo 3 (cepas V9, D91.1). Posteriormente, se ha identificado el genotipo 4 en usuarios de drogas por vía parenteral con síndrome viral agudo.

Taxonómicamente, pertenece a la familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae*, género *Erythrovirus*, especie B19. Es un virus DNA 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 83kDa (VP1) y otra de 58kDa (VP2). La VP2 representa el 96% del total de la cápside y la VP1 el 4%. Posee también, una proteína no estructural NS1 y su propagación *in vitro* presenta grandes dificultades, precisamente debido a la naturaleza citotóxica de ésta. Hasta ahora, sólo se ha conseguido cultivar en tres líneas celulares: megacarioblastoides UT7 y MB02 y la eritroleucémica JK1. Actualmente, no disponemos de ninguna línea celular continua para su aislamiento a partir de muestras clínicas.

Se le asoció por primera vez con una enfermedad en 1981, cuando se detecta en casos de crisis aplásica en pacientes con anemia de células falciformes. Posteriormente, se

descubre que era el agente infeccioso causal del eritema infeccioso o "quinta enfermedad" de la infancia, de abortos espontáneos, de algunas formas de artritis aguda y de anemia crónica grave en los inmunodeprimidos. El único huésped conocido del EB19 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 iatrogénica. Además, el EB19 pasa por vía transplacentaria de la madre al feto.

Las infecciones por el EB19 están descritas en todo el mundo, y su presentación es tanto epidémica como esporádica. Los brotes suelen producirse en las escuelas y guarderías, generalmente en primavera, y con episodios cíclicos cada 2 a 5 años. También se han descrito casos nosocomiales y de infección del personal sanitario que los atiende. La primoinfección sucede en el 70% de los casos entre los 5-15 años, el 10% en menores de cinco años, y el 20% restante en adultos. La prevalencia de anticuerpos supera el 90% en los ancianos.

## **PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La inoculación experimental intranasal a voluntarios realizada por Anderson y Potter en la década de los 80, permitió conocer los cambios clínicos, hematológicos, serológicos y virológicos asociados con la infección por el EB19. Tras un período de incubación de 1 a 2 semanas, se presentan síntomas virales inespecíficos tales 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. Los anticuerpos de clase IgM aparecen en la segunda semana y los de clase IgG entre la segunda y la tercera tras el contagio.

En la patogenia de la infección intervienen dos mecanismos que son los responsables de las diferentes manifestaciones clínicas. El primero es el resultado de la replicación del virus en los precursores eritroides de la sangre y médula ósea, inhibiendo la eritropoyesis. El efecto citopático típico del EB19 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 EB19 se debe a la presencia del antígeno P, el cual se encuentra principalmente en las células de la línea eritroide, aunque también en plaquetas y tejidos del corazón, hígado, pulmón, riñón, endotelio y placenta. Sin embargo, se ha sugerido que la sola presencia del antígeno P no sea suficiente y se piensa en co-receptores tales como las  $\beta$ -integrinas. El segundo mecanismo está condicionado por la respuesta inmune del huésped, de manera que el exantema y las artralgias son el resultado de la formación de inmunocomplejos.

### **Eritema infeccioso**

Enfermedad infantil benigna, constituye la principal manifestación de la infección por el EB19 en los inmunocompetentes. Es moderadamente contagiosa y se caracteriza por síntomas inespecíficos de infección viral, por un *rash* eritematoso que afecta a 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 afectación de

ambas. Es pruriginoso hasta en el 70% de los casos. El proceso es autolimitado y no requiere tratamiento.

### Artropatías

La infección por el EB19, al igual que sucede con el virus de la rubéola, suele estar asociada a artritis y artralgiás, más frecuentemente en adultos, pero también en niños, afectando principalmente a las articulaciones de las manos (interfalángicas proximales), de muñecas, codos, tobillos y rodillas. Las manifestaciones articulares son generalmente simétricas y los síntomas duran unas tres semanas, sin producción de daño articular. Suelen ser frecuentes las artritis recurrentes, especialmente en mujeres, que pueden cronificar y presentar signos artríticos durante meses o años. También se ha considerado recientemente al EB19 como el agente causal de artritis reumatoide, artritis juvenil y poliartritis. Se ha sugerido la relación entre la artritis por EB19 y ciertos HLA; concretamente, el 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 citoquinas proinflamatorias, lo cual podría ser la causa de la inflamación y daño celular observado en los enfermos con artritis y otras enfermedades inflamatorias autoinmunes. Otros autores sugieren que el EB19 puede estar directamente implicado en la inducción de reacciones autoinmunes mediadas por anticuerpos anti-fosfolípido, dada la presencia de éstos en los individuos infectados persistentemente por el EB19.

### Infección en el feto

La exposición a la infección por el EB19 puede acarrear serias complicaciones durante el embarazo: anemia fetal, muerte fetal intraútero, aborto espontáneo e *hydrops fetalis* no inmune. El antígeno P se ha detectado en los trofoblastos del tejido placentario en cantidad variable durante el embarazo: niveles muy altos en el primer trimestre, que descienden en el segundo trimestre y son indetectables en el tercero.

En la mayoría de las embarazadas, la infección cursa de forma asintomática, aunque algunas pueden presentar síntomas tales como exantema y artralgia, pero como éstos están frecuentemente asociados al embarazo, la infección por EB19 puede, a menudo, pasar desapercibida. La necesidad de una mayor producción de hematíes y la incapacidad del sistema fetal para controlar la infección ocasiona la eritroblastosis fetal con el consiguiente aborto o bien la hidropesía fetal no inmune, cuadro considerado como la principal manifestación de la infección por EB19 en la embarazada.

Desde 1984 son muchas las publicaciones en las que se asocia la infección por el virus con la pérdida fetal. Durante los brotes, las tasas de transmisión son del 25% en las escuelas y del 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 ocurren en el segundo trimestre, cuando la madre ha adquirido la infección durante el primero. Esta susceptibilidad podría atribuirse a la inmadura respuesta inmune fetal. Los anticuerpos maternos transferidos pasivamente al feto no son suficientes para eliminar el virus, el cual continúa replicándose en los precursores y produciendo la apoptosis, inhibición de la eritropoyesis y la consecuente anemia fetal grave.

La infección en el segundo trimestre se asocia más al *hydrops fetalis* no inmune, cuadro debido a la infección por EB19 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 afectación hepática como causas de la hidropesía 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 DNA de EB19 en el tejido placentario del 75% de los casos de fetos con muerte intrauterina analizados. La muerte fetal asociada al EB19 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 PCR en tejido fetal o placentario revelan que el 15% de los casos de muerte fetal intrauterina son atribuibles al EB19. 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 hidropesía. Sin embargo, hay que señalar que el *hydrops* no conduce siempre necesariamente a la muerte fetal y existen muchos casos confirmados de infección que curaron espontáneamente. Aunque parece que la infección por EB19 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 EB19 ha sido ampliamente descrita en pacientes con enfermedades hemolíticas crónicas, ya sean hereditarias o adquiridas, tales como anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria, talasemias, anemia hemolítica autoinmune, etc, e incluso en casos de déficit de hierro o vitaminas, o en quienes han sufrido una reciente pérdida aguda de sangre. Puesto que se requiere un aumento en la producción de eritrocitos para mantener un volumen eritrocitario normal, cuando el EB19 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 presentan los síntomas típicos de la anemia aguda, con reticulopenia, trombocitopenia, neutropenia y, a veces, incluso pancitopenia. También puede manifestarse como un cuadro gripal o gastroentérico. 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 paciente. Por último, también se han descrito cuadros hematológicos menos frecuentes, tales 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 EB19, con supresión de la eritropoyesis, y que se manifiesta como una anemia persistente, grave y potencialmente letal, con o sin neutropenia o trombocitopenia. 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. Se han descrito diferentes patrones: a) ausencia de anticuerpos IgG e IgM, observado en las leucemias tratadas con quimioterapia, trasplante de médula ósea e infección por el VIH; b) persistencia de IgM con IgG negativa o a niveles bajos, presente en ciertas inmunodeficiencias y en la infección por el VIH; c) respuesta retardada de anticuerpos, descrita en casos de lupus eritematoso diseminado, y d) presencia de IgG pero que carece de especificidad y capacidad neutralizante contra el virus. La viremia sin embargo, puede permanecer en estos pacientes durante meses e incluso años.

La infección en los inmunodeprimidos puede curar mediante tratamiento con inmunoglobulinas IV, lo que demuestra que los anticuerpos son la principal defensa frente a la enfermedad por el EB19. 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 EB19 se relaciona cada vez más con una gran variedad de cuadros y síndromes, especialmente en pacientes con enfermedad autoinmune de base:

- **Manifestaciones cutáneas:** púrpura vascular y trombocitopénica, erupción petequeal generalizada, eritema multiforme ampoloso, síndrome papular-purpúrico en “guantes” y “calcetines”, queratolisis exfoliativa. Se ha asociado con casos de púrpura de Schönlein-Henoch y de pitiriasis liquenoide.
- **Enfermedades autoinmunes:** se ha relacionado con escleroderma, artritis crónica autoinmune, lupus eritematoso, dermatomiositis, vasculitis y poliarteritis nodosa.
- **Enfermedad neurológica:** tales como encefalitis y convulsiones febriles.
- **Miocarditis:** se ha publicado un caso de un paciente trasplantado con fallo cardíaco, detectándosele DNA de EB19 en el miocardio pero no en sangre periférica, lo que indica que el fallo cardíaco fue consecuencia de la infección por EB19.
- **Otros:** hepatitis, gastroenteritis aguda, pseudoapendicitis, bronquitis, bronquiolitis y laringitis.

### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Como ya hemos mencionado, 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 inmune de la población de riesgo, así como para el análisis de la sangre y derivados transfusionales. Ante la imposibilidad de cultivar el virus, debemos recurrir a la detección de anticuerpos específicos frente al microorganismo, a la detección del DNA del virus a partir de muestras clínicas y a la evidencia morfológica de la infección en la médula ósea.

#### Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico resulta de utilidad en la infección aguda de pacientes inmunocompetentes, en el estudio del estado inmune y en los estudios de seroprevalencia,

presentando un valor limitado en las infecciones de inmunodeprimidos y en la afectación fetal.

En los inmunocompetentes, la IgM se detecta, en el 90% de los casos, al tercer día del comienzo de los síntomas y es detectable durante un período de entre 3 y 40 semanas, a veces incluso más. Está presente cuando se manifiesta el exantema, la artropatía y en el 31-81% de las mujeres embarazadas que presentan *hydrops* fetal no inmune. En el feto aparece en un porcentaje mucho menor. En caso de CAT, aunque algunos autores indican que no se detecta precozmente, en nuestra experiencia la IgM se detectó a los 2-3 días del comienzo de la crisis. Una IgM positiva indica infección reciente o actual. Por el contrario, cuando es negativa o se detecta a títulos bajos y no existe evolución de IgG, 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; en estos casos, suelen aumentar las IgM y las IgG rápidamente. Los anticuerpos de clase IgA se detectan durante un período corto de tiempo tras el inicio de los síntomas. En sujetos inmunodeprimidos la respuesta serológica puede ser normal, estar alterada o no producirse.

Dada la limitación de obtener antígenos nativos del virus, los sistemas serológicos desarrollados y comercializados usan antígenos recombinantes expresados tanto en células eucariotas (baculovirus) como procariontes (*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*, que después se desnaturalizan por motivos de manufactura, y los empleados en el *western-blot*, reproducen epítopos lineales.

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, desapareciendo 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, permitiendo el diagnóstico de los tres genotipos de *Erythrovirus*, aunque algunos autores discrepan en la capacidad de detectar el genotipo 3. Los equipos que emplean epítopos lineales del VP1 sólo reaccionan frente al genotipo 1.

Existen muchas técnicas serológicas en el mercado: radioinmunoensayo, ensayo de inmunofluorescencia (IF), *western-blot*, hemaglutinación, etc., pero el único equipo validado por la *Foods and Drug Administration* (FDA) norteamericana 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%. No parece que tenga reacción cruzada con las infecciones por el virus de la rubéola, parotiditis, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, ni con el de la varicela-zóster.

En cuanto a la detección de IgG, el único equipo validado por la FDA, es un inmunoensayo en microplaca que usa antígeno VP2, expresado en baculovirus, para detectar B19 y V9, presenta un resultado equivalente a una IF que usa VP1 como antígeno. Vistos estos antecedentes, parece necesario estandarizar la detección de IgG, debido al uso de diferentes sistemas en los laboratorios para su detección.

Los anticuerpos frente a la proteína NS1 se asociaron inicialmente a formas persistentes de la infección, pero actualmente se sabe que permiten el diagnóstico precoz

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 avidéz de IgG permite una estimación más precisa del tipo de infección, pudiendo 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, poli-artropatías persistentes), hay que recurrir a la detección del genoma viral. Se han descrito multitud de protocolos para detectar, amplificar e identificar ácidos nucleicos de los *Erythrovirus*. Unos amplifican un fragmento del genoma que codifica las proteínas estructurales VP1 o VP2 y otros la no estructural NS1, y lo hacen mediante una PCR clásica o anidada, PCR múltiple para la co-detección de otros virus o combinada con RFLP para tipificar las variantes. Estas determinaciones se pueden realizar sobre plasma, suero, líquidos cefalorraquídeo y amniótico, médula ósea o tejidos. La sensibilidad es variable, dependiendo de los iniciadores, del método de extracción y de la técnica utilizada. 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, y ya existen equipos comerciales. 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 (por ejemplo, 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 diferenciarlos. Existe un patrón internacional de la Organización Mundial de la Salud que permite expresar los resultados en unidades internacionales (UI/mL) de DNA de PB19 (NIBSC 99/800), homogeneizando así los obtenidos con las diferentes técnicas.

Durante la infección aguda se pueden alcanzar los  $10^8$ - $10^9$  equivalentes de genoma/mL en individuos inmunocompetentes y hasta  $10^{11}$ - $10^{14}$  en inmunodeprimidos. En los primeros, la carga viral cae rápidamente tras la infección pero es detectable al menos durante un mes. Con frecuencia, se mantienen niveles bajos durante largos periodos de tiempo, 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.

### Estudio hematológico y anatomopatológico

En médula ósea pueden observarse signos de hipoplasia eritroide, normoblastos gigantes e inclusiones intranucleares. La técnica de hibridación *in situ* se emplea para la detección del EB19 en médula ósea, células de líquido amniótico, sangre de cordón y

tejidos, siendo útil sobre todo para el diagnóstico de infecciones fetales y para el estudio de la patogenicidad asociada al virus.

## PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Se sabe, con toda seguridad, que la respuesta celular inmune mediada por linfocitos Th1 está aumentada en individuos inmunocompetentes, hallazgo que puede contribuir al desarrollo futuro de una vacuna efectiva para prevenir la infección por el EB19 en grupos de riesgo seleccionados, tales como los pacientes con anemias hemolíticas crónicas o en los inmunodeprimidos. Actualmente, gracias a las técnicas de ingeniería genética, disponemos de algunas vacunas que se hallan en fase de ensayo humano.

Los sujetos trasplantados deben ser sometidos a aislamiento respiratorio que evite la adquisición de la infección por EB19; asimismo debería ser investigada su presencia en los concentrados de plaquetas e incluso en las inmunoglobulinas, ya que éstos pueden ser la fuente de transmisión del virus.

Los pacientes con CAT presentan altas tasas de viremia y son altamente contagiosos. Se han descrito algunos brotes de infección entre el personal sanitario hospitalario, con tasa de contagio del 30%, y el 75% de ellos se produjeron entre el primero y tercer día de hospitalización. 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 anti-inflamatorios no esteroideos. La administración de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (IG-IV) ha demostrado ser útil en el tratamiento de algunos casos de *hydrops* fetal. La transfusión intrauterina podría ser también 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. La probabilidad de muerte fetal si no se realiza la transfusión es significativamente más alta, pero el tema es controvertido puesto que existen casos de resolución espontánea de la hidropesía, sugiriendo que no es absolutamente necesario. 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 sí 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 cinco días o 1000 mg/kg/día durante dos días. Con esto se consigue la desaparición de la viremia aunque, en los pacientes infectados por el VIH, no es de extrañar que se requiera un segundo ciclo o una administración mantenida de las IG-IV para tratar las frecuentes recaídas. Tampoco es infrecuente la aparición de artralgias o exantema tras el tratamiento, lo que corrobora que estas manifestaciones están mediadas por el sistema inmune. En ocasiones, sin embargo, el tratamiento no es efectivo y puede persistir la infección.

## BIBLIOGRAFÍA

ANDERSON, M.J., HIGGINS, P.G., DAVIS, L.R., WILLMAN, J. S., JONES, S.E., KIDD, I. M., PATTISON, J.R. & TYRRELL, D.A. J. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis*, 1985; 152,257-265.



- CORCORAN A, DOYLE S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004; 53:459-475.
- COSSART YE, FIELD AM, CANT B, WIDDOWS D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1:72-73.
- GARCÍA-TAPIA AM, FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ DEL ÁLAMO C, GIRÓN JA *ET AL.* Spectrum of parvovirus B19 infection: analysis of an outbreak of 43 cases in Cádiz, Spain. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1424-1430.
- GARCÍA-TAPIA AM, LOZANO DOMÍNGUEZ MC, FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ DEL ÁLAMO C. Infección por parvovirus B19. *Boletín de Control de Calidad SEIMC* 2001; 13(2):17-22.
- HOKYNAR K, NORJA P, PALOMÁKY P, *ET AL.* Detection and differentiation of human parvovirus variants by commercial quantitative real-time PCR tests. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2013-2019.
- SERVANT A, LAPERCHÉ S, LALLEMAND F, *ET AL.* Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* 2002; 76:9124-9134.
- ZERBINI ML, MUSÍAN M. Human Parvoviruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology*, 8<sup>a</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2003; pp 1534-1543.