

PARVOVIRUS B19:

¿un agente endémico en el estado Zulia?

B19 PARVOVIRUS: An endemic agent in Zulia state?

Édixon Ochoa B.¹, Melchor Álvarez de M.², Nereida Valero C.¹.

¹Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

²Cátedra de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá.

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Sección de Virología. Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Apartado Postal N° 23.

Autora de Correspondencia: Nereida Valero, PhD. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas. Maracaibo, Venezuela.

Correo electrónico: valero.nereida@gmail.com

Resumen

Parvovirus B19 (PB19) es un virus perteneciente a la familia *Parvoviridae*, como patógeno es causante del eritema infeccioso o quinta enfermedad, así como también de otras enfermedades reumatológicas y hematológicas. Aún cuando Parvovirus B19 (PB19) ha sido descrito esencialmente como patógeno causante de enfermedad exantemática en lactantes, preescolares y escolares, no debe ignorarse su papel como inductor de enfermedad hematológica y reumatológica aguda y crónica en adultos. En el caso de Venezuela, las investigaciones realizadas entre 2006 y 2012, revelan una significativa circulación anual y continua de PB19 en la población lactante, preescolar, escolar, adolescente y adulta del estado Zulia, la cual trascurre desapercibidamente en nuestro medio ante un enfoque casi exclusivo en el diagnóstico de otras enfermedades virales predominantes en nuestro medio, significando así la presencia de un problema de salud pública. Por tal motivo, resulta ostensible un seguimiento continuo de esta situación, y una profundización en el conocimiento de las diferentes formas clínicas de la infección por PB19, por cuanto también pueden afectar a la población antes citada. Todo ello en aras de su detección inicial apropiada y su prevención efectiva, evitando así las notables consecuencias clínicas que a la población susceptible puede acarrear.

Palabras clave: Parvovirus B19, agente endémico, estado Zulia.

Abstract

Parvovirus B19 (PB19) is a virus belonging to the family *Parvoviridae* as pathogen is causing erythema infectious or fifth disease, as well as other rheumatic and hematologic diseases. Although Parvovirus B19 (PB19) was essentially as described pathogen causing rash illness in infants, preschool and school, must not ignore its role as an inducer of hematologic disease and acute and chronic adult rheumatology. In the case of Venezuela, research conducted between 2006 and 2012 reveal a significant annual and continuous movement of the infant population PB19, preschool, school, teen and adult Zulia state, which elapses unnoticed in our approach to almost unique in the diagnosis of other viral diseases prevalent in our environment, thus signifying the presence of a public health problem. Therefore, it is ostensible continuously monitor this situation and a deeper knowledge of the different clinical forms of infection PB19, because they may also affect the aforementioned population. All this for the sake of its proper initial detection and effective prevention, avoiding notable clinical consequences that may entail the susceptible population.

Keywords: Parvovirus B19, endemic agent, Zulia state.

Parvovirus B19 (PB19) es un virus perteneciente a la familia *Parvoviridae*, siendo el único miembro de la misma asociado a enfermedad en humanos. Fue descubierto accidentalmente en 1975 en donantes sanguíneos asintomáticos, a quienes se les buscaba el antígeno de superficie de la hepatitis B. Respecto a sus características taxonómicas, este virus mide 18 – 26 nm de diámetro y posee una cápside icosaédrica no envuelta. Su genoma contiene una molécula de ADN de banda única, la cual puede tener sentido positivo o negativo y hallarse empaquetada separadamente del virión. Se conoce un único serotipo, el cual se clasifica dentro del género de los *Erythrovirus*¹.

PB19 se distribuye mundialmente, afectando comúnmente a niños de 4 a 11 años. Su mayor incidencia en los países estacionales ocurre al final del invierno y comienzos de la primavera, mientras que en los países tropicales los casos de infección se presentan durante todo el año. Se transmite principalmente por medio de las secreciones respiratorias, así como también por vía parenteral (administración de productos sanguíneos y ejecución de tatuajes) y transplacentaria (madre – feto). Igualmente, se afirma que la infección por PB19 está ampliamente distribuida, lo cual se ha inferido a partir de la elevada prevalencia de anticuerpos IgG en la población mundial, encontrada en rangos variables, e incrementada con la edad². La prevalencia mundial se halla cerca del 2-5% en niños de 1 – 5 años de edad, 15-60% en niños de 6 – 9 años, 30 – 60% en adultos y más del 85% en ancianos³.

Para generar una infección, PB19 requiere multiplicarse en células que se dividen rápidamente, de manera que posee un acentuado tropismo por las células eritroides progenitoras, uniéndose a los eritrocitos por medio del antígeno P de los grupos sanguíneos. En la infección por PB19 ocurre una respuesta tipo IgM 10 días después de la misma, y una semana después se produce la IgG. El período de incubación oscila en un rango de 4 y 20 días, previo a la aparición del exantema o los síntomas de crisis aplásica. El período de transmisibilidad para el eritema infeccioso comprende aproximadamente una semana antes de la aparición del brote cutáneo y, en la crisis aplásica, hasta una semana después del comienzo de los síntomas⁴.

No obstante su tropismo por A pesar de su fuerte tropismo por las células eritroides progenitoras, ha podido determinarse que PB19 puede persistir en tejidos no eritroides, como: colon, corazón, hígado, testículo y tiroides. Igualmente, se ha asociado el ARNm y las proteínas de la cápside de PB19 con un aumento de la expresión del gen relacionado con la inflamación⁵.

Entre el 20 y 50% de los pacientes, tanto niños como adultos, la infección por PB19 puede ser asintomática, incluso en los brotes epidémicos. Sin embargo, son comunes las presentaciones clínicas de la infección, en especial el eritema infeccioso o quinta enfermedad, la cual afecta a niños de 4 a

7 años de edad, estando caracterizada por un eritema facial moderado en las mejillas y semejante a una bofetada⁶.

Otras manifestaciones clínicas de PB19 son: la poliartropatía, que ocurre en el 10% de los niños y en el 90% de los adultos, consistente en una poliartritis simétrica y periférica, concomitante con artralgia y edema moderado de 10 días de duración; el hidrops fetal, consistente en un cuadro de anemia grave, falla cardíaca congestiva, edema generalizado, derrame pleural, polihidramnios y posible muerte fetal; la crisis aplásica, que comprende un cuadro de aplasia eritrocítica con anemia hemolítica de base y, ocasionalmente, pancitopenia, autolimitada en ambos casos; la anemia crónica, común en pacientes inmunosuprimidos; y variedades de enfermedad reumatológica como vasculitis sistémica, púrpura de Henoch – Schoenlein, enfermedad de Kawasaki y LES⁷.

También se ha demostrado la posibilidad de coinfección de PB19 con herpesvirus causantes de síndrome mononucleósico. Así lo aseveran Sahiner y cols. (2014) quienes, luego de realizar la PCR en 56 muestras de tejido amigdalino tomadas de 44 niños y 12 adultos, encontraron que de aquellas muestras 53,6% (30/56) fueron positivas para virus de Epstein-Barr, 21,4% (12/56) para PB19, 12,5% (7/56) para adenovirus, 5,4% (3/56) para CMV y 1,8% (1/56) para herpes simplex. Así mismo, PB19 estaba presente en alto número de copias (>500.000 copias/ml) en las muestras amigdalinas respecto a los demás virus, VEB y PB19 fueron mayores en los niños que en los adultos, y, además, se encontró una relación positiva entre la presencia de VEB y PB19 ($P = 0,037$)⁸.

En individuos inmunocompetentes con infección reciente pueden demostrarse anticuerpos séricos de tipo IgM mediante ELISA, que aparecen una semana después de la viremia, permanecen en suero algunos meses y después son sustituidos por IgG que se mantienen indefinidamente. Al momento de aparecer las IgM, habitualmente no puede ya detectarse PB19 en suero. En sujetos con anemia hemolítica y crisis aplásica transitoria, por el contrario, pueden detectarse durante esta fase tanto IgM como virus y ADN viral en suero⁹.

Debe considerarse que en pacientes inmunocomprometidos puede no detectarse anticuerpos en suero, por lo cual la presencia de PB19 debe corroborarse mediante inmunohistoquímica, o técnicas de genética molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación del ácido nucleico, en todos los casos sospechosos con negatividad para búsqueda de anticuerpos específicos. El diagnóstico en fetos se sospecha con la presencia de hidrops e IgM materna, y se confirma demostrando ADN viral en líquido amniótico o sangre fetal⁹.

Por otra parte, en individuos asintomáticos se ha reportado la latencia de PB19 en piel, membrana sinovial, miocardio y médula ósea. De allí que en un estudio se efectuaran 70 necropsias en adultos seropositivos (60%) y seronegativos

(40%), según la detección de IgG anti PB19. En dichos pacientes, se practicó la PCR para detección de ADN viral en miocardio, hígado, riñón y médula ósea. De acuerdo con los resultados, el genoma viral fue detectado mayormente en las muestras de miocardio (34,3%), seguido de las muestras de médula ósea (20%), riñones (10%) e hígado (8,6%), no existiendo una significativa diferencia en las tasas de persistencia por cuanto la misma varió de 8,3% a 36% en el grupo seropositivo, y de 10% a 30% en el grupo seronegativo⁷.

La infección por PB19 es benigna, transitoria y autolimitada, de manera que el tratamiento resulta innecesario. En el caso de la artropatía, se prescribe el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES). En la afectación fetal grave está indicado el tratamiento con inmunoglobulinas e, incluso, se ha llegado a aplicar transfusión intrauterina. El tratamiento de la infección persistente en los pacientes inmunodeprimidos se efectúa con inmunoglobulinas por vía intravenosa a dosis altas: 400 mg/kg/día durante cinco días o 1000 mg/kg/día durante dos días, con la cual se alcanza la desaparición de la viremia⁴.

Epidemiología

En el ámbito mundial, se observa que Parvovirus B19 circula en países desarrollados y en vías de desarrollo, causando brotes infecciosos de importancia en los diferentes grupos de riesgo. Véase el caso de Portugal, donde se realizó un estudio observacional para determinar la prevalencia de PB19 y VHA en donantes de sangre. Durante cuatro meses, en 2005, se recabaron 5.025 donaciones de plasma, de los cuales se aislaron ácidos nucleicos mediante MagNA Pure LC (Roche, Mannheim, Alemania) y PCR en tiempo real (LightCycler, Roche). Ésta se utilizó para amplificar y detectar ácido nucleico, utilizando kits del fabricante. Tras el estudio, se encontró una prevalencia de 0,12 % para PB19 y 0% para el VHA¹⁰.

Por su parte, en Belarrús, extremo oriental de Europa, un estudio por ELISA en sueros de 906 pacientes con fiebre y exantema, negativos para sarampión y rubéola y recolectados entre 2005 y 2008, demostró positividad para PB19 en más del 35% de las muestras (322/906). Asimismo, los brotes de PB19 acontecieron durante el período de invierno a primavera, pero los casos esporádicos se registraron básicamente durante todo el año. La prevalencia fue mayor en pacientes de 2-10 años (56,5%), con una afectación del 27,3% en individuos de 19-53 años¹¹.

Siguiendo el orden de las ideas, una encuesta seroepidemiológica en Japón señaló la prevalencia de la infección por PB19 en individuos de 0-4 y 5-9 años, con una tasa de 0,05 y 0,12 por año, respectivamente, resultando mayor que la encontrada en pacientes de mayor edad (<0,01). Al mismo tiempo, esta investigación confirmó la detección de antígenos específicos contra PB19 entre los donantes de sangre japoneses, principalmente en aquellos de 30-39 años, y una casuística anual de 107 muertes fetales y 21 casos de hidropesía fetal por infección en mujeres gestantes¹².

Por otra parte, El Kissi y col. (2014) realizaron un estudio

seroepidemiológico de casos y controles en el Departamento de Psiquiatría del Hospital General Farhat Hached en Sousse, Túnez, para el cual se seleccionaron 108 pacientes esquizofrénicos y 108 controles sanos libres de cualquier trastorno psicótico y emparejados por edad y sexo. Se recolectaron datos sociodemográficos, historia clínica, comorbilidad y factores de riesgo para infecciones, así como también muestras de suero para determinación de IgM e IgG anti-PB19 mediante la técnica de ELISA. De acuerdo con los resultados, la prevalencia de anticuerpos IgG a PB19 fue significativamente mayor en los pacientes esquizofrénicos que en los controles (73,1% frente a 60,2%; $P = 0,04$), no existiendo diferencias estadísticas entre ambos grupos respecto a la prevalencia de IgM anti-PB19. Por otra parte, no se encontró asociación entre prevalencia del virus y datos sociodemográficos, factores de riesgo para infección o características clínicas¹³.

A escala continental, se cuenta con una investigación en Córdoba, Argentina, en la cual se analizaron por detección de ADN viral e IgM e IgG anti-PB19 específicos IgM e IgG los sueros de 141 pacientes con fiebre y exantema, y negativos para sarampión y rubéola. Dichas muestras fueron recolectadas en el período 2005-2009, simultáneamente se tomaron muestras de 31 individuos aparentemente sanos. El análisis confirmó la presencia de PB19 en el 14,9% de los casos, y en el 39,1% durante 2007. El ADN viral se detectó en pacientes con positividad para IgM (47,6%) e IgG (2%) y controles sanos (9,7%), indicando infección a largo plazo en <10% de los individuos inmunocompetentes. Por otra parte, los pacientes con infección aguda PB19 reportaron fiebre y exantema, además de adenopatías (85,7%) y artropatías (14,3%). Cabe destacar que fue éste el primer estudio de seguimiento de los marcadores de infección e inmunidad para PB19 en Argentina¹⁴.

Igualmente, en Brasil, 47 pacientes con hemoglobinopatías (37 con enfermedad de células falciformes, y 10 con β -talasemia mayor) y 47 donantes de sangre sanos fueron examinados para detección de PB19 mediante IgG anti-PB19 determinada por inmunoensayo enzimático, PCR cuantitativa y secuenciación de ADN. La presencia de viremia fue demostrada en el 19,1% de los pacientes, todos los donantes fueron negativos para ADN de PB19, y la IgG anti-PB19 se detectó en el 55,3 % de los pacientes y el 57,4 % de los donantes¹⁵.

En Venezuela, el arqueo de fuentes revela la aparente inexistencia de investigaciones realizadas en el interior del país referentes a la presencia de PB19. No así en el estado Zulia, donde una serie de estudios científicos de orden serológico y epidemiológico llevados a cabo en la primera década del siglo XXI y comienzos de la segunda, han demostrado una importante circulación de PB19, tanto en neonatos, lactantes y preescolares, como también en adolescentes y adultos, inclusive.

La primera evidencia es señalada por González y col. (2006), quienes reportaron, tras un estudio comparativo de técnicas para detección de PB19 en pacientes con crisis aplásica, un

72,4% de prevalencia de IgG anti – PB19 en dichos pacientes, frente a un 46,6% de prevalencia en el grupo control. Estos resultados sugieren, conforme a la evidencia serológica, la existencia de una asociación entre crisis aplásica e infección por PB19, así como también una actividad importante de este agente viral en nuestra población¹⁶.

Posteriormente, Maldonado y col. (2006) efectuaron una investigación a partir de 188 muestras de suero de individuos entre 1 – 75 años de edad, recolectadas entre enero de 2005 y marzo de 2006, en los cuales se detectó IgG anti-PB19 por medio de la técnica de ELISA. De las mismas, un 73,40% resultaron positivas para PB19, situándose el mayor porcentaje de casos positivos en el grupo de adultos jóvenes, con un 31,92%, seguido de los adultos medios (22,34%), los escolares (18,09%), adultos mayores (9,57%), preescolares y adolescentes (8,51%)³.

Del anterior estudio se destacó la circulación de PB19 visible en su alta prevalencia entonces detectada en la población zuliana, muy especialmente en los adultos jóvenes, y predominante en las zonas urbanas por cuanto los municipios Cabimas (23,19%) y Maracaibo (18,84%) concentraron el mayor volumen de casos. Se sugirió entonces la vinculación entre PB19 y síndrome febril hemorrágico, presente en la población objeto de estudio³.

Sin embargo, un estudio posterior fue realizado por Ochoa y col. (2011) a partir de 114 muestras de niños <1 año – 9 años recolectadas durante enero 2010 – diciembre 2011 reveló resultados complementarios. En el mismo, las muestras fueron seleccionadas según los criterios epidemiológicos y clínicos, detectándose esta vez IgM anti-PB19 mediante la técnica de ELISA. De las 114 muestras analizadas 59 (51,7%) arrojaron positividad para PB19, donde 7 (11,8%) correspondieron al grupo etario de <1 año, 27 (45,7%) al grupo de 1 – 4 años y 24 (40,6%) al grupo de 5 – 9 años, no demostrándose diferencias. La distribución anual en 2010 mostró un pico máximo en agosto con 26,31%, mientras que en 2011 el mayor número de casos se registró en noviembre con 28,5%, pero en ambos años fue continua la detección de casos positivos por mes¹⁷.

Más adelante, en 2012, Ochoa y col. efectuaron una nueva investigación a partir de 31 muestras de adolescentes y adultos durante el período junio – noviembre de 2012, seleccionados según criterios etarios, clínicos y de negatividad para IgM sérica anti-dengue, detectándose IgM anti-PB19 mediante la técnica de ELISA. De las 31 muestras analizadas 17 (54,8%) resultaron positivas para PB19, donde 4 (23,5%) correspondieron al grupo etario de 10 – 14 años, 3 (17,6%) al grupo de 15 – 24 años, 9 (52,9%) al grupo de 25 – 44 años y 1 (5,8%) al grupo de >45 años. Estos hallazgos confirman que PB19 afecta de manera notable a adolescentes y adultos jóvenes, conforme lo señalado por Maldonado y col. en 2006, sin exceptuar a la población de lactantes, preescolares y escolares, los cuales continúan siendo el principal grupo etario afectado por este agente viral¹⁸.

Conclusiones

Las evidencias derivadas de las investigaciones antes referidas corroboran la significativa circulación de PB19 en el estado Zulia, la cual transcurre desapercibidamente en nuestro medio ante un enfoque casi exclusivo en el diagnóstico de otras enfermedades virales predominantes en nuestro medio, tales como dengue y mononucleosis infecciosa. Además, dicha circulación se expresa en brotes infecciosos de carácter endémico que transcurren con oscilaciones anuales, y que afectan a lactantes, preescolares, escolares, adolescentes y adultos de la región.

Así mismo, puede considerarse que el hallazgo de la circulación de PB19 en el estado Zulia bien podría significar la presencia de un relevante problema de salud pública que pudiera estar aconteciendo subrepticamente, producto de la exclusividad de enfoque diagnóstico antes referida. En tal sentido, resulta ostensible un seguimiento continuo de esta situación, y una profundización en el conocimiento de las diferentes formas clínicas de la infección por PB19, por cuanto también pueden afectar a la población antes citada. Todo ello en aras de su detección inicial apropiada y su prevención efectiva, evitando así las notables consecuencias clínicas que a la población susceptible puede acarrear.

Referencias

1. Martínez MJ, Elgueta A. Manifestaciones purpúricas atípicas por parvovirus B19 en dos miembros de una familia. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2008; 136: 620-623.
2. Lévicán J, Torres M, Gaggero N, Corvalán R, Gaggero A. detección de Parvovirus B19 en donantes de sangre de tres hospitales en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2011; 139: 143-149.
3. Maldonado M, Valero N, Larreal Y, Gotera J, Mavárez A, Espina LM. Seroepidemiología de Parvovirus humano B19 en el estado Zulia, años 2005 – 2006. Libro de Memorias XXX Jornadas Venezolanas de Microbiología “Nicole Richard – Yegres y Francisco Yegres”; 2006: 25.
4. Rojo A, Orzechowski A, Vldegaray F. Choque séptico en un paciente con Parvovirus B-19 ¿Agente etiológico o infección oportunista?. *Acta Médica Grupo Ángeles*. Volumen 7, No. 4, octubre-diciembre 2009: 205-209.
5. Adamson-Small LA, Ignatovich IV, Laemmerhirt MG, Hobbs JA. Persistent parvovirus B19 infection in non-erythroid tissues: Possible role in the inflammatory and disease process. *Virus Res* 2014; 190C: 8-16.
6. Valero N, Maldonado M. Importancia del diagnóstico confirmatorio en enfermedades exantemáticas de etiología viral en el estado Zulia. Una revisión del problema. *Invest Clín* 2006; 47 (3): 301-310.
7. Aravindh R, Saikia UN, Mishra B, Kumari V, Sarkar S, Sharma m, et al. Persistence of human parvovirus B19 in tissues from adult individuals: a comparison with serostatus and its clinical utility. *World J Cardiol* 2014; 6 (4): 183-95.
8. Sahiner F, Gümrall R, Yildizoğlu U, Babayigit MA, Durmaz A, Yiğit N, et al. Coexistence of Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in tonsillar tissue samples: Quantitative measurement by real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78 (8): 1288-93.
9. Aristi G. Parvovirus B19. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2002; 65 (1): 30-35.
10. Henriques I, Monteiro F, Meireles E, Cruz A, Tavares G, Ferreira M, Araújo F. Prevalence of Parvovirus B19 and Hepatitis A virus in Portuguese blood donors. *Transfus Apher Sci* 2005; 33 (3): 305-9.

11. Yermalovich MA, Hübschen JM, Semeiko GV, Samoilovich EO, Müller CP. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *J Med Virol* 2012; 84 (6): 973-8.
12. Nabae K, Satoh H, Nishiura H, Tanaka-Taya K, Okabe N, Olshi K, et al. Estimating the risk of parvovirus B19 infection in blood donors and pregnant women in Japan. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92519.
13. EL Kissi Y, Hannachi N, Miraoui A, Samoud S, Bouhlel S, Gaabout S, Boukadda J, Ben Hadj Ali B. Parvovirus B19 seroprevalence in a group of schizophrenic patients. *Encephale* 2014; S0013-7006(14): 00230-9.
14. Pedranti MS, Barbero P, Wolff C, Ghietto LM, Zapata M, Adamo MP. Infection and immunity for human parvovirus B19 in patients with febrile exanthema. *Epidemiol Infect* 2012; 140 (3): 454-61.
15. Slavov SN, Kashima S, Silva-Pinto AC, Covas DT. Genotyping of Human parvovirus B19 among Brazilian patients with hemoglobinopathies. *Can J Microbiol* 2012; 58 (2): 200-5.
16. González M, Hassanhi M, Rivera S, Bracho M. Comparative study of indirect immunofluorescence (IIF) and ELISA techniques in the detection of parvovirus B19. *Invest Clín* 2000; 41(1): 19-27.
17. Ochoa E, Durán A, Sulbarán O, Carrero R, Delgado L, González A, et al. Infección por Parvovirus B19 en lactantes, preescolares y escolares del estado Zulia durante el período 2010 – 2011. *Memorias Jornadas IV Aniversario de la Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas*; 2012: 90.
18. Ochoa E, Durán A, Delgado L, Castillo E, Gómez M, Valero N. Infección por Parvovirus B19 en adolescentes y adultos con diagnóstico clínico de Dengue en el estado Zulia. *V Congreso y XIV Jornadas Científicas de la Facultad de Medicina "Dr. Humberto Rivera O."*; 2013.