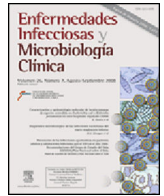




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Diagnóstico serológico de parotiditis epidémica: valor de la titulación de IgG específica



Juan Carlos Sanz^{a,d,*}, Belén Ramos^a, Aurora Fernández^{b,d}, Luis García-Comas^c,
Juan Emilio Echevarría^{b,d} y Fernando de Ory^{b,d}

^a Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^b Laboratorio Nacional de Referencia de Parotiditis, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^c Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^d Programa de Prevención, Vigilancia y control de las Enfermedades Transmisibles (PREVICET), Consorcio de Investigación Biomédica de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de agosto de 2016

Aceptado el 19 de octubre de 2016

On-line el 23 de enero de 2017

Palabras clave:

Parotiditis
Diagnóstico
Serología
IgG

R E S U M E N

Introducción: El objetivo del estudio fue determinar un punto de corte de la titulación de IgG mediante ELISA en el diagnóstico de parotiditis.

Métodos: Se estudiaron sueros de 85 casos de parotiditis (confirmados por PCR en saliva) y de 2.351 controles de la población de la Comunidad de Madrid.

Resultados: La detección de IgM fue positiva en 21 casos (sensibilidad del 24,7%). El mejor punto de corte de IgG correspondía a títulos ≥ 4.900 (sensibilidad del 64,7% y especificidad del 86,1%). De 42 pacientes vacunados con ≥ 1 dosis de triple vírica se detectó IgM en 4, mientras que la detección de IgG ≥ 4.900 fue positiva en 29 (sensibilidad del 69,0%).

Conclusiones: Un resultado de IgG ≥ 4.900 fue casi 5 veces más probable en un paciente con parotiditis que en otro sujeto no infectado. La detección de títulos elevados de IgG frente a parotiditis puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la IgM en vacunados.

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Serological diagnosis of mumps: Value of the titration of specific IgG

A B S T R A C T

Introduction: The aim of this study was to evaluate a cut-off point of the titration of IgG by ELISA in the diagnosis of mumps.

Methods: A study was made of serum samples from 85 mumps cases (confirmed by PCR in saliva) and 2,351 controls of the general population of the Region of Madrid.

Results: The IgM detection was positive in 21 cases (sensitivity of 24.7%). The best cut-off point corresponded to IgG titres $\geq 4,900$ (sensitivity of 64.7% and specificity of 86.1%). Among 42 patients immunised with at least one dose of measles mumps, rubella vaccine IgM was detected in 4 cases. However, the detection of IgG $\geq 4,900$ was positive in 29 (sensitivity of 69.0%).

Conclusions: An IgG result of ≥ 4.900 was almost 5 times more probable in a patient with mumps than in a non-infected patient. The detection of high titres of IgG against mumps could improve the IgM results in vaccinated people.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Mumps
Diagnosis
Serology
IgG

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.sanz@salud.madrid.org (J.C. Sanz).

Introducción

Desde el inicio de la inmunización sistemática con vacuna triple vírica (VTV) en España, la cobertura de vacunación ha mejorado¹. Pese a ello, continúan apareciendo brotes de parotiditis, especialmente entre adultos jóvenes². El uso de vacunas poco inmunógenas, como la que incluía la cepa Rubini, se ha postulado entre las causas³. Sin embargo, la administración de 2 dosis de vacuna con cepas consideradas más inmunógenas como Jeryl Lynn no asegura una total protección³. La reinfección por el virus de parotiditis no es un fenómeno raro. Los fracasos vacunales en adultos jóvenes⁴ pueden ser, en parte, debidos al descenso con el tiempo del nivel de anticuerpos protectores⁵.

La definición clínica de caso de parotiditis vírica, recogida en el protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, hace referencia a toda persona con fiebre y al menos una de las manifestaciones siguientes: aparición súbita de tumefacción de las parótidas (u otras glándulas salivares) y/o orquitis⁶. Los criterios de confirmación incluyen: IgM positiva o seroconversión de IgG o bien detección de ácido nucleico o aislamiento del virus en saliva, orina o líquido cefalorraquídeo⁶. El cultivo es muy laborioso y se halla en desuso. La identificación de ARN vírico, mediante PCR de transcripción reversa (RT-PCR), se considera el procedimiento de elección⁷. Sin embargo, su sensibilidad desciende a medida que transcurre el tiempo desde el comienzo de síntomas⁸.

En sujetos previamente vacunados, la infección puede originar una respuesta inmune de tipo secundario con ausencia de IgM⁷ y títulos elevados de IgG⁹. Por este motivo, se ha propuesto que en casos con IgM negativa, la presencia de títulos altos de IgG en una muestra de suero extraída muy próxima al inicio de síntomas podría resultar útil⁶. No obstante, el concepto de «títulos elevados de IgG» debe ser definido para métodos concretos (a causa de la variabilidad entre técnicas de ELISA) y en contextos epidemiológicos delimitados en tiempo y lugar. El objetivo del presente estudio fue evaluar el punto de corte de la cuantificación de IgG mediante una técnica de ELISA en el diagnóstico de parotiditis.

Métodos

Se utilizó como población de referencia un grupo de 85 casos (rango de edad: 2-58 años; media: 23,8; desviación estándar: 9,6; 50 varones) de infección por el virus de la parotiditis confirmados mediante la identificación de ARN vírico en saliva por RT-PCR. En todos los casos se realizó la determinación serológica cualitativa de IgM y la titulación de IgG específica frente al virus por ELISA (Enzygnost, Siemens, Alemania). La titulación de IgG se calculó empleando un procedimiento estandarizado de punto simple (método alfa). El rango de valores de IgG de la técnica correspondió a títulos entre 230-8.000. A los sueros negativos se les asignó un título arbitrario de 115. Las muestras con títulos superiores a 8.000 fueron consideradas como de 16.000. Las muestras de suero fueron tomadas simultáneamente con las de saliva en un periodo de entre 0-8 días desde el inicio de síntomas (media: 2,7; desviación estándar: 2,2). Todas las muestras de los casos fueron obtenidas entre enero de 2013 y agosto de 2016 en la Comunidad de Madrid. Cuando se logró conseguir información referente al estado inmunitario de los casos, se evaluó el número de dosis y el tipo de VTV administrada.

Se tomó como población de referencia un grupo de 2.351 individuos representativo de la población de la Comunidad de Madrid (rango de edad: 2-60 años; media: 21,1; desviación estándar: 15,3; 1.204 varones). Las muestras de suero de este grupo fueron obtenidas en el marco de la V Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid entre enero y julio de 2015. Se determinó la titulación de IgG frente al virus de parotiditis utilizando la misma técnica que para los casos. Se calcularon los niveles de sensibilidad y

especificidad para diferentes títulos de IgG y se representaron mediante curvas *receiver operating characteristic* (ROC). Con objeto de determinar la probabilidad de obtener un resultado de IgG concreto (positivo o negativo), según la presencia o ausencia de enfermedad y en relación con el mejor punto de corte identificado mediante la curva ROC, se determinó el coeficiente de probabilidad positivo y el coeficiente de probabilidad negativo de la técnica diagnóstica.

Resultados

La edad de los casos (rango: 2-58 años; media: 23,8; desviación estándar: 9,6) fue comparable a la de los controles (rango: 2-60 años; media: 21,1; desviación estándar: 15,3).

La detección de IgM específica fue positiva en 21 casos (sensibilidad del 24,7%; IC 95%: 16,3-35,5). El análisis mediante curva ROC (fig. 1) mostró que el punto de corte de IgG que aportaba mayor sensibilidad y especificidad (mayor área bajo la curva) correspondía a títulos ≥ 4.900 ([55 de 85 casos] sensibilidad del 64,7%; IC 50%: 53,5-74,6 y [2.025 de 2.351 controles] especificidad del 86,1%; IC 95%: 84,7-87,5). Los coeficientes de probabilidad positivo y negativo para este punto de corte fueron respectivamente de 4,7 y 0,4. En 47 de los 64 casos PCR positivos pero IgM negativos (73,4%; IC 50%: 60,7-83,3) se detectaron títulos de IgG específica ≥ 4.900 .

En 42 casos se dispuso de antecedentes del estado de vacunación. La distribución de resultados serológicos según estos antecedentes se expone en la tabla 1. Entre los 42 pacientes

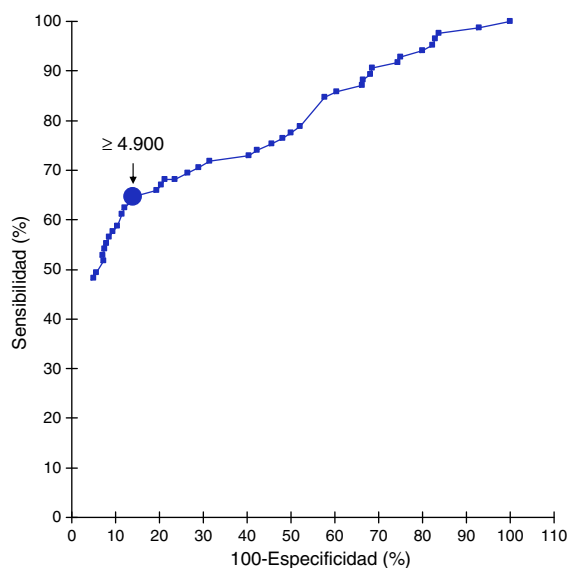


Figura 1. Curva ROC según los valores de sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte de IgG específica para el diagnóstico de parotiditis.

Tabla 1

Distribución de resultados serológicos según los antecedentes de inmunización con vacuna triple vírica

Dosis y cepa vacunal de parotiditis	n	IgM+	Título de IgG
	≥ 4.900		
1 dosis de Jeryl Lynn	23	3	14
1 dosis de Rubini	1	0	1
2 dosis (1. ^a Jeryl Lynn y 2. ^a Rubini)	1	0	1
2 dosis (1. ^a Rubini y 2. ^a Jeryl Lynn)	2	0	2
2 dosis de Jeryl Lynn	10	0	6
3 dosis (1. ^a Rubini, 2. ^a y 3. ^a Jeryl Lynn)	2	1	2
3 dosis de Jeryl Lynn	3	0	3
≥ 1 dosis	42	4	29
≥ 2 dosis	18	1	14

inmunizados con ≥ 1 dosis de VTV se detectó IgM solo en 4 casos. Sin embargo, la IgM resultó positiva en 17 de los 43 pacientes sin vacunación documentada ($p < 0,01$). La detección de títulos de IgG ≥ 4.900 fue positiva en 29 de los 42 pacientes con ≥ 1 dosis (sensibilidad del 69,0%; IC 95: 52,8–81,9) y en 26 de los 43 pacientes sin antecedentes conocidos de vacunación (sensibilidad del 60,5%; IC 95%: 44,4–74,6). Entre los 18 pacientes con ≥ 2 dosis se detectó IgM en un caso, mientras que la detección de títulos de IgG ≥ 4.900 fue positiva en 14 (sensibilidad del 77,8%; IC 95%: 51,9–92,6).

Discusión

La presencia de anticuerpos no protectores en personas vacunadas entorpece el diagnóstico serológico de parotiditis. La detección de IgM se considera un marcador de infección aguda. Sin embargo, su sensibilidad en vacunados es pobre^{7,8}. La confirmación serológica puede efectuarse mediante seroconversión¹⁰. No obstante, esta confirmación se ve entorpecida por la dificultad para obtener una segunda muestra de suero. Teniendo en cuenta que los casos con fallos vacunales se caracterizan por una respuesta inmune de tipo secundario con niveles elevados de IgG, la titulación de IgG puede añadir cierto valor al diagnóstico⁹. Aunque en este estudio únicamente se dispuso de información sobre el estado vacunal en 42 casos, posiblemente, considerando las elevadas coberturas con VTV en nuestro medio¹ y la emergencia de ondas epidémicas previas², muchos pacientes pudieron haber estado expuestos a antígenos del virus con anterioridad. La detección de niveles elevados de IgG apoya la sospecha clínica y debería interpretarse en términos de «resultado serológico que sugiere parotiditis». Esta información puede ser importante para monitorizar la circulación del virus y adoptar así las medidas de salud pública pertinentes, especialmente en núcleos de población no completamente protegidos y cuando no se disponga de procedimientos de diagnóstico molecular. En este estudio se obtuvo, con el punto de corte establecido, un coeficiente de probabilidad positivo de 4,7. Esto viene a indicar que un resultado de IgG ≥ 4.900 es casi 5 veces más probable en un paciente con parotiditis que en otro sujeto no infectado. Casi tres cuartas partes de los pacientes infectados por el virus de la parotiditis pero con resultados IgM negativos mostraron títulos de IgG por encima de este punto de corte. Los resultados del presente trabajo señalan que, en nuestro medio y especialmente en el contexto de brotes, la detección de unos títulos elevados de IgG frente a parotiditis con la técnica serológica utilizada puede mejorar el rendimiento de la IgM, manteniendo unos niveles aceptables de especificidad. Por el momento, a diferencia de lo que ocurre con el sarampión, la rubéola o la varicela, no se dispone de unidades internacionales de medida para la cuantificación de IgG frente al virus de

la parotiditis que permitan una buena inter-comparabilidad entre técnicas serológicas. Sería deseable disponer de estudios de comparación interlaboratorios y entre diferentes procedimientos serológicos para poder incidir, tanto en la especificidad de la detección de IgM (y no solo de su sensibilidad), como en el rendimiento diagnóstico de la cuantificación de IgG frente al virus de la parotiditis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Mariluz Álvarez, Isabel Vadillo y Marisa Fernández por su excelente asistencia técnica. El desarrollo del estudio ha sido parcialmente financiado por el proyecto ISCIII PI12/02006.

Bibliografía

1. Limia Sánchez A, Molina Olivas M. Programa y coberturas de vacunación frente a sarampión y rubéola en España. Retos para alcanzar su eliminación. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89:357–64.
2. Sanz JC, de Ory F, Fernández M, Herranz N, Méndez N, Ramírez R. Evolución de los casos de parotiditis confirmados serológicamente en la Comunidad de Madrid durante un período de 7 años (2000–2006). *Med Clin (Barc).* 2008;130:292–4.
3. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: Are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis.* 2008;47:1458–67.
4. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine.* 2009;27:6186–95.
5. Date AA, Kyaw MH, Rue AM, Klahn J, Obrecht L, Krohn T, et al. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among a university population. *J Infect Dis.* 2008;197:1662–8.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid; 2013. [consultado 12 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS.RENAVE-ciber.pdf>
7. Hatchette T, Davidson R, Clay S, Pettipas J, Leblanc J, Sarwal S, et al. Laboratory diagnosis of mumps in a partially immunized population: The Nova Scotia experience. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20:e157–62.
8. Rota JS, Rosen JB, Doll MK, McNall RJ, McGrew M, Williams N, et al. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:391–6.
9. Sanz-Moreno JC, Limia-Sánchez A, García-Comas L, Mosquera-Gutiérrez MM, Echevarría-Mayo JE, Castellanos-Nadal A, et al. Detection of secondary mumps vaccine failure by means of avidity testing for specific immunoglobulin G. *Vaccine.* 2005;23:4921–5.
10. Krause CH, Molyneaux PJ, Ho-Yen DO, McIntyre P, Carman WF, Templeton KE. Comparison of mumps-IgM ELISAs in acute infection. *J Clin Virol.* 2007;38:153–6.