



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas al Editor

Implementación de técnicas moleculares para el diagnóstico de parotiditis epidémica



Implementation of molecular techniques for diagnosis of mumps

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el trabajo de Sanz et al.¹ sobre el diagnóstico serológico de parotiditis epidémica y la asociación con la detección de títulos elevados de IgG específicos. Los autores demuestran que el 73,4% de los pacientes con parotiditis epidémica (sin marcador de primoinfección como es la IgM) presentaron títulos de IgG significativamente elevados y concluyen la necesidad de disponer de nuevos estudios que utilicen otros métodos serológicos para aclarar el rendimiento diagnóstico de la cuantificación de las IgG y definir el concepto de «títulos elevados». Para ello, nos gustaría aportar nuestra experiencia durante el año epidémico de parotiditis sufrida en Valencia de enero a noviembre de 2017, cuya tasa de incidencia fue de 42,5 casos por 100.000 hab (datos provisionales de la dirección de Salud Pública de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana).

Durante este período a nuestro servicio de microbiología se enviaron 140 muestras de saliva de casos sospechosos de parotiditis epidémica, (rango edad: 3-78 años; media: 23,9; 80 varones) para su diagnóstico mediante la detección de RNA viral mediante RT-PCR Real-Time (BD MAX[®], Beckton Dickinson, EE. UU.) siguiendo el protocolo disponible en la página web del Centers for Disease Control (CDC) disponible en: <http://www.cdc.gov/mumps/lab/qa-lab-test-infect.html#realtime-pcr>

Se pudieron confirmar 88 casos, realizándose en 50 de ellos simultáneamente a la RT-PCR Real-Time, la determinación serológica cualitativa de las IgM y cuantitativa de IgG específica por quimioluminiscencia (LIAISON[®], Diasorin, Italia) rango de medición 5-300 unidades arbitrarias (UA), con punto de corte de positividad de 11 según el fabricante. Únicamente 16 casos presentaron positividad de las IgM específicas, el 32% de sensibilidad. De los 34 casos que no presentaron marcador de primoinfección, el 68,5% presentaron positividad elevada de anticuerpos (Ac.) IgG (> 300 UA/ml). A su vez, de los 52 casos sospechosos no confirmados, al no detectarse RNA viral en saliva, únicamente en 27 de ellos se pudo realizar la serología, presentando el 25,9% niveles elevados de las IgG.

Para analizar si existe correlación entre la detección de RNA viral en saliva y la cantidad de Ac. IgG se realizó el test de Spearman, obteniéndose un coeficiente de correlación ($\rho = 0,573$; $p < 0,05$). Estos resultados demuestran que existe una relación directa y moderada entre ambas variables.

Los resultados publicados por Sanz et al.¹ y los anteriormente detallados ponen de manifiesto la escasa sensibilidad de la serología, el 24,7 y el 32%, respectivamente, para el diagnóstico de la parotiditis epidémica en población altamente vacunada, como también publicó Maillet et al. donde obtuvieron una sensibilidad del 45%². Encontramos una correlación moderada entre casos confirmados de parotiditis mediante RT-PCR Real-Time y niveles elevados de las IgG. Este fenómeno es parecido al que puede observarse cuando se produce una infección secundaria³. Tras la vacunación, el sistema inmunitario genera anticuerpos frente a las cepas vacunales (Rubini y/o Jeryl Lynn), no obstante, estos anticuerpos no son protectores y cuando se produce un nuevo contacto con la cepa salvaje circulante se genera una respuesta rápida e intensa de anticuerpos frente a antígenos ya reconocidos.

Para mejorar los resultados diagnósticos de parotiditis en nuestro hospital se decidió realizar la RT-PCR Real-Time para la confirmación de los casos sospechosos de parotiditis epidémica como recomiendan otros autores^{4,5} y siguiendo las recomendaciones del CDC *Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Manual*⁶. Los resultados además de evitar la incertidumbre diagnóstica generada por la serología mejoraron de forma considerable la sensibilidad alcanzando el 62,85% de los casos sospechosos frente al 11,42% de la detección de las IgM.

En nuestra experiencia, la realización en la rutina del laboratorio de la RT-PCR Real-Time en muestra salivar es imprescindible para ofrecer un buen diagnóstico microbiológico de la parotiditis epidémica, y relega la utilidad de la serología, al presentar mucha menos sensibilidad, a un indicador del estado vacunal.

Bibliografía

1. Sanz JC, Ramos B, Fernández A, García-Comas L, Echevarría JE, de Ory F. Serological diagnosis of mumps: Value of the titration of specific IgG. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:172–4.
2. Maillet M, Bouvat E, Robert N, Baccard-Longere M, Morel-Baccard C, Morand P, et al. Mumps outbreak and laboratory diagnosis. *J Clin Virol.* 2015;62:14–9.
3. Goins CL, Chappell CP, Shashidharamurthy R, Selvaraj P, Jacob J. Immune complex-mediated enhancement of secondary antibody responses. *J Immunol.* 2010;184:6293–8.
4. Nunn A, Masud S, Krajden M, Naus M, Jasse AN. Diagnostic Yield of Laboratory Methods and Value of Viral Genotyping During an Outbreak of Mumps in a Partially Vaccinated Population in British Columbia. *Canada. J Clin Microbiol.* 2018;56, pii: e01954–17.
5. Trotz-Williams LA, Mercer NJ, Paphitis K, Walters JM, Wallace D, Kristjanson E, et al. Challenges in Interpretation of Diagnostic Test Results in a Mumps Outbreak in a Highly Vaccinated Population. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24, pii: e00542–16.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2012.

David Navalpotro Rodríguez^{a,*}, Miriam Torrecillas Muelas^a,
María Mercedes Melero García^b y Concepción Gimeno Cardona^a

^a Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Davidnavalpotro01@gmail.com
(D. Navalpotro Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.04.006>
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Respuesta a «Implementación de técnicas moleculares para el diagnóstico de parotiditis epidémica»



Reply to “Implementation of molecular techniques for diagnosis of mumps”

Sr. Editor:

Nos ha resultado grato comprobar que los resultados aportados por Navalpotro Rodríguez et al.¹ están en concordancia con nuestros datos publicados recientemente en EIMC². En su estudio, más de 2 tercios de los casos de parotiditis IgM negativos, pero con resultados positivos mediante RT-PCR, mostraron niveles de IgG específica con positividad elevada (entendida como superior al límite de medición del técnica de quimioluminiscencia utilizada)¹. A diferencia de lo que ocurre con los otros componentes de la vacuna triple vírica, en los que se dispone de unidades internacionales de IgG (mUI/ml para sarampión e UI/ml rubéola) que favorecen la comparación de resultados serológicos entre diferentes estudios³, en el caso de parotiditis no existe un suero estándar que permita referirse en unidades internacionales⁴ y la cuantificación de IgG se expresa en términos de títulos o unidades arbitrarias propios de las técnicas empleadas^{1,2}. Además, las dificultades para la estandarización de los métodos de cuantificación de IgG frente a parotiditis⁴ pueden entorpecer la comparación de los datos aportados por distintos laboratorios⁵. El hecho de que aproximadamente una cuarta parte de los casos negativos por RT-PCR también presentará positividad elevada, quizá se explique en parte por la dinámica de los resultados obtenidos por las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de parotiditis. Las técnicas de RT-PCR se muestran más sensibles en las fases iniciales tras el inicio de síntomas^{6,7} pero pueden resultar negativas a medida que avanza la infección. Así, un resultado RT-PCR negativo (en etapas tardías) no excluye definitivamente la infección. La detección de IgM mejora a partir de la segunda semana, sin embargo carece de sensibilidad en población con antecedentes de vacunación^{6,7}. La identificación de elevadas concentración de IgG específica puede incrementar esta sensibilidad. No obstante, los niveles elevados de IgG pueden, obviamente, no resultar demasiado específicos. El programa actual de vacunación en España contempla la administración de 2 dosis de vacuna triple vírica a los 12 meses y los 3–4 años de edad. Entre 2007 y 2016 se han mantenido coberturas vacunales en niños superiores al 95% con la primera dosis y al 90% con la segunda⁸ y en nuestro medio los niveles de seroprevalencia frente a parotiditis en adultos jóvenes se acercan al 90%⁹. Sin embargo, pese a esto, la parotiditis continúa mostrando una presentación cíclica en nuestro país¹⁰. La aparición de ondas epidémicas periódicas puede ejercer en los individuos vacunados un efecto «boster» que potencie la elevación de los niveles de anticuerpos específicos al entrar en contacto con los

virus salvajes circulantes. Estamos absolutamente de acuerdo con los autores en que la realización de RT-PCR en muestras de saliva es en la actualidad el mejor método para la confirmación de casos de parotiditis epidémica en nuestro entorno. La serología puede mantener interés en colectivos no vacunados, en la realización de estudios epidemiológicos y en aquellas situaciones especiales en las que no hubiera sido posible obtener muestras en las etapas iniciales de la enfermedad.

Bibliografía

- Navalpotro Rodríguez D, Torrecillas Muelas M, Melero García MM, Gimeno Cardona C. Implementación de técnicas moleculares para el diagnóstico de parotiditis epidémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:66–7.
- Sanz JC, Ramos B, Fernández A, García-Comas L, Echevarría JE, de Ory F. Diagnóstico serológico de parotiditis epidémica: valor de la titulación de IgG específica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:172–4.
- García-Comas L, Sanz Moreno JC, Ordoñas Gavín M, Barranco Ordóñez D, García Gutiérrez J, Ramos Blázquez B, et al. Seroprevalence of measles and rubella virus antibodies in the population of the Community of Madrid, 2008–2009. *J Infect Public Health*. 2015;8:432–40.
- Tischer A, Andrews N, Kafatos G, Nardone A, Berbers G, Davidkin I, et al. Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiol Infect*. 2007;135:787–97.
- Kafatos G, Andrews N, McConway KJ, Anastassopoulou C, Barbara C, de Ory F, et al. Estimating seroprevalence of vaccine-preventable infections: Is it worth standardizing the serological outcomes to adjust for different assays and laboratories? *Epidemiol Infect*. 2015;143:2269–78.
- Mankertz A, Beutel U, Schmidt FJ, Borgmann S, Wenzel JJ, Ziegler P, et al. Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013. *Int J Med Microbiol*. 2015;305:619–26.
- Patel LN, Arciuolo RJ, Fu J, Giancotti FR, Zucker JR, Rakeman JL, et al. Mumps outbreak among a highly vaccinated university community—New York City, January–April 2014. *Clin Infect Dis*. 2017;64:408–12.
- Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [consultado 29 May 2018]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
- González-Escalada A, García-García L, Viguera-Ester P, Marín-García P, García J, Gil-de-Miguel A, et al. Seroprevalence of antibodies against measles, rubella, mumps, varicella-zoster, and B. pertussis in young adults of Madrid, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:1918–25.
- López-Perea N, Masa-Calles J, Torres de Mier MV, Fernández-García A, Echevarría JE, de Ory F, et al. Shift within age-groups of mumps incidence, hospitalizations and severe complications in a highly vaccinated population, Spain, 1998–2014. *Vaccine*. 2017;35:4339–45.

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

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

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