

ACTUALIZACION

BROTOS EPIDÉMICOS DE PAROTIDITIS, REVISIÓN DE LA LITERATURA

Joaquín Díaz¹, Alejandro Domínguez¹, Natalia Cortés¹, Florencia De La Maza¹,
Dr. Alejandro Velásquez Díaz²

¹ Interno medicina Universidad de Chile

² Pediatra infectólogo, Hospital Roberto del Río

Resumen

La parotiditis es una infección viral producida por el virus parotídico. Clínicamente se caracteriza por aumento de volumen de la glándula parótida generalmente bilateral. La estrategia que ha mostrado ser más eficaz para la prevención de esta infección ha sido la implementación de la vacuna tríplice en los programas de inmunización. En países con población altamente inmunizada como Chile, se logró una importante disminución de la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, a pesar de la efectividad de la vacuna se siguen reportando brotes en todo el mundo, evidenciándose un cambio epidemiológico, trasladándose la edad de presentación clínica desde la niñez y adolescencia hacia los adultos jóvenes. Este aumento en el número de casos ha sido estudiado, determinando que el efecto protector inmunitario de la vacuna decaería con el transcurso del tiempo, contribuyendo a la propagación de los brotes. Con respecto a posibles estrategias para el manejo de los brotes la aplicación de una dosis adicional de la vacuna tríplice en población expuesta sería una medida que mejoraría el control de los brotes.

Palabras Claves: "Parotiditis"; "Brote Parotiditis"; "Disminución inmunidad vacuna"; "vacuna tríplice".

Abstract

Mumps is a viral infection caused by mumps virus. Clinically, it is characterized by increased parotid volume. The most effective strategy for preventing this infection, has been the implementation of measles-mumps-rubella

(MMR) vaccine in the national immunization program. Among countries with a highly immunized population, like Chile, there has been an important reduction in the incidence of this disease. Nevertheless, despite the effectiveness of the MMR, there are reports of outbreaks worldwide, with an epidemiological change, from clinical presentation in childhood, to adolescents and adults. These outbreaks have been studied, and it has been determined that they are due to the waning of vaccine-derived immunity. Regarding strategies for the management of new outbreaks, the administration of an additional dose of MMR, would be an alternative.

Key words: "mumps"; "mumps outbreak"; "vaccine waning"; "MMR".

Introducción

La parotiditis o "paperas" es una enfermedad benigna, producida por el virus parotídico, que pertenece al género *Rubulavirus* de la familia *Paramyxoviridae*; este afecta comúnmente a niños y adolescentes. Clínicamente se caracteriza por un aumento de volumen de la glándula parótida, generalmente bilateral. Un 60 a 70% de los pacientes presentan manifestaciones clínicas evidentes, donde la tumefacción parotídea se observa en 95% de los casos. Si bien las complicaciones son infrecuentes, el compromiso sistémico ocurre cuando se presenta después de la pubertad^{1,2}.

La estrategia que ha mostrado ser más eficaz para la prevención de esta infección ha sido la vacuna, la que es universalmente utilizada en países desarrollados, y recomendada por la

OMS en todos los países que poseen un programa ampliado de inmunizaciones. El inicio de la vacunación trajo una disminución significativa en la tasa de incidencia de la parotiditis, lo que se pudo observar desde su introducción en E.U.A a fines de 1967^{3, 4}. Lo mismo ocurrió en Chile con la incorporación de la vacuna tres vírica (contra sarampión, rubéola y parotiditis; SRP) al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en 1990. Previa a la vacunación la tasa de incidencia de parotiditis correspondía a 198 casos x 100.000 habitantes, y luego de su incorporación al PNI ésta disminuyó drásticamente a 9 casos x 100.000 habitantes, en el año 2007^{5, 6}. Respecto a su cobertura a nivel nacional, Chile es una población altamente inmunizada; durante el año 2012 la cobertura para la vacuna tres vírica alcanzó 90% para la primera dosis (al año de vida) y 75% para el refuerzo (en 1º básico). Si bien es cierto la cobertura alcanzada ha disminuido en los últimos 10 años, éstas se mantienen por sobre la cobertura necesaria para la prevención de brotes epidémicos que es de 75-86%⁷. Sin embargo, a pesar de la efectividad de la vacuna, se continúan reportando brotes en todo el mundo^{8, 9}. Además, la vacunación ha generado un cambio epidemiológico, trasladándose la edad de presentación clínica de la parotiditis desde niños y adolescentes a adultos jóvenes¹⁰.

De este modo, se observa en Chile que si entre 2010 y 2016, el número de casos no superaba los 1.300, sólo entre enero y septiembre de 2017, se notificaron 2.068 casos de parotiditis en el país, correspondiendo al doble de lo notificado a igual fecha del 2016, y al triple de lo esperado según la mediana 2010-2014. Durante todo el período, las notificaciones mensuales han superado la mediana y lo observado entre los años 2015 y 2016, alcanzando un máximo en el mes de septiembre. El 65% de los casos notificados provienen de las regiones Metropolitana y de Valparaíso, cada una aportando con aproximadamente un tercio de los casos. En cuanto a su distribución por grupo

etario, se observó una curva bimodal con dos grupos de edad de mayor frecuencia. El primer grupo, con el mayor número de casos, corresponde a adultos entre 20 y 29 años, y el segundo, correspondió a los grupos habitualmente afectados por la enfermedad, es decir, a los menores de 10 años¹¹.

Este incremento en el número de casos de Parotiditis, se ha relacionado con condiciones de hacinamiento, como comunidades universitarias o campamentos militares.^{8, 12}. Además, estos brotes son un fenómeno observado en otros países del mundo, como es el caso de Estados Unidos. Así, en el meta análisis "Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States", se analizaron seis estudios de la efectividad de la vacuna en Estados Unidos y Europa. En este se describe que el efecto protector inmunitario de la vacuna decaería con el transcurso del tiempo, y se desestimó que los cambios en los genotipos del virus pudieran evadir la respuesta inmunitaria proporcionada por la vacuna, ya que de ser así, se esperaría un desproporcionado aumento en población infantil, que no ha ocurrido. A raíz de estos datos, en este meta análisis se sugiere que una tercera dosis de esta vacuna a los 18 años, podría ayudar a mantener una protección inmunitaria durante la adultez¹².

Estrategias de prevención y manejo de los brotes

Respecto a posibles soluciones en cuanto a prevención y manejo de estos brotes, es necesario recordar algunas características de la transmisibilidad del virus. Éste se transmite por contacto directo, gotitas o fómites contaminados. El período de incubación es de 15 a 24 días y los pacientes son contagiosos desde uno a dos días antes de presentar los síntomas y hasta varios días después del inicio de ellos. El virus puede ser detectado en saliva siete días antes y hasta nueve días después del inicio de los síntomas. Este ingresa por la mucosa respiratoria alta y tiene alta afinidad con el epitelio de las glándulas salivales. Puede

quedarse localizado en este epitelio o producir una viremia transitoria durante el período de incubación. De esta manera, el virus puede alcanzar otros órganos como el sistema nervioso central, tracto urinario y genitales². Por lo tanto, una alternativa de manejo y control de brote, sería hacer profilaxis en población con exposición reciente, que se encuentre dentro del período de incubación. En el estudio “Mumps postexposure prophylaxis with a third dose of measles-mumps-rubella vaccine, Orange County, New York, USA”, hecho en una comunidad judío-ortodoxa, se comparó la efectividad de una profilaxis post exposición al virus con la vacuna, durante un brote ocurrido entre 2009 y 2010. Esta profilaxis correspondía a la tercera dosis de tres vírica, ya que la población había sido vacunada con dos previas en su infancia. Se comparó la tasa de ataque en esta población, con el resto que no recibió la profilaxis y fue de un 0% versus 5.2% ($p=0.57$). A partir de este antecedente se extrapola como estrategia útil, aunque no es estadísticamente significativo¹³.

En esta misma línea, un reciente estudio enroló a 20.496 estudiantes universitarios en Iowa, Estados Unidos y les hizo un seguimiento durante el período 2015-2016, en el cual hubo un brote de Parotiditis. Previo al brote, un 98.1% de los estudiantes habían sido vacunados con dos dosis, y a 4.783 estudiantes se les administró una tercera dosis de la vacuna tres vírica, durante el brote. El ratio de ataque fue significativamente menor en aquellos que recibieron una tercera dosis, 6.7 vs. 14.5 casos por 1000, ($p<0.001$). Además, mediante prueba exacta de Fisher, se calculó que los estudiantes que habían recibido sus dos dosis de vacunación hace 13 años o más, tenían 9 veces más riesgo de contagio. Por lo tanto, con estos resultados se concluye que una campaña de vacunación con una tercera dosis mejora el control de brote de Parotiditis, y que la disminución del efecto protector de la vacuna, probablemente contribuye a su propagación¹⁴.

Otra alternativa que se ha considerado para disminuir los brotes de parotiditis corresponde a la implementación de un calendario de vacunación que incluya una tercera dosis de la vacuna tres vírica en los adultos. Actualmente no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de una 3ª dosis, pero varias observaciones sugieren que son efectivos los calendarios de vacunación extendidos. Considerando los mecanismo de transmisión mencionados previamente, las poblaciones militares estadounidenses al igual que otras poblaciones en hacinamiento se asemejan a los grupos de alto riesgo en función de su distribución por edad y entornos de contacto cercano (cuarteles, campamentos, entre otras); no se habían informado brotes en el ejército desde que se adoptó en 1991 una política de administrar una dosis de adicional de vacuna tres vírica a los reclutas entrantes, independientemente del historial de vacunación¹². Posteriormente, basado en estudios serológicos poblacionales la fuerza aérea estadounidense cambió la política de vacunación, limitando su administración solo a reclutas sin evidencia serológica de inmunidad al sarampión o rubéola. En el resto de las fuerzas militares se mantuvo la estrategia de inmunización a todos sus reclutas. En el estudio “Incidence of mumps and immunity to measles, mumps and rubella among US military recruits, 2000—2004”, se comparó la incidencia de paperas y se evaluó la seropositividad inicial de sarampión, paperas y rubéola en una cohorte de reclutas entre los años descritos, en los grupos inmunizados según la estrategia de la fuerza aérea y la del resto de los reclutas. La incidencia de paperas en las cohortes SRP objetivo y SRP universal fue de 4.1 y 3.5 por 100.000 años-persona y con una tasa de incidencia de 1.16 ($p = 0.67$). La seropositividad al ingreso de los reclutas a sarampión, paperas y rubéola fue del 84,6%, 89,5% y 93,2%, respectivamente. Entre los reclutas con inmunidad al sarampión y la rubéola, el 92.8% eran inmunes a las paperas. Los hallazgos de este estudio respaldan la política de apuntar a la

inmunización SRP basada solo en la serología del sarampión y la rubéola, ya que tan solo un 4-8% de los reclutas permanecerá potencialmente susceptible a desarrollar paperas¹⁵.

No obstante, en el año 2017 en un cuartel militar estadounidense con 249 miembros del servicio, se reportó un brote de paperas. Los casos sospechosos se evaluaron con una combinación de IgG y IgM para paperas, cultivo viral, PCR y secuenciación del virus. Todos los pacientes contaban con historia de haber recibido dos dosis de la vacuna tres vírica o serología IgG positiva para sarampión y rubéola previo al ingreso al servicio. Se diagnosticaron siete casos en pacientes febriles que asociaban parotiditis u orquitis. La infección de las paperas fue confirmada por IgM o PCR positiva con 5/7 casos con niveles elevados de IgG antes de la infección. La secuenciación confirmó genotipo de parotiditis cepa G. El suero de los 249 miembros del servicio recolectados antes del brote se retiró del Repositorio de Suero del Departamento de Defensa y los valores de IgG de sarampión, paperas y rubéola se determinaron con 20,2%, 12,3% y 9,7% de miembros seronegativos, respectivamente. Ninguna combinación específica de seronegatividad de IgG predijo los niveles de marcador de IgG a otro virus dentro de la misma vacuna. Este estudio proporciona evidencia adicional de que la serología de las paperas o de los otros virus contenidos en la vacuna, no serían un sustituto confiable para inferir la inmunidad de las paperas y que se necesita mejores correlatos de laboratorio para confirmar la inmunidad¹⁶.

Material y método

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y Scielo como base de datos. La búsqueda de los artículos se realizó mediante el acceso remoto a Bases de datos, revistas y libros electrónicos suscritos por Universidad de Chile a través de su portal de información y

bibliotecas en el sitio web www.uchile.cl/bibliotecas. Se seleccionaron palabras claves: “Parotiditis”; “Brote Parotiditis”; “Disminución inmunidad vacuna”; “vacuna tres vírica”; “mumps”; “vaccine waning”; “mumps outbreak”; “MMR”

Discusión

La aparición de brotes de parotiditis en poblaciones con alta cobertura de inmunización para este virus es un fenómeno global que ha suscitado el interés en identificar causas de ellos. Dentro de los mecanismos propuestos, el que tiene mayor evidencia, corresponde a la disminución de la inmunidad otorgada por la vacuna a través del tiempo.

Considerando la evidencia expuesta, el documento y en línea con la recomendación actual de comité asesor sobre prácticas de inmunización del centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), consideramos que la recomendación de rutina actual para dos dosis de la vacuna SRP parece ser suficiente para el control de las paperas en la población general. Sin embargo, parece ser insuficiente para prevenir brotes de paperas en condiciones de hacinamiento en donde existe contacto cercano prolongado, incluso cuando la cobertura con 2 dosis de la vacuna SRP es alta. Es por esto, que la recomendación actual es que en aquella población que las autoridades en salud pública identifiquen un mayor riesgo de contraer parotiditis en el contexto de un brote, y que hayan recibido previamente dos dosis de vacuna de virus parotideo, reciban una tercera dosis de la vacuna, con el fin de mejorar la protección, evitar el contagio y las complicaciones relacionadas a la parotiditis¹⁷.

En este momento, la evidencia es limitada y no es suficiente para caracterizar el efecto de una tercera dosis de vacuna MMR en la reducción del tamaño o la duración de un brote, ni hay datos disponibles para demostrar la duración de la protección adicional conferida por un tercera

dosis. En la medida que haya más datos disponibles sobre la duración de la protección después de recibir una 3ª dosis, se podría evaluar la implementación de su uso como rutina en los programas de inmunización.

La mayor parte de la información y evidencia utilizada para la elaboración de este documento, pertenece a estudios realizados en otros países, principalmente Estados Unidos. Siendo esta una enfermedad aún prevalente y de notificación obligatoria en Chile, es perentorio realizar más investigación respecto a brotes recientes y a posibles protocolos de acción y administración de una 3ª dosis que logre un adecuado control en caso de futuros brotes.

Bibliografía

1. Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932-44. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60419-5.
2. Litman N B S. Chapter 159: Mumps virus. In: Bennett JE DR, Blaser M, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015: 1942-7.
3. Enfermedades de notificación obligatoria MINSAL, Gobierno de Chile. 15 de Diciembre 2016. <http://www.deis.cl/estadisticas-eno/> (Fecha de acceso: 24 de octubre de 2017).
4. Fiebelkorn AP BA, Hickman C, Bellini W. Mumps: Chapter 9. *VPD surveillance manual*. 5th ed ed. Atlanta: GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012.
5. Banfi A, Avendaño L. Capítulo 16: Virus y sistema nervioso. En: Avendaño L FM, Spencer E, ed. *Virología Clínica*. 1ra ed. Santiago de Chile; 2011: 195-212.
6. Laval R E. [Notes about epidemic parotitis (mumps)]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22(3): 282-4.
7. Le-Corre, Nicole, Barría, Sebastián, López, Tania, Martínez-Valdebenito, Constanza, Contreras, Ana M., & Ferrés, Marcela. (2018). Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada. *Revista chilena de infectología*, 35(2), 198-203. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200198>
8. Albertson J P, Clegg W J, Reid H D, Arbise B S, Pryde J, Vaid A, et al. Mumps outbreak at a university and recommendation for a third dose of Measles-Mumps-Rubella vaccine - Illinois, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 731-4. doi: 10.15585/mmwr.mm6529a2.
9. Santacruz-Sanmartín E, Hincapié-Palacio D, Ospina M C, Perez-Toro O, Bernal-Restrepo L M, Buitrago-Giraldo S, et al. Seroprevalence of mumps in an epidemic period in Medellín, Colombia. *Vaccine* 2015; 33: 5606-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.088.
10. López-Perea N, Masa-Calles J, Torres de Mier M V, Fernández-García A, Echevarría J E, 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.075.
11. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico trimestral de parotiditis (CIE 10 B26). Semana Epidemiológica 1-39 (1 de enero a 30 de septiembre). Chile, 2017. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/BET_PAROTIDITIS_OCTUBRE_2017.pdf (Fecha de acceso: 9 de noviembre de 2017).
12. Lewnard, J. A., & Grad, Y. H. (2018). Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States.

- Science translational medicine*, 10(433), eaao5945.
doi:10.1126/scitranslmed.aao5945
13. Fiebelkorn, A. P., Lawler, J., Curns, A. T., Brandeburg, C., & Wallace, G. S. (2013). Mumps postexposure prophylaxis with a third dose of measles-mumps-rubella vaccine, Orange County, New York, USA. *Emerging infectious diseases*, 19(9), 1411–1417.
doi:10.3201/eid1909.130299
 14. Cardemil, C. V., Dahl, R. M., James, L., Wannemuehler, K., Gary, H. E., Shah, M., ... Quinlisk, P. (2017). Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. *The New England journal of medicine*, 377(10), 947–956. doi:10.1056/NEJMoa1703309
 15. Eick, Angelia & Hu, Zheng & Wang, Zhong & Nevin, Remington. (2008). Incidence of mumps and immunity to measles, mumps and rubella among US military recruits, 2000-2004. *Vaccine*. 26. 494-501.
10.1016/j.vaccine.2007.11.035.
 16. Lindsey E. Nielsen, Devin C. Kelly, Janelle Gyorffy, Edward P. Ager, Ana E. Markelz, (2019) Mumps outbreak and MMR IgG surveillance as a predictor for immunity in military trainees, *Vaccine*, Volume 37, Issue 42, 2019, Pages 6139-6143, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.054>.
 17. Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus-Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:33–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6701a7external> icon.