



Parotiditis e influenza: inusual asociación durante 2017, en Santa Fe, Argentina

Gabriela Kuszniierz¹, Juan Manuel Rudi¹, Verónica Vera Garate¹, Andrea Uboldi², Raquel Cociglio³, Juan Carlos Beltramo⁴, Judith Pierini⁵, Natalia Sioli⁵, Gerardo Pigliacampo⁶, Adriana Cesoni⁷, José D`Jorge⁸, Cecilia Cantero⁹, Patricia Schoult⁹, Freyre Cecilia¹⁰, Elsa Baumesteir¹⁰, Carlos Pastor¹¹, Gonzalo Vidal¹ y Carolina Cudós²

Parotitis and influenza: unusual association during 2017, in Santa Fe, Argentina

Background: Parotitis is an acute viral disease characterized by swelling and pain in one or both salivary glands, submaxillary or submental, fever, headache, muscle ache and/or fatigue. **Aim:** To investigate the occurrence of influenza virus infection in parotitis cases in a population of Santa Fe during 2017 and analyze clinical and epidemiological characteristics of the cases. **Methods:** We studied patients with diagnosis of mumps without age restriction, who came for examination from week 26 to the network of clinicians forming the Sentinel Influenza Unit in Santa Fe. **Results:** Between epidemiological weeks 26 and 44, 22 clinical parotitis cases we enrolled. The influenza virus was detected in 68.2%, influenza A (H3N2) 93%, and influenza B, 7%. The clinical signs of cases were mild, with an average swelling development of 5 days and no complications. 74% presented with influenza-like illness in tandem with parotitis. **Conclusions:** This study provides evidence that a proportion of children presenting with parotitis had influenza A(H3N2) virus infection. It is necessary to implement systematic surveillance of parotitis associated with influenza and differential diagnosis even in the absence of respiratory symptoms.

Keywords: Parotitis; influenza; differential diagnosis

Palabras clave: Parotiditis; influenza; diagnóstico diferencial.

Introducción

La parotiditis es una enfermedad vírica aguda caracterizada por tumefacción y dolor en una o ambas glándulas salivales –submaxilares o submentoniana–, cefalea, dolores musculares y/o fatiga¹. Puede presentarse con complicaciones como pancreatitis, orqui-epididimitis, sordera y meningitis. Es causada por un miembro de la familia *Paramyxoviridae*, género *Rubulavirus*: el virus de la parotiditis. El período de incubación promedio es de 16 a 18 días, con un intervalo de 12 a 25 días.

La parotiditis puede ser causada, además, por otros agentes infecciosos como los virus influenza, parainfluenza, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y *Staphylococcus aureus*¹⁻³.

La parotiditis viral aguda no es un síntoma común de la infección por el virus influenza. Durante la epidemia de influenza en Massachusetts en 1975-1976, se informó parotiditis en 12 pacientes⁴. En 1984 en Nueva York, se aisló virus influenza A (H3N2) de cultivos víricos de niñas de 7 años con parotiditis aguda⁵. Sin embargo, durante la temporada de influenza 2014-15, se informaron más de 200 casos en 25 estados de Estados Unidos de América (E.U.A.)⁶.

No obstante, los estudios que muestran evidencia de

infección por el virus influenza en personas con parotiditis son limitados. El presente estudio se propuso sobre la base de casos detectados de parotiditis en edad escolar por los médicos centinelas en los comienzos de la temporada de invierno 2017, y el antecedente de parotiditis asociada a la influenza en E.U.A. junto con la advertencia de la situación por parte de la Dirección de Epidemiología en la Provincia de Santa Fe.

Objetivos

Investigar la ocurrencia de infección por el virus influenza en casos de parotiditis en una población de Santa Fe, durante 2017 y analizar las características clínicas y epidemiológicas de los casos.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Población. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de parotiditis sin restricción de edad, que acudieron a la consulta desde la semana 26 a la red de médicos que forman la Unidad de Influenza Centinela en Santa Fe.

Diagnóstico de laboratorio. Se realizó el hisopado bucal para la detección de la infección por el virus parotiditis⁷ y el hisopado nasal para la detección de virus influenza

¹Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". Santa Fe, Argentina.

²Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Santa Fe, Argentina.

³Consultorio Privado. Santo Tomé, Santa Fe, Argentina

⁴Centro de Especialidades Médicas Brown. Santa Fe, Argentina

⁵Hospital "J.B Iturraspe". Santa Fe, Argentina.

⁶Centro de Salud Gutierrez Este. Santa Fe, Argentina.

⁷Centro de Salud Evita. Santa Fe, Argentina.

⁸Hospital de Niños "Orlando Alasia". Santa Fe, Argentina.

⁹Hospital "G. Sayago". Santa Fe, Argentina.

¹⁰Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Capital Federal, Argentina.

¹¹Laboratorio Central de la Provincia de Santa Fe. Santa Fe, Argentina.

Fuente de Financiamiento: Ninguno

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Recibido: 17 de agosto de 2018
Aceptado: 10 de junio de 2019

Correspondencia a:

Gabriela Kuszniierz
kusznierz@yahoo.com



A e influenza B. Cuando la muestra de hisopado nasal fue negativa para el virus influenza, la muestra de hisopado bucal también se procesó para la detección de este virus. La detección de la infección por el virus parotiditis⁸ y los virus influenza se llevó a cabo mediante la reacción de polimerasa en cadena de transcripción reversa en tiempo real (sigla en inglés RT-PCR)⁹, de acuerdo al protocolo recomendado por el Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), de Atlanta, E.U.A.

Los datos clínicos y epidemiológicos se recolectaron utilizando un formulario estandarizado, que incluyó datos demográficos, presentación y curso clínico, condición pre-existente, signos y síntomas y vacunación.

Vigilancia de enfermedades tipo influenza en pacientes ambulatorios

En Santa Fe, la Vigilancia de Enfermedades Tipo Influenza (ETI) se lleva a cabo mediante la estrategia de unidad centinela, conformada por un componente clínico, uno epidemiológico y uno de laboratorio¹⁰. Cada semana, los médicos informan el número total de pacientes ambulatorios atendidos por cualquier razón y el número de pacientes con ETI por grupo de edad. Los médicos centinelas realizan un muestreo de hisopados nasales para los pacientes que consultan por ETI. Se define ETI como una enfermedad respiratoria aguda con fiebre (temperatura de 38°C axilar o más), acompañada de mialgias y tos y/u odinofagia.

El efecto de la circulación viral sobre la morbilidad se midió a través de la evolución del indicador de proporción de ETI (% ETI).

Resultados

Durante 2017, el primer caso de influenza A (H3N2) se detectó en la semana 18 (30 de abril). Influenza A (H3N2) circuló hasta la semana 29 (16 de julio), con 28,5%. El virus influenza B circuló entre las semanas 19 y 42, con 20,6%. Durante la semana 26, 9,6% (indicador máximo) de las visitas de los pacientes, informadas a través de la vigilancia para pacientes ambulatorios, se debieron a la ETI.

Parotiditis

Entre las semanas epidemiológicas 26 (25 de junio) y 44 (26 de octubre), se estudiaron 22 casos de parotiditis clínica. Se detectó virus influenza en 15 casos (68,2%); 14 (93%) se tipificaron como influenza A (H3N2) y 1 (7%) influenza B. La positividad en muestras de hisopado nasal fue de 54,6% y en muestras de hisopado bucal fue de 13,6%. La máxima positividad viral se detectó en la semana 27 (Figura 1).

Las muestras que resultaron positivas para el virus

parotiditis fueron dos, pertenecientes una al virus salvaje y en el otro caso, a la cepa vacunal contra virus parotiditis. Influenza A también se detectó en una de estas muestras.

En la Figura 2, se muestran las notificaciones anuales de parotiditis del Departamento La Capital, en la Provincia de Santa Fe. La tasa de notificación para el año 2012 fue de 29,2/100.000 habitantes; 2013: 27,2/100.000; 2014: 25,9/100.000; 2015: 41,2/100.000; 2016: 22,6/100.000 y 2017: 48,7/100.000 habitantes. Durante el año 2017, 60% de los casos de parotiditis se notificaron entre las semanas 24 y 29.

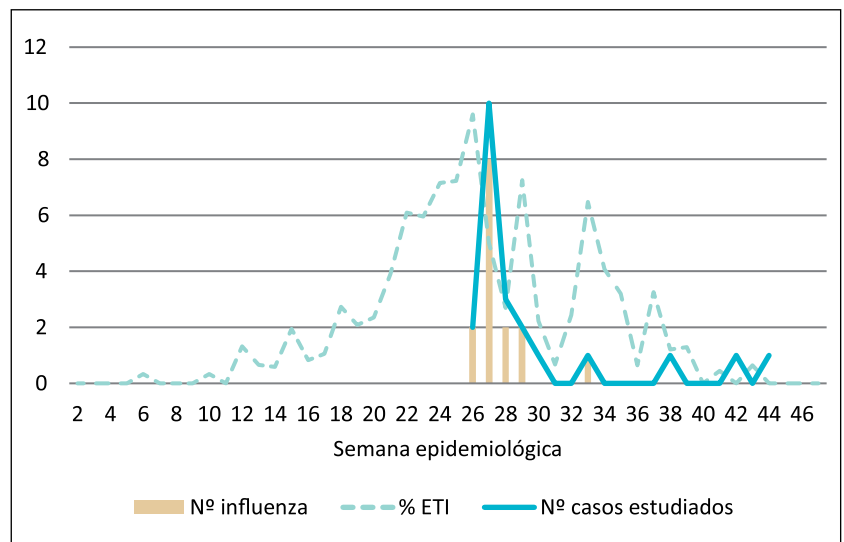


Figura 1. Casos de parotiditis debido a influenza, consultas por ETI y casos estudiados, 2017, Santa Fe, Argentina.

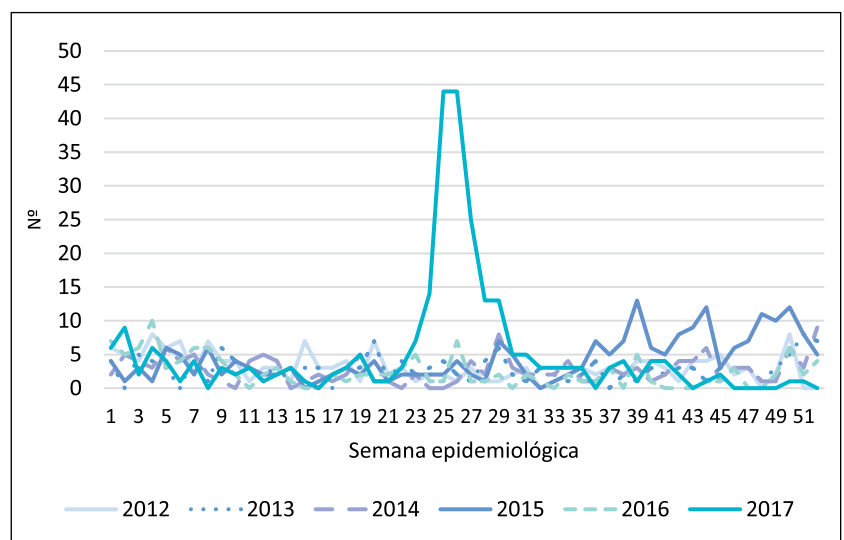


Figura 2. Notificaciones de parotiditis del Departamento La Capital, Santa Fe, Argentina, 2012-2017.



Tabla 1. Virus aislados y clado, 2012-2017, Santa Fe, Argentina

Año	Virus	Clado
2012	A/California/7/2009(H1N1)pdm09	
2013	A/Victoria/361/2011(H3N2)	3C.1
2014	A/Texas/50/2012 (H3N2)	3C.1
2015	A/Switzerland/9715293/2013	3C.3a
2016	A/California/7/2009(H1N1)pdm09	
2017	A/Hong Kong/4801/2014	3C.2a

Tabla 2. Distribución por grupo de edad y sexo, 2017, Santa Fe, Argentina

Grupo de edad (años)	Pacientes Influenza positivo (n = 15)			Pacientes Influenza negativo (n = 7)		
	Femenino	Masculino	Total n (%)	Femenino	Masculino	Total n (%)
< 1				1		1 (14,3)
2-4				1		1 (14,3)
5-10	5	5	10 (67)	1	1	2 (28,5)
11-14	3	2	5 (33)		1	1 (14,3)
25-34					1	1 (14,3)
35-44				1		1 (14,3)
Total	8	7	15 (100)	4	3	7

Tabla 3. Características clínicas de pacientes, 2017, Santa Fe, Argentina

Características	Pacientes (n)
Condición preexistente	
Asma	1
Cancer y/o inmunosupresión	1
Signos y síntomas	
Fiebre	10
Tos	10
Dolor de garganta	8
Dolor de cabeza	6
Mialgias	4
Nauseas/vómitos	3
Dolor abdominal	3
Prostración	3
Taquipnea	2
Dolor torácico	2
Rechazo al alimento	2
Diarrea	1
Diagnóstico	
Parotiditis y ETI	11
Parotiditis	4
Glándula Parótida: 1	10
Glándula Parótida: 2	3
GlándulaSubmaxilar 1:	2
Duración, días, media (rango)	5 (2-9)
Vacuna	
SPR	11
Influenza	3

El gen de la hemaglutinina (HA) de los virus influenza detectados pertenecía al clado 3C.2a A (H3H2) que predominó durante la epidemia en Santa Fe (Tabla 1).

Entre los casos positivos, la edad promedio fue de 8,9 años (rango: 5-14 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el sexo ($p = 0,24$) (Tabla 2). Los detalles clínicos se describen en Tabla 3. La duración de la tumefacción en los casos confirmados fue en promedio de cinco días (rango: 2-9). El 74% presentó ETI junto con parotiditis. Sólo un caso tuvo ETI después de la presentación de la parotiditis. Tenía dos dosis de vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola (SPR) 74% de los pacientes, el resto no tenía información de vacunación.

Discusión

Este es el primer informe en el Hemisferio Sur, donde se reportó parotiditis con infección confirmada por virus influenza. Nuestros resultados mostraron que el virus influenza se detectó en aproximadamente 70% de los casos con diagnóstico clínico de parotiditis. Durante el invierno de 2017, influenza A (H3N2) fue el virus predominante que circuló en Santa Fe.

Aunque en otros estudios los virus influenza fueron identificados como una causa de parotiditis, la proporción fue menor que la detectada en nuestro trabajo. En Inglaterra, se detectó influenza A (H3N2) en 15% de los niños de 2 a 12 años con diagnóstico clínico de parotiditis, y resultado negativo para el virus parotiditis, durante el pico estacional de la influenza en 2014/2015¹¹. En Canadá, durante la temporada de invierno 2014-2015, 16 (13%) fueron positivos para el virus influenza A (H3N2), 15 de los cuales fueron muestras de hisopado bucal y una muestra de hisopado nasal¹². Estas diferencias pueden deberse al tipo de muestra, ya que la mejor forma para detectar influenza es mediante hisopado nasofaríngeo. El hisopado bucal no es una muestra aprobada para las pruebas de diagnóstico de influenza. Sin embargo, es similar al 13% de positividad encontrado en nuestro estudio en hisopados bucales.

En el Reino Unido, 7% fueron positivos para el virus influenza A y dos muestras fueron positivas para el virus influenza B y resultaron ser del linaje B/Yamagata¹³. Nuestro estudio confirmó un caso positivo para influenza B.

De acuerdo con Chamberd C. y cols.¹², también observamos un pico de positividad en niños de 5-10 años. En Canadá, el virus influenza se detectó en todos los grupos de edad (rango de edad: 4-70 años) y con mayor frecuencia en varones. En nuestro estudio no observamos diferencias en relación al sexo.

En los últimos cinco años (2012-2016), las tasas pro-



venciales de incidencia han oscilado entre 22,6/100.000 habitantes y 29,2/100.000 anuales, excepto en el año 2015, en que fue 41/100.000. Este aumento se produjo durante la temporada de primavera, cuando prácticamente no había circulación del virus influenza, por lo que este aumento posiblemente esté asociado con el virus parotiditis. Por el contrario, en 2017 la tasa aumentó a 48,7/100.000. Este aumento se detectó notablemente en las semanas 24 a 27, coincidiendo con la circulación máxima del virus influenza A (H3N2).

Algunas interrogantes quedan por resolver. ¿Por qué durante 2017 se observó el incremento de casos de parotiditis? En los últimos cinco años, virus A (H3N2) pertenecientes a los clados 3C.1 y 3C.3a. se distribuyeron en 2013, 2014 y 2015. Por el contrario, en 2017 los virus influenza fueron del clado 3C.2a, en consonancia con los hallazgos informados en otras publicaciones¹¹⁻¹³. La pregunta es si las cepas del virus influenza 3C.2a A (H3N2) tienen una afinidad tisular inusual (glándulas salivales) en comparación con otros virus influenza A (H3N2).

Los síntomas clínicos de los casos fueron leves, con un promedio de la tumefacción de cinco días y sin complicaciones. Aunque la mayoría de los casos de parotiditis ocurrieron simultáneamente con una ETI, 26% no presentó síntomas respiratorios.

Con base en estos hallazgos, los médicos deben considerar al virus influenza como una posible causa de parotiditis aguda. Es necesario implementar una vigilancia sistemática de las parotiditis asociadas con la influenza y el diagnóstico diferencial durante los periodos de circulación del virus influenza, incluso en ausencia de síntomas respiratorios.

Una limitación del estudio es que no se han investigado otros virus respiratorios en el hisopado nasal, de manera de analizar si es posible la co-detección con otros virus respiratorios. Por otra parte, las causas de 30% de los casos sin diagnóstico etiológico, pueden estar ligadas a la calidad de la muestra, la sensibilidad del método, o bien,

a otros patógenos respiratorios virales como causante de parotiditis.

Es importante conocer la etiología viral de la parotiditis aguda, ya sea el virus parotiditis o el virus influenza, ya que la respuesta de salud pública frente a los brotes podría ser diferente dependiendo de si se tratara de uno u otro virus.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los miembros del personal de la Dirección de Epidemiología de la Provincia de Santa Fe

Resumen

Introducción: La parotiditis es una enfermedad vírica aguda caracterizada por tumefacción y dolor en una o ambas glándulas salivales, submaxilar o submentoniana, fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y/o fatiga. *Objetivos.* Investigar la ocurrencia de infección por el virus influenza en casos de parotiditis en una población de Santa Fe, durante 2017 y analizar las características clínicas y epidemiológicas de los casos. *Materiales y Métodos:* Se estudiaron pacientes con diagnóstico de parotiditis, que acudieron a la consulta desde la semana 26 en la red de médicos que forman la Unidad Centinela de Influenza en Santa Fe. *Resultados:* Entre las semanas epidemiológicas 26 y 44, se incluyeron 22 casos de parotiditis clínica. El virus influenza se detectó en 68,2%, influenza A (H3N2) 93% e influenza B 7%. Los síntomas clínicos de los casos fueron leves, con una tumefacción de cinco días y sin complicaciones. El 74% presentó una enfermedad tipo influenza en conjunto con la parotiditis. *Conclusiones:* Este estudio evidencia que niños que presentaban parotiditis tenían una infección por el virus de la influenza A (H3N2). Es necesario implementar una vigilancia sistemática de las parotiditis asociadas con influenza y el diagnóstico diferencial, incluso en ausencia de síntomas respiratorios.

Referencias bibliográficas

- 1.- Litman N, Baum S G. Mumps virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principle and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010:2210-6.
- 2.- Barrabeig I, Costa J, Rovira A, Marcos A, Isanta R, López R, et al. Viral aetiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain. Hum Vaccin Immunother 2015; 11 (1): 282-7. doi: 10.4161/hv.36165.
- 3.- Kang H J, Kim S H, Chung J K, Lee S W, Choi S B, Eom H E, et al. Viral etiology of sporadic cases of parotitis among children in Korea during 2013-2014. J Med Virol 2018; 90 (1): 61-6. doi: 10.1002/jmv.24935.
- 4.- Brill S, Gilfillan R. Acute parotitis associated with influenza type A: A report of twelve cases. N Engl J Med 1977; 296 (24): 1391-2. doi: 10.1056/NEJM197706162962408.
- 5.- Krilov L, Swenson. Acute parotiditis associated with influenza A infection. J Infect Dis 1985; 152 (4): 853. PMID: 4045240.
- 6.- Rolfes M, Millman A, Talley P, Elbadawi L, Kramer N, Blanton L et al. Influenza-associated parotitis-novel occurrence during the 2014-2015 United States influenza season, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 2, Issue suppl_1, 1 December 2015, 542, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv133.417>.
- 7.- Mumps specimen collection, storage, and shipment. <https://www.cdc.gov/mumps/lab/specimen-collect.html>. (Accedido: 5 de enero 2018).
- 8.- Rota J S, Rosen J B, Doll M K, McNall R J, 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 (3): 391-6. doi: 10.1128/CVI.00660-12.
- 9.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC realtime RTPCR (rRTPCR)



- protocol for detection and characterization of influenza A (H1N1). Available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCR_protocol_20090428.pdf (Accedido el 3 de noviembre de 2009).
- 10.- Kuszniarz G, Cociglio R, Beltramino J, Pierini J, D'Jorge J, Gómez A, et al. Monitoring of activity of influenza in Santa Fe, Argentina, 2005-2010. *Rev Chil Infectol* 2014;31 (2): <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000200003>.
- 11.- Thompson C I, Ellis J, Galiano M, Ramsay M, Brown K, Zambon M. Detection of influenza A(H3N2) virus in children with suspected mumps during Winter 2014/15 in England. *Euro Surveill* 2015; 20 (31): 1-6. doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.31.21203.
- 12.- Chambers C, Skowronski D M, Sabaiduc S, Murti M, Gustafson R, Pollock S, et al. Detection of influenza A (H3N2) clade 3C.2a. viruses in patients with suspected mumps in British Columbia, Canadá, during the 2014/15 influenza season. *Euro Surveill* 2015; 20 (36): 1-3. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30015.
- 13.- Shepherd S J, MacLean A R, Aitken, Gunson R N. Letter to the Editor: There is a need to consider all respiratory viruses in suspected mumps cases. *Euro Surveill* 2015; 20 (33): pii=21210. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21210.
- 14.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC realtime RT-PCR (rRT-PCR) protocol for detection and characterization of influenza A (H1N1). Available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCR_protocol_20090428.pdf (Accedido el 3 de noviembre de 2009).