

Meningitis aséptica por virus parotídeo asociada a la vacuna

Aseptic meningitis due to mumps vaccine. Case report and review of the literature

Aline Jorquera L.¹, Daniela Ugarte C.¹, Carmen Avilés L.^{1,2} y Luis Delpiano M.^{1,2}

¹Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

²Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés para esta publicación.
Sin financiamiento.

Recibido: 23 de abril de 2020 / Aceptado: 26 de octubre de 2020

Resumen

Comunicamos el caso de un lactante mayor previamente sano, que luego de tres semanas de recibir la vacuna SPR (sarampión, parotiditis, rubéola) presentó fiebre, aumento de volumen parotídeo y compromiso de conciencia. Se diagnosticó una meningitis aséptica, con pleocitosis en el LCR de predominio mononuclear, detectándose virus parotídeo en LCR por biología molecular. En el Instituto de Salud Pública de Chile se realizó serología (IgM e IgG) que resultó positiva. La muestra de saliva confirmó la etiología por virus parotídeo con genotipo N. La evolución fue favorable, sin secuelas al seguimiento a seis meses. Ante esta situación clínica, se revisó la información respecto a la asociación y causalidad de esta entidad clínica y vacuna SPR, focalizado en diferentes cepas del virus parotiditis.

Palabras claves: meningitis aséptica; parotiditis; vacuna trespírica; cepa Leningrad-Zagreb.

Abstract

We report the case of an older infant with no prior morbidity that approximately 3 weeks after receiving MMR vaccination (measles, mumps, rubella) was hospitalized for feverish symptoms, increased parotid volume and compromised consciousness. Aseptic meningitis was diagnosed, detecting pleocytosis in the CSF, predominantly mononuclear, and confirming by molecular biology, presence of parotid virus in CSF. A study was carried out by the Institute of Public Health of Chile, where serology (IgM and IgG) was positive. Saliva sample confirmed the etiology of parotid virus with genotype N. The evolution was favorable and at 6-month follow-up, there were no sequelae. Given this clinical situation, information regarding the association and causality of this clinical entity and the MMR vaccine, focused on different strains of the mumps virus, was reviewed.

Key words: aseptic meningitis; mumps; MMR vaccine; Leningrad Zagreb strain.

Introducción

La parotiditis es una infección aguda generalmente benigna y autolimitada de la glándula parótida causada por el virus parotídeo. Corresponde a un virus ARN monocatenario del género *Rubulavirus*, familia *Paramyxoviridae*, con afinidad por el epitelio glandular. Se caracteriza por codificar ocho proteínas: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P) y (V), proteína de matriz (M), proteína hidrofóbica pequeña (SH), proteína larga (L), proteína de fusión (F) y hemaglutinina-neuroaminidasa (HN), estas dos últimas implicadas en la neurovirulencia y principales objetivos de la inmunidad humoral¹. Existen al menos 12 genotipos, desde la A hasta la N (excluyendo

E y M) basados en las secuencias de nucleótidos de genes pequeños hidrófobos (SH) que varían según la zona geográfica. En Chile, la circulación actual corresponde al virus parotídeo genotipo G y N (este último incluido en vacuna Leningrad-Zagreb, año 2009)².

El virus parotiditis tiene reservorio exclusivo humano. Se presenta en primavera e invierno y produce brotes epidémicos cada dos a cinco años, generalmente en niños de 5 a 9 años. El mecanismo de transmisión es por gotitas, contacto directo o por fómites contaminados. El periodo de incubación es de 15 a 24 días y el contagio ocurre desde uno a dos días previos al inicio de los síntomas hasta nueve días posteriores al aumento de volumen parotídeo. En su patogenia, el virus se replica en la mucosa nasofaríngea y en los linfonodos regionales, pudiendo

Correspondencia a:

Aline Jorquera L.

alinejorquera@gmail.com

mantenerse como una infección localizada o resultando en una viremia transitoria con diseminación a distancia³. A pesar de la alta frecuencia de síntomas sistémicos, la detección del virus en la sangre es infrecuente, no así en saliva en que puede detectarse desde una semana antes hasta una semana después del inicio de la inflamación parotídea⁴.

Las manifestaciones clínicas se observan en 70% de los casos y de ellos, 95% muestra compromiso parotídeo, siendo 90% bilateral¹. El compromiso extra-parotídeo es más frecuente en adolescentes y adultos como complicación de la infección. Respecto al sistema nervioso central, corresponde a la afectación sistémica más común tras el compromiso de las glándulas salivales. La meningitis aséptica, caracterizada por la aparición súbita de signos y síntomas de meningitis, LCR inflamatorio y ausencia de microorganismos al Gram o cultivo, se presenta en menos de 10% de los casos, tras cinco días de iniciado el compromiso parotídeo, con una duración de siete a diez días. Los cambios en el LCR se caracterizan por pleocitosis de predominio mononuclear, con glucorraquia y proteinorraquia normal^{4,5}. Las secuelas a largo plazo son poco comunes, pero pueden presentarse como parálisis, hidrocefalia y sordera. La tasa de mortalidad varía entre 1,6 y 3,8 por 100.000 habitantes, generalmente asociada a encefalitis⁶.

Si bien el diagnóstico es primordialmente clínico, en zonas con altas tasas de vacunación y baja incidencia de la enfermedad se recomienda la confirmación por laboratorio. El uso de técnicas moleculares como RT-RPC (reacción de polimerasa en cadena con transcriptasa inversa) en diferentes fluidos (saliva y LCR) tiene alta sensibilidad y especificidad. En lugares con alta cobertura de inmunización se recomienda la RT-RPC en saliva, idealmente los primeros tres días de la enfermedad, con genotipificación. La serología con detección de IgM es un buen método de confirmación, sin embargo, en personas vacunadas condiciona un alto número de falsos negativos (elevación transitoria) requiriendo repetir la muestra o complementar con IgG (seroconversión o elevación de títulos). La medición de IgG debe evaluarse con cautela en paciente vacunados quienes probablemente resulten seropositivos^{3,7}.

Previo a la introducción de la vacuna contra la parotiditis en los programas de inmunización, 95% de los adultos presentaban marcadores serológicos de exposición. En Chile, se introdujo en el programa de inmunizaciones como vacuna trivárica en el año 1990, con una disminución importante de la tasa de incidencia de 225 por 100.000 a menos de 10 por 100.000 habitantes².

En los últimos años han aparecido brotes de parotiditis en población adulta vacunada en los que se postula una falla en la vacunación primaria o secundaria, neutralización cruzada incompleta entre cepas vacunales y salvajes,

cambios en la formulación de vacunas e incluso una pérdida de inmunidad como consecuencia del cese de vacunación en algunos países (Japón retiró la vacuna de su programa de inmunizaciones tras un aumento de casos de meningitis aséptica)⁴. La cobertura necesaria para lograr la inmunidad de rebaño y evitar brotes es de 88 a 92%⁷.

Las vacunas disponibles incluyen diferentes preparados con variabilidad en las cepas. Existen más de 10 vacunas disponibles: Jeryl Lynn, UrabeAm9, Hoshino, Torii, Leningrad-Zagreb y Leningrad-3, entre otras⁸. En Chile, la vacuna incluida hasta el año 2009 en el PNI fue UrabeAM9 (genotipo B), y actualmente la vacuna disponible es Leningrad-Zagreb (genotipo N)³.

Los eventos adversos reportados para la vacuna parotiditis incluyen cuadros leves: reacciones locales en sitio de inyección (17 a 30 casos/100 dosis) en general a las 24 h de inmunización y de 48 a 72 h de duración, parotiditis (1 a 2 casos/100 dosis) entre el día 10-14 de administrada la vacuna y eventos serios como meningitis aséptica.

Presentamos el caso clínico de un lactante mayor con una meningitis aséptica por virus parotídeo asociado a la vacuna.

Caso clínico

Lactante mayor de 1 año 4 meses previamente sano, procedente de Venezuela, que en febrero de 2019 consultó en el servicio de urgencias (SU) por fiebre de dos días de evolución y aumento de volumen parotídeo derecho. Se realizó el diagnóstico de una parotiditis, egresando con indicación de anti-inflamatorios. Evolucionó con persistencia de los síntomas, agregándose vómitos y diarrea, por lo que fue reevaluado en el SU diagnosticándose una gastroenteritis aguda, derivándose nuevamente a su domicilio con manejo sintomático. Persistió febril y con vómitos; al séptimo día de evolución presentó cefalea, fotofobia e irritabilidad, por lo que consultó en SU donde se constató febril, con hemodinamia estable, decaído, somnoliento e hiporeactivo. Al examen físico segmentario se encontró un aumento de volumen parotídeo leve bilateral, sin signos meníngeos. En los exámenes de laboratorio destacaba un hemograma con hemoglobina 12,9 g/dl, 8940 leucocitos/mm³ (linfocitos 62%), 239.000 plaquetas/mm³, PCR 1 mg/dl, glicemia 81 mg/dl, función renal, hepática, amonio y ácido láctico en rangos normales. Por compromiso de conciencia cuantitativo se realizó una tomografía cerebral (TC) sin contraste informado como normal y posteriormente se efectuó una punción lumbar (PL) que dio salida a LCR citrino, con 650 leucocitos (100% mononucleares), glucosa 33 mg/dl, proteínas 82 mg/dl, sin observación de bacterias a la tinción de Gram y panel molecular Filmarray[®] LCR negativo.

Se internó en la Unidad de Intermedio con el diagnós-

tico de una meningoencefalitis aguda. En la anamnesis se rescató el antecedente de vacunación trespéptica 19 días previo al inicio de los síntomas, por lo que se notificó como un evento supuestamente atribuible a vacunación o inmunización (ESAVI). Se realizó una RT-RPC en LCR (Light Cyler-Roche) para virus parotídico que resultó positivo.

Se enviaron muestras de sangre, orina y saliva al Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile, donde se efectuó serología IgG e IgM para virus parotídico resultando ambas positivas, así como también IgM para sarampión y rubeola de la misma muestra. Se realizó la genotipificación desde la muestra de saliva resultando el genotipo N, correspondiente al genotipo vacunal.

Durante su permanencia en el hospital evolucionó estable, afebril a las 24 h de ingreso y con una rápida regresión del aumento de volumen parotídico. Tanto el examen neurológico realizado por neurólogo al segundo día como el electroencefalograma fueron normales. Fue dado de alta a los cinco días del ingreso, sin secuelas pesquiasadas al seguimiento de seis meses en el policlínico de neurología e infectología.

Aproximadamente dos meses después del egreso del paciente hubo una reunión con profesionales del ISP y de la OPS para analizar el caso clínico, concluyendo el caso como una meningitis por virus parotídico asociada a la administración de la vacuna.

Discusión

La infección por virus parotídico y sarampión eran una causa frecuente de meningitis aséptica en la era pre-vacunación. Si bien las infecciones virales siguen siendo la principal causa de meningitis, el uso de nuevas técnicas moleculares como RPC en LCR, han permitido identificar precozmente varios agentes virales y otros microorganismos de difícil diagnóstico que no eran detectados con las pruebas clásicas: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, entre otros, (todos agentes importantes a considerar dentro del estudio en pacientes con meningitis). Otros diagnósticos diferenciales incluyen infecciones parameningeas, enfermedades inmunológicas, fármacos e inmunizaciones⁵.

Se presenta el caso clínico de un lactante mayor con diagnóstico de parotiditis que, con registro de vacunación reciente, evolucionó con una meningitis aséptica y en el que se logró certificar el virus parotiditis, genotipo asociado a la vacuna.

Si bien no existe consenso sobre la definición de meningitis aséptica tras inmunización, algunos estudios lo definen como: evidencia clínica de meningitis aguda (fiebre, cefalea, vómitos, fontanela abombada, rigidez de nuca u otros signos de irritación meníngea entre 15 y

35 días post-vacuna trespéptica), pleocitosis linfocitaria, con cultivo y Gram negativo en el LCR y confirmación virológica con determinación molecular de la cepa aislada⁹ (criterios que cumplía nuestro paciente).

La identificación de un patógeno en el LCR en una meningitis es de gran importancia para el clínico, ya que permite dirigir la terapia y, al postular una meningitis aséptica, conlleva la abstención del uso de antimicrobianos. Sin embargo, es infrecuente asociar una etiología identificada en el LCR a una vacuna recientemente administrada.

Para la evaluación de causalidad en el caso presentado, el equipo ESAVI, del Subdepartamento de Farmacovigilancia de Chile, utilizaron los criterios de Brighton Collaboration^{5,10} (criterios definidos por un grupo de expertos para monitorizar los perfiles de seguridad e índices de riesgo para las vacunas) y la evaluación de causalidad de eventos adversos individuales tras inmunización establecidos por la OMS (AEFI)¹¹. Nuestro caso cumplía con los criterios de una meningitis aséptica (presentación clínica, LCR con pleocitosis, sin bacterias al Gram y cultivos negativos en LCR) y el tiempo establecido para meningitis post-vacuna (entre 10 y 35 días). La notificación oportuna como sospecha de ESAVI, con posterior confirmación por el ISP como una meningitis aséptica por virus parotídico asociado a la vacuna (genotipo N), llevaron a que un equipo de expertos determinara una causalidad “consistente” con la administración de la vacuna SRP, emitiendo la recomendación de continuar con el esquema vacunación acorde a PNI¹².

Las vacunas contra la parotiditis disponibles contienen virus vivos atenuados, ya sea en presentación monovalente o en combinación con otros virus como rubeola, sarampión y varicela. Actualmente, las cepas de la vacuna *más utilizadas son*: Jeryl Lynn, RIT 4385, Urabe y Leningrad-Zagreb (genotipo A, A, B y N; respectivamente)⁸. Considerando que, aunque existen diferencias antigénicas entre los virus parotídicos, estos son serológicamente monotípicos, por lo que independiente de la cepa (genotipo) utilizada en la formulación de las vacunas disponibles, la protección debería ser adecuada contra la enfermedad dado su capacidad de neutralización cruzada¹³.

El riesgo de compromiso meníngeo secundario a la vacunación trespéptica está documentado en la literatura científica. Se ha descrito un riesgo 5,5 a 38 veces mayor de casos de meningitis aséptica para cepas Urabe, Leningrad-Zagreb y Hoshino comparado a la era pre-vacunación, habitualmente con una evolución benigna y autolimitada⁵. La tasa de meningitis aséptica varía ampliamente probablemente por diferencias en el diseño de los estudios, la definición del caso, la edad de los pacientes o las cepas de las vacunas involucradas¹⁴. La incidencia de meningitis aséptica para la cepa Leningrad-Zagreb (cepa actualmente utilizada en Chile) varía entre 1 y 90/100.000 dosis admi-

nistradas⁸. La tasa nacional reportada por el ISP año 2018 fue de 0,20/100.000 dosis administradas¹⁵. Considerando que la mayoría de los casos son autolimitados y sin secuelas a largo plazo, podría existir una baja sospecha diagnóstica y por ende, subnotificación como ESAVI y menor tasa de casos reportados en nuestro país.

Una revisión sistemática de Cochrane, sobre efectividad y efectos adversos de la vacuna trsvírica bajo los 15 años, mostró que la efectividad en prevenir la parotiditis tras la administración de al menos una dosis de vacuna trsvírica fue de 69-81% para cepa Jeryl Lynn y de 70-75% para cepa Urabe. Respecto a la meningitis aséptica, se observó mayor riesgo de presentarla entre la tercera y quinta semana tras la inmunización: cepa Urabe Am9 (RR 14,2; IC95% 7,9-25,7) y cepa Leningrad-Zagreb (RR 22,5; IC95% 11,8-42,9) a la tercera semana comparado con el control. Las vacunas que contenían cepa Jeryl-Lynn no mostraron asociación significativa con meningitis aséptica¹⁶. A pesar de que esta revisión incluyó ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte y caso-control entre otros, la literatura científica disponible muestra resultados variables en cuanto a tasas de efectividad y seroconversión, probablemente por diferencias en el diseño de los estudios.

Las tasas de meningitis aséptica post-vacuna de parotiditis se presentan en la Tabla 1. Dentro de las teorías que se postulan se encuentran alteraciones en los factores genéticos o secuencias aminoacídicas como posibles responsables del mayor riesgo de neurovirulencia de ciertas cepas vacunales frente a otras.

Un estudio realizado en Japón demostró que 70% de los virus parotiditis aislados de pacientes con meningitis aséptica (no asociada a vacuna), carecían de una enzima de restricción (denominada BamHI) que en su función normal provoca rupturas en sitios específicos de secuencias nucleotídicas en el gen P que codifica la fosfoproteína (involucrada en la transcripción y replicación del genoma). La ausencia de esta enzima podría estar implicada en un mayor riesgo de neurovirulencia. Este mismo fenómeno se observó en la cepa Urabe, presente en la vacuna¹⁷.

Otros estudios han mostrado que la sustitución de nucleótidos en posiciones específicas, con consiguientes cambios aminoacídicos en la proteína HN (hemaglutinina-neuroaminidasa) o SH (hidrofóbica pequeña) del virus parotiditis, pueden disminuir la capacidad de neutralización cruzada, determinando mayor patogenicidad y mayor riesgo de meningitis¹⁸. El más estudiado es la sustitución del aminoácido lisina por glicina, en la posición 335 de

Tabla 1. Características de las principales cepas de vacuna parotiditis y tasa de meningitis aséptica asociada

Cepa	Genotipo	Origen	Seroconversión con una dosis	Efectividad	Características	Tasa de meningitis aséptica por dosis
Urabe AM9	B	1979, Japón Cultivos celulares embrión pollo	92-100%	73%	Diferentes perfiles de reactogenicidad Contiene dos cepas diferentes que difieren en un solo codón del gen de hemaglutinina-neuraminidasa Retirada de Canadá en 1990 y de Japón en 1993	90-490 / 10 ⁶
Jeryl Lynn (JL)	A	1967, E.U.A. Cultivos celulares embrión pollo	80-100%	63-96%	Dos poblaciones virales; JL-5 Y JL-2. Considerada segura y poco reactogénica No hay reportes claros de meningitis asociados a vacuna	1-10 / 10 ⁶
RIT 4385	A	Derivada de cepa Jeryl Lynn	88-98%		Perfil de eficacia y seguridad similar a Jeryl Lynn	
Leningrad Zagreb (L-Zagreb)	N	1972, Croacia Atenuada desde Leningrad-3 Cultivos celulares embrión pollo	89-98%	92-99%	Reportes de casos de meningitis aséptica Bajo costo de producción	13-900 / 10 ⁶
Leningrad-3 (L-3)	N	1950, Unión Soviética. Cultivo de células de riñón de cerdo	89-98%	92-99%	Possible transmisión horizontal	200-1.000 / 10 ⁶
Rubini	A	1985, Suiza. Cultivo en línea celular diploide humana con pases sucesivos por huevos de gallina embrionados	23-95%	0-33%	Baja efectividad clínica Larga epidemia en Portugal, Suecia, Italia que condujo a abandono de su uso OMS no recomienda su uso en programas de inmunización	No encontrado

la proteína HN, de pacientes con meningitis aséptica post-vacuna con cepa Urabe. Sin embargo, otros autores proponen que esta mutación por sí sola no es suficiente para generar neurovirulencia y que no se pueden descartar los efectos aditivos y/o sinérgicos de otras mutaciones, ya sea en la misma proteína o en otras¹⁹.

Por otro lado, un estudio realizado en E.U.A, sobre marcadores de atenuación de la cepa Urabe AM9, mostró que a pesar de obtener dos variantes menos virulentas (ensayo en ratas), hubo cambios en los sitios específicos del genoma, determinando heterogeneidad en sus quasi-especies con mayor potencial de ser neurovirulentas²⁰. Resultados similares fueron encontrados en el análisis de la vacuna con la cepa Leningrad-Zagreb. Estos resultados, apoyan el hecho de que al contener las vacunas más de un clon vírico atenuado, las hace antigénicamente diferente y con distintos perfiles de seguridad, siendo fundamental el estudio de genotipificación con análisis filogenético para mejor caracterización epidemiológica¹³.

A pesar de la información sobre el mayor riesgo de meningitis aséptica para ciertas cepas vacunales, los estudios no son comparables entre sí por diferencias metodológicas. Es por esto que la OMS establece que todas las preparaciones disponibles para la prevención de

la parotiditis son aceptables para su uso en programas de inmunización y que los datos obtenidos de los estudios expuestos no deben interpretarse como una justificación para la suspensión de los programas de inmunización existentes contra la parotiditis ya que, la incidencia y gravedad de la meningitis tras la infección natural excede los riesgos atribuibles a cualquier vacuna actualmente disponible⁸. De ahí entonces que, para nuestro paciente, la recomendación del equipo OPS-ISP fue continuar con el esquema vacunación acorde al PNI.

Si bien cepa Jeryl Lynn es la que presenta menos reportes de meningitis aséptica, es una vacuna costosa en su producción, que pudiese hacerla menos elegible para países como el nuestro. Datos entregados por la OPS en junio 2019 indican que el valor promedio de cada dosis de vacuna cepa Jeryl Lynn es de US \$ 5.59 comparado con US \$ 1.43-2.75 cepa Leningrado-Zagreb (actualmente en nuestro PNI)²¹.

La notificación de un ESAVI es obligatoria desde el año 2010 en nuestro país²² para todos los profesionales de la salud. Esto requiere un alto índice de sospecha para evitar la sub-notificación de casos y detectar este tipo de eventos adversos con el objetivo de evaluar la seguridad de las vacunas administradas a nuestra población.

Referencias bibliográficas

- Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932-44. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60419-5.
- Potin, M. Brotes de parotiditis en pacientes vacunados, interrogantes por resolver. SOCHINF. Noviembre 2018. Disponible en: <http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2018/presentaciones/congreso/viernes/1.pdf> (Fecha de acceso: 20 de febrero de 2020).
- Le Corre N, Barría S, López T, Martínez-Valdebenito C, Contreras A, Ferrés M. Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada. *Rev Chil Infectol* 2018; 35: 198-203. doi: 10.4067/s0716-10182018000200198.
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick L, Bamford C, Duprex W. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* 2015; 235: 242-52. doi:10.1002/path.4445.
- Tapiainen T, Prevots R, Izurieta H, Abramson J, Bilynsky R, Bonhoeffer J, et al. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5793 – 802. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.058.
- Principi N, Esposito S. Mumps outbreaks: A problem in need of solutions. *J Infect* 2018; 76: 503-6. doi: 10.1016/j.jinf.2018.03.002.
- Balbi A, Van Sant A, Bean E, Jacoby J. Mumps: Resurgence of a once-dormant disease. *JAAPA* 2018; 31: 19-22. doi:10.1097/01.JAA.0000532112.90755.41.
- World Health Organization. Global vaccine safety. Information Sheet Observed Rate of Vaccines Reactions. Measles, Mumps and Rubella Vaccines. May 2014. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf.
- Tesovic G, Lesnikar V. Aseptic meningitis after vaccination with L-Zagreb mumps strain – virologically confirmed cases. *Vaccine* 2006; 24: 6371-3. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.025.
- Bonhoeffer J, Kohl Katrin, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heining U, et al. The Brighton Collaboration - enhancing vaccine safety. *Vaccine* 2004; 22: 2046. doi:10.1016/j.vaccine.2004.01.016.
- Tozzi A, Asturias E, Ram Balakrishnan M, Halsey N, Law B, Zuber P. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine* 2013; 31: 5041-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.087.
- ISP. MINSAL. Subdepartamento Farmacovigilancia. Agencia Nacional de Medicamentos. ESAVI: 1902-00187. 9 de abril 2019. Documento no publicado.
- Hernández R, Giambalvo D, Montilla M, Morón D, Ghisays G. Diversidad antigénica de las vacunas antiparotídicas. *Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel* 2013; 44: 46-51.
- Bonnet M, Dutta A, Weinberger C, Plotkin S. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine* 2006; 24: 7037-45. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.049.
- ISP. MINSAL. Subdepartamento Farmacovigilancia. Sección Información Medicamentos. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. Consulta 19-285. Documento no publicado.
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (2): CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
- Saito H, Takahashi Y, Harata S, Tanaka K, Sato H, Suto T. Cloning and characterization of the genomic RNA sequence of the mumps virus strain associated with a high incidence of aseptic meningitis. *Microbiology and Immunology* 1998; 42: 133-7. doi: 10.1111/j.1348-0421.1998.tb02262.x
- Cui A, Brown D, Xu W, Jin L. Genetic variation in the HN and SH genes of mumps viruses: A comparison of strains from mumps cases with and without neurological symptoms.

- PLoS One 2013; 8: e61791. doi: 10.1371/journal.pone.0061791.
- 19.- Mathakia M. An evaluation of the Rubini, Urabe AM9, and Jeryl-Lynn mumps vaccines, specifically concerning efficacy and association with aseptic meningitis. *The Vaccine Revolution*. June 5, 1998. Disponible en: <https://web.stanford.edu/~siegel/mathakia.html> (Fecha acceso: diciembre de 2019)
- 20.- Sauder C, Vandeburgh K, Iskow R, Malik T, Carbone K, Rubin S. Changes in mumps virus neurovirulence phenotype associated with quasispecies heterogeneity. *Virology* 2006; 350: 48 -57. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.035.
- 21.- Pan American Health Organization. World Health Organization regional office for the Americas. Programa ampliado de inmunizaciones. Precios de las vacunas para año 2019. Disponible en: https://www.paho.org/immunization-toolkit/spanish/?page_id=43 (Fecha de acceso: diciembre de 2019).
- 22.- Decreto N° 3. Título X: De la vigilancia Sanitaria. Párrafo Primero: De la Farmacovigilancia. Artículo 216ª - 220ª. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1026879>. (Fecha de acceso: diciembre de 2019).