



# Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada

Nicole Le Corre, Sebastián Barría, Tania López, Constanza Martínez-Valdebenito, Ana M. Contreras y Marcela Ferrés

## Parotiditis in Chile: clinical and molecular characterization of two cases in a highly vaccinated population

Mumps virus usually produces a benign infection characterized by increased parotid volume which, prior to vaccination, mainly affected children and adolescents. After the introduction of measles, mumps and rubella (MMR) vaccine, mumps incidence decreased dramatically. This intervention also produced a change in its clinical presentation, moving to young adult patients, with an increased risk of complications. We report two clinical mumps cases in young adults with different clinical presentations. In both cases, serologic assays were assessed and, in one case, a polymerase chain reaction (PCR) was performed in order to confirm the diagnosis. The isolated virus was characterized and identified as G genotype, the same genotype observed during outbreaks in United States and Europe, and different to the vaccinal strain. Mumps virus is currently circulating in Chile and it is important to be aware of possible outbreaks. Viral diagnosis can be difficult, particularly in populations with high vaccination coverage. Therefore, the access to etiologic study through PCR and serology becomes more relevant in order to optimize clinical management and secondary prevention measures.

**Key words:** Mumps, MMR, polymerase chain reaction, genotype.

**Palabras clave:** Parotiditis; vacuna tres vírica; reacción de polimerasa en cadena; genotipo.

**Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.**

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología  
Pediátrica (NLC, CMV, MF).  
Programa de Especialización en Enfermedades Infecciosas del Adulto (SB)

**Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Red de Salud UC-Christus (TL).**  
Laboratorio de Infectología y Virología Molecular (MF, CMV, AMC).

Financiamiento: CONICYT-PIA ACT1408

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo. Los autores Le Corre y Barría han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

Recibido: 2 de noviembre de 2017

Aceptado: 27 de febrero de 2018

**Correspondencia a:**

Nicole Le Corre  
mlecorre@med.puc.cl

## Introducción

La parotiditis o “paperas” es una enfermedad benigna que 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<sup>1,2</sup>. Es así como en 15-30% de los enfermos adultos se observa orquiepididimitis y en 10% de los infectados, compromiso del sistema nervioso central (presentándose en la mayoría de los casos como meningitis y en forma muy infrecuente como encefalitis, 0,1%)<sup>1</sup>. Otras manifestaciones inusuales son la pancreatitis, hipoacusia permanente unilateral, miocarditis, tiroiditis o hepatitis presentes en menos de 5% de los enfermos<sup>1,2</sup>.

El agente causal de esta infección es el virus parotídeo, que pertenece al género *Rubulavirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus envuelto compuesto de una hebra simple de ARN que codifica para ocho proteínas. Existen 12 genotipos distintos, ordenados de la letra A a N

(excluyendo E y M), basados en la secuencia nucleotídica completa del gen SH que codifica a la proteína pequeña hidrofóbica y de distribución geográfica variable<sup>3,4</sup>. El virus no se subdivide en serotipos, pero los distintos genotipos podrían tener una neutralización cruzada disminuida<sup>1,5,6</sup>.

La estrategia más eficaz de 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 consigo 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<sup>7,8</sup>. Lo mismo ocurrió en Chile con la incorporación de la vacuna tres vírica (contra sarampión, rubéola y parotiditis) al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en 1990. La tasa de incidencia de parotiditis disminuyó de 198 casos x 100.000 habitantes, antes de la vacunación, a 9 casos x 100.000 habitantes, en el año 2007<sup>9,10</sup>. Sin embargo, a pesar de la efectividad de la vacuna, se continúan reportando brotes en todo el mundo<sup>11-15</sup>. Además, la vacunación ha generado un cambio epidemiológico, trasladándose la edad de presentación clínica de la parotiditis desde niños y adolescentes a adultos jóvenes<sup>16</sup>.



Se presentan dos casos clínicos de parotiditis en adultos sanos, destacando las distintas manifestaciones clínicas que puede presentar esta infección, en particular en este grupo etario. Se revisa el diagnóstico de laboratorio de la infección en poblaciones altamente inmunizadas como la chilena.

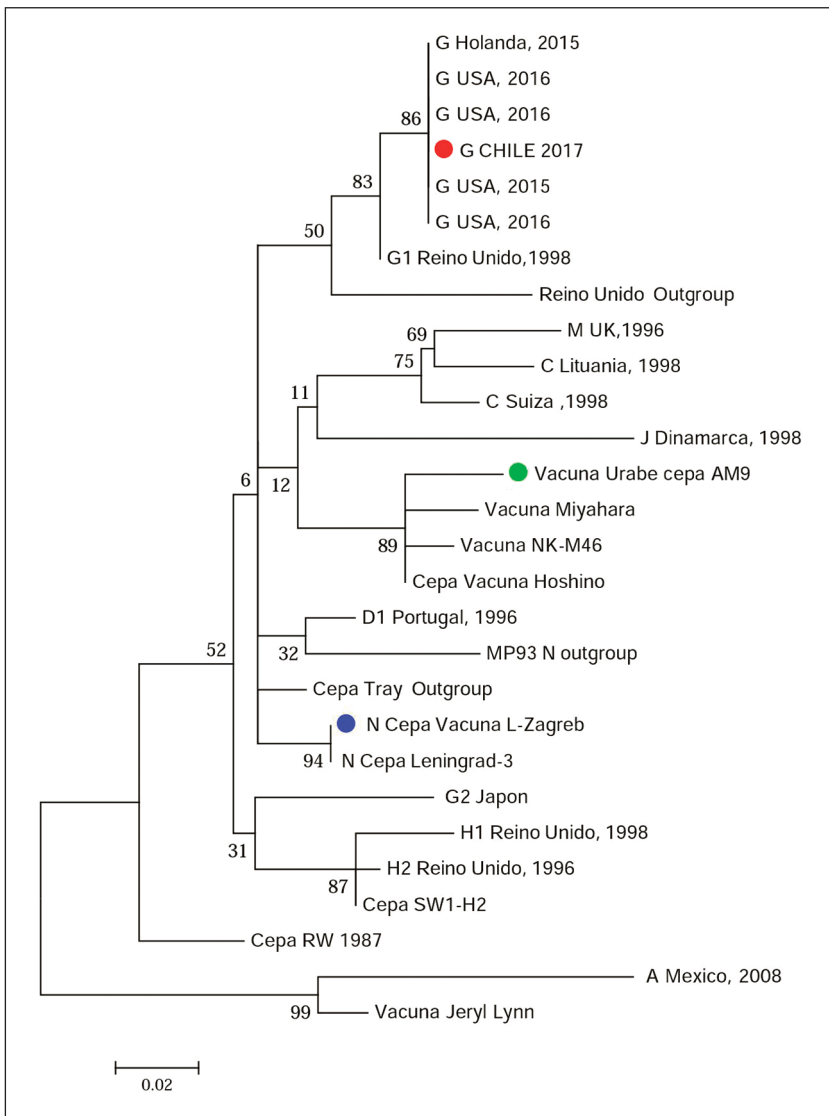
### Caso clínico 1

Mujer de 26 años, chilena, sana, que consultó por un cuadro de un día de aumento de volumen parotídeo derecho doloroso. No se asoció a compromiso del estado general, fiebre, exantema, ni otro síntoma asociado. Como antecedente epidemiológico de importancia, refirió que su marido había tenido un cuadro similar dos semanas previo al inicio de sus síntomas. Tenía su calendario de vacunación al día (equivalente a dos dosis de la vacuna tres vírica). Al examen físico, se observó una paciente en buenas condiciones generales, con tumefacción parotídea derecha, blanda y dolorosa a la palpación, sin eritema ni adenopatías. Frente a la sospecha de una parotiditis, se solicitó una serología IgM e IgG específica para virus parotídeo, reacción de polimerasa en cadena (RPC) en tiempo real para un fragmento del gen N del virus de una muestra de saliva (anexo) y, además, cultivo en células Vero y Rmix<sup>®</sup>. Se le indicó reposo y anti-inflamatorios no-esteroidales; sin embargo, al cuarto día de evolución se agregó un aumento de volumen parotídeo izquierdo. La serología resultó negativa para IgM y positiva para IgG. Se identificó por RPC la presencia del virus parotídeo en saliva y a las 48 h se observó un efecto citopático en los dos cultivos. La paciente evolucionó satisfactoriamente con resolución completa de los síntomas al décimo día del cuadro.

Para obtener la caracterización molecular del virus, se realizó a la muestra positiva una amplificación y secuenciación parcial del gen SH (Anexo). En el análisis filogenético (Figura 1), se identificó al virus como del genotipo G, cercano al virus circulante en E.U.A y Europa. Se observó también que el virus correspondió a un genotipo diferente al virus vacuna recibido por la paciente (Urabe AM9, genotipo B) y al actualmente utilizado en la vacuna (Leningrad Zagreb, genotipo N).

### Caso clínico 2

Varón de 33 años de edad, chileno, sin antecedentes mórbidos relevantes. Durante su infancia, había recibido el esquema de vacunación recomendado por el PNI. Sin embargo, el paciente refirió no haber recibido la vacuna tres vírica en primero básico ni durante la campaña contra la rubéola en 2007. Consultó por un cuadro de dos días de evolución de aumento de volumen parotídeo bilateral, doloroso, asociado a compromiso del estado general y fiebre. Se realizó el diagnóstico clínico de una parotiditis aguda siendo manejado en forma ambulatoria con analgésicos y anti-inflamatorios. A los tres días de la primera consulta, notó un aumento de volumen testicular bilateral, doloroso asociado a cefalea, por lo que consultó nuevamente. Se realizó una serología IgM e IgG para virus parotídeo que



**Figura 1.** Análisis molecular filogenético mediante método de máxima verosimilitud (modelo de sustitución nucleotídica basado en modelo Kimura-2). El árbol está dibujado a escala, el largo de las ramas es medido de acuerdo al número de sustituciones por sitios. El análisis involucra 28 secuencias, de diferentes genotipos pertenecientes a cepas aisladas en brotes, a las contenidas en las diferentes vacunas y a la identificada en este trabajo (G Chile 2017), con un total de 174 posiciones analizadas. Los análisis fueron llevados a cabo mediante MEGA6 (2). En rojo se muestra la cepa aislada en la paciente del primer caso (genotipo G); en verde, la cepa incluida en la vacuna que la paciente recibió (genotipo B); en azul, la cepa incluida en la vacuna actualmente distribuida en nuestro país (genotipo N).



resultaron ambas positivas. No fue posible realizar análisis molecular de saliva. Una ecografía testicular evidenció la presencia de una orqui-epididimitis bilateral. Fue enviado a domicilio nuevamente, con manejo sintomático. A las 24 h de esta atención, consultó por tercera vez por exacerbación de la cefalea, decidiéndose su internación. Al examen físico de ingreso, se encontraba febril (39°C), sin compromiso hemodinámico, con discreta rigidez de nuca, bradipsíquico, con aumento de volumen parotídeo y testicular bilateral, importante eritema escrotal y dolor abdominal difuso.

Dentro de los exámenes de laboratorio destacó un hemograma normal, VHS 51 mm/hora, GOT 58 UI/L, GPT 378 UI/L, GGT 390 UI/L, bilirrubina total y fosfatasa alcalina normales, LDH 361 UI/L, amilasa 500 UI/L, lipasa 32 UI/L y un panel molecular para virus respiratorios negativo. Se realizó una punción lumbar, cuyo citoquímico de LCR evidenció: proteínas 20 mg/dL, glucosa 72 mg/dL, leucocitos 28 células/mm<sup>3</sup> (97% mononucleares) con cultivo corriente negativo. Se realizó además un TC de abdomen con contraste que no evidenció signos de pancreatitis. Permaneció internado por cinco días con hidratación y manejo analgésico, evolucionando favorablemente con desaparición de cefalea, dolor abdominal y fiebre. Sin embargo, se mantuvo con tumefacción parotídea por una semana y con dolor testicular por casi un mes.

## Discusión

Se presentan dos casos clínicos de parotiditis en adultos jóvenes con diferentes manifestaciones clínicas, que evidencian la presencia de esta enfermedad en nuestro país. Clásicamente la parotiditis se ha descrito como una enfermedad benigna, presentándose el primer caso como un cuadro autolimitado de aumento de volumen parotídeo bilateral. Sin embargo, la infección por el virus parotídeo puede presentar importantes complicaciones en adultos jóvenes como se observó en el segundo caso, con la presencia de una orqui-epididimitis bilateral, meningitis y hepatitis<sup>2</sup>.

Chile es una población altamente inmunizada; durante el año 2012 la cobertura para la vacuna tres vírica alcanzó 90% para la primera dosis y 75% para el refuerzo<sup>17</sup>. Si bien, la cobertura alcanzada ha disminuido en los últimos 10 años, estas se mantienen por sobre la cobertura técnica necesaria para la prevención de brotes epidémicos que es de 75-86%<sup>18</sup>.

La vacuna tres vírica es una vacuna viva atenuada. En su elaboración, el virus es cultivado en forma seriada en embriones de pollo, perdiendo así su capacidad de infectar células humanas. Si bien, la seroconversión global de la vacuna es de un 92-98%, ésta es inferior a la obtenida

por el virus silvestre y puede variar discretamente según la cepa utilizada<sup>18</sup>. En Chile, la cepa del virus actualmente utilizada en la vacuna es la Leningrad-Zagreb, perteneciente al genotipo N. La seroconversión con esta cepa, medida por ensayo de neutralización, alcanza 91% en niños<sup>18</sup>. Por otra parte, hasta 5% de los individuos no responden a la primera dosis de la vacuna, pero la mayoría seroconvierte con una segunda dosis. Los títulos de anticuerpos neutralizantes alcanzados persisten por más de una década; sin embargo, éstos disminuyen y sus valores son siempre inferiores a los detectados luego de la enfermedad clínica. Se ha observado una asociación entre el intervalo de tiempo entre la última dosis de vacuna tres vírica y la presentación de la parotiditis, presentando mayor riesgo de enfermar a mayor tiempo transcurrido desde la vacunación<sup>19,20</sup>. La inmunización también induce una respuesta celular específica de la misma magnitud que la inducida por el virus salvaje, medida por linfoproliferación y producción de IFN $\gamma$ . La eficacia de la vacuna tres vírica para proteger de la enfermedad es de 95% y la efectividad es cercana a 78%, según la cepa del virus utilizada en la vacuna<sup>18,21</sup>.

Diferentes factores de riesgo se han identificado en el desarrollo de brotes, entre ellos, una baja tasa de inmunización, la falta de seroconversión con la primera dosis de la vacuna, el tiempo entre la vacunación y la exposición al virus y la falta de *booster* natural. Entre estos factores destaca la diferencia de genotipo entre la cepa de la vacuna y la circulante<sup>18</sup>. Si bien, en general, la vacuna es capaz de montar una respuesta inmune adecuada contra la cepa vacunal y las cepas salvajes, se ha observado en pacientes vacunados que cursan con parotiditis una menor capacidad de neutralización del virus salvaje comparado al virus vacuna<sup>22</sup>. Además, la capacidad de neutralización dependerá de la cepa salvaje circulante. Es así como se ha descrito una divergencia antigénica entre las cepas de virus vacuna y del virus circulante lo que lleva a una disminución de la capacidad de neutralización de los anticuerpos inducidos por la vacuna<sup>6</sup>. En E.U.A, el genotipo del virus utilizado en la vacuna es A (Jeryl Lynn) y la cepa circulante en los brotes pertenece al genotipo G. Nuestra paciente habría sido vacunada con la cepa Urabe AM9, perteneciente al genotipo B (cepa incluida en la vacuna hasta el año 2009 y luego utilizada por un año en el 2015). Se ha descrito que los anticuerpos inducidos por las vacunas que contiene ya sea la cepa Leningrad-Zagreb, Urabe AM9 o Jeryl Lynn tienen la capacidad de neutralizar las cepas del genotipo G (aislada en este paciente), pero esta capacidad sería más baja que la observada con los mismos genotipos<sup>6</sup>.

Durante los últimos años, se han descrito brotes de parotiditis prácticamente en todo el mundo<sup>11-15</sup>. Estos brotes, frecuentes en comunidades cerradas, han demostrado la “re-emergencia” de la enfermedad y la transmisión efectiva en una población con alta cobertura de la vacuna<sup>8,11</sup>.



En el año 2016, se describió un brote en una institución universitaria de E.U.A con 317 casos, en que 97% habían recibido más de una dosis de la vacuna tres vírica. A diferencia de los casos aquí presentados, se plantea que uno de los factores que contribuirían al riesgo de presentar un brote, además de los factores inmunológicos antes mencionados, es el hacinamiento, como se observa en las comunidades universitarias<sup>11,14</sup>.

La transmisión del virus parotídeo se produce 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. El virus 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 genitales. La viruria puede estar presente por 10 a 14 días<sup>2</sup>. El virus posee una contagiosidad moderada a alta restringida a humanos, con una tasa de ataque de 4-8 en una población vacunada<sup>18</sup>. A partir de un individuo infectado, pueden diagnosticarse hasta 10-12 casos secundarios en una población altamente susceptible<sup>23</sup>.

En nuestro país, el diagnóstico de la parotiditis sigue siendo mayoritariamente clínico. Sin embargo, sabemos que este enfrentamiento tiene una buena correlación en poblaciones con baja cobertura de vacunación, pero se hace más difícil en lugares con buena cobertura y baja tasa de incidencia como la nuestra<sup>4</sup>. Hay que tener en cuenta que el cuadro clásico de parotiditis puede también presentarse en otras infecciones virales como parainfluenza, influenza, Epstein-Barr, enterovirus, VIH u otros. Además, dentro del diagnóstico diferencial existen causas no infecciosas como el uso de drogas, enfermedades inmunológicas u obstrucción de tracto salival<sup>8</sup>. Un estudio español evidenció que, en un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de parotiditis, en la mitad de los casos se lograba detectar presencia de otros virus en saliva por biología molecular (Epstein-Barr, parainfluenza y adenovirus)<sup>24</sup>. Considerando estas circunstancias, es relevante tener acceso a herramientas diagnósticas más precisas para la caracterización y el seguimiento de un eventual brote. Actualmente, el mejor método diagnóstico disponible es la RPC con transcripción reversa desde una muestra de saliva, la cual tiene una alta sensibilidad (71-79%), similar al cultivo y especificidad (99,5%) sobre todo en los primeros tres días del inicio de los síntomas, en particular en individuos vacunados<sup>25,26</sup>. Además, tiene una alta sensibilidad en LCR en casos de compromiso de sistema nervioso central<sup>8,27,28</sup>. La amplificación del

material genético permite confirmar el diagnóstico y además evaluar la presencia del genotipo circulante y su similitud con la cepa de la vacuna<sup>2</sup>. En pacientes no vacunados, la serología IgM por ELISA tiene una buena sensibilidad y especificidad, es detectable dentro de los primeros cinco días de síntomas, alcanzando un máximo a los siete días y manteniéndose positiva por varios meses. Sin embargo, en pacientes con una o dos dosis de vacuna, la sensibilidad de detección de la IgM disminuye: algunos pacientes no montan una respuesta de tipo IgM, o esta es transitoria o no detectable según el momento en que se toma la muestra. En este grupo de pacientes se recomienda realizar la detección de IgM después de los 10 días de iniciado los síntomas para mejorar la sensibilidad del examen<sup>8</sup>. Durante un brote de parotiditis en una universidad de Nueva York, en una población con más de 96% de estudiantes vacunados, sólo un 5% de ellos presentó una IgM específica positiva, mientras que en 68% de ellos se confirmó el diagnóstico por RPC<sup>14</sup>. Estos valores dependen de la proporción de la población vacunada y del día en que se toma la muestra para los respectivos exámenes. Es así como en otro reporte, donde la vacunación alcanzó 85% de la población, la detección de IgM alcanzó 46% y la RPC, 83% de positividad<sup>29</sup>. La seroconversión por IgG o un alza en sus títulos pudiera ayudar en el diagnóstico en estos casos. Sin embargo, en una población altamente inmunizada, nuestra primera paciente refirió haber recibido la vacuna tres vírica y el diagnóstico de parotiditis se realizó mediante una RPC de una muestra de saliva tomada a las 24 h de evolución. El resultado positivo para IgG podría corresponder a su vacunación, pero el resultado negativo de la IgM pudo deberse a la toma de una muestra precoz; lamentablemente no se pudo repetir este último examen. Por el contrario, el paciente del segundo caso refirió no haber recibido la vacuna durante la campaña del 2007, a pesar de pertenecer al grupo objetivo. El diagnóstico se obtuvo al quinto día de la enfermedad con IgM e IgG positiva para el virus, concordante con el rendimiento de este examen en una población no vacunada.

En los últimos años, se ha observado un aumento en las tasas de notificación de parotiditis a lo largo de todo Chile y, además, se reportó un brote epidémico en la región de Tarapacá en el año 2015<sup>30</sup>. Considerando este aumento y las características de los países donde se presentan los brotes (población con alta cobertura de vacunación como la nuestra), es necesario estar alerta ante su aparición y optimizar su diagnóstico y manejo. En nuestro país se realiza una vigilancia activa de parotiditis con notificación obligatoria de esta enfermedad en forma diaria, con sensibilización del personal de salud frente a la aparición de brotes epidémicos<sup>7,31</sup>. El manejo del brote consiste en detectar a las personas de mayor riesgo de contagio, actualizar los esquemas de vacunación en personas sin



evidencia presuntiva de inmunidad y si existe contradicción para la vacunación, tomar las medidas que correspondan para evitar su exposición y transmisión<sup>8</sup>. A raíz de los brotes observados en E.U.A, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) proponen considerar el uso de una tercera dosis de vacuna tres vírica como medida de control durante un brote de parotiditis<sup>8,11</sup>. Si bien no existe una recomendación formal, los CDC han sugerido el uso de esta tercera dosis en una población con alta cobertura de vacunación, en situaciones de gran hacinamiento con una intensa exposición al virus, donde la transmisión es sostenida por más de dos semanas y con altas tasas de ataque (> 5 casos/1.000 individuos)<sup>8</sup>. Esta tercera dosis disminuiría la tasa de ataque de la infección. Aunque falta aún evidencia que apoye la efectividad de esta tercera dosis, los últimos reportes apoyan su utilidad para disminuir el riesgo de infección, en particular en aquellos pacientes que recibieron la última dosis hace más de una década<sup>11,19</sup>.

## Conclusión

La vacunación contra el virus parotídeo ha tenido un impacto importante en la disminución de la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, se ha desplazado la edad de riesgo de esta infección hacia los adultos jóvenes, una población más susceptible de presentar complicaciones. Además, los brotes epidémicos siguen ocurriendo por factores inmunológicos, virológicos y de hacinamiento. Esta situación epidemiológica complica además el

diagnóstico de esta enfermedad. Las técnicas de biología molecular utilizadas en forma precoz impresionan ser una herramienta relevante para fortalecer nuestro diagnóstico clínico. Es importante recordar que, en nuestro país, esta infección sigue estando presente y requiere ser notificada. Un diagnóstico certero de esta patología permitirá un mejor manejo clínico-epidemiológico de los posibles brotes y optimizar las medidas de prevención secundaria.

## Resumen

El virus de la parotiditis produce una infección benigna caracterizada por un aumento de volumen parotídeo que, antes de la introducción de la vacuna tres vírica, afectaba principalmente a niños y adolescentes. Luego de que esta vacuna se implementara en el Programa Nacional de Inmunizaciones, se produjo una notable disminución en su incidencia. Además, ocasionó un cambio en la edad y presentación clínica, siendo más frecuente en adultos jóvenes con mayor riesgo de complicaciones. Presentamos dos casos clínicos de parotiditis en adultos jóvenes confirmados por serología y en uno de ellos, por biología molecular. Se caracterizó el virus como del genotipo G, como el descrito en los brotes en E.U.A y Europa, diferente al virus contenido en la vacuna. El virus parotídeo sigue circulando en nuestro país y debemos mantenernos alerta ante eventuales brotes. Se hace relevante optimizar el diagnóstico etiológico por serología o técnicas de biología molecular con fines clínicos y epidemiológicos.

## Anexo

### *Caracterización molecular del virus parotiditis*

La muestra de saliva fue tomada en tubo Salivette®, introduciendo en la cavidad oral del paciente el algodón hidrofóbico por 1 minuto. Luego de centrifugar la muestra, la saliva recolectada fue sometida a extracción automatizada por MagnaPure system (Roche®). Para la detección diagnóstica, se utilizó una reacción de polimerasa en cadena (RPC) en tiempo real para un fragmento de 71 pares de bases del gen N<sup>32</sup>. Se realizó una transcripción reversa con random primers, según protocolo de la enzima MMLV (Invitrogen®) y luego la amplificación se realizó de acuerdo al protocolo publicado en la plataforma Lightcycler 2.0 (Roche®)<sup>32</sup>. Como control positivo para la reacción se utilizó una alícuota de vacuna Tres Vírica que contiene el virus parotiditis Leningrad Zagreb.

La muestra clínica positiva se usó para la genotipificación del virus parotiditis mediante la amplificación y secuenciación del gen SH. El protocolo de genotipificación utilizado fue el sugerido por el CDC<sup>33</sup>, donde se amplificó una secuencia de 675 pares de bases del gen SH.

### *Análisis filogenético*

Se seleccionaron 27 secuencias desde Genbank (X63709.1, AF526404.1, AF365924, AY039722.1, X63708.1, Y08212, AF142761.1, AF142762.1, AF142763.1, AB003415.1, AF142774.1, AY380077.1, AB105481.1, KU756726.1, KU240089.1, KY996510.1, KY996511.1, KY996512.1, KR633038.1, FN431985.1, AF314562.1, AB470486.1, JF727652.1, AY685921.1, AB744048.1, AB827968.1, AF315684.1) que incorporan las cepas aisladas en brotes y las contenidas en la vacuna. Las secuencias fueron analizadas con el programa Bioedit para el alineamiento e inferencia del mejor modelo de sustitución nucleotídica. La historia evolutiva fue inferida mediante el uso del método de máxima verosimilitud, basado en el modelo Kimura-2<sup>34</sup>. El análisis involucra 28 secuencias, con un total de 174 posiciones analizadas. Los análisis fueron llevados a cabo mediante MEGA6<sup>35</sup>.



### Referencias bibliográficas

- 1.- Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932-44. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60419-5.
- 2.- Litman N BS. 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.- World Health Organization. Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 217-24.
- 4.- Jin L, Orvell C, Myers R, Rota P A, Nakayama T, Forcic D, et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol* 2015; 25: 85-101. doi: 10.1002/rmv.1819.
- 5.- Nojd J, Teclé T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine* 2001; 19: 1727-31.
- 6.- Santak M, Lang-Balija M, Ivancic-Jelecki J, Kosutic-Gulija T, Ljubin-Sternak S, Forcic D. Antigenic differences between vaccine and circulating wild-type mumps viruses decreases neutralization capacity of vaccine-induced antibodies. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1298-309. doi: 10.1017/S0950268812001896.
- 7.- 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).
- 8.- Fiebelkorn AP BA, Hickman C, Bellini W. Mumps: Chapter 9. *VPD surveillance manual*. 5th ed. Atlanta: GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012.
- 9.- Banfi A, Avendaño L. Capítulo 16: Virus y sistema nervioso. En: Avendaño L FM, Spencer E, ed. *Virología Clínica*. Ira ed. Santiago de Chile; 2011: 195-212.
- 10.- Laval R E. [Notes about epidemic parotitis (mumps)]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22(3): 282-4.
- 11.- 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.
- 12.- Cordeiro E, Ferreira M, Rodrigues F, Palminha P, Vinagre E, Pimentel J P. Mumps outbreak among highly vaccinated teenagers and children in the central region of Portugal, 2012-2013. *Acta Med Port* 2015; 28: 435-41.
- 13.- Kim S T, Kim Y J, Yang J S, Nam J G, Kim K, Kim S S, et al. Genetic characteristics of mumps viruses isolated in Korea from 2007 to 2012. *J Med Virol* 2016; 88: 1479-86. doi: 10.1002/jmv.24515.
- 14.- Patel L N, Arciuolo R J, Fu J, Giancotti F R, Zucker J R, Rakeman J L, et al. Mumps outbreak among a highly vaccinated university community-New York City, January-April 2014. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 408-12. doi: 10.1093/cid/ciw762.
- 15.- 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.
- 16.- 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.
- 17.- Ministerio de Salud de Chile. Cobertura Programa Nacional de Inmunizaciones, SNSS 2012. <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2015/11/Cobertura-Programa-Nacional-de-Inmunizaciones-año-2012.xls> (Fecha de acceso: 24 de octubre 2017).
- 18.- Rubin SA, Plotkin SA. Chapter 22: Mumps Vaccine. In: Plotkin SA OW, Offit PA, ed. *Vaccines*. 6th ed: Elsevier Saunders; 2013: 419-46.
- 19.- Cardemil C V, Dahl R M, James L, Wannemuehler K, Gary H E, Shah M, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med* 2017; 377: 947-56. doi: 10.1056/NEJMoal703309.
- 20.- Vygen S, Fischer A, Meurice L, Mouchetrou Njoya I, Gregoris M, Ndiaye B, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill* 2016; 21: 30156. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30156.
- 21.- Demicheli V, Rivetti A, Debalini M G, Di Pietantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
- 22.- Gouma S, Ten Hulscher H I, Schurink-van 't Klooster T M, de Melker H E, Boland GJ, Kaaijk P, et al. Mumps-specific cross-neutralization by MMR vaccine-induced antibodies predicts protection against mumps virus infection. *Vaccine* 2016; 34: 4166-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.063.
- 23.- Anderson R M, May R M. Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; 335: 641-5.
- 24.- Barrabeig I, Costa J, Rovira A, Marcos M A, Isanta R, López-Adalid R, et al. Viral etiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 282-7. doi: 10.4161/hv.36165.
- 25.- 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.
- 26.- 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: 391-6. doi: 10.1128/CVI.00660-12.
- 27.- Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers about Lab Testing 2017. <https://www.cdc.gov/mumps/lab/qa-lab-test-infect.html> (Fecha de acceso: 22 de septiembre 2017).
- 28.- Poggio G P, Rodríguez C, Cisterna D, Freire M C, Cello J. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 274-8.
- 29.- Mailliet 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. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.004.
- 30.- Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico trimestral de parotiditis (CIE 10 B26). *Semana Epidemiológica* 1 -39 (1 enero a 30 septiembre). Chile, 2017. [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/BET\\_PAROTIDITIS\\_OCTUBRE\\_2017.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/BET_PAROTIDITIS_OCTUBRE_2017.pdf) (Fecha de acceso: 9 de noviembre de 2017).
- 31.- Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria Departamento de Epidemiología. CIRCULAR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE PAROTIDITIS (CIE 10: B26), CIRCULAR N° B51/1925, julio 2008. <http://www.hospitalcastro.gov.cl/index.php/vigilancia-epidemiologica/category/3-eno-diaria?download=16:parotiditis> (Fecha de acceso: 24 de octubre 2017).
- 32.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Real-time (TaqMan®) RT-PCR assay for the detection of mumps virus RNA in clinical samples 2010. <https://www.cdc.gov/mumps/downloads/lab-rt-pcr-assay-detect.pdf> (Fecha de acceso: 24 de octubre 2017).
- 33.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Standard RT-PCR to detect the SH gene of mumps virus 2010. <https://www.cdc.gov/mumps/downloads/lab-rt-pcr.pdf> (Fecha de acceso: 24 de octubre de 2017).
- 34.- Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J Mol Evol* 1980; 16: 111-20.
- 35.- Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipiński A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* 2013; 30: 2725-9. doi: 10.1093/molbev/mst197.