

Evaluación neuroepidemiológica a partir de anticuerpos antivirales de memoria generados por la vacuna triple viral

Neuro-Epidemiological Evaluation From Memory Antiviral Antibodies Generated By The MMR Vaccine

William Castillo González¹ <https://orcid.org/0000-0003-3007-920X>

Mileydis Cruz Quevedo^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-6044-2607>

Alberto Juan Dorta Contreras^{3†} <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque, Cuba.

³Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: milycruz1989@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola es administrada en Cuba con un 99 % de cobertura vacunal. Actualmente se plantea la baja inmunogenicidad de la cepa de parotiditis con que se fabrica por lo que resulta importante velar por la eficacia de las vacunas y su respuesta inmune protectora.

Objetivos: Evaluar el comportamiento de los índices de anticuerpo antirubéola, antiparotiditis y antisarampión de acuerdo con la edad, y analizar la variación de la respuesta de anticuerpos antiparotiditis con respecto a estudios anteriores.

Materiales y métodos: Se estudiaron muestras de suero y líquido cefalorraquídeo de 42 pacientes pediátricos con procesos neuroinflamatorios y se les cuantificó IgG total y albúmina y anticuerpos específicos contra los tres virus a partir de ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA. Se realizaron los reibergramas correspondientes e índices de anticuerpos específicos.

Resultados: Se observó un incremento sostenido de anticuerpos contra los tres inmunógenos de forma general, sin diferencias significativas por razones de edad ni cambios notables posrevacunación. Existió un decrecimiento del índice de anticuerpos a medida que se alejaba de la fecha de revacunación por lo que se debe mantener una vigilancia en esos grupos de edades. La velocidad de producción de anticuerpos antiparotiditis fue mayor que frente a los otros virus, aunque no de forma significativa.

Conclusiones: Esta vacuna garantiza protección por la uniformidad de la respuesta inmune de memoria inducida en todos los grupos de edades. Se demostró un aumento de protección de la población estudiada frente a la parotiditis con respecto a estudios previos.

Palabras clave: epidemiología; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola; anticuerpos; rubéola; sarampión; paperas; líquido cefalorraquídeo.

ABSTRACT

Introduction: The measles-mumps-rubella vaccine is administered in Cuba with 99% vaccination coverage. Currently, the low immunogenicity of the strain of mumps with which it is manufactured is raised, so it is important to ensure the effectiveness of vaccines and their protective immune response.

Objectives: Evaluate the behavior of the anti-rubella, anti-mumps and anti-measles antibody indices according to age, and to analyze the variation of the anti-mumps antibody response with respect to previous studies.

Materials and methods: Serum and cerebro-spinal fluid samples from 42 pediatric patients with neuro-inflammatory processes were studied and total IgG and albumin and specific antibodies against the three viruses were quantified from immunoenzymatic assays ELISA type. Corresponding reibergrams and specific antibody indices were performed.

Results: A sustained increase in antibodies against the three immunogens was observed in general, without significant differences due to age or notable post-vaccination changes. There was a decrease in the antibody index as it moved away from the date of revaccination, so surveillance should be maintained in these age groups. The rate of production of anti-mumps antibodies was higher than against the other viruses, although not significantly.

Conclusions: This vaccine guarantees protection by the uniformity of the memory induced immune response in all age groups. An increase in the protection of the studied population against mumps was demonstrated with respect to previous studies.

Keywords: epidemiology; measles-mumps-rubella vaccine; antibodies; rubella; measles; mumps; cerebro-spinal fluid.

Recibido: 29/10/2020

Aceptado: 01/03/2021

Introducción

Entre las enfermedades que afectan las edades pediátricas, las más peligrosas son las que afectan al sistema nervioso central. Desde el punto de vista clínico se pueden encontrar en formas de meningitis, encefalitis, meningoencefalitis y abscesos cerebrales o epidurales.^(1, 2)

Dentro de las familias de virus que afectan el sistema nervioso central se encuentran los *Herpesvirus*, *Paramixovirus*, *Enterovirus*, virus atenuados de vacunas y el virus de inmunodeficiencia humana.⁽³⁾

La parotiditis y el sarampión son causados por la transmisión aérea de *Paramixovirus*. La primera suele ser leve, sin embargo, algunos pacientes desarrollan meningitis aséptica, sordera permanente, orquitis, pancreatitis o formas más graves como la encefalitis. El sarampión se caracteriza por una erupción maculopapular con descamación de la piel y observación de “manchas de Koplik”. La rubéola es una enfermedad de poca morbilidad, pero al ser contraída por una gestante puede acarrear trastornos al bebé como catarata, sordera y persistencia del conducto arterioso, a este conjunto se le llama *síndrome de rubéola congénita*, es causada por un virus perteneciente al género *Rubivirus* de la familia *Togaviridae*. Se transmite también por vía aérea o por el contacto con superficies contaminadas (pañuelos, vasos y manos).⁽⁴⁾

El Programa de Inmunización de Cuba se creó en 1962 como resultado de las transformaciones del sistema de salud impulsado por la Revolución de 1959. Actualmente se alcanzan coberturas de vacunación alcanzan entre 99 % y 100 % para casi todas las vacunas y la población posee un nivel de inmunidad alto.⁽⁵⁾

La vacuna contra la parotiditis, rubéola y sarampión, conocida como triple viral, se compone de los virus atenuados que la producen administrados por vía intramuscular. En el año 1986 se comenzó a utilizar en toda la población infantil de uno a 14 años de edad, independientemente de su condición inmunitaria o la historia de haber padecido alguna de estas enfermedades, la campaña duró seis meses. Al final se implantó en todo el país la vacunación en los niños al cumplir un año con una segunda dosis los seis años. Desde su aplicación se ha producido una disminución de la incidencia de estas enfermedades; los últimos casos de sarampión fueron diagnosticados en 1993 y los de rubéola y parotiditis en 1995.⁽⁵⁾ Actualmente se discute la baja inmunogenicidad de la cepa de parotiditis con que se fabrica la vacuna contra la parotiditis, rubéola y sarampión y de la necesidad de una segunda dosis de revacunación. En Cuba en el año 2004 y durante seis años consecutivos se diagnosticaron casos de parotiditis causado por la compra de una vacuna defectuosa; el último estudio de seroprevalencia se realizó en el año 2010.⁽⁶⁾ La detección de anticuerpos contra esta enfermedad permitió conocer el estado de inmunidad de la población pediátrica y de manera indirecta de la calidad de la vacuna que se administra a los infantes.

Durante años se ha estudiado la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR), en particular la presencia de las inmunoglobulinas (Ig)^(7, 8) en el mismo, y su participación en la respuesta inmune activada en el líquido cefalorraquídeo. Así, como un aspecto básico en las reacciones inmunológicas en este fluido, la respuesta inmune humoral intratecal oligoclonal, principalmente, es poliespecífica, lo cual significa que, junto a los anticuerpos específicos contra el agente causal de una infección en curso, la fracción dominante de inmunoglobulinas, típicamente IgG, posee muchas otras especificidades antigénicas diferentes. Esto se debe a que, durante el mecanismo de inflamación, se produce una activación de clones de linfocitos B de memoria específicos a agentes infecciosos y autoantígenos con los cuales el individuo ha estado en contacto durante toda su vida. Esta activación se produce desde los primeros días del inicio de la respuesta inmune y puede permanecer por períodos prolongados. Posteriormente, por mecanismos de apoptosis, los clones que no responden directamente frente al estímulo inductor no proliferan y queda en una cantidad significativa el clon o clones directamente relacionados con el antígeno cognado,

ya sea de un antígeno de un agente infeccioso o de un autoantígeno.^(7, 8) De esta forma cuando existe un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central ocurre una amplia síntesis intratecal de anticuerpos, entre ellos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión.⁽⁷⁾

El reibergrama es una herramienta fundamental para el análisis del líquido cefalorraquídeo. Su aplicación está sustentada sobre la teoría de flujo molecular/líquido cefalorraquídeo y permite discriminar los anticuerpos que se sintetizan en el cerebro y los que provienen por difusión de la sangre y los índices de anticuerpos específicos. Para determinar de forma más sensible y cuantitativa la síntesis incrementada de un anticuerpo específico se realiza el cálculo de índice de anticuerpo (IA) o índice de anticuerpo específico que puede indicar la causa de la enfermedad.^(9, 10)

Al ser importante velar por la eficacia de las vacunas y su respuesta inmune protectora y enfocándose en los aspectos antes tratados, se trazó como objetivo evaluar el comportamiento de los índices de anticuerpo antirubéola, antiparotiditis y antisarampión de acuerdo con la edad, y analizar la posible variación de la respuesta de anticuerpos antiparotiditis con respecto a estudios anteriores.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio aplicado, descriptivo y de corte transversal, con diseño observacional de prevalencia. Este estudio de serie de casos se realizó en los servicios de cuerpo de guardia de los hospitales pediátricos de La Habana, en el periodo 2015-2019. El universo de estudio lo constituyeron todas las muestras simultáneas de líquido cefalorraquídeo y suero de los infantes que presentaban sospecha de meningoencefalitis, o alguna otra afección neuroinmunológica o para descartar enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central. Este criterio de inclusión estuvo basado en la necesidad de garantizar la existencia de una respuesta policlonal y poliespecífica en el sistema nervioso central, que se traduce en que exhiban síntesis intratecal de IgG. La muestra estuvo conformada finalmente por 42 niños y dichas muestras fueron almacenadas en la serorraquioteca del Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL).

A las muestras se les realizó cuantificación de albúmina y de IgG en suero y líquido cefalorraquídeo por inmunodifusión radial simple, así como dosificación de anticuerpos IgG específicos en ambos fluidos por método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).⁽¹¹⁾ En el caso de anticuerpos anti-parotiditis se utilizaron estuches comerciales de diagnóstico SERION ELISA classic (Virion\Serion, Würzburg, Alemania, Lot: SLF.CL, FV: 2020-10) y para las determinaciones de rubéola (Kit-Lot 46467; FV: 2019-07-24), sarampión (Kit-Lot 46591; FV: 2019-09-18) y zóster (Kit-Lot 46778; FV: 2019-07-04) estuches comerciales de diagnóstico Enzygnost (Siemens, Marburg, Alemania).^(12, 13, 14)

Previa realización del índice de anticuerpos se realizó el reibergrama, que permitió la discriminación entre las inmunoglobulinas derivadas del cerebro y las derivadas de la sangre y detectar por lo tanto la síntesis intratecal de anticuerpos específicos.^(10, 15) Se seleccionaron intencionalmente las muestras que se encontraban por encima de la curva hiperbólica más fuerte, lo que demostraba que poseían síntesis intratecal de IgG y se podía así calcular el índice de anticuerpos específico.⁽¹⁰⁾

A los 42 pacientes de la muestra se les calculó el índice de anticuerpo IgG antiparotiditis, antirubéola y antisarampión, la cual constituye la variable central del presente estudio (variable cuantitativa continua de razón). La otra variable analizada fue la edad (variable cuantitativa discreta) la cual se analizó por rangos de edades para la asociar la respuesta inmune de una forma más regular (1-4, 5-9, 10-14 y 15-18 años) y posteriormente se evaluó en dos grupos, de 1-6 años y de 7-18 años, para analizar la variación del índice de anticuerpos antes y después de la revacunación que ocurre a los seis años.

Se realizó el test de Kolgomorov-Smirnov para conocer si las variables en estudio seguían una distribución normal. En los casos en que no existió distribución normal las comparaciones fueron realizadas por el test de Mann-Whitney U.

Se calculó la media aritmética de los valores del índice de anticuerpos específico antirubéola, antiparotiditis y antisarampión y los intervalos de confianza al 95%. Se realizó test de correlación de Spearman con un nivel de significación menor que 0,05 para las variables edad e índice de anticuerpo específico antirubéola, antiparotiditis y antisarampión. Se realizó test de comparación de medias donde se evaluó la media aritmética de los valores de los índices específicos y además

una regresión lineal. Se aplicó el test de comparación de coeficientes de correlación. Se utilizó el paquete estadístico MED CALC versión 13.3.30.

El estudio fue conducido de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas de investigaciones para población infantil. Se solicitó el consentimiento informado de padres o tutores legales de los menores para obtener el remanente de las muestras de suero y líquido cefalorraquídeo que habían sido obtenidas por indicación médica. Se guardó confidencialidad de los datos obtenidos.

Resultados

Para el cálculo del índice de anticuerpo de clase IgG antiparotiditis, antirubéola y antisarampión era esencial conocer los resultados del reibergrama de la población seleccionada. Como se puede apreciar en la figura 1 todos los pacientes poseían síntesis intratecal de IgG.

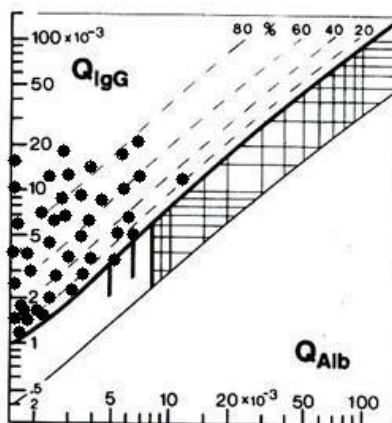


Fig. 1. Reibergrama de los pacientes seleccionados en el estudio. Cada punto indica un paciente.

Los valores medios del índice de anticuerpos para las distintas edades tuvieron una distribución normal de acuerdo con el test de Kolmogorov-Smirnov ($p \geq 0,05$). Los resultados pueden ser observados en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución del índice de anticuerpo acorde a la edad de los pacientes estudiados

Grupo de edades		1-4	5-9	10-14	15-18
n		9	14	6	13
IA antiparotiditis	Media aritmética	0,258	0,449	0,168	0,358
	Desviación estándar	0,188	0,436	0,098	0,430
	Test de Kolmogorov-Smirnov	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p = 0,0006$
IA antirubéola	Media aritmética	0,571	0,699	0,563	0,582
	Desviación estándar	0,172	0,450	0,397	0,495
	Test de Kolmogorov-Smirnov	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p = 0,0025$
IA antisarampión	Media aritmética	0,614	0,870	0,615	0,657
	Desviación estándar	0,178	0,450	0,338	0,591
	Test de Kolmogorov-Smirnov	$p > 0,10$	$p > 0,10$	$p = 0,0606$	$p = 0,0043$

Cuando se realizó el test t de Student para la comparación de las medias por grupos de edades para los diferentes índices de anticuerpo, se constató que no existían diferencias significativas ($p > 0,05$) de estos índices para los distintos grupos de edades.

Para comprobar si existían diferencias antes y después de la aplicación de la segunda dosis con la vacuna triple viral, se decidió la conformación de la tabla 2. Ninguno de los tres grupos tuvo distribución normal de acuerdo con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar los índices de anticuerpos antiparotiditis, rubéola y sarampión entre el grupo de 1-6 años con el grupo de 7-18 años se aplicó el método de Mann-Whitney U; no existieron diferencias significativas.

Tabla 2. Valores medios de los índices de anticuerpo antes y después de la aplicación de la segunda dosis con la vacuna triple viral

		Grupo de edades		p
		1-6	7-18	
n		17	25	
IA anti parotiditis	Media aritmética	0,271	0,387	0,798
	Desviación estándar	0,209	0,438	
IA antirubéola	Media aritmética	0,579	0,641	0,929
	Desviación estándar	0,1318	0,460	
IA antisarampión	Media aritmética	0,659	0,749	0,969
	Desviación estándar	0,346	0,508	

En la figura 2a aparecen los valores de los índices de anticuerpo a medida que aumenta la edad entre 1-6 años. Como se puede observar existe un aumento sostenido de los valores medios de los índices de anticuerpos contra parotiditis, sarampión y rubéola. Sin embargo, esto no sucede cuando se evalúa el comportamiento para los grupos de 7-18 años, en este caso se observa una disminución de los niveles con respecto a la edad (Fig. 2b). Cuando no se desglosan los resultados antes y después de la revacunación se observa de forma general un crecimiento sostenido de los índices de anticuerpos (Fig. 2c).

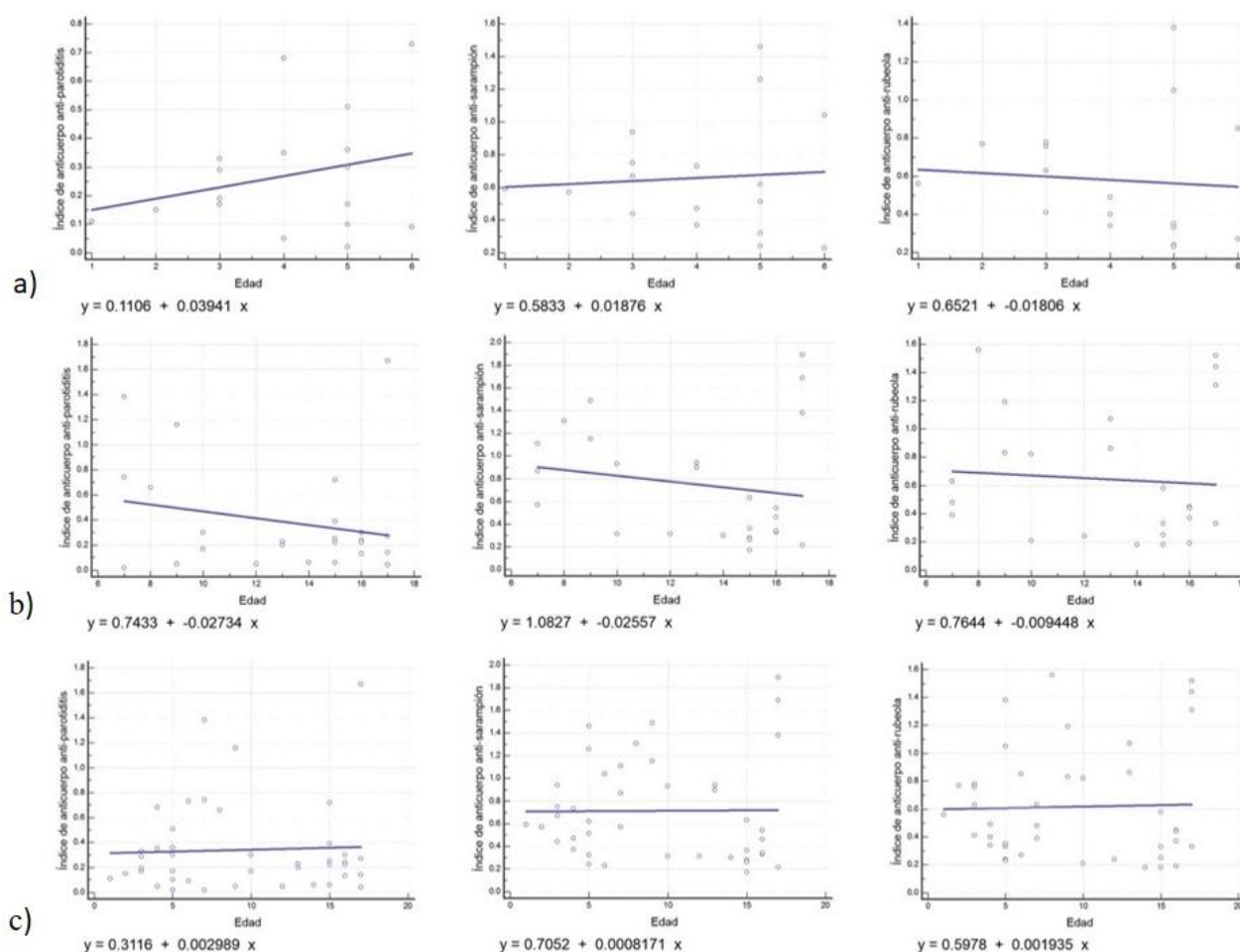


Fig. 2. Variación del índice de anticuerpo IgG antiparotiditis, sarampión y rubéola antes y después de la revacunación de la vacuna triple viral. a) 1-6 años (antes de la revacunación). b) 7-18 años (después de la revacunación). c) Muestra total. Rectas de regresión. Debajo de la respectiva regresión lineal se muestra la fórmula para cada grupo.

En la tabla 3 se muestran los valores de las correlaciones de los índices de anticuerpo en relación con la edad del paciente. Se aprecia que estas correlaciones son positivas, pero no son significativas.

Tabla 3. Correlaciones de los índices de anticuerpos con relación a la edad.

	Correlación
IA antiparotiditis	0,044
IA antirubéola	0,025
IA antisarampión	0,097

Las correlaciones obtenidas para esa misma muestra fueron comparadas entre sí (Tabla 4) y se observa que no existen diferencias significativas entre los mencionados índices lo que no impide hacer un análisis de la relación existente entre los tres inmunógenos componentes de la vacuna triple viral.

Tabla 4. Comparación de los coeficientes de correlación entre los índices de anticuerpo

	P	Valor Z
parotiditis-rubéola	0,936	0,081
parotiditis-sarampión	0,810	0,150
rubéola-sarampión	0,951	0,069

Discusión

La presencia de anticuerpos de clase IgG antiparotiditis, rubéola y sarampión se ha utilizado en este trabajo como un indicador de la respuesta inmune intratecal adquirida de forma activa artificial tras la vacunación de una población, limitada en tiempo y espacio, desde el punto de vista epidemiológico. Esto es posible gracias a la respuesta policlonal y poliespecífica que se produce en los procesos de neuroinflamación.

La vacuna contra la parotiditis, rubéola y sarampión es administrada a niños entre uno y dos años de edad, con una segunda dosis durante el primer grado de la enseñanza primaria en Cuba, creando inmunidad frente a la parotiditis, rubéola y sarampión.⁽⁵⁾ Cuando un individuo padece enfermedades que afectan el sistema nervioso central producen una respuesta policlonal y poliespecífica que, al realizar la punción lumbar y la extracción de sangre venosa, permite cuantificar anticuerpos antirubéola, antiparotiditis y antisarampión.⁽⁷⁾ Este hallazgo puede

ser utilizado como indicador del estatus inmune de una población ya que es una evidencia de la existencia de clones de linfocitos B de memoria.

No se encontraron diferencias significativas para los distintos grupos de edades con respecto a los índices de anticuerpos contra parotiditis, sarampión y rubéola, lo cual indica que existe una uniformidad en la respuesta de los pacientes en cuanto a los anticuerpos de memoria producto de la vacunación.

Estos resultados corroboran lo observado en otros estudios previos realizados lo que reafirma que los pacientes vacunados, sin distinción de edad, conservan índices de anticuerpos contra los antígenos contenidos en las mismas y por tanto el efecto de la vacuna triple viral uniformiza el factor edad y es un indicador de protección.^(16, 17, 18)

Cuando se quiso distinguir los valores de los índices de anticuerpos antes y después de la revacunación, se pudiera esperar que los resultados medios variaran a expensas de un aumento de los valores medios de los índices posrevacunación, pero esto no se produjo. Esto se corresponde con las observaciones también realizadas para los diferentes grupos de edades.

Los resultados observados en las rectas de regresión evidencian que existe un decrecimiento de la respuesta dada por el índice de anticuerpos para los tres componentes de la vacuna triple viral a medida que se aleja de la fecha de la segunda dosis. Hasta el momento de realizar este trabajo no se había identificado en el área una alarma epidemiológica que apuntase a que esos niveles de índice de anticuerpos contra la triple viral no sean lo suficientemente adecuados para sugerir una segunda revacunación, pero estos resultados no dejan de ser interesantes para mantener una vigilancia en esos grupos de edades.

Se observa un incremento sostenido de los niveles de anticuerpos a medida que aumenta la edad, sin tener en cuenta la revacunación. Demuestra la protección que se observó en la muestra estudiada y que pudiera ser una representación de la población infantil. Los valores de los índices de anticuerpos después de la revacunación influyen a que la pendiente de la curva sea positiva, o sea, que el incremento de los índices de anticuerpo en sentido general aumente con la edad. Cuando se comparan los valores de la pendiente de la regresión de los índices de anticuerpos con relación a la edad se puede observar que la velocidad de este incremento es variable. Esto es lógico porque se tratan de tres diferentes

inmunógenos con sus características propias, pero a la vez permite valorar la intensidad de ese incremento.

Como se pudo apreciar en las rectas de regresión y en las correlaciones, existe un aumento sostenido no significativo de la relación entre los índices de anticuerpo con la edad. Esto sugiere que a medida que aumenta la edad los niveles de protección se mantienen, incrementados con la administración de una segunda dosis de la vacuna a los seis años.

Sin embargo, se pudo apreciar que el ritmo o velocidad con que estos fenómenos de protección que se producen son diferentes, por ser distintos inmunógenos en una sola formulación.

Es interesante observar que la parotiditis posee una velocidad de protección, dado por el valor de la pendiente de la recta de regresión, que se corresponde con un coeficiente de correlación mayor que el resto de los inmunógenos. Esto muestra un resultado que hasta ahora no se había podido comprobar en estudios anteriores consultados.⁽¹⁸⁾ En publicaciones previas fue observada una disminución de los índices de anticuerpos antiparotiditis con relación a la edad en los grupos mayores de seis años, lo cual difiere de los resultados de la presente investigación y es un punto esencial de la misma.^(16, 18)

En aquellas circunstancias se le adjudicó el comportamiento diferencial de los resultados a la evidencia de casos con Parotiditis en las áreas que atiende el hospital pediátrico de San Miguel del Padrón en el momento de ese análisis. Entre las posibles causas se esgrimió la pobre inmunogenicidad del preparado vacunal para ese virus y problemas con la cadena de frío. Un trabajo publicado por esos años recomendaba la realización de una reactivación.⁽¹⁸⁾

En un estudio reciente de investigadores cubanos, Castillo et al. en el 2019, detectaron hallazgos diferentes a los encontrados en la presente investigación dados por una disminución significativa del índice de anticuerpos IgG antiparotiditis con respecto a la edad y al tiempo de respuesta. Los autores plantearon que las causas de estos hallazgos podían estar dadas por una disminución en el nivel de los anticuerpos protectores o de memoria debido a que los pacientes recibieron una sola dosis de la vacuna al año de edad, el estilo de vida de los jóvenes y alteraciones en la cadena de frío.⁽¹⁶⁾

Otro estudio de seroprevalencia realizado en La Habana evidenció niveles de protección altos en parotiditis (86 %, IC 95 %: 84,3-88) y sarampión (86,75 %, IC 95 %: 85,2-88,4); sin embargo, en el caso de rubéola se presentaban niveles más bajos (64,72 %, IC 95 %: 62,4-67).⁽¹⁸⁾ Este último hallazgo ya se había detectado por otros investigadores.

Un estudio conducido por Robinson et al., cuando se pretendía usar el índice MRZ (sarampión-rubéola-zóster, del inglés *Measles-Rubelle-Zoster*) para el diagnóstico de la esclerosis múltiple en pacientes cubanos con sospecha de esta enfermedad, se pudo observar que en la población cubana estudiada en esos años no existía un índice relevante de índice de anticuerpo antirubéola, especialmente en hombres sospechosos de padecer esta enfermedad autoinmune. Esta falta de anticuerpos antirubéola se debía a que Cuba en los primeros años de la Revolución no introdujo la vacuna triple viral sino la vacuna contra la rubéola y se vacunó solamente a las niñas y mujeres en edad fértil para evitar el síndrome de la rubéola congénita. Durante este mismo periodo, donde se comenzó a aplicar esta vacunación, la población masculina no poseía anticuerpos.⁽¹⁹⁾

Este resultado reveló que el índice de anticuerpo permite evaluar el esquema de vacunación y la efectividad de la vacuna en sí, propósito del presente trabajo.

Conclusiones

La vacuna triple viral administrada en Cuba garantiza protección por la homogeneidad de la respuesta inmune de memoria inducida en los grupos etáreos, así como el incremento sostenido de los niveles de anticuerpos a medida que aumenta la edad, sin cambios notables posrevacunación. A pesar de que los índices de anticuerpos contra los tres inmunógenos tienden a decrecer a medida que se aleja de los seis años, no existen eventos epidemiológicos que sugieran la necesidad de una segunda revacunación. Se demostró un aumento de protección de la población estudiada frente a la parotiditis con respecto a estudios previos.

Referencias bibliográficas

1. Dubot-Pérès A, Mayxay M, Phetsouvanh R, Lee S, Rattanaovong S, Vongsouvath M, et al. Management of Central Nervous System Infections, Vientiane, Laos, 2003-2011. *EID Journal* [Internet]. 2019; 25(5):898-910. PMID: 31002063
2. Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016;131(2). PMID: PMC4713712
3. Klein RS, CA. H. Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity* [Internet]. 2017;46(6):891-909. PMID: PMC5662000
4. Reyes Reyes E, Hernández Torres R, Y. NN. Vigilancia inmunoepidemiológica del sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis y tos ferina en la provincia Las Tunas, 2010-2013 *Rev electron Zoilo* [Internet]. 2014 [citado 2020 May 15];39(6). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/226>
5. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2018 [citado 2020 May 15]; 42:e34. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34905>
6. ALERTA: Reporte epidemiológico semana No.33 para el nivel gerencial. . La Habana: Ministerio de Salud y Desarrollo Social. División de Enfermedades Notificables. Dirección de Vigilancia Epidemiológica; 2010.
7. Alberto J. Dorta-Contreras, Elena Noris-García, Bu-Coifiú-Fanego R, Padilla-Docal B. Bases moleculares de la neuroinmunología. II Parte. Reibergrama y su uso en Neuroinmunología. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2005 [citado 2020 Abr 1]; 77(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000300007
8. Dorta AJ, Reiber H, Noris E, Padilla B, Coifiu RB, Robinson MA, et al. *Neuroinmunología Básica*. Academia, editor. La Habana2007.

9. Dorta-Contreras AJ. Nuevo Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgG3. Rev cubana Neurol [Internet]. 2001 [citado 2020 Abr 20]; 33(7):694-5. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2001069>
10. Hansotto R. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. 2016 [citado 2020 May 2]; 74(4):337-50. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000400012&nrm=iso
11. Dorta-Contreras AJ, Hansotto R. Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo. Rev Neurol [Internet]. 2004 [citado 2020 May 2]; 39(9):17-40. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2004159>
12. SERION ELISA classic Mumps Virus. Disponible en: <https://www.serion-diagnostics.de/en/products/serion-elisa-classic-antigen/mumps-virus/>
13. ELISA Enzygnost anti-VZV/IgG. Disponible en: <https://www.bioz.com/result/elisa%20enzygnost%20anti%20vzv%20igg/product/Siemens%20Healthineers>
14. Enzygnost Anti-measles Virus/IgG. Disponible en: <https://www.bioz.com/result/enzygnost%20anti%20measles%20virus%20igg/product/Siemens%20AG>
15. Hansotto R. Knowledge-base for interpretation of Cerebrospinal fluid data patterns- Essentials in Neurology and Psychiatry. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2016; 74(6):501-12. DOI: 10.1590/0004-282X20160066
16. Castillo-González W, González-Losada C, Iglesias-González IM, AJ. D-C. Pesquisa inmuno-epidemiológica en niños con meningoencefalitis vírica vacunados contra la parotiditis, rubéola y sarampión. Vaccimonitor [Internet]. 2019 [citado 2020 May 12]; 28:19-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2019000100019&nrm=iso
17. Cruz-Quevedo M, Castillo-González W, AJ. D-C. IgG anti-Toxoplasma gondii antibody index as a measure of the naturally-acquired immune intrathecal response in neuroepidemiological study. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet].

- 2019 [citado 2020 Jun 12]; 38(3). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/237/379>
18. Ribas MdlÁ, Galindo M, Valcárcel M, García D, Rodríguez C, Y. T. Presencia de anticuerpos a sarampión, rubéola y parotiditis en una población cubana de 7 meses a 23 años. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2004 [citado 2020 Abr 19]; 56(3):192-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602004000300007&nrm=iso
19. Robinson-Agramonte M, Hansotto R, Cabrera-Gomez J, R. G. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients. Acta Neurol Scand [Internet]. 2007; 115(5):312-8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Alberto Juan Dorta Contreras.

Curación de datos: William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Análisis formal: Alberto Juan Dorta Contreras.

Investigación: Alberto Juan Dorta Contreras, William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Metodología: Alberto Juan Dorta Contreras, William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Administración del proyecto: Alberto Juan Dorta Contreras.

Recursos: Alberto Juan Dorta Contreras.

Software: William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Supervisión: Alberto Juan Dorta Contreras.

Visualización: William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Redacción del borrador original: Alberto Juan Dorta Contreras, William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.

Redacción, revisión y edición: Alberto Juan Dorta Contreras, William Castillo González y Mileydis Cruz Quevedo.