

Vacunas contra la encefalitis japonesa¹

Documento de posición de la OMS

En cumplimiento de su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros en cuestiones de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra las enfermedades que tienen repercusión en la salud pública internacional. Estos documentos, que se refieren principalmente al uso de vacunas en programas de inmunización, a gran escala, resumen la información básica fundamental sobre las vacunas y las enfermedades correspondientes, y concluyen exponiendo la posición actual de la OMS acerca de su uso en el ámbito mundial. Han sido examinados por varios expertos de la OMS y externos, y desde abril de 2006 son examinados y aprobados por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS en materia de vacunas e inmunización. Los documentos de posición han sido concebidos para uso principalmente por funcionarios de salud pública y directores de programas de inmunización de los países. No obstante, pueden interesar también a los organismos internacionales de financiación, a las industrias fabricantes de vacunas, a la comunidad médica y a los medios de divulgación científica.

Resumen y conclusiones

La encefalitis japonesa (EJ) es el tipo de encefalitis vírica más importante en Asia. Se calcula que el virus de la EJ ocasiona al menos 50 000 casos de la forma clínica de la enfermedad al año, principalmente en niños menores de 10 años, y produce alrededor de 10 000 fallecimientos y 15 000 casos que sufren secuelas neuropsiquiátricas a largo plazo. En las últimas décadas, se han producido epidemias de EJ en varias regiones que no eran endémicas anteriormente. La infección se transmite por mosquitos que adquieren el virus de animales virémicos, habitualmente aves acuáticas o cerdos domésticos. Sólo alrededor de 1 de cada 250 a 500 personas infectadas manifiesta la enfermedad clínica. No existe tratamiento antiviral específico contra la EJ. Aunque el uso de plaguicidas y mejoras en las prácticas agrícolas pueden haber contribuido a la reducción de la incidencia de la enfermedad en algunos países, la vacunación es la medida de control más importante. Actualmente, se utilizan tres tipos de vacunas contra la EJ en campañas de vacunación a gran escala: i) la vacuna purificada e inactivada obtenida de cerebro de ratón, basada en las cepas de Nakayama o de Beijing del virus de la EJ y producida en varios países asiáticos; ii) la vacuna inactivada obtenida de cultivos celulares, basada en la cepa Beijing P-3, y iii) la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares, basada en la cepa SA 14-14-2 del virus de la EJ. Las desventajas de la vacuna obtenida de cerebro de ratón son la escasa duración de la protección inducida, la necesidad de administrar múltiples dosis y, en la mayoría de los países, el precio relativamente alto por dosis. Las vacunas obtenidas de cultivos celulares se fabrican y utilizan abundantemente en China, donde la vacuna inactivada está siendo sustituida gradualmente por la vacuna viva atenuada. Hay además varias vacunas experimentales contra la EJ prometedoras que están en etapas avanzadas de desarrollo.

Es urgente aumentar la concienciación, a nivel regional y nacional, acerca de la EJ y obtener apoyo internacional para el control de la enfermedad. La vacunación contra la EJ debería extenderse a todas las regiones en las que constituya un problema de salud pública. La estrategia de inmunización más eficaz en situaciones de endemismo de EJ

¹ Véase el número 44, 1998, págs. 337–344.

consiste en realizar una campaña excepcional dirigida a un grupo de población objetivo principal, definido en función del perfil epidemiológico local, e incorporar posteriormente la vacuna contra la EJ al programa de inmunización sistemático. El efecto de esta estrategia combinada sobre la salud pública es mayor que los de cada estrategia aplicadas de forma aislada.

Se considera que tanto las vacunas obtenidas de cerebro de ratón como las obtenidas de cultivos celulares son eficaces y tiene un perfil de seguridad aceptable para su administración a niños. No obstante, con la vacuna obtenida de cerebro de ratón, se han notificado casos poco frecuentes de encefalomiелitis aguda diseminada potencialmente mortal y reacciones de hipersensibilidad en niños vacunados en regiones endémicas y en viajeros procedentes de lugares no endémicos. Dado el carácter excepcional de estos acontecimientos adversos, y la favorable relación entre beneficios y riesgos de la vacunación sistemática, no debería postergarse la introducción de la inmunización contra la EJ en programas de salud pública.

La vacuna inactivada de cerebro de ratón se ha utilizado con éxito para reducir la incidencia de EJ en varios países y es probable que continúe utilizándose a nivel nacional e internacional durante algunos años más. Según parece, la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares precisa menos dosis para conferir protección a largo plazo; es, en la mayoría de los casos, más barata; y constituye una alternativa atractiva a la vacuna de cerebro de ratón. No obstante, es preciso obtener más información acerca de su seguridad y eficacia cuando se administra a personas inmunodeficientes, así como acerca del efecto de su administración simultáneamente con otras vacunas.

Los calendarios de vacunación de las tres vacunas contra la EJ cuya comercialización ha sido autorizada y que se utilizan actualmente a gran escala varían en función del perfil de cada vacuna, y dependen de las circunstancias epidemiológicas locales y de los calendarios recomendados para otras vacunas infantiles. La administración a niños de 1 a 3 años de dos dosis primarias de la vacuna obtenida de cerebro de ratón, con intervalos de 4 semanas, y de una dosis de refuerzo 1 año más tarde y, posteriormente, cada 3 años hasta los 10 o 15 años proporciona una protección suficiente durante toda la infancia. Se obtiene una protección infantil igual de eficaz mediante la administración de una dosis única de la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares seguida de una dosis de refuerzo única al cabo de alrededor de 1 año. En algunas zonas se observa una proporción cada vez mayor de casos de EJ en personas mayores de 10 años, lo que pone de manifiesto la importancia de lograr una protección a largo plazo.

Es necesario contar con un suministro garantizado de vacunas contra la EJ seguras y eficaces. Todos los fabricantes de vacunas contra la EJ deben cumplir las normas internacionales sobre prácticas adecuadas de fabricación y los requisitos de la OMS de producción y control de la calidad. Tanto si la vacuna se produce en el país como si se importa, antes de que pueda aprobarse su uso deben evaluar su seguridad e inmunogenicidad autoridades de control nacionales independientes.

La utilización de métodos mejorados de vigilancia de la EJ, incluido el uso de análisis de laboratorio normalizados específicos para el virus de la EJ, es fundamental para caracterizar el perfil epidemiológico de la enfermedad, medir la carga de morbilidad, determinar los grupos de población de riesgo alto y documentar el efecto de las medidas

de control. Las normas recomendadas de vigilancia de la EJ se describen en otro documento de la OMS.²

Antecedentes

La encefalitis japonesa (EJ) es una zoonosis vírica de transmisión vectorial que puede afectar también a las personas. La enfermedad existe en prácticamente todos los países asiáticos, templados, subtropicales o tropicales, y ha penetrado en ocasiones en zonas en las que no existe transmisión enzoótica como en las islas del estrecho de Torres junto al continente australiano. Casi 3 mil millones de personas viven en regiones endémicas de EJ, donde nacen cada año 70 millones de niños. No obstante, la incidencia anual de la enfermedad clínica varía considerablemente de unos países a otros, así como en cada país afectado, desde menos de 10 a más de 100 casos por 100 000 habitantes. Periódicamente, la enfermedad se vuelve hiperendémica en zonas como el norte, partes del centro y el sur de la India, el sur de Nepal, y el norte de Viet Nam, así como en zonas del Sureste Asiático en las que aún no se han establecido programas de vacunación, p. ej. en Camboya.

Los mosquitos culicinos antropófilos transfieren el virus de animales hospedadores amplificadores, principalmente cerdos domésticos y aves zancudas, a las personas. *Culex tritaeniorhyncus*, la especie vectora más importante, se reproduce en charcas y en campos de arroz encharcados. Aunque la mayoría de los casos de la enfermedad en personas se producen en zonas rurales, también puede transmitirse en centros periurbanos y urbanos.

En lugares templados, el periodo de transmisión comienza típicamente en abril o mayo, y dura hasta septiembre u octubre. En zonas tropicales y subtropicales, la transmisión presenta una menor variación estacional, o bien se intensifica en la estación lluviosa. En situaciones en las que el riego permite la reproducción de los mosquitos durante todo el año, la enfermedad puede transmitirse incluso en la estación seca. En muchos países asiáticos se producen grandes epidemias de EJ, con una periodicidad de entre 2 y 15 años. Hasta ahora, no se han detectado epidemias de EJ tras grandes inundaciones, incluidas las provocadas por tsunamis. Se requieren estudios adicionales para dilucidar varios aspectos del perfil epidemiológico de la EJ.

Si bien en las regiones en las que el virus ha sido introducido recientemente éste ha afectado a todos los grupos de edad, estudios serológicos muestran que la mayoría de los habitantes de zonas endémicas de EJ se infectan antes de alcanzar los 15 años de edad. Sólo una de cada 250 a 500 infecciones por el virus de la EJ es sintomática. En zonas hiperendémicas, la mitad de los casos de EJ se producen antes de los 4 años de edad y casi todos antes de los 10 años. En algunas regiones endémicas en las que se han realizado campañas extendidas de vacunación infantil contra la EJ ha cambiado la distribución por edades de la incidencia, aumentando la proporción de casos en niños de mayor edad y adultos.

En países como el Japón y Corea, y en algunas regiones de China, la incidencia de EJ ha disminuido durante varias décadas, principalmente como consecuencia del uso extendido de las vacunas contra la EJ. La mejora de las condiciones socioeconómicas,

² Normas recomendadas por la OMS para la vigilancia de ciertas enfermedades prevenibles por vacunación seleccionadas. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003 (WHO/V&B/03.01).

los cambios en los estilos de vida y medidas de control como la centralización de la producción porcina y el uso de insecticidas pueden haber contribuido también a esta evolución. Se ha comprobado en un estudio que las redes antimosquitos impregnadas de permetrina proporcionan cierto grado de protección contra la EJ. No obstante, el uso de redes antimosquitos y la aplicación de otras medidas complementarias no deben consumir recursos destinados a la vacunación infantil contra la EJ. Si bien se cree que el número de casos de EJ notificados es muy inferior a la incidencia real en la población residente en regiones endémicas, la enfermedad afecta muy rara vez a los turistas y a quienes visitan estas zonas durante poco tiempo.

La EJ clínica aparece tras un periodo de incubación de 4 a 14 días y se caracteriza principalmente por la aparición repentina de fiebre, escalofríos, mialgias, confusión mental y, en ocasiones, rigidez de nuca. En los niños, los síntomas iniciales más destacados pueden ser dolor gastrointestinal y vómitos, y son muy frecuentes las convulsiones. La EJ puede presentarse en forma de enfermedad leve, de resolución sin complicaciones, o bien puede progresar rápidamente a encefalitis grave con trastornos mentales, alteraciones neurológicas generalizadas o localizadas y coma. Se calcula que se producen aproximadamente 50 000 casos de EJ cada año, de los que alrededor de 10 000 fallecen y alrededor de 15 000 sufren secuelas neurológicas o psiquiátricas que requieren rehabilitación y cuidados permanentes.

Se notifican pocos casos de EJ en mujeres embarazadas, ya que la mayoría de las infecciones se producen en la infancia, pero según estudios realizados en Uttar Pradesh (la India) la EJ conlleva un riesgo alto de aborto durante los dos primeros trimestres. Aún no se conoce el posible efecto de infecciones concurrentes, en particular del VIH, sobre el desenlace de las infecciones por el virus de la EJ.

El patógeno

El virus de la encefalitis japonesa pertenece a la familia *Flaviviridae*, compuesta por virus de ARN monocatenarios y, en su mayoría, de transmisión vectorial. El virus de la EJ está relacionado antigénicamente con otros flavivirus prevalentes en Asia, incluidos el virus del dengue y el virus del Nilo Occidental. La glucoproteína de la envoltura del virus de la EJ contiene epítomos neutralizantes específicos del virus y otros que generan reactividad cruzada. Los genotipos principales de este virus presentan distribuciones geográficas diferentes, pero todos pertenecen al mismo serotipo y su virulencia y preferencia de hospedador son similares. Tras una picadura de mosquito infecciosa, el virus comienza a replicarse en ganglios linfáticos locales y regionales. La invasión vírica del sistema nervioso central se produce probablemente por vía hemática.

La confirmación de los casos sospechosos de EJ debe realizarse mediante diagnóstico en laboratorio. El diagnóstico etiológico de EJ se basa principalmente en análisis serológicos mediante ELISA de captura de IgM que detecta IgM específicas en el líquido cefalorraquídeo o la sangre de casi todos los pacientes en un periodo de 7 días tras el comienzo de la enfermedad. Otros métodos son el análisis convencional de anticuerpos en dos muestras de suero para detectar un aumento significativo de la concentración total de anticuerpos específicos de la EJ, y el análisis de IgM mediante transferencia en manchas (*dot-blot*), adecuado para uso en el terreno. Rara vez se recupera el virus en histocultivos de sangre o de líquido cefalorraquídeo, pero puede detectarse en cerebros de fallecidos por encefalitis en su autopsia. Rara vez se detecta ARN del virus de la EJ en el líquido cefalorraquídeo.

Respuesta inmunitaria protectora

La protección contra la EJ está asociada con la generación de anticuerpos neutralizantes. Basándose en modelos con animales y en estudios clínicos de vacunas, se ha determinado un título de anticuerpos neutralizantes $\geq 1:10$ como umbral indicador de protección. Se ha demostrado en estudios experimentales con ratones la función de mecanismos inmunológicos mediados por células en la protección contra el virus de la EJ.

Vacunas contra la encefalitis japonesa

Los tipos más importantes de vacunas contra la EJ utilizados actualmente a gran escala son:

- la vacuna purificada e inactivada obtenida de cerebro de ratón, basada en las cepas Nakayama o Beijing del virus de la EJ y producida en varios países asiáticos;
- la vacuna contra la EJ inactivada obtenida de cultivos celulares, basada en la cepa vírica Beijing P-3, y
- la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares, basada en la cepa SA 14-14-2 del virus de la EJ.

Vacuna inactivada obtenida de cerebro de ratón

Históricamente, la vacuna inactivada obtenida de cerebro de ratón ha sido la vacuna contra la EJ más extendida en el mercado internacional. La vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón se ha incorporado a los programas de inmunización sistemática en la República de Corea, en Tailandia, y en zonas de Malasia, Sri Lanka y Viet Nam. Las vacunas se producen en formas líquida y liofilizada. Las formulaciones actuales de esta vacuna están normalizadas en términos de su inmunogenicidad y, tras una purificación exhaustiva, su contenido de proteína básica de mielina se ha reducido a cantidades ínfimas (<2 ng por ml). Se han establecido especificaciones técnicas de la OMS relativas a la producción de la vacuna.³ La vacuna obtenida de cerebro de ratón liofilizada es estable a 4 °C durante al menos 1 año.

Aunque la cepa Nakayama protege contra cepas del virus de la EJ de diferentes regiones asiáticas, otras cepas del virus, como la cepa Beijing-1, han inducido respuestas de anticuerpos neutralizantes más intensas y amplias en estudios experimentales preclínicos. Por este motivo, y debido a la mayor producción de antígeno en el cerebro de ratón tras la inoculación de la cepa Beijing, la cepa Nakayama ha sido sustituida en varias vacunas contra la EJ obtenidas de cerebro de ratón. No se han detectado diferencias significativas entre estas cepas vacunales en términos de eficacia protectora en seres humanos.

La vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón se administra por vía subcutánea en dosis de 0,5 o 1 ml (en algunas vacunas, de 0,25 ml o 0,50 ml) siendo la dosis menor la indicada para niños menores de 3 años. En varios estudios realizados en Asia, la inmunización primaria con dos dosis administradas con un intervalo de 1 a 2 semanas indujo concentraciones protectoras de anticuerpos neutralizantes en entre el 94 y el 100% de los niños mayores de 1 año. Aunque la experiencia de Tailandia demuestra que

³ *Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 38º informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 771). También puede consultarse en: www.who.int/biologicals/publications/trs/en/index.html

la vacunación contra la EJ de niños de 6 a 12 meses puede ser muy eficaz también, en la mayoría de los contextos epidemiológicos la vacunación primaria debe administrarse a los niños de 1 a 3 años. Dado que la EJ es, por lo general, infrecuente en lactantes, y la probable interferencia de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva durante los primeros meses de vida, no se recomienda vacunar a niños menores de 6 meses. En estudios sobre la inmunogenicidad realizados en los EE.UU., sólo se detectó seroconversión en aproximadamente el 80% de los adultos vacunados con calendarios de vacunación equivalentes de dos dosis. Por el contrario, la vacunación de soldados estadounidenses con tres dosis administradas los días 0, 7 y 30 generó una seroconversión del 100%. Tras una inyección de refuerzo administrada aproximadamente un año después de las dos dosis primarias, se alcanzan concentraciones de anticuerpos protectoras en prácticamente todos los niños y adultos, con independencia de la región geográfica. A las personas cuya inmunidad probablemente no sea reforzada por infección natural, es preciso administrarles dosis de refuerzo adicionales para lograr una inmunidad duradera.

Dado que el número y momento de administración óptimos de las dosis de refuerzo dependen de la frecuencia del refuerzo natural inducido por el virus de la EJ y, posiblemente, por flavivirus relacionados, ha sido difícil normalizar el calendario de la vacunación sistemática contra la EJ. Muchos países asiáticos han adoptado un calendario consistente en la administración de dos dosis primarias, preferiblemente con un intervalo de cuatro semanas, y una dosis de refuerzo posterior, al cabo de un año. En algunos países, se recomienda la administración de dosis de refuerzo adicionales, administradas habitualmente en intervalos de 3 años hasta la edad de entre 10 y 15 años.

En estudios australianos realizados tras la epidemia de EJ en el estrecho de Torres se comprobó que en la mayoría de los niños la concentración de anticuerpos neutralizantes disminuye en entre 6 y 12 meses tras la inmunización primaria hasta valores que no confieren protección. Alrededor de 3 años después de la administración de la serie primaria de 3 dosis, o de la última dosis de refuerzo, sólo el 37% de los adultos y el 24% de los niños contaban con concentraciones de anticuerpos protectoras.

Para viajeros de más de un año de edad que visiten zonas rurales de países endémicos durante al menos dos semanas, la práctica establecida actual es administrar una serie primaria de tres dosis, en los días 0, 7 y 28; otra posibilidad es administrar una serie primaria de dos dosis, preferiblemente con un intervalo de cuatro semanas. Cuando sea preciso proporcionar una protección permanente, deberán administrarse dosis de refuerzo al cabo de un año y, a continuación, cada tres años.

Según la experiencia actual, principalmente de Taiwán (China) y Tailandia, la administración, en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), de la vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón simultáneamente con las vacunas contra el sarampión, contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DPT) y contra la poliomielitis no reduce las tasas de seroconversión ni aumenta las de acontecimientos adversos. No obstante, no se han estudiado de forma sistemática los posibles efectos de la coadministración de la vacuna obtenida de cerebro de ratón con otras vacunas del programa de inmunización infantil.

En general, la vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón se ha considerado inocua, aunque alrededor del 20% de los vacunados experimentan reacciones locales,

como dolor con la palpación, eritema y tumefacción. Un porcentaje similar de vacunados pueden experimentar síntomas generales benignos, como cefalea, mialgia, síntomas gastrointestinales y fiebre. Se han notificado casos de encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) que coinciden en el tiempo con la administración de la vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón, siendo la frecuencia de estos casos de 1 por cada 50 000 a 1 000 000 dosis administradas, pero no existen estudios concluyentes. En el Japón se ha retirado la recomendación de vacunación infantil sistemática contra la EJ, basándose en la observación de un caso de EMAD asociado en el tiempo con la vacunación contra la EJ. No obstante, el Comité Consultivo Mundial sobre Inocuidad de las Vacunas⁴ concluyó recientemente que no hay pruebas concluyentes de un aumento del riesgo de EMAD asociado en el tiempo con la vacunación contra la EJ y que no hay motivos que justifiquen la modificación de las recomendaciones actuales relativas a la vacunación contra la EJ.

Se han notificado, esporádicamente, reacciones de hipersensibilidad y, en algunos casos, urticaria generalizada grave, angioedema facial o disnea, principalmente en sujetos vacunados de zonas no endémicas. Las tasas notificadas de estas reacciones, determinadas en estudios prospectivos y retrospectivos, son habitualmente del orden de 18 a 64 por 10 000 vacunados. Un factor que complica el análisis es que estas reacciones pueden producirse tras haber transcurrido un periodo de entre 12 y 72 horas después de la vacunación. En algunos casos ocurridos en el Japón, se ha sospechado de la sensibilización a la gelatina, un estabilizante de las vacunas, como causa subyacente, pero ésta no se conoce con certeza.

La única contraindicación para el uso de esta vacuna es un historial de reacciones de hipersensibilidad a una dosis anterior. No obstante, sólo debe vacunarse a mujeres embarazadas si están expuestas a un riesgo alto de infección. La vacuna obtenida de cerebro de ratón se ha administrado sin problemas de inocuidad a personas con diversos tipos de inmunodeficiencia, incluida la causada por la infección por el VIH.

Vacuna inactivada obtenida de cultivos celulares

Esta vacuna, fabricada y distribuida únicamente en China, se obtiene de la cepa Beijing P-3 del virus de la EJ, la cual confiere una inmunidad amplia contra virus de la EJ heterólogos y proporciona rendimientos altos de virus cuando se propaga en hepatocitos primarios de hámster. Una versión más reciente de la vacuna, producida en células Vero, ha sido autorizada en China. La serie primaria de vacunación de lactantes con esta vacuna inactivada con formalina confiere protección a alrededor del 85% de los vacunados, pero la inmunidad se debilita relativamente rápido. La vacuna se ha utilizado principalmente en campañas de vacunación realizadas en China anualmente, antes del comienzo de la temporada de transmisión. Se notifican reacciones locales transitorias en el 4% de los vacunados, reacciones generales benignas en menos del 1%, e hipersensibilidad en 1 de cada 15 000 vacunados. No se han notificado casos de encefalitis aguda asociados a la vacuna. La vacuna no es cara y en años anteriores se distribuyeron 75 millones de dosis al año para uso interno en China. Esta vacuna inactivada obtenida de cultivos celulares está siendo sustituida gradualmente por la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares.

⁴ Véase el núm. 28, 2005, págs. 242–247.

Vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares

Esta vacuna se obtiene de la cepa neuroatenuada y genéticamente estable SA 14-14-2 del virus de la EJ, que induce una inmunidad amplia contra virus de la EJ heterólogos. La reversión a la neurovirulencia se considera muy improbable. Se han establecido especificaciones técnicas de la OMS relativas a la producción de la vacuna.⁵ Como la vacuna se produce mediante cultivo en células primarias, el proceso de fabricación incluye una cuidadosa separación de los virus endógenos y los contaminantes. La comercialización de la vacuna viva atenuada fue autorizada en China en 1989. Desde entonces, se han elaborado más de 300 millones de dosis y han sido vacunados más de 200 millones de niños. Actualmente se producen más de 50 millones de dosis de esta vacuna al año. El uso extenso de esta y otras vacunas ha contribuido significativamente a reducir la carga de morbilidad de la EJ en China, de 2,5 casos por 100 000 habitantes en 1990 a menos de 0,5 casos por 100 000 habitantes en 2004. La comercialización de la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares ha sido autorizada también en la India, Nepal, la República de Corea y Sri Lanka.

En estudios de casos y testigos y en numerosos estudios sobre el terreno a gran escala en China se ha determinado, de forma sistemática, una eficacia de la vacuna de al menos el 95% tras la administración de dos dosis con un intervalo de un año. Según estudios de observación de niños vacunados en China, Nepal y Tailandia, basta una sola dosis de esta vacuna para inducir una protección a largo plazo significativa (de 11 años, en el caso de China). Se necesitan estudios planificados cuidadosamente para determinar recomendaciones firmes sobre el calendario de inmunización óptimo.

En un estudio prospectivo aleatorizado en el que participaron más de 13 000 niños sometidos a vigilancia activa durante 30 días, no se observaron casos de encefalitis ni de meningitis y no se determinaron diferencias relativas a la necesidad de hospitalización o la generación de fiebre prolongada entre los niños que recibieron la vacuna SA 14-14-2 y los del grupo de control. En un estudio realizado en la República de Corea, se observó fiebre superior a 38 °C y tos en aproximadamente el 10% de los vacunados, mientras que menos del 1% experimentaron eritema y tumefacción en el lugar de inyección. No se han asociado a esta vacuna reacciones de hipersensibilidad ni casos de encefalitis aguda. No obstante, hasta que se haya obtenido información adicional, en la inmunización de mujeres embarazadas o de personas inmunodeficientes la vacuna viva atenuada debería sustituirse por una de las vacunas contra la EJ inactivadas.

Vacunas contra la EJ en fases avanzadas de desarrollo

Un método genético prometedor es la construcción de una vacuna viva atenuada híbrida que contiene secuencias de código genético de antígenos neutralizantes de la cepa SA 14-14-2 del virus de la EJ insertadas en el genoma de la cepa vacunal 17 D de la fiebre amarilla. El virus recombinante resultante se cultiva en células Vero. Hasta ahora, el prototipo de esta vacuna ha mostrado un perfil de seguridad aceptable y una tasa de seroconversión de más del 97% tras la administración de una única dosis. Las células Vero se utilizan también en el Japón para el desarrollo de una vacuna contra la EJ inactivada basada en la cepa Beijing P-1. Además, la cepa vírica SA 14-14-2 ha sido adaptada a células Vero y la vacuna inactivada experimental resultante ha mostrado resultados prometedores en estudios clínicos.

⁵ *Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 51° informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 910). También puede consultarse en: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/51/en/index.html>

Posición general de la OMS sobre las vacunas

Las vacunas para uso en intervenciones de salud pública a gran escala deberán cumplir los requisitos de calidad actuales de la OMS;⁶ ser inocuas y producir un efecto significativo contra la propia enfermedad en todos los grupos de población objetivo; si se destinan a lactantes o niños de corta edad, adaptarse con facilidad a los calendarios y plazos previstos en los programas nacionales de vacunación infantil; no interferir significativamente con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente; estar formuladas de forma que cumplan limitaciones técnicas comunes, por ejemplo en términos de capacidad de refrigeración y almacenamiento; y tener precios adecuados para los diferentes mercados.

Posición de la OMS sobre las vacunas contra la EJ

Es urgente aumentar la concienciación, a nivel regional y nacional, acerca de la EJ y obtener apoyo internacional para el control de la enfermedad. Con la creciente disponibilidad de vacunas eficaces, inocuas y asequibles, la inmunización contra la EJ debería integrarse en los PAI en todas las zonas en las que la enfermedad constituya un problema de salud pública. La estrategia de inmunización más eficaz en situaciones de endemismo de EJ consiste en realizar campañas de recuperación excepcionales, como semanas de la salud del niño, o campañas de vacunación con múltiples antígenos dirigidas a un grupo de población objetivo principal definido en el ámbito local, e incorporar posteriormente la vacuna contra la EJ al programa de inmunización sistemático. El efecto de esta estrategia combinada sobre la salud pública es mayor que los de cada una de las estrategias aplicadas de forma aislada.

Los tres tipos de vacunas contra la EJ que se utilizan actualmente a gran escala se consideran eficaces y aceptablemente seguras para su administración a niños. No obstante, se han notificado casos poco frecuentes, tras la administración de la vacuna obtenida de cerebro de ratón, de EMAD potencialmente mortal y de reacciones de hipersensibilidad en niños en regiones endémicas y en viajeros procedentes de lugares no endémicos. Se recomienda prestar una mayor atención a estos acontecimientos adversos específicos, por ejemplo al evaluar el riesgo real de EJ para un viajero particular. No obstante, dado el carácter excepcional de estos acontecimientos adversos, y la favorable relación entre beneficios y riesgos de la vacunación sistemática, no debería postergarse la introducción de la inmunización contra la EJ en programas de salud pública.

La vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares basada en la cepa SA 14-14-2 del virus de la EJ, comercializada ahora ampliamente, y posiblemente las nuevas vacunas inactivadas obtenidas de cultivos celulares pueden ser sustitutos adecuados de la vacuna obtenida de cerebro de ratón. La vacuna viva atenuada induce protección durante varios años tras 1 o 2 dosis, mientras que para que la vacuna obtenida de cerebro de ratón proporcione una protección duradera puede ser preciso administrar 2 o 3 dosis iniciales seguidas por dosis de refuerzo en intervalos de aproximadamente 3 años. Como en la mayoría de los países el precio por dosis de la vacuna obtenida de cerebro de ratón es mayor que el de la vacuna viva atenuada, y dada la necesidad de

⁶ Documento WHO/VSQ/GEN/96.02, que puede solicitarse al centro de documentación del IVB, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza, o bien consultarse en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

administrar dosis múltiples, la primera vacuna es prohibitiva en muchos países endémicos de EJ.

Para diseñar estrategias nacionales de vacunación óptimas es preciso disponer de información confiable sobre la duración de la protección y saber además si la protección a largo plazo requiere la exposición repetida a la infección natural. De forma similar, se necesita información adicional sobre el posible efecto de reactividad cruzada de anticuerpos de flavivirus (p. ej. anticuerpos del virus del dengue) en el resultado de la inmunización primaria contra la EJ. Todas las vacunas utilizadas actualmente confieren, al parecer, una protección igual de eficaz contra la infección por genotipos diferentes del virus de la EJ.

Por motivos epidemiológicos, programáticos y económicos, los calendarios de inmunización contra la EJ son muy diferentes de unos países a otros. En general, la vacuna obtenida de cerebro de ratón confiere una protección adecuada tras la administración a niños de 1 año de dos dosis primarias a intervalos de 4 semanas y la posterior administración de dosis de refuerzo al cabo de 1 año y, subsiguientemente, cada 3 años hasta la edad de 10 a 15 años. Se obtiene una protección infantil igual de eficaz mediante la administración de una dosis única de la vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares seguida de una dosis de refuerzo al cabo de alrededor de un año. Se prevé disponer de más información sobre la posible interferencia entre las vacunas contra la EJ y otras vacunas administradas simultáneamente, así como sobre la duración de la protección.

El principal fabricante japonés de la vacuna contra la EJ obtenida de cerebro de ratón ha dejado recientemente de producirla, y la cantidad de la vacuna producida por otros fabricantes es escasa. Aunque lo idóneo sería sustituir gradualmente la vacuna obtenida de cerebro de ratón por una nueva generación de vacunas contra la EJ, dada la escasa producción general de vacunas contra la EJ, probablemente sea preciso continuar produciendo también la vacuna obtenida de cerebro de ratón durante varios años más. Dados los acontecimientos adversos asociados a esta vacuna, poco frecuentes, pero potencialmente peligrosos, para continuar produciéndola es crucial cumplir escrupulosamente los requisitos internacionales de calidad en vigor. Tanto si la vacuna se produce en el país como si se importa, antes de que pueda aprobarse su uso deben evaluar su seguridad e inmunogenicidad autoridades de control nacionales independientes.

Uno de los fabricantes de la vacuna viva atenuada está actualmente ampliando su capacidad de producción. Además, están introduciéndose ahora en los programas de inmunización o están en fases avanzadas de desarrollo nuevas vacunas elaboradas en cultivos celulares o mediante técnicas modernas de recombinación genética.

La vigilancia de la EJ es fundamental para caracterizar el perfil epidemiológico de la enfermedad, medir la carga de morbilidad, reconocer las zonas de riesgo alto y las zonas con nueva presencia de la enfermedad, y documentar el efecto de las medidas de control. La OMS, consciente de la necesidad de armonizar las actividades de vigilancia en diferentes países, ha elaborado normas de vigilancia que incluyen también recomendaciones específicas sobre la vigilancia de la EJ.