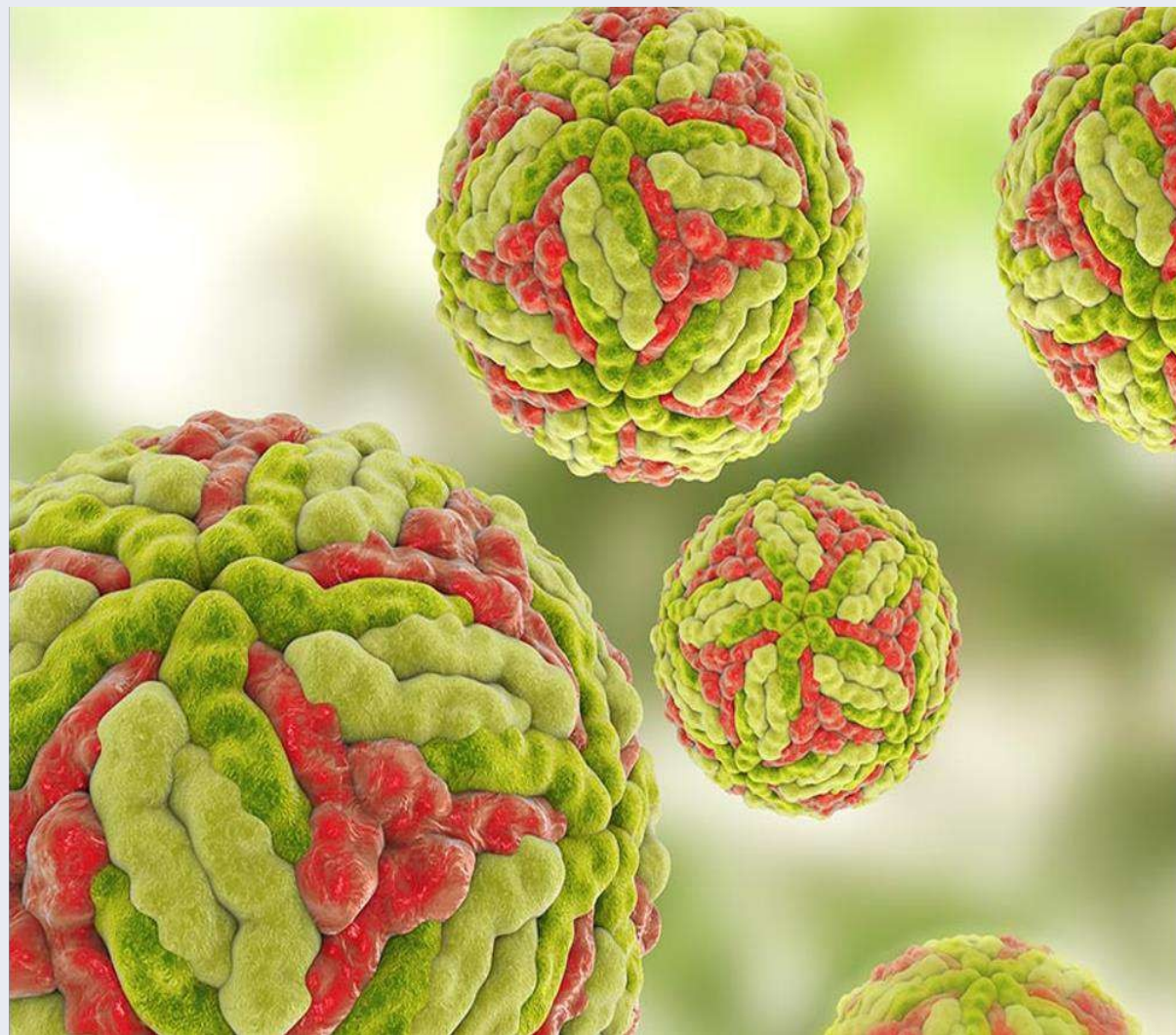

VACUNA FRETE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

GRUPO DE VACUNAS DE VIAJEROS DE LA
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE VACUNOLOGÍA (AEV)



VACUNA FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología: Rosa López Gigosos, Natividad Tolosa Martínez, Guillermo Mena Pinilla, Magda García Rodríguez, Mercedes Melero García, Juan Barriga García, Cristina Hernán García, Esther Redondo Marguello, Blanca O'Donnell Cortés, Inmaculada García Jabalera, Pilar Arrazola Martínez, Mar Faraco Oñorbe, Hilary Piedrahita Valdés, Elsa Morales Cuello, Raisa Margaritta Morales Martínez, Karen Lorena Colmenares Andrade, Mariola Espejo y Francisco Javier Rodríguez Jiménez.

Referencia para citar este artículo: Rodríguez FJ, Faraco M, Morales RM, Redondo E, Arrazola P y Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología. Encefalitis japonesa. [Internet]. Mayo 2025 [Consultado dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>

BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENCEFALITIS JAPONESA

Agente causal: Virus con RNA de cadena única del tipo Flavivirus.

Transmisión: El vector más importante es el mosquito *Culex* (*tritaeniorhynchus*), que suele picar por la noche y tiene una preferencia por los animales y aves domésticas siendo que la picadura en humanos es rara. Este mosquito se cria en las aguas estancadas de los campos de arroz donde encuentra a sus huéspedes, fundamentalmente aves y cerdos los cuales actúan como amplificadores. Los seres humanos representan el vector final del virus pues no hay transmisibilidad entre estos. Aunque la mayoría de los casos se producen en el medio rural, también puede transmitirse en el medio urbano y periurbano.

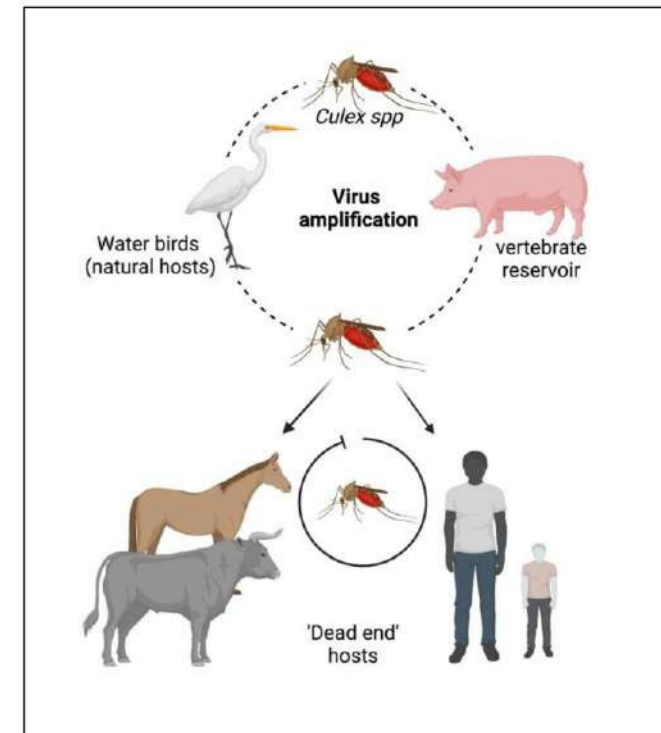
Cuadro clínico: Una vez inoculado el virus, este inicia su replicación en la piel, pasando posteriormente a las glándulas linfáticas regionales donde consigue sortear las defensas de sistema inmune e iniciar su camino hasta el cerebro y la médula espinal. Esta colonización se traduce en inflamación y edema cerebral. La invasión vírica del SNC se produce probablemente a través de la vía hemática.

La encefalitis se produce en 1 de cada 250 infecciones. Habitualmente la clínica de la encefalitis japonesa aparece a los 4 a 14 días de la inoculación, se presenta en forma de enfermedad leve o progresa rápidamente a encefalitis grave acompañado de trastornos mentales, alteraciones neurológicas y finalmente coma. El cuadro clínico se caracteriza por:

-Fiebre repentina	-Mialgias
-Escalofríos	-Confusión mental
-Rigidez de nuca	-Dolor abdominal(niños)
-Vómitos	-Convulsiones

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>

La infección en embarazadas es rara aunque se asocia a abortos sobre todo en el primer trimestre de gestación.



BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENCEFALITIS JAPONESA

- **Diagnóstico:** Las pruebas complementarias se basan en análisis serológicos mediante técnica Elisa de Ig específica de encefalitis japonesa en el LCR o sangre a los 7 días tras la aparición de los síntomas. El análisis convencional de anticuerpos en dos muestras de suero para detectar un aumento significativo de concentración de anticuerpos específicos de la EJ.
- **Tratamiento:** Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico para la EJ por lo que este se centrará en el manejo sintomático del paciente y evitar la aparición de complicaciones asociadas.
- **Evaluación del riesgo en viajeros:** La incidencia anual de la enfermedad clínica se estima que es de 1-10/100.000 habitantes. Cifra que varía entre los distintos países y regiones.
- Se estima que se producen unos 68.000 casos clínicos y entre 13.600 a 20.400 defunciones (tasa de letalidad del 15-30%). Un 50% de los supervivientes desarrollará daños neurológicos graves.

https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/encefalitis_japonesa.pdf



MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA ENCEFALITIS JAPONESA EN LOS VIAJEROS

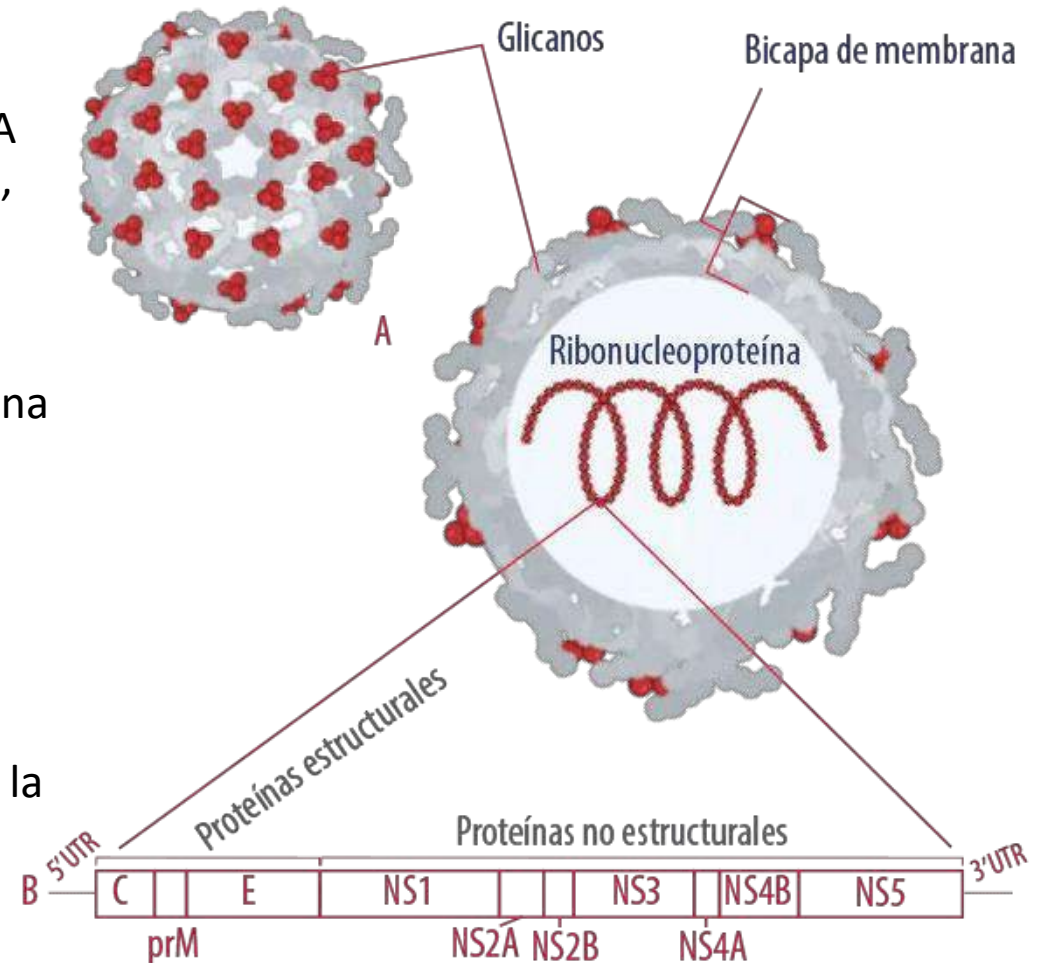
- Las medidas preventivas van dirigidas a:
 - Evitar las picaduras de mosquitos mediante el uso de repelentes de insectos
 - El uso de ropa de manga larga y pantalones largos
 - Evitar las actividades nocturnas al aire libre
 - Dormir con mosquiteras impregnadas en permetrina o en habitaciones con aire acondicionado.
 - Vacunación previa al viaje a lugares endémicos.



Ixiaro es la única vacuna aprobada por la EMA para su uso en Europa desde el año 2009. Es una vacuna cultivada en células Vero desarrollada por Valneva Austria basada en la cepa SA14-14-2. Puede ser administrada desde los 2 meses de edad.

VIRUS VACUNAL

- El virus de la encefalitis japonesa es un arbovirus con RNA de cadena única del tipo flavivirus muy parecida al Dengue, encefalitis del Nilo Oriental y encefalitis de Saint Louis.
- Es un virus pequeño de aproximadamente 50 micras, contiene un núcleo central con una nucleocápside de ARN viral. En el virión maduro, este núcleo está rodeado por una bicapa lipídica en la que están incrustadas la membrana viral y las proteínas de la envoltura.
- El ARN del VEJ es monocatenario, en su extremo 5' se encuentran las proteínas del núcleo, de la premembrana (prM) y de la envoltura (E) que forman la partícula viral (proteínas estructurales), mientras que las restantes proteínas no estructurales se expresan durante la replicación.



VIRUS VACUNAL

La EJ se conoce desde que se documentó por primera vez su clínica en 1871 en Japón. Posteriormente, en 1924 se consiguió aislar el virus en el cerebro humano. Una década más tarde se consiguió aislar en el cerebro del mono lo que permitió el desarrollo de la inoculación profiláctica.

Actualmente, en el mundo se utilizan 4 tipos de vacunas:

- Inactivadas derivadas del cerebro de ratón
- Inactivadas derivadas de cultivos de células Vero
- Vivas atenuadas
- Vivas recombinantes

VIRUS VACUNAL

Vacunas de 1ª generación

- Vacunas inactivadas cultivadas en cerebro de ratón. Basadas en las cepas Nakayama o Beijing del virus, está producida en varios países asiáticos
- Esta vacuna ha sido la más utilizada en las regiones de Asia más afectadas por la EJ. Inicialmente basada en la cepa Nakayama, ésta ha sido paulativamente sustituida por la Beijing-1 al demostrarse que produce una mayor producción de anticuerpos neutralizantes.
- Para viajeros mayores de un año que visiten zonas rurales de países endémicos durante, al menos, dos semanas, la recomendación se centra en administrar una serie primaria de 3 dosis en los días 0,7,28.
- Aunque, en términos generales la vacuna se considera segura, el 20% de los vacunados experimentaron reacciones adversas leves.
- Posteriormente se han notificado casos de encefalomiелitis aguda diseminada que coinciden con la administración de esta vacuna a razón de 1 cada 50.000/100.000 dosis administradas aunque no existen estudios concluyentes que justifiquen una alteración de las recomendaciones de vacunación.
- La única contraindicación a la administración es una historia de hipersensibilidad a una dosis anterior.

VIRUS VACUNAL

Vacunas de 2º generación

- Vivas atenuadas
 - Desarrollada a partir de la cepa SA14-14-2, mediante una cuidadosa separación de los virus endógenos y los contaminantes. La reversión a la neurovirulencia es muy improbable.
 - El uso extenso de esta vacuna, con más de 200 millones de niños vacunados, ha contribuido a reducir la carga de la morbilidad en China de 2,5 casos en 1990 a menos de 0,5 casos por 100.000 habitantes en 2004.
 - Inicialmente autorizada para su uso y comercialización en China en 1989, su uso se ha extendido por otros países de Asia como India, Nepal, Corea y Sri Lanka.
 - Se ha demostrado una eficacia de al menos el 95% tras la administración de dos dosis con un intervalo de un año.
 - Se han descrito reacciones adversas como fiebre y tos en el 10% de los vacunados y eritema y tumefacción en el lugar de la inyección en el 1% de los vacunados.



VIRUS VACUNAL

Vacunas cultivadas en células Vero (Ixiaro[®])

- La vacuna IC51 es una vacuna purificada de virus entero inactivado. Esta está aprobada para su uso en USA, Europa y Australia.
- La vacuna está basada en la estructura de la cepa SA14-14-2, cultivada en células Vero presentando como adjuvante el 0,1% de hidróxido de aluminio.
- El proceso de cultivo en células Vero permite dispensar el uso de suero lo que permite un proceso de purificación más simple y un perfil de seguridad superior. La vacuna no necesita estabilizadores ni aditivos adicionales.
- Los estudios realizados en fase III demostraron que la vacuna es bien tolerada y su respuesta inmunógena no es inferior a la JE-VAX.
- La vacuna tiene una alta tasa de seroconversión(83%) al año de la vacunación.

VACUNA FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

IXIARO®

- Vacuna aprobada por la EMA en 2009 para su uso en la inmunización en viajeros desde los 2 meses de edad.
- 1 dosis de 0,5ml contiene 6 Unidades de Antígeno (inactivada)
- Excipientes: Cloruro sódico, Dihidrogeno fosfato de potasio, Hidrógeno fosfato disódico
- Disolvente: Agua para inyectables



RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACIÓN



En adultos la tasa de seroconversión es del 29,4% a los 10 días de la primera de la primera vacunación IM y del 97,3% una semana después e la segunda vacuna IM.



La pauta de primovacunación debe haberse completado una semana antes de la posible exposición.



La protección contra la Encefalitis Japonesa no está asegurada hasta que se haya recibido la segunda dosis



Aunque el mecanismo de acción de la vacuna contra la encefalitis japonesa no se conoce muy bien, estudios en animales han demostrado que la vacuna provoca una respuesta inmunitaria protectora.

RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACIÓN

En un estudio de 181 participantes de Alemania, Austria y Rumanía, midió la persistencia de anticuerpos neutralizantes a 5 años tras la administración de 2 dosis de Ixiaro en pauta 0-28 días.



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Short communication

Persistence of the immune response after vaccination with the Japanese encephalitis vaccine, IXIARO® in healthy adults: A five year follow-up study



Christian Taucher^{a,*}, Herwig Kollaritsch^b, Katrin L. Dubischar^a

^a Valneva Austria GmbH, Campus Vienna Biocenter, Vienna, Austria

^b Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine at the Institute of Pathophysiology, Medical University Vienna, Kinderspitalgasse 15, 1090 Vienna, Austria

Table 1

Immunogenicity up to 60 months after first vaccination for IXIARO®: comparative and long-term immunogenicity population.

	IXIARO n/N (%)	95% confidence interval	SCR/SPR (ITT)/ITTM36	
			TBE unvaccinated % n/N	TBE vaccinated % n/N
<i>Number (%) of seroprotected subjects</i>				
24 months after first vaccination	148/181 (82%)	[75.5%, 86.7%]	53/78 (67.9% ^{***})	78/86 (90.7% ^{***})
36 months after first vaccination	129/152 (85%)	[78.3%, 89.7%]	41/57 (71.9% ^{***})	77/84 (91.7% ^{***})
48 months after first vaccination	127/152 (84%)	[76.9%, 88.6%]	38/55 (69.1% ^{***})	73/81 (90.1% ^{***})
60 months after first vaccination	124/152 (82%)	[74.7%, 86.9%]	30/47 (63.8%)	67/78 (85.9%)
<i>Geometric Mean Titer</i>				
24 months after first vaccination	44.3	[36.7, 53.4]	32.8	56.2
36 months after first vaccination	43.8	[36.5, 52.6]	29.9	54.0
48 months after first vaccination	46.0	[38.0, 55.7]	33.8	50.4
60 months after first vaccination	43.4	[35.7, 52.9]	29.2	45.2

Missing values from exclusions due to previously negative PRNT or due to related AEs, and positive PRNT values despite a previously negative PRNT result are imputed to 5 (i.e. set to seronegative).

TBE unvaccinated - no TBE vaccination up to the specific time point.

TBE vaccinated - anytime: any TBE vaccination up to the specific time point.

^{***} Confidence Intervals do not overlap.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN DE IXIARO®

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. En los lactantes, se puede utilizar la parte anterolateral del muslo.

No administrarla de forma intravascular.

En pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos se puede considerar la vía subcutánea. Esta vía puede provocar una respuesta subóptima de la vacuna

Edad	Dosis	Pauta	Intervalo
18-65 años	0,5ml	1+1+1	0-28 días-12/24 meses ¹
18-65 años pauta rápida	0,5ml	1+1+1	0-7 días-12/24 meses ¹
3-18 años	0,5ml	1+1+1	0-28 días-12/24 meses
+65 años	0,5ml	1+1+1	0-28días+Refuerzo antes del viaje
+2m-3años	0,25ml	1+1+1	0-28días ²

1. Considerar una segunda dosis de refuerzo 10 años después de la primera dosis de refuerzo.

2. Dosis de recuerdo desde los 14 meses de edad.

SITUACIONES ESPECIALES DE VACUNACIÓN

- Existen pocos datos de vacunación en embarazadas. La pauta de dos dosis, en animales demostró una osificación incompleta lo que no sucedió con la pauta de 3 dosis. En general **no se recomienda** la vacunación en embarazadas.
- En lactancia materna, no parece que produzca efectos en el lactante aunque en ausencia de datos **no se recomienda** su uso.



VACUNA FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

INDICACIONES

- Indicado para la inmunización activa de adultos, adolescentes, niños y lactantes de hasta 2 meses de edad.
- Viajeros a zonas rurales endémicas, sobretodo de junio a septiembre, con estancias superiores a 2 a 4 semanas o viajeros de largas estancias y actividades de riesgo
- La indicación debe ser personalizada y realizarse en un **Centro de Vacunación Internacional**.



REACCIONES ADVERSAS A LA VACUNACIÓN

Si bien las reacciones graves a la vacunación son excepcionales, el 40% de los vacunados sufrieron reacciones adversas de tipo sistémico frente al 54% que refirieron reacciones en el lugar de la inyección.

Estas reacciones aparecen de forma general a los 3 días de la administración, suelen ser de carácter leve y autolimitada en varios días.

No se observó un aumento de reactogenicidad después de la segunda dosis o dosis de refuerzo.

Entre las reacciones adversas más frecuentes encontramos; cefalea(20%), Mialgia(13%), Dolor(33%) y sensibilidad en el lugar de la inyección(33)

CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNA

- Hipersensibilidad al principio activo de la vacuna.
- Hipersensibilidad a algún excipiente o residuo como:

Sulfato de protamina	Formaldehído
Seroalbúmina bovina	ADN de la célula huésped
Metabisulfito de Sodio	Proteína de la célula huésped

- Reacción de hipersensibilidad a dosis anteriores.
- Se recomienda posponer la vacunación en procesos febriles intensos.
- Edad menor de 2 meses.

INTERACCIONES CON OTRAS VACUNAS

- Se han realizado estudios de compatibilidad con las vacunas de hepatitis A y rabia.
- No se observó alteraciones de la inmunogenicidad contra la encefalitis japonesa ni contra la hepatitis A ni contra la rabia al ser administradas de forma concomitante.
- No se han realizado estudios de interacción en población pediátrica y adolescentes.



PRECAUCIONES CON LA VACUNA

- Actualmente existen pocos datos del efecto de Ixiaro® en el embarazo y se desconoce su excreción por la leche materna por lo que no se recomienda su uso en embarazo ni lactancia.
- Los estudios realizados en animales no demostraron alteraciones de la función reproductora.

VACUNAS QUIMÉRICAS

Son vacunas de virus vivos atenuados recombinados.

Se autorizó por primera vez en Australia en 2010 habiéndose extendido su uso por múltiples países asiáticos.



OTRAS VACUNAS FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA VACUNAS QUIMÉRICAS

Las vacunas quiméricas son vacunas producidas por ingeniería genética.

Este sistema sustituye los genes codificantes de la envuelta del flavivirus frente al que se pretende dirigir, en este caso los genes homólogos de la cepa vacunal 17D de la fiebre amarilla.

El virión resultante contiene estructuras implicadas en la adhesión y entrada del virus en la célula pertenecientes al flavivirus diana, así como sus determinantes antigénicos y epítomos de respuesta celular frente al virus, mientras que la nucleocápside, las proteínas no estructurales, y los extremos no codificantes del genoma viral pertenecen a la cepa YF17D.

OTRAS VACUNAS FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

Respuesta inmune

- Se ha demostrado como la replicación de las quimeras en el hospedador induce la producción de altos títulos de anticuerpos neutralizantes muy duraderos.
- La expresión intracelular de las proteínas de la envuelta en las células infectadas sirve como diana para la inducción de la respuesta inmune citotóxica.

POSOLOGÍA

- Se administra una dosis vía subcutánea a partir de los 9 meses de edad.
- Se recomienda una dosis de refuerzo a los 12-24 meses para menores de 18 años.
- Existen estudios en Fase III para determinar la inmunogenicidad y efectividad en niños menores de 9 meses.

ICH GCP > Registro de ensayos clínicos de EE. UU. > Ensayo clínico NCT01396512

Estudio de una vacuna viva atenuada contra el virus quimérico de la encefalitis japonesa (IMOJEV™) en comparación con CD.JEVAX™ en niños pequeños

<https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT01190228>

OTRAS VACUNAS FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

Vacunas quiméricas

- Altas tasas de seroconversión al mes de la administración de dosis única en niños de países endémicos y adultos de países no endémicos.
- En los niños las tasas varían con la edad, situándose entre el 100 y el 89,7%
- Los estudios a largo plazo determinaron unas tasas de seroprotección a 5 años del 65,5% en niños.
- En adultos estas tasas se situaron en el 93% aunque con datos incompletos
- Las dosis de refuerzo demostraron, a los 7 días, una respuesta anamnésica robusta y rápida con niveles de anticuerpos superiores a la primera dosis.

VACUNA FRENTE A LA ENCEFALITIS JAPONESA

- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>
- <https://www.gavi.org/vaccineswork/routine-vaccines/extraordinary-impact-japanese-encephalitis>
- https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/233187/WER8134_35_SPA.PDF
- <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/japanese-encephalitis#treatment>
- <https://watermark.silverchair.com/50-8-1155.pdf?>
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08501002/FT_08501002.html#4
- http://en.nhc.gov.cn/2014-06/25/c_45512.htm
- <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242327/WER9009-spa.pdf?isAllowed=y&sequence=25>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660131/>
- <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-23#7>
- <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5901.pdf>
- <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/japanese-encephalitis>
- <https://porcinews.com/auge-virus-encefalitis-japonesa-nuevas-regiones-australianas/?reload=yes>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19303524>
- <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.030>
- <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT01190228>
- <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT01396512>
- https://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=87:fi