

## Vacuna Candid # 1 contra la fiebre hemorrágica argentina

### Introducción

La fiebre hemorrágica argentina (FHA) es una zoonosis viral aguda grave producida por el virus Junín, que tiene su reservorio en roedores silvestres de la especie *Calomys musculinus*. El área endémica de la enfermedad comprende la región de la pampa húmeda de las provincias de Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y La Pampa. La letalidad de la enfermedad sin tratamiento es de entre el 15 y 30%, y se reduce al 1% cuando se aplica el tratamiento específico (plasma inmune en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes) dentro de la primera semana del inicio de los síntomas.

### Agente inmunizante

La vacuna Candid # 1 emplea como agente inmunizante la cepa viva atenuada homónima del virus Junín.

Su desarrollo es el resultado de un proyecto internacional que involucró al Ministerio de Salud de la Nación, al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH-ANLIS), a la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), y al United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USMRIID). Los estudios preclínicos incluyeron la comparación cuantitativa de la virulencia de la Candid # 1 con sus derivados y/o cepas progenitoras en ratones, cobayos y cultivos celulares. La Candid # 1 demostró ser menos virulenta y menos neurovirulenta que otras cepas atenuadas del virus Junín; su atenuación permaneció estable y no revirtió luego de seis pasajes en cultivos celulares. Los estudios en animales de experimentación demostraron la ausencia de neurovirulencia, neurotropismo o manifestaciones hemorrágicas, la estabilidad genética de la cepa y la ausencia de persistencia viral en monos Rhesus (*Macaca mulatta*). En 1985, la Food and Drug Administration (FDA), institución regulatoria de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos, y la Subsecretaría de Regulación y Control de la Argentina autorizaron el inicio de los ensayos clínicos en voluntarios humanos sanos. Los estudios en Fase I y II se realizaron tanto en los Estados Unidos como en la Argentina. Ninguno de los sujetos vacunados desarrolló anomalías clínicas, hematológicas, bioquímicas o urinarias significativas. La respuesta inmune humoral medida por pruebas de neutralización mostró seroconversión en más del 90% de los vacunados. La respuesta inmune celular específica se detectó en el 99% de los vacunados estudiados. La Fase III de evaluación se realizó entre 1988 y 1990 en un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, en el que se utilizó placebo como control, que reclutó a 6500 voluntarios del sur de la provincia de Santa Fe. La eficacia de la Candid # 1 para la prevención de la FHA fue estimada en un 95,5%. Entre 1991 y 2003 se vacunó a más de 250.000 adultos con alto riesgo de adquirir FHA y se confirmaron los hallazgos previos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia.

Todos estos estudios se realizaron con una vacuna producida en el Instituto Salk, de Swiftwater, Pensilvania, Estados Unidos. El Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) de Pergamino desarrolló el proyecto de producción nacional de la Candid #1. Entre 2005 y 2006 realizó un ensayo de comparación entre la vacuna nacional y la producida en los Estados Unidos, que incluyó a 946 voluntarios humanos sanos, y demostró la equivalencia entre ambas vacunas. En consecuencia, el producto

elaborado en el INEVH pudo someterse a la aprobación de la ANMAT para su uso en seres humanos.

### **Composición y características**

Para la obtención de la vacuna se utilizan cultivos de células FRhL-2 (pulmón de feto de monos Rhesus) crecidos con medio MEM-NEAA, 10% de suero fetal bovino certificado e irradiado, 3 m M de L-glutamina y neomicina (0,05 mg/l). Como ya se ha mencionado, la vacuna está elaborada con la cepa viva atenuada Candid # 1 de virus Junín.

### **Presentación**

Se presenta en frascos de producto liofilizado que contienen diez dosis de vacuna, más una ampolla de diluyente de 5,5 ml de agua estéril para inyectables.

### **Potencia**

La vacuna tiene una potencia de 104 UFP/ml, medida en prueba de neutralización de placas de virus Junín en células Vero.

### **Excipientes**

Sulfato de neomicina, albúmina sérica humana, gelatina hidrolizada, sorbitol, ácido L-glutámico, sal monosódica.

### **Transporte, preparación y conservación**

#### ***Transporte y conservación de los frascos de vacuna en los centros provinciales de stock y en los centros de vacunación***

Los responsables provinciales que retiran la vacuna en el INEVH para luego distribuirla a los vacunatorios deberán transportarla del siguiente modo:

- Desde el INEVH al centro provincial de stock (freezer) en conservadora de frío con paquetes refrigerantes. Los frascos de vacuna liofilizada podrán conservarse **a entre -15 y -20 °C (temperatura de freezer) durante cinco años.**
- Desde el centro provincial de stock al vacunatorio local (heladera) en conservadora con paquetes refrigerantes. Los frascos de vacuna liofilizada podrán conservarse **a entre 2 y 8 °C (temperatura heladera) durante treinta días.**

#### ***Conservación de las ampollas de agua estéril para inyectables***

Las ampollas deberán ser conservadas en heladera a entre 2 y 8 °C.

#### ***Resuspensión de la vacuna liofilizada***

- Los frascos de vacuna serán resuspendidos en el momento de utilizarse.
- No se debe pasar alcohol u otro desinfectante sobre el tapón de goma de los frascos de vacuna, ya que este procedimiento puede inactivar el virus de la vacuna.

- Con una jeringa de 10 ml y una aguja 20 Gx1 estériles descartables, agregar lentamente 5,5 ml de agua estéril para inyectables evitando formar espuma. Descartar la jeringa y la aguja utilizadas.
- No agitar ni sacudir el frasco. Rotarlo suavemente y colocarlo en la heladera (**no en el congelador**).
- No se utilizará el frasco hasta que el material liofilizado se haya disuelto por completo. La disolución está terminada cuando el líquido se ve absolutamente transparente y sin partículas en suspensión.

### ***Conservación de la vacuna resuspendida***

La vacuna resuspendida debe ser conservada en la heladera a entre 2 y 8°C (**no en el congelador**) y deberá utilizarse dentro de las doce horas de su preparación para el uso (reconstitución).

### **Indicaciones y edad**

La vacunación contra la FHA está indicada a partir de los 15 años de edad en el área endémica de la enfermedad de las provincias de Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y La Pampa. La vacunación debe llevarse a cabo por lo menos un mes antes de que se realicen actividades de riesgo, a fin de asegurar la protección.

### **Dosis y vía de administración**

*Dosis:* Se aplica en una dosis única de 0,5 ml de producto reconstituido.

*Vía de administración:* Intramuscular en deltoides, con jeringas descartables de 1 ml y agujas 22G x 1.

### **Revacunación**

No ha sido considerada aún dado que, transcurridos quince años desde una única dosis, se ha documentado la persistencia de la respuesta inmune específica en el 90% de los vacunados que se han estudiado.

### **Inmunogenicidad y eficacia clínica**

La vacuna Candid # 1 elaborada en la Argentina tiene una inmunogenicidad equivalente a la elaborada en los Estados Unidos. Esta inmunogenicidad fue medida por detección de anticuerpos neutralizantes en un estudio puente y se encontró que era superior al 95,5%, que es la eficacia estimada para la Candid # 1. La inmunogenicidad medida por detección de anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín es un marcador subrogante de eficacia para la FHA.

La efectividad estimada en terreno es del 98%. Los anticuerpos producidos por la Candid # 1 se detectan a partir del decimoquinto día posterior a la vacunación. Para el día 60, más del 90% de los receptores ya habrá desarrollado su respuesta inmune.

### **Efectos post-vacunales**

La tolerancia a la vacuna Candid # 1 es muy buena. Los efectos que se han reportado han sido leves, de duración limitada y de resolución espontánea o con tratamiento sintomático.

#### *Generales*

Los efectos que se han relacionado con la administración de esta vacuna incluyen la presentación, dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación, de cefalea, decaimiento, mialgias, fiebre, náuseas o vómitos, dolor retroocular, mareos, lumbalgia y exantema. También pueden presentarse leucopenia leve ( $< 4.000$  blancos/mm<sup>3</sup>), plaquetopenia leve ( $< 150.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) y microhematuria. Estas alteraciones pueden ocurrir aisladas o asociadas.

#### *Locales*

Son también leves e incluyen dolor o molestia en el sitio de inoculación, picazón, eritema y leve induración.

Ante la presencia de cualquier efecto adverso, hay que comunicarse con el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. J. I. Maiztegui” (INEVH). Tels.: (02477) 429712/14 / 433044 / 423587 / 425700. Fax: (02477) 433045. Teléfono directo de Epidemiología: (02477) 424494. E-mail: [inevhmaiztegui@anlis.gov.ar](mailto:inevhmaiztegui@anlis.gov.ar) / [epidemioinevh@anlis.gov.ar](mailto:epidemioinevh@anlis.gov.ar)

El INEVH enviará las notificaciones al sistema de vigilancia de efectos adversos del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles de la Nación y a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT).

#### **Contraindicaciones**

La vacuna Candid # 1 está contraindicada en los siguientes casos:

- Embarazo: Los efectos que esta vacuna puede provocar en el embarazo son desconocidos y, por lo tanto, impredecibles.
- Lactancia: El virus Junín, como otros Arenavirus, se ha aislado de la leche materna en casos de FHA, de manera que se contraindica la vacunación de mujeres durante la época de lactancia.
- Déficit inmunitario congénito o adquirido.
- Las contraindicaciones de la vacuna contra la FHA son las de las vacunaciones en general e incluyen enfermedades agudas febriles en curso, afecciones crónicas malignas o descompensadas que puedan afectar la respuesta inmune y terapias inmunodepresoras en el momento de la vacunación.

#### **Uso simultáneo con otras vacunas**

No se dispone de datos sobre las interacciones con otras vacunas, por lo que la Candid # 1 deberá aplicarse sola.

#### **Inmunocomprometidos**

Como ya se mencionó, la vacuna está contraindicada en huéspedes inmunocomprometidos.

## Bibliografía

- Maiztegui JI, McKee KT Jr, Barrera Oro JG, Harrison LH, Gibbs PH, Feuillade MR, Enria DA, Briggiler AM, Levis SC, Ambrosio AM, Halsey NA, Peters CJ. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis* 1998 Feb;177(2):277-83.
- Enria DA, Ambrosio AM, Briggiler AM, Feuillade MR, Crivelli E; Study Group on Argentine Hemorrhagic Fever. Candid#1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever produced in Argentina. Immunogenicity and safety. *Medicina (Buenos Aires)* 2010;70(3):215-22.
- Barrera Oro J, Eddy G. Characteristics of candidate live attenuated Junin virus vaccine [abstract S4-10]. En *Program and abstracts of the Fourth International Conference on Comparative Virology*, Banff, Canadá, 1982.
- McKee KT Jr, Barrera Oro JG, Kuehne AI, Spisso JA, Mahlandt BG. Candid No. 1 Argentine hemorrhagic fever vaccine protects against lethal Junin virus challenge in rhesus macaques. *Intervirology* 1992;34:154-63.
- McKee KT Jr, Barrera Oro JG, Kuehne AI, Spisso JA, Mahlandt BG. Safety and immunogenicity of a live-attenuated Junin (Argentine hemorrhagic fever) vaccine in rhesus macaques. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:403-11.
- MacDonald C, McKee K, Peters C, Feinsod F, Cosgriff T, Barrera Oro J. Initial clinical assessment of humans inoculated with a live-attenuated Junin virus vaccine [abstract R3.27]. En *Program and abstracts of the VII International Congress of Virology*, Edmonton, Canadá, 1987.
- MacDonald C, McKee K, Meegan J, *et al.* [s1]Initial evaluation in humans of a live-attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. En *Proceedings of the XVI Army Science Conference*, Hampton, Virginia, US Army, 1988.
- Maiztegui J, Levis S, Enria D, Feuillade M, Cavanagh P, Briggiler A, *et al.* [s2]Inocuidad e inmunogenicidad en seres humanos de la cepa Candid 1 de virus Junín [abstract]. *Medicina (Buenos Aires)* 1988;6:660.
- Maiztegui JI, McKee KT Jr. Inoculation of human volunteers with a vaccine against Argentine hemorrhagic fever [abstract S4]. En *Program and abstracts of the Sixth International Conference on Comparative and Applied Virology*, Banff, Canadá, 1989.