



Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”



# ***Fiebre hemorrágica Argentina: ¿Quién debe ser vacunado?***

*Dra. Laura Riera*

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio I. Maiztegui”  
INEVH - ANLIS

*Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría –  
Infectología Pediátrica,*

**16 de Abril de 2011**

**Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica “Dr. Carlos A. Gianantonio”**

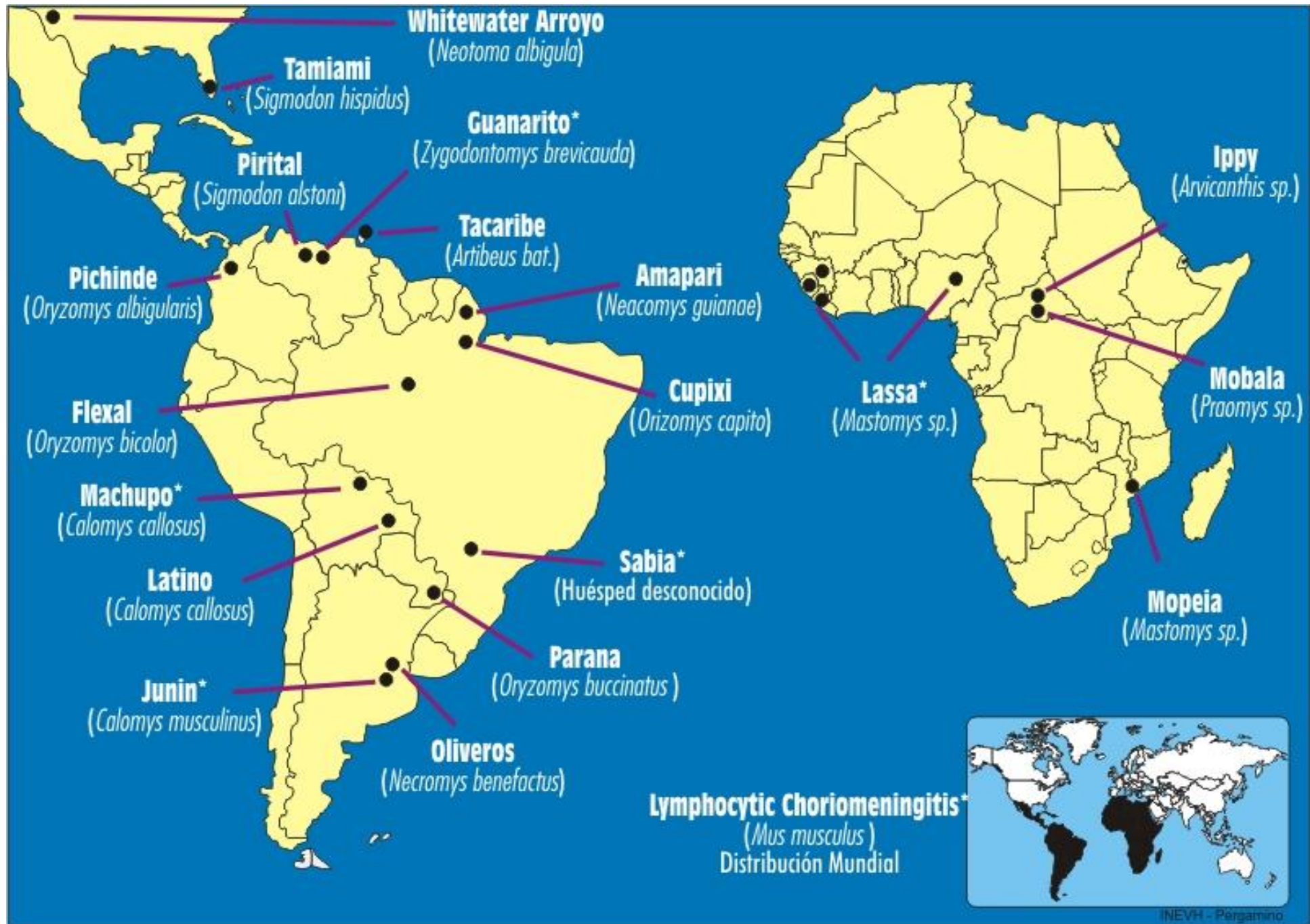


Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”

# FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

## Marco Epidemiológico

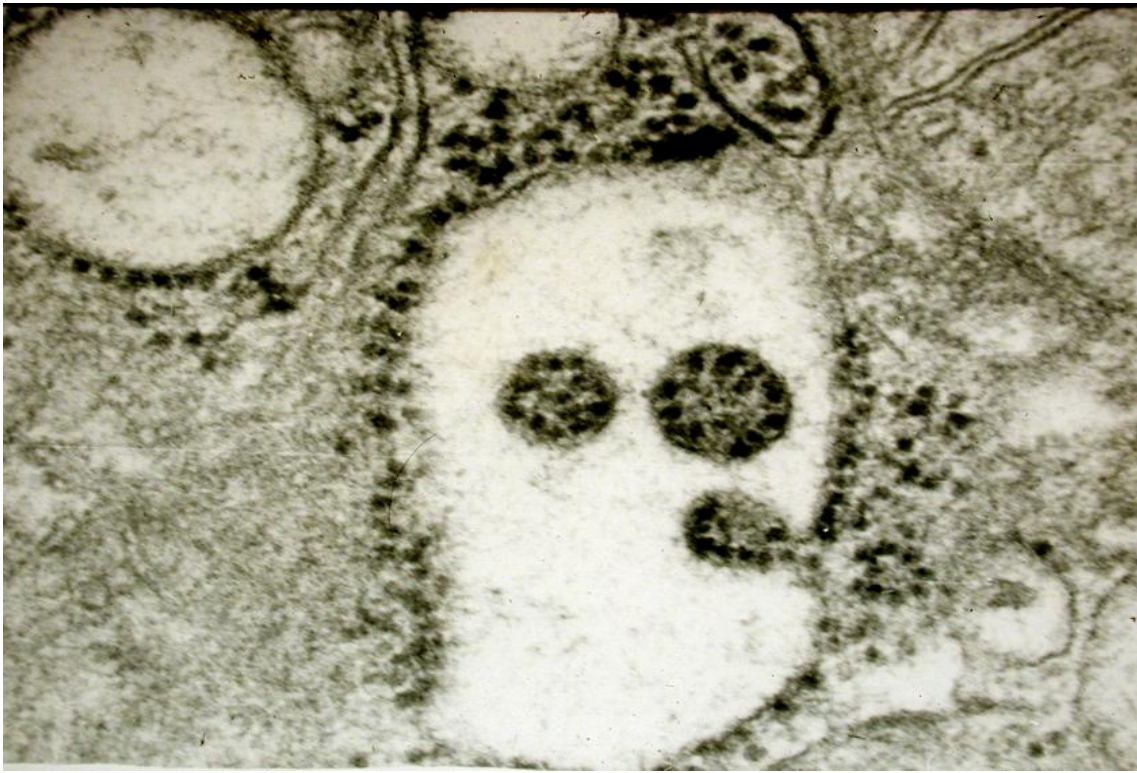
# ARENNAVIRUS



# ARENNAVIRUS DEL NUEVO MUNDO ASOCIADOS A ENFERMEDAD EN HUMANOS







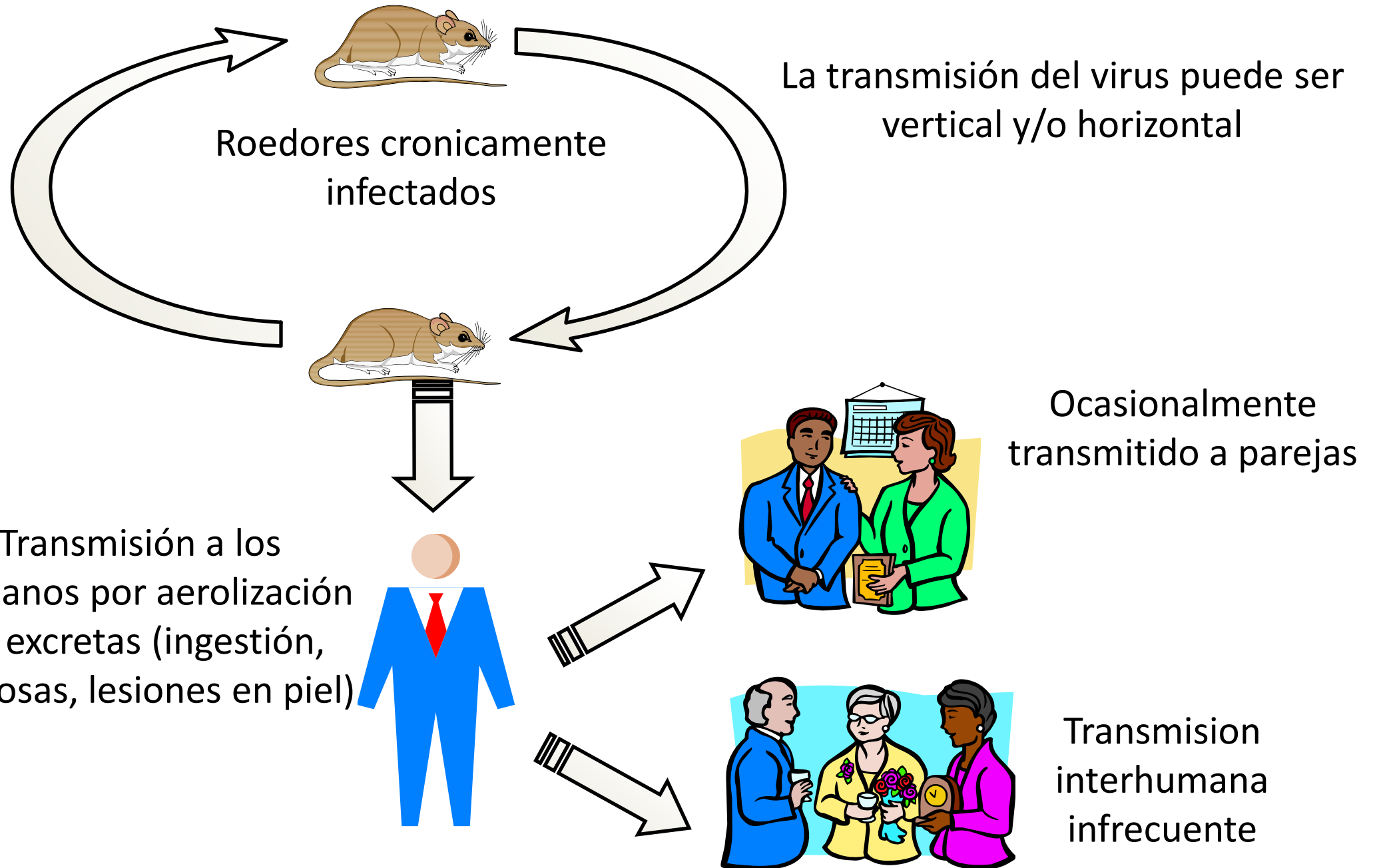
# Virus Junin

En su huésped natural:

- Desarrolla infecciones crónicas.
- Elimina virus a través de saliva, orina y materia fecal.

*Calomys  
musculinus*

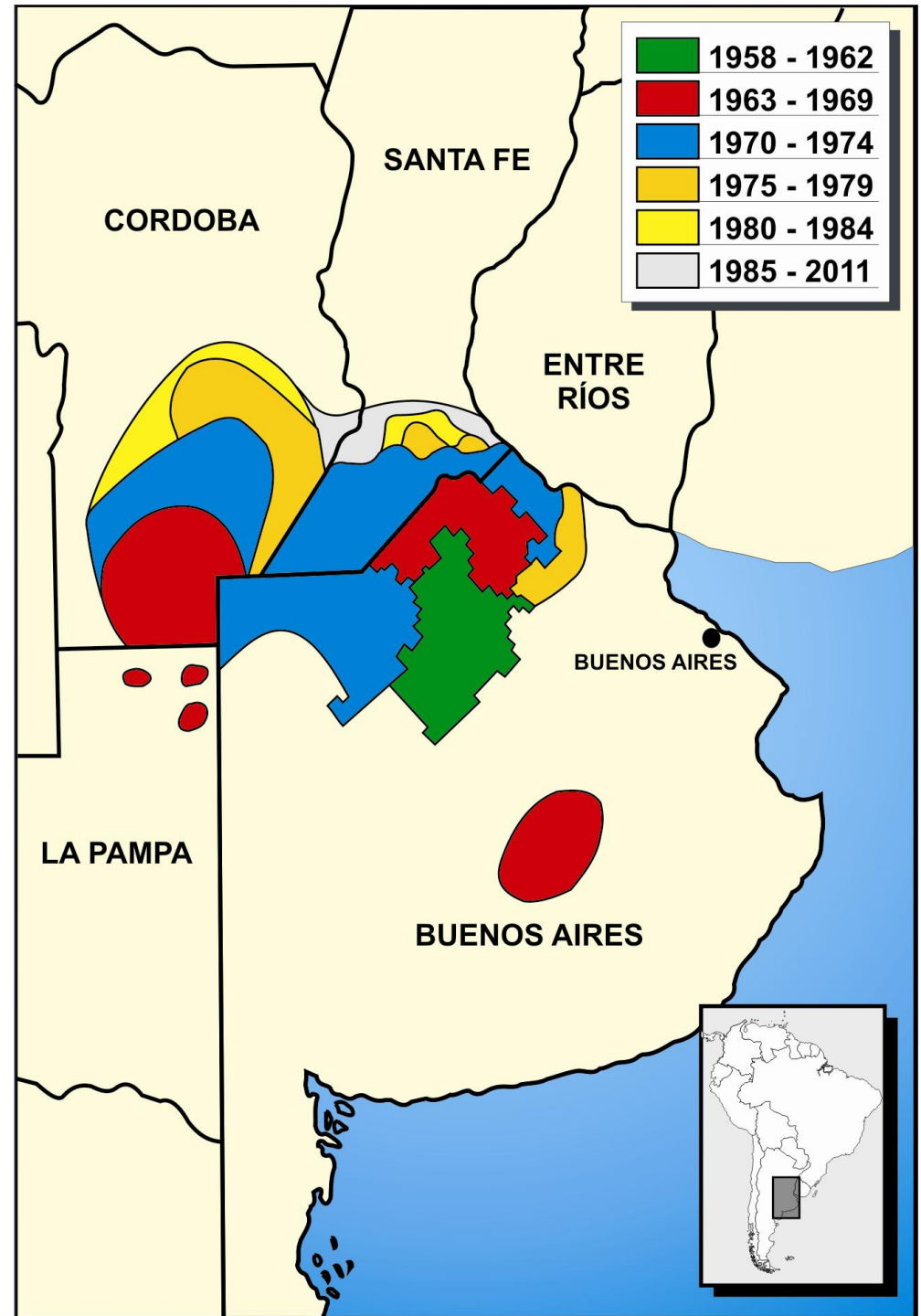
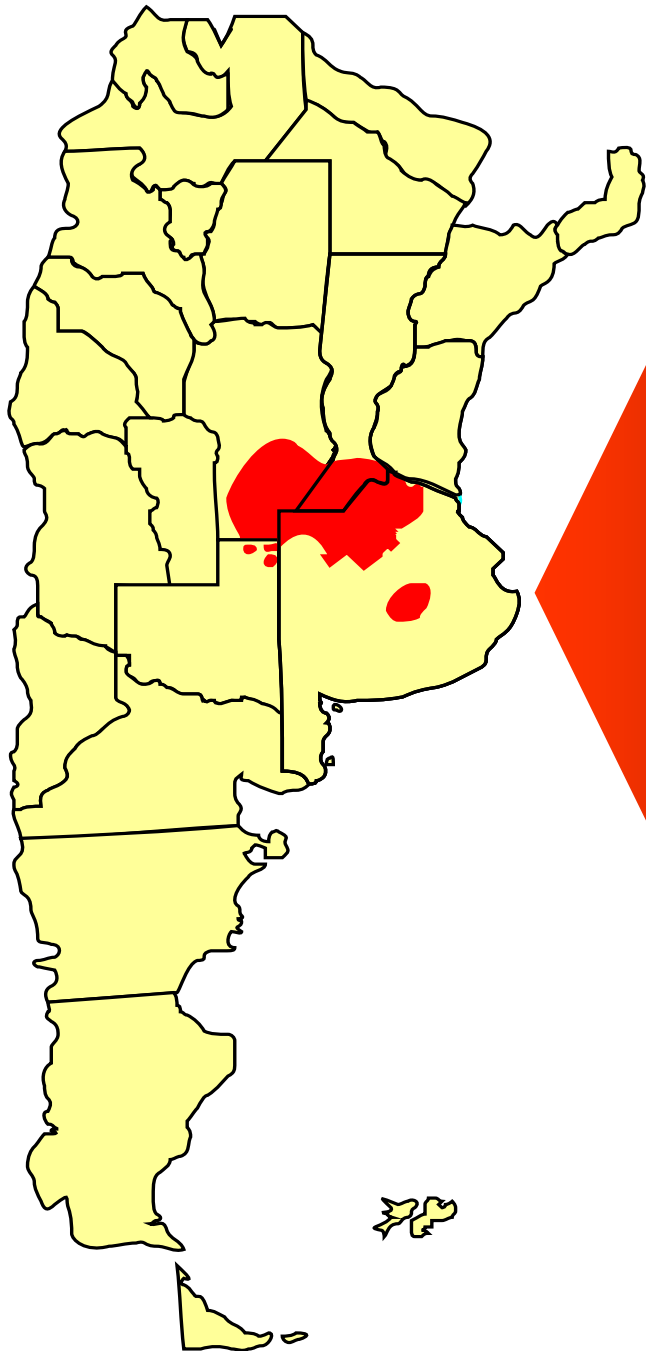
# CICLO DE TRANSMISIÓN DE LOS ARENAVIRUS





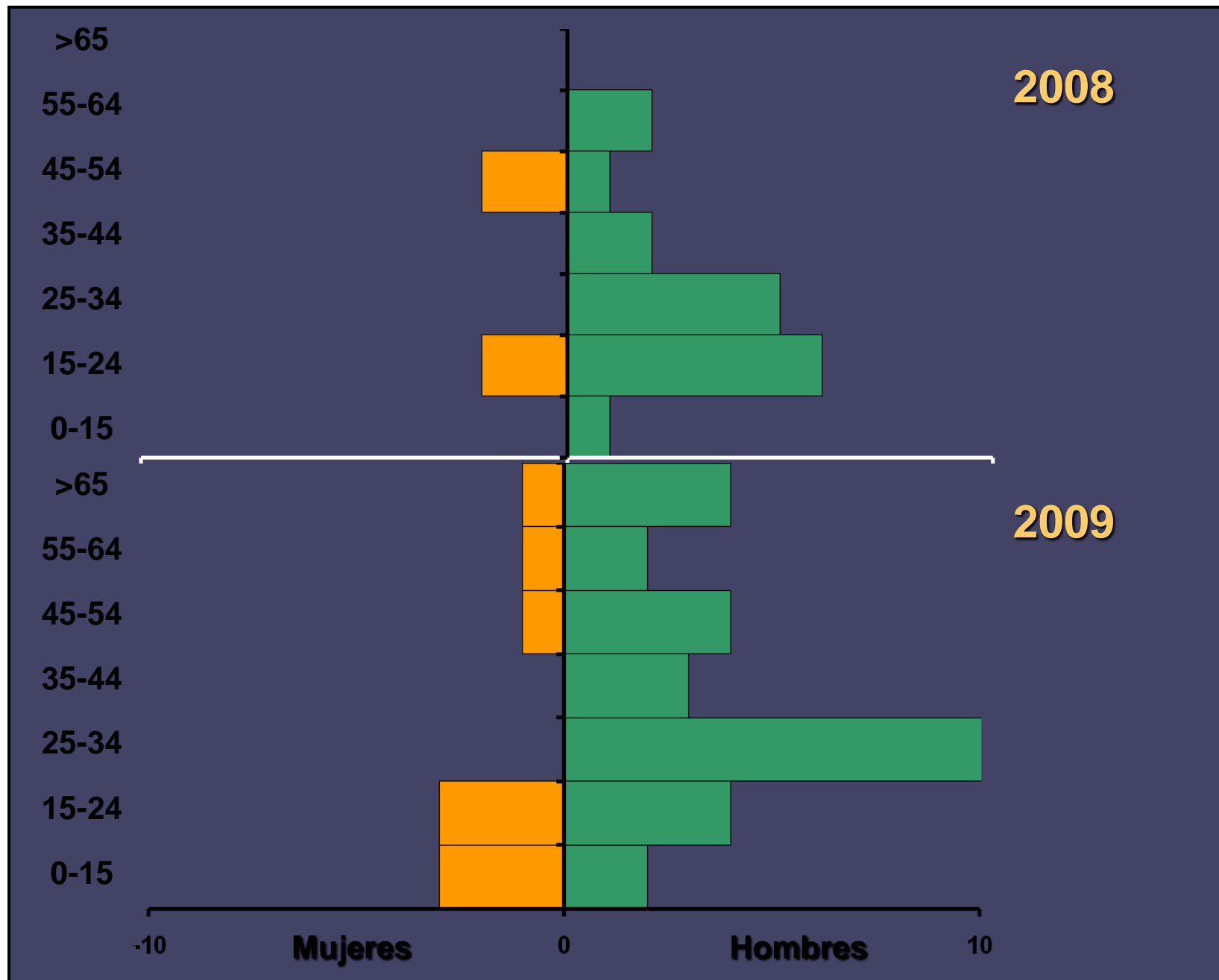


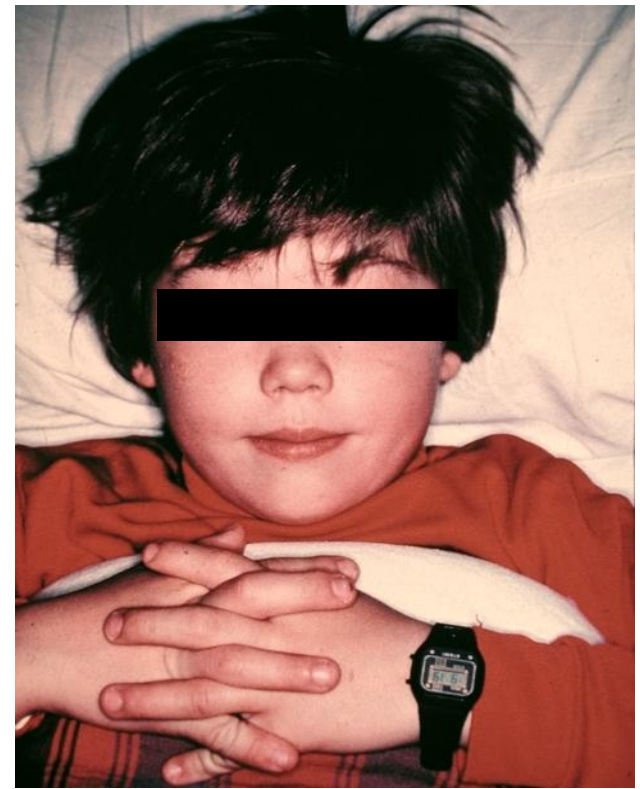
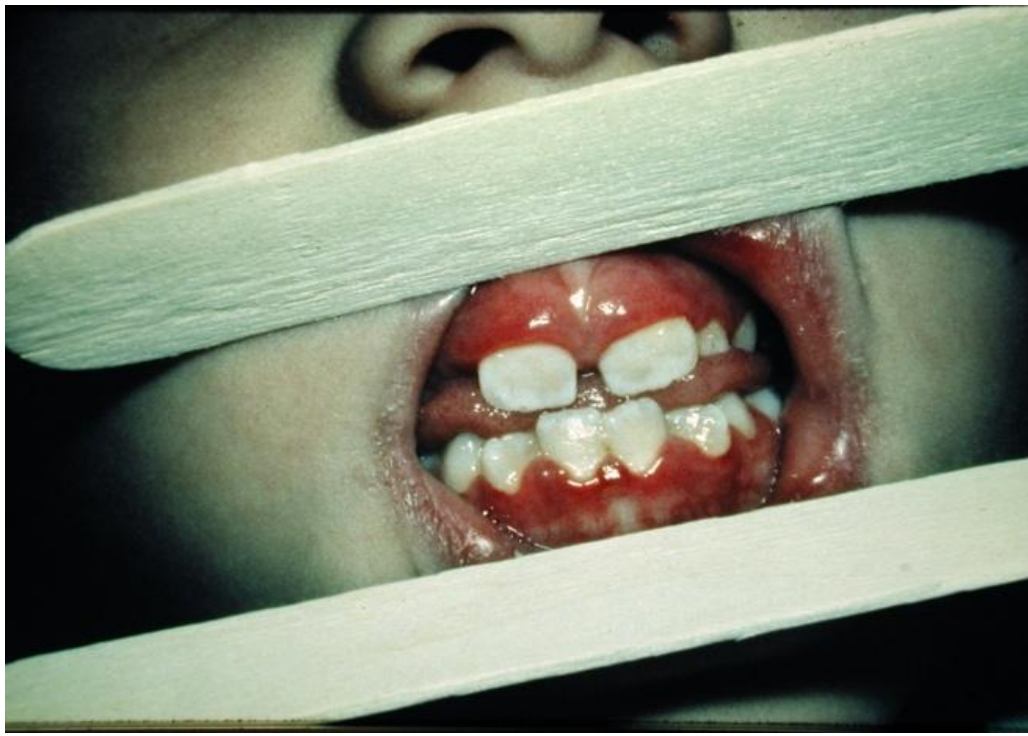
# ÁREA ENDÉMICA DE FHA





# CASOS DE FHA SEGUN GENERO Y EDAD AÑOS 2008 - 2009





# PREVENCIÓN

## MEDIDAS GENERALES

- Individuales (lavado de manos, botas, guantes)
- Ambientales
- Control de roedores

## MEDIDAS ESPECÍFICAS

- Vacuna Candid #1 a virus Junin vivo atenuado



# FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

## Vacuna Candid # 1 Desarrollo



Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”

<b>1950</b>	Emergencia de la FHA
<b>1965</b>	Instalación en Pergamino de un grupo de investigadores Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) y del Instituto Nacional de Microbiología "Dr. Carlos G. Malbrán"
<b>1970</b>	Apoyo de los Ministerios de Salud de la Provincia de Buenos Aires y del Ministerio de Salud de la Nación.
<b>1976</b>	Primer Seminario Internacional en Fiebres Hemorrágicas Virales: prioridad el desarrollo de una vacuna contra la FHA
<b>1978</b>	Creación del Instituto Nacional de Estudios sobre Virosis Hemorrágicas (INEVH) mediante el Decreto 663/78 e inicio de investigaciones dirigidas a la obtención de una vacuna contra la FHA
<b>1979</b>	Definición de metas de proyecto en relación a la Vacuna Candid # 1: <ul style="list-style-type: none"><li>• Enviar a un científico designado por Argentina para preparar una Semilla Maestra de virus Junin atenuado</li><li>• Construir un laboratorio en Argentina para producir y controlar la vacuna desarrollada</li></ul>

**1980**

Inicio de la construcción del Edificio de Nivel III de Bioseguridad

**1982-**

Construcción de grandes instalaciones

Pisos, paredes y techos

**1989**

Sistemas de ventilación

Sistemas de generación de vapor de planta

Se producen prolongadas interrupciones por falta de fondos





# DESARROLLO DE CANDID #1 EN ESTADOS UNIDOS

## PROCEDIMIENTOS DE ATENUACIÓN

### METODOS DE CLONADO

Dilución final

Pseudo – single – burst

### HUESPEDES DE CALIDAD CERTIFICADA

Animales de laboratorio spf

Cultivos de células diploides certificadas

## **CANDID # 1 = XJ**

**Cob<sub>2</sub> Cer R<sub>44</sub> FRh L-2<sub>16</sub>**

...- FRhL – 2<sub>17</sub> (Semilla Maestra)

...- FRhL – 2<sub>18</sub> (Semilla Secundaria)

...- FRhL – 2<sub>19</sub> (Vacuna)

# ENSAYOS PRECLINICOS

Seguridad (inocuidad)

Ausencia de neurovirulencia (Monos Rhesus)  
Ausencia de neurotropismo  
Ausencia de Enfermedad (Fiebre Hemorrágica)  
Estabilidad genética (se probó Candid #1  
y su 6º pasaje comparado con Clon<sub>3</sub>)  
Ausencia de persistencia viral en monos

Inmunogenicidad

Cobayos  
Monos Rhesus

Eficacia protectora

Desafío con cepa aislada de paciente

# ENSAYOS CLINICOS

Se inicia la producción en The Salk Institute, Swiftwater, Estados Unidos	
<b>Fase I y II</b> ESTADOS UNIDOS Y ARGENTINA	Candid #1 es inocua en seres Humanos Inmunogenicidad >90%
<b>Fase III</b> ARGENTINA	Estudio prospectivo, aleatorio, a doble ciego, utilizando placebo, entre 1988 y 1990 Eficacia: 95,5 %
<b>Vacunación selectiva bajo protocolo de uso Compasivo</b> ARGENTINA	Efectividad 98 % Persistencia de la respuesta inmune $\geq$ 10 años
Candid #1 es una vacuna huérfana y al demostrar su eficacia, el Ministerio de Salud retoma el proyecto de producción nacional	



# FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

**Vacuna Candid # 1**  
**Producción Nacional**



Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”

<b>1990-1996</b>	Asesorías OPS/OMS y Transferencia de tecnología de Producción, Control y Aseguramiento de Calidad desde The Salk Institute , GSD, USA
<b>1995-2000</b>	Remodelaciones y Adaptación del edificio para cumplir con la norma de Buenas Prácticas de Fabricación
<b>2001</b>	Habilitación de la Planta para producir vacunas virales de uso humano por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) (Disp. 3.775/01, Leg. 7.308)
<b>2003-2004</b>	Otorgamiento de subsidio para escalado y producción y liberación interna de los primeros lotes de Vacuna Candid # 1 para ensayo clínico. Inspección de la autoridad regulatoria nacional.
<b>2005</b>	Obtención del registro de Ampollas de Agua estéril para inyectables, diluyente la Vacuna Candid # 1, Resolución Ministerial, Certificado nº 51663.

**2004-2005**

“Estudio Clínico Puente, en fase III, en voluntarios humanos sanos, de entre 15 y 65 años de edad, de ambos sexos, a riesgo de adquirir FHA, aleatorio, a doble ciego, para evaluar la comparabilidad entre la vacuna #1 producida en la Argentina y la producida en los Estados Unidos”

#### OBJETIVOS

Estudiar la eficacia de la vacuna C#1 producida en la Argentina.

Evaluar la seguridad de la vacuna C# 1 producida en Argentina

#### RESULTADOS

La vacuna argentina demostró inmunogenicidad equivalente a la vacuna fabricada en Estados Unidos

No hubo eventos graves adjudicables a la vacuna en ninguno de los grupos. Las diferencias entre las tasas de presentación de eventos de ambas vacunas no fueron significativos

**2006**

Obtención del registro de la Vacuna Candid # 1 en ANMAT, Certificado N° 53205.

**2007**

Se incluye la Vacuna Candid # 1 en el programa Ampliado de Inmunizaciones



**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES VIRALES HUMANAS  
“DR. JULIO I. MAIZTEGUI”  
ANLIS**





# UNIDAD DE PRODUCCION



**LINEA CELULAR DIPLOIDE  
FRHL-2**

Semilla  
maestra  
Células

Semilla de  
trabajo  
Células



Fluido Viral a  
Granel

Vacuna  
Producto  
Terminado

Formulación



Llenado



Liofilización

**VIRUS JUNIN CEPA CANDID # 1**

Semilla  
maestra  
Virus

Semilla de  
trabajo  
Virus



**Área Clase 100**

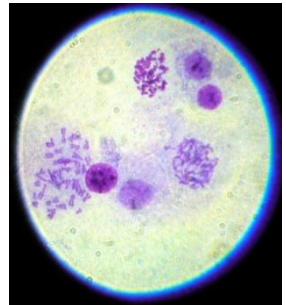
Control	Método
Seguridad en cobayos	CFR 21 630.16(a)(4)
Seguridad en ratón adulto	CFR 21 630.16(a)(2)
Seguridad en ratón lactante	CFR 21 630.16(a)(3)
Seguridad en conejo	CFR 21 630.16(a)(1)
Seguridad en huevos embrionados	Inoculación de huevos embrionados por vía alantoidea
Seguridad en cultivos celulares	Inoculación en distintos sustratos celulares y hemadsorción
Tumorigenicidad	Inoculación ratones nude
Tuberculosis in vitro	Cultivo
Mycoplasma	Tinción de DNA
Mycoplasma	Cultivo CFR 21 610.30
Esterilidad	CFR 21 610.12 (a) (b) (c) (d) (e)
Identidad	Número modal de cromosomas
Identidad	Perfil de Isoenzimas
<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Cumple</b>

**SUSTRATO: LINEA CELULAR  
DIPLOIDE FRHL-2  
(Células de pulmón de feto  
de mono Rhesus)  
CERTIFICACIÓN**

**AUSENCIA DE  
CONTAMINANTES**



**IDENTIDAD**



**SEGURIDAD**





LINEA CELULAR DIPLOIDE  
FRHL-2

Semilla  
maestra  
Células

Semilla de  
trabajo  
Células



**VIRUS JUNIN  
CEPA CANDID # 1**

Semilla  
maestra  
Virus

Semilla de  
trabajo  
Virus

Fluido Viral a  
Granel

Vacuna  
Producto  
Terminado

Formulación

Llenado

Liofilización



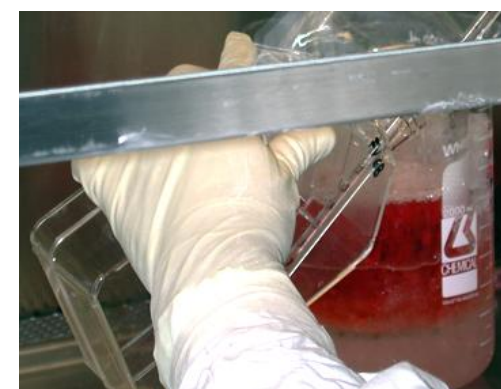
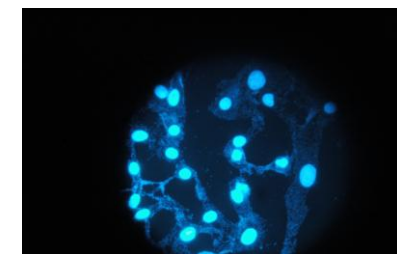
Área Clase 100



# VIRUS JUNIN CEPA CANDID # 1

## SEMILLA VIRAL / FLUIDO A GRANEL

Control	Método	Criterio de aceptación
Potencia	Titulación en placas bajo agarosa	$\geq 1.10^5$ UFP/ml
Identidad	Neutralización con antisuero específico observándose como reducción de placas bajo agarosa	El suero anti Virus Junin neutraliza el virus probado de igual manera que el virus de referencia
Seguridad en cobayos	CFR 21 630.16(a)(4)	Cumple
Seguridad en ratón adulto	CFR 21 630.16(a)(2)	Cumple
Seguridad en ratón lactante	CFR 21 630.16(a)(3)	Cumple
Mycoplasma	Tinción de DNA	Cumple
Mycoplasma	Cultivo	Cumple
Esterilidad	CFR 21 610.12 (a) (b) (c) (d) (e)	Cumple
Seguridad en cultivos celulares	Inoculación en distintos sustratos celulares y hemadsorción	Cumple
Tuberculosis in vitro	Cultivo	Cumple



LINEA CELULAR DIPLOIDE  
FRHL-2

Semilla  
maestra  
Células

Semilla de  
trabajo  
Células



VIRUS JUNIN  
CEPA CANDID # 1

Semilla  
maestra  
Virus

Semilla de  
trabajo  
Virus

Fluido Viral a Granel

**Vacuna Producto Terminado**

Formulación

Llenado

Liofilización



Área Clase 100

# Vacuna Candid # 1

## Producto Terminado

Control	Método	Criterio de aceptación
Potencia	Titulación en placas bajo agarosa	$1 \cdot 10^4 \leq \text{UFP/ml} \leq 9 \cdot 10^5$
Identidad	Neutralización con antisuero específico observándose como reducción de placas bajo agarosa	Cumple
Toxicidad: Seguridad general	CFR 21 610.11 (2 ratones adultos y 2 cobayos)	Cumple
Pureza: Humedad residual	Karl Fisher	< 3%
Pureza (monitor): pH	Potenciometría	6,5 a-7,5
Pureza (monitor): Osmolalidad	USP XXI	260 a 330 mOsm/kg
Esterilidad	CFR 21 610.12 (a) (b) (c) (d) (e)	Cumple
Pureza: Endotoxinas	LAL USP XXIV	< 700 EU/ml





Controles de materia prima, material de envase.

Buenas Prácticas de Fabricación y Control

Sistema de Gestión de la Documentación

Programa de calibraciones y certificaciones

Plan Maestro de validaciones

Programa de capacitación del personal

Estudios de puntos críticos

Trazabilidad

Producción y control de ampollas de agua estéril para inyectables





# METAS

Se adquirieron los insumos y se está incorporando personal para escalar la producción de Candid # 1 con el objeto de abastecer a la población a riesgo de contraer FHA

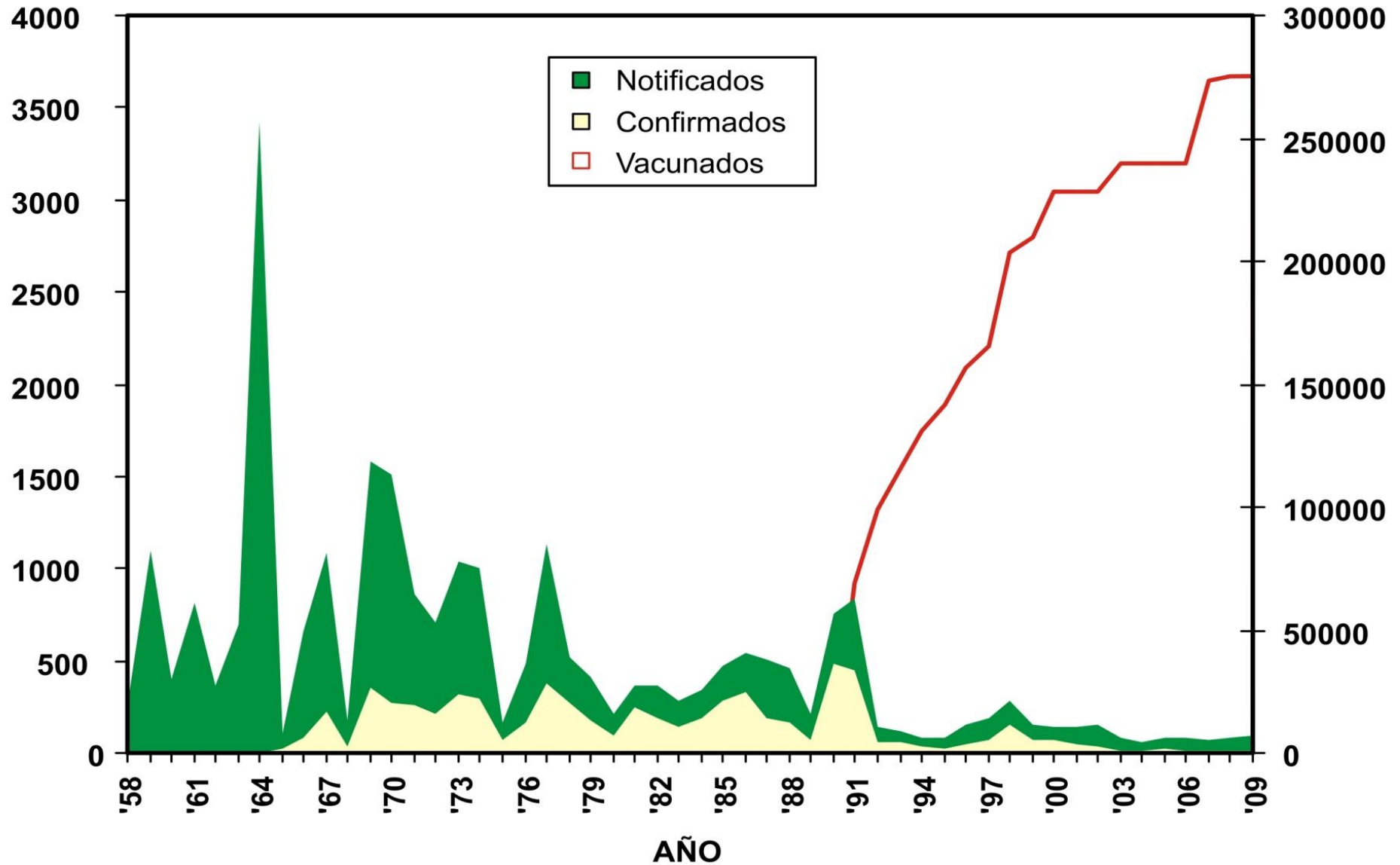
Continuar con los estudios de Fase IV

Realizar estudios para vacunar niños

Realizar estudios de persistencia inmune y necesidades de revacunación

# CASOS DE FHA Y VACUNADOS

Casos FHA



## METAS

Sostener vigente la vigilancia de casos y reconocimiento temprano de la enfermedad

Realizar estudios de vigilancia de la actividad viral en sus reservorios para anticipar áreas probables de mayor riesgo

# FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

## Vacuna Candid # 1 Indicaciones de Uso



Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”





## ÁREA ENDÉMICA DE FHA Y CENTROS DE VACUNACIÓN



# CONDICIONES QUE DEBEN REUNIR LAS PERSONAS QUE DESEEN VACUNARSE

- Residir o desarrollar actividades en las cuatro provincias del área endémica de FHA.
- Hombres y mujeres mayores de 15 años de edad.
- No haber recibido vacuna #1 anteriormente.
- En caso de mujeres, no deben estar embarazadas o amamantando.
- No presentar cuadros agudos o crónicos descompensados.
- No estar recibiendo corticoides sistémicos o presentar cuadros de inmunosupresión.
- No haber recibido otras vacunas y/o gammaglobulinas en el mes previo, ni recibirlas en el mes posterior a Candid # 1.

La FHA es una enfermedad no erradicable, por ser una zoonosis con reservorio distinto al humano

Con cantidades suficientes de vacuna para toda la población del área endémica

Manteniendo una vigilancia epidemiológica activa y continua

La FHA es una enfermedad es controlable





Instituto Nacional de  
Enfermedades Virales Humanas  
“Dr. Julio I. Maiztegui”