

REPUBLICA ARGENTINA



MINISTERIO DE SALUD
y AMBIENTE

**Informe para la XXI Reunión Anual del
Programa Nacional de Control de la
Fiebre Hemorrágica Argentina**

Santa Rosa, Pcia. de La Pampa

8 de Junio de 2006

MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE
Dr. Gines González García

SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION Y RELACIONES SANITARIAS
Dr. Carlos Soratti

ADMINISTRACION NACIONAL DE LABORATORIOS
E INSTITUTOS DE SALUD
"DR. CARLOS G. MALBRAN"
Dr. Gustavo Rios

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
VIRALES HUMANAS
"DR. JULIO I. MAIZTEGUI"
Dra. Delia Enria

Informe elaborado por: Dra. D. Enria, Lic. M.R.Feuillade, Dra. A.M.Briggiler, Dra. A.M.Ambrosio,
Dra. L.Riera, Dr. J.García, Dra. G. Calderon.

XXI REUNION ANUAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA FIEBRE HEMORRAGICA ARGENTINA

El Programa Nacional de control de la FHA y el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa, invita a Ud. a participar de la Reunión Anual a realizarse el día 8 de Junio de 2006, en la ciudad de Santa Rosa.

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

- 9:00 a 9:30** *Apertura*
Autoridades nacionales:
Ministerio de Salud de la Nación, ANLIS, INEVH.
Autoridades provinciales:
Ministerio de Salud de la Pcia. de Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba, Ministerio de Salud de la Pcia. de La Pampa, Ministerio de Salud de la Pcia. de Santa Fe.
Autoridades municipales
- 9:30 a 10:30** *Análisis del brote epidémico de 2004, 2005 y de los casos registrados en el presente año. Evolución de la incidencia en los últimos años.*
Análisis y discusión de los siguientes aspectos del Programa Nacional de Control de la FHA:
 - *Vigilancia epidemiológica y diagnóstico etiológico*
 - *Atención médica y bancos de plasma de inmune*
 - *Diagnóstico clínico precoz. Diagnóstico diferencial.**Presentación a cargo de: Provincia de Santa Fe: Dr. Nicolás Mocarbel; Pcia. de Buenos Aires: Dr. Jorge Bolpe; Pcia. de Córdoba: Dra. María Frías. Coordinación: Dr. Julio Befani, Dr. Raúl Álvarez.*
- 10:30 a 10:45** *Pausa*
- 10:45 a 11:15** *Informe epidemiológico integrado.*
Lic. María Rosa Feuillade.
- 11:15 a 12:00** *Informe de avance del Estudio clínico puente en fase III, en voluntarios humanos, para evaluar la comparabilidad entre la vacuna Candid #1 producida en la Argentina y la producida en los Estados Unidos.*
Participación de ANLIS, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación como auspiciante: Dr. Gustavo Ríos.
Participación de los Comités de Seguimiento de la Información y Comité de Ética: Representantes de estos Comites.
Participación comunitaria: Representantes de las Comisiones de apoyo de las localidades de la Provincia de Santa Fe y Buenos Aires.
Coordinación: Dra. Ana María Briggiler.
- 12:00 a 12:30** *Mesa de discusión.*
- 12:30 a 14:00** *Pausa*
- 14:00 a 16:00** *Informe de avance del Estudio clínico puente en fase III, en voluntarios humanos, para evaluar la comparabilidad entre la vacuna Candid #1 producida en la Argentina y la producida en los Estados Unidos: Etapas de desarrollo y puesta en marcha, resultados preliminares del estudio.*
Dra. Della Enría.
- 16:00 a 16:30** *Mesa de discusión.*
- 16:30 a 17:00** *Discusión de las acciones a realizar durante el periodo 2006 - 2007.*
Coordinación: Dra. Ana María Briggiler, Dra. María Frías, Dr. Jorge Bolpe, Dr. Nicolás Mocarbel, Dr. Raúl Álvarez.
- 17:00 a 17:30** *Conclusiones y cierre.*
- Lugar de realización:** "La Campiña Club Hotel", Km.604.3 - Ruta Nacional N° 5, Santa Rosa - La Pampa

Tema	Pág.
• Programa de actividades	2
• Casos de FHA por Centro de Notificación, año 2004 (Tabla 1).....	4
• Casos de FHA según posible lugar de contagio, año 2004 (Tabla 2)	5
• Evolución de los casos notificados con diagnóstico clínico de FHA, año 2004 (Tabla 3).....	6
• Casos de FHA según género y edad, año 2004 (Tabla 4)	7
• Casos de FHA por Centro de Notificación, año 2005 (Tabla 5).....	8
• Casos de FHA según posible lugar de contagio, año 2005 (Tabla 6)	9
• Evolución de los casos notificados con diagnóstico clínico de FHA, año 2005 (Tabla 7)	10
• Casos de FHA según género y edad, año 2005 (Tabla 8)	11
• Casos de FHA según posible lugar de contagio, años 2004 y 2005 (Figura 1).....	12
• Distribución anual de casos notificados con diagnóstico clínico de FHA desde 1990 hasta 2006 (Figura 2).....	13
• Informe de la XXI Reunión Anual del Programa Nacional para el Control de la Fiebre Hemorrágica Argentina	14

CASOS DE FHA POR CENTRO DE NOTIFICACION

AÑO 2004

Centro de Notificación	Total Casos Notificados	Diagnóstico Etiológico ⁽¹⁾					
		No Vacunados				Vacunados	
		Curados			Muertos ⁽³⁾	Curados	Muertos ⁽⁴⁾
		Confirm.	Negativos	Incomplet ⁽²⁾ Estudiados			
Pcia. Buenos Aires							
Balcarce	2	0	2	0	0	0	0
Bragado	1	0	1	0	0	0	0
Gral. Villegas	1	0	0	0	1	0	0
Junin	1	0	1	0	0	0	0
Mar del Plata	1	0	1	0	0	0	0
Pergamino	24	1	19	2	0	2	0
San Nicolás	1	0	1	0	0	0	0
Pcia. Córdoba							
Villa María	1	1	0	0	0	0	0
Pcia. de Santa Fe							
Arroyo Seco	2	0	0	0	0	1	1
Casilda	1	0	1	0	0	0	0
Rosario	25	4	16	0	1	3	1
Total General	60	6	42	2	2	6	2

(1) Por conversión serológica y/o aislamiento de virus Junin o PCR.

(2) Ausencia de muestras adecuadas para completar los estudios virológicos.

(3) Se discriminan en Tabla 3.

(4) Muertos por causa no relacionada con FHA. Diagnóstico final: infección por hantavirus y meningoencefalitis herpética.

CASOS DE FHA SEGUN POSIBLE LUGAR DE CONTAGIO

AÑO 2004

Lugar de Contagio (Por provincia)	Total Casos Notificados	Notificados menos negativos *
		No vacunados
Buenos Aires	21	2
Córdoba	2	2
Santa Fe	35	4
Sin determinar	2	0
Total General	60	8

- * Se considera el total de casos notificados menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles, entendiéndose que esta cifra es la que mejor refleja el número real de casos.

EVOLUCION DE LOS CASOS NOTIFICADOS CON
DIAGNOSTICO CLINICO DE FHA
AÑO 2004

CENTRO DE NOTIFICACIÓN	TOTAL CASOS NOTIFICADOS	EVOLUCION	
		CURADOS	MUERTOS
<u>Prov. Buenos Aires</u>			
Balcarce	2	2	0
Bragado	1	1	0
Gral. Villegas	1	0	1 (1)
Junin	1	1	0
Mar Del Plata	1	1	0
Pergamino	24	24	0
San Nicolas	1	1	0
<u>Prov. Cordoba</u>			
Villa Maria	1	1	0
<u>Prov. Santa Fe</u>			
Arroyo Seco	2	1	1 (2)
Casilda	1	1	0
Rosario	25	23	2 (3)
TOTAL	60	56	4

(1) El resultado de PCR fue negativo, siendo su diagnóstico clínico no compatible con FHA.

(2) El resultado de PCR fue negativo, siendo el diagnóstico final infección por hantavirus.

(3) El resultado de PCR fue negativo. En un caso el diagnóstico final fue meningoencefalitis herpética y en el caso restante fue leptospirosis.

CASOS DE FHA SEGUN GENERO Y EDAD (*)

AÑO 2004

EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Menores de 15	1	0	1
15-24	1	2	3
25-34	2	1	3
35-44	1	0	1
45-54	0	0	0
55-64	0	0	0
Mas de 65	0	0	0
TOTAL	5	3	8

(*) Se considera el total de casos notificados menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles.

CASOS DE FHA POR CENTRO DE NOTIFICACION

AÑO 2005

Centro de Notificación	Total Casos Notificados	Diagnóstico Etiológico ⁽¹⁾				
		No Vacunados			Muertos ⁽²⁾	Vacunados
		Curados		Curados		
		Confirm.	Negativos	Incomplet ⁽²⁾ Estudiados	Negativos	
Pcia. Buenos Aires y Capital						
Buenos Aires	3	1	1	0	1	0
Ciudadela	1	0	1	0	0	0
Junin	1	0	0	0	1	0
La Plata	2	0	0	2	0	0
Pergamino	21	3	12	2	2	2
San Nicolás	2	0	1	0	1	0
San Pedro	1	0	0	1	0	0
Pcia. Córdoba						
Córdoba	2	1	1	0	0	0
Laboulaye	2	0	0	0	2	0
Jesús María	1	0	0	0	1	0
Villa María	4	2	2	0	0	0
Pcia. de Santa Fe						
Arroyo Seco	1	0	1	0	0	0
Máximo Paz	1	0	1	0	0	0
Rosario	41	9	20	4	5	3
Villa Constitución	3	0	2	0	1	0
Total General	86	16	42	9	14	5

(1) Por conversión serológica y/o aislamiento de virus Junin o PCR.

(2) Ausencia de muestras adecuadas para completar los estudios virológicos.

(3) Se discriminan en Tabla 7.

CASOS DE FHA SEGUN POSIBLE LUGAR DE CONTAGIO

AÑO 2005

Lugar de Contagio (Por provincia)	Total Casos Notificados	Notificados menos negativos ⁽¹⁾
		No vacunados
Capital Federal	1	1 ⁽²⁾
Buenos Aires	18	3
Córdoba	9	5
Formosa	1	0
Santa Fe	53	18
Sin determinar	4	1
Total General	86	28

(1) Se considera el total de casos notificados menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles, entendiendo que esta cifra es la que mejor refleja el número real de casos.

(2) Accidente de laboratorio.

EVOLUCION DE LOS CASOS NOTIFICADOS CON
DIAGNOSTICO CLINICO DE FHA
AÑO 2005

CENTRO DE NOTIFICACIÓN	TOTAL CASOS NOTIFICADOS	EVOLUCIÓN	
		CURADOS	MUERTOS
Prov. Buenos Aires y Capital			
Buenos Aires	3	2	1 (1)
Ciudadela	1	1	0
Junín	1	0	1 (2)
La Plata	2	2	0
Pergamino	21	19	2 (3)
San Nicolás	2	1	1 (4)
San Pedro	1	1	0
Prov. Córdoba			
Córdoba	2	2	0
Jesús María	1	0	1 (5)
Laboulaye	2	0	2 (5)
Villa María	4	4	0
Prov. Santa Fe			
Arroyo Seco	1	1	0
Máximo Paz	1	1	0
Rosario	41	36	5 (7)
Villa Constitución	3	2	1 (8)
TOTAL	86	72	14

- (1) El resultado de PCR fue negativo, no se disponía de información clínica suficiente (clínica dudosa).
- (2) El resultado de PCR fue negativo, siendo el diagnóstico final Leucemia.
- (3) El resultado de aislamiento de virus Junin fue positivo en ambos casos.
- (4) El resultado de PCR fue negativo, siendo su diagnóstico clínico no compatible con FHA.
- (5) El resultado de PCR fue negativo, siendo su diagnóstico final Encefalitis de San Luis.
- (6) El resultado de PCR fue negativo en ambos casos y no se disponía de información clínica suficiente (clínica dudosa).
- (7) En un caso el resultado de PCR fue positivo. En los 4 casos restantes el resultado de PCR fue negativo, siendo el diagnóstico clínico no compatible con FHA en 2 casos y en los 2 casos restantes no se disponía de información clínica suficiente (clínica dudosa).
- (8) El resultado de PCR fue negativo, siendo su diagnóstico clínico no compatible con FHA.

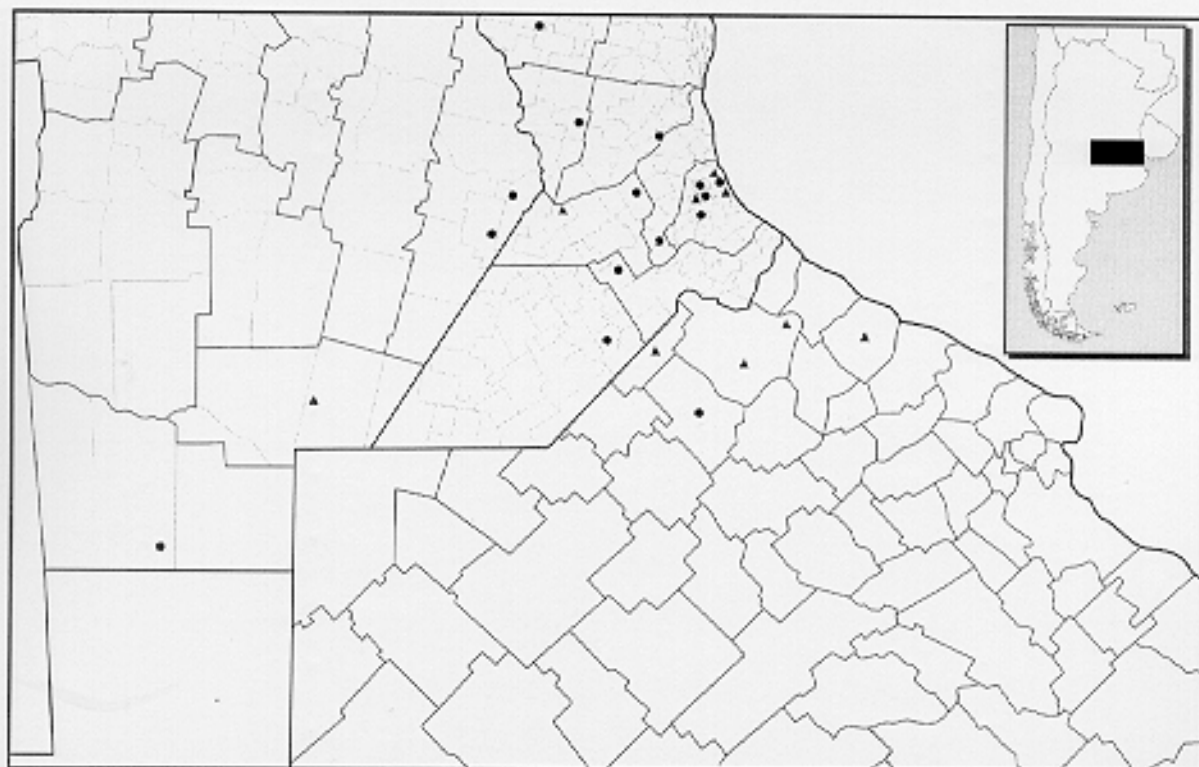
CASOS DE FHA SEGUN GENERO Y EDAD (*)

AÑO 2005

EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Menores de 15	1	0	1
15-24	5	3	8
25-34	2	2	4
35-44	3	2	5
45-54	1	0	1
55-64	1	3	4
Mas de 65	1	4	5
TOTAL	14	14	28

(*) Se considera el total de casos notificados menos los negativos por serología y los casos clínicamente no compatibles.

**CASOS DE FHA SEGÚN
POSIBLE LUGAR DE CONTAGIO
AÑOS 2004 y 2005**



● **Casos confirmados 2004 (6)**

Alvarez (1); Los Surgentes (2); Lucio López (1); Perez (1); Rosario (1).

▲ **Casos confirmados 2005 (19)**

Bombal (1); Casilda (2); Corral de Bustos (1); Huinca Renanco (1); Hughes (1); Las Parejas (1); Perez (1); Rosario (2); Rojas (1); San Jorge (1); Soldini (1); Villa Mugueta (2).

Sin determinar:

Dto. Rosario (1); Pcia. de Córdoba (1).
Sin determinar provincia (1).

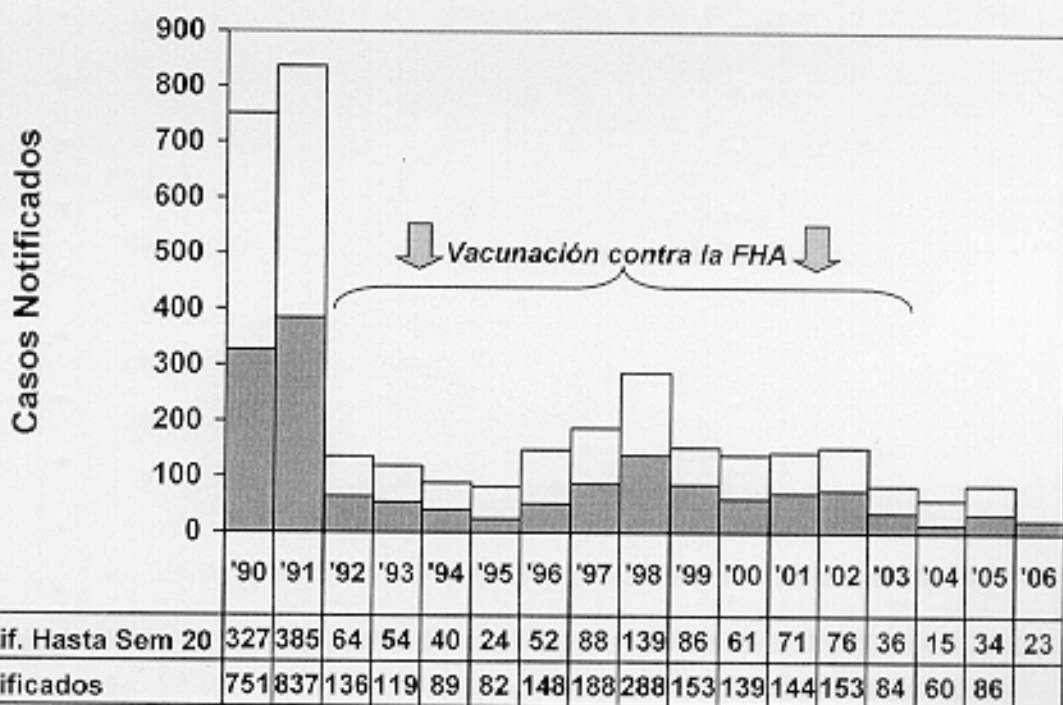
▲ **Casos sospechosos 2004 (2)**

La Violeta (1); Rancagua (1).

▲ **Casos sospechosos 2005 (9)**

Colón (1); Laboulaye (2); Rosario (1); San Pedro (1); San José de la Esquina (1); Soldini (2); Va. Gdor. Galvez (1).

DISTRIBUCIÓN ANUAL DE CASOS NOTIFICADOS
CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE FHA
DESDE 1990 HASTA 2006



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 Candid #1 producida en la Argentina y la producida en los Estados Unidos

INFORME PRELIMINAR

Resumen del Protocolo

- **Voluntarios:** sanos, entre 15 y 65 años de edad, de ambos sexos, que vivan o trabajen en el área endémica de FHA, sin antecedentes de FHA, que no hayan recibido previamente la vacuna Candid #1.
- **Número de voluntarios:** 950 en total.
- **Esquema de inmunización**

Grupo	Número total de voluntarios	Esquema de inmunización
1	475	Vacuna Candid #1 EEUU, única dosis, día 0.
2	475	Vacuna Candid #1 Argentina, única dosis, día 0.

Descripción del producto:

- Candid #1 es una vacuna a virus Junin vivo atenuado.
- La vacuna Candid #1 fabricada en Estados Unidos por el Instituto Salk, de Swiftwater, Pensilvania es la que servirá de comparador en este estudio.
- La vacuna Candid #1 fabricada en el INEVH se evalúa en este estudio por haberse producido un cambio en el sitio de producción.

Periodo de estudio:

- 6 meses desde la inoculación, con controles a las 2 semanas y a los 2 meses, con posibilidad de extensión en otro estudio para determinar la persistencia de la respuesta inmune

Patrocinador:

- Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán" -Ministerio de Salud de la Nación.

1 - Información General

1-1 Título del proyecto: 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 Candid #1 producida en la Argentina y la producida en los Estados Unidos

1-2 Investigadores:

Investigador Principal: Delia A. Enría

Investigadores Asociados: Ana M. Briggiler

María Rosa Feuillade

Ana María Ambrosio

Eleonora Crivelli

1-3 Centros:

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas

Hospital Regional "San José" de Pergamino

1-4 Profesión de las personas que colaborarán en el estudio

Delia A. Enría: Médica, especialista en enfermedades infecciosas, Master en Salud Pública.

Ana M. Briggiler: Médica, especialista en enfermedades infecciosas, Master en Epidemiología.

María Rosa Feuillade: Licenciada en estadística, Magister en Salud Pública.

Ana M. Ambrosio: Bióloga, Dra. en Biología

Eleonora Crivelli: Médica, especialista en clínica médica.

1-5 Patrocinante:

Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán" -Ministerio de Salud de la Nación

2 - Información General

2-1 Objetivos del estudio

I) Estudiar la eficacia de la vacuna Candid # 1 producida en Argentina.

II) Evaluar la seguridad de la vacuna Candid #1 producida en Argentina.

2-2 Razones para su ejecución

El INEVH ha desarrollado la producción de vacuna Candid #1, utilizando el mismo sustrato celular y la misma semilla vacunal, con los mismos procedimientos que se utilizaron para producir la vacuna Candid #1 en el Instituto Salk, de Swifwater, Pensilvania, Estados Unidos. Con el lote N° 7 A aprobado por el INAME, se hace necesario iniciar estudios clínicos puente para sustentar la comparabilidad de la composición y de los procedimientos de fabricación entre la vacuna producida en Argentina y la producida en Estados Unidos.

2-3 Antecedentes e informaciones esenciales

La Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) es una enfermedad aguda grave producida por el virus Junin, de la familia de los arenavirus. La erradicación de la FHA no es posible, por ser una zoonosis con reservorio distinto al humano. El control de los roedores que mantienen el virus en la naturaleza no es practicable, por lo que todos los esfuerzos para la prevención de la FHA han estado dirigidos desde el descubrimiento del virus Junin a la obtención de una vacuna.

La vacuna a virus Junin vivo atenuado Candid #1 es el resultado de un proyecto colaborativo internacional. Es la primera vacuna eficaz contra un arenavirus. Con una historia de pasajes conocida en huéspedes certificados, Candid #1 demostró ser inocua, inmunogénica y eficaz para prevenir la enfermedad por virus Junin en ratones, cobayos y monos rhesus.

Los estudios en animales de experimentación demostraron la ausencia de neurovirulencia, neurotropismo o manifestaciones hemorrágicas, la estabilidad genética de la cepa vacunal y la ausencia de persistencia viral en monos.

Los estudios de comparación cuantitativa de la virulencia de Candid #1 se realizaron con sus derivados y/o cepas progenitoras en ratones, cobayos y cultivos celulares. Candid #1 demostró ser menos virulenta y menos neurovirulenta que otras cepas atenuadas del virus Junin y su atenuación permaneció estable y no revirtió luego de seis pasajes en cultivos celulares.

Cobayos y monos rhesus inoculados con dosis crecientes de Candid #1 desarrollaron anticuerpos neutralizantes y resistieron al desafío parenteral con cepas altamente virulentas de virus Junin. Candid #1 también protegió a cobayos y monos contra el desafío con virus Machupo, el agente etiológico de la Fiebre Hemorrágica Boliviana.

Los resultados preliminares de la caracterización molecular de Candid #1 han sugerido la participación de la glicoproteína de superficie en la atenuación de la virulencia. Por otra parte, se ha sugerido también que la carga positiva total de la proteína N tiene una tendencia a decrecer, de acuerdo a la atenuación de la cepa viral.

La producción inicial de esta vacuna se realizó en el Instituto Salk, de Swifwater, Pensilvania, Estados Unidos. Los estudios clínicos en voluntarios sanos en fases I y II fueron realizados en Estados Unidos y Argentina. Ninguno de los receptores de vacuna desarrolló anomalías clínicas,

hematológicas, bioquímicas o urinarias de significación. La respuesta inmune humoral medida por pruebas de neutralización en cultivos celulares, mostró seroconversión en más del 90% de los voluntarios. La respuesta inmune celular específica se detectó en 99% de las personas vacunadas estudiadas.

La eficacia protectora de Candid #1 se demostró en un estudio prospectivo, aleatorio, a doble ciego, utilizando placebo como sustancia control, realizado entre 1988 y 1990 en Argentina. Dentro de las 2 semanas post-inoculación, 1.1% de los receptores de vacuna presentó una o más eventos adversos leves. El único efecto que ocurrió significativamente más frecuentemente en vacunados que en receptores de placebo fue cefalea, con síntomas constitucionales.

El 91% de los vacunados seroconvirtió en un intervalo de 5 meses. La eficacia de la vacuna para proteger contra la FHA fue 95,5% (95% CI: 82-99%).

Entre 1991 y 2000, con cantidades limitadas de vacuna producida por el Instituto Salk de Estados Unidos, a pedido del Ministerio de Salud de la Nación, se vacunaron selectivamente 227.994 personas adultas de ambos sexos a alto riesgo de adquirir FHA. No se registraron reacciones adversas de significación atribuibles a la vacunación. Fiebre, cefaleas con sin síntomas constitucionales fueron los eventos que ocurrieron más frecuentemente (76%) entre el bajo porcentaje (< 1%) que refirió alguna manifestación en las 2 primeras semanas. Los efectos teratogénicos de Candid #1 son desconocidos.

La inmunogenicidad en una muestra de estos vacunados varió entre el 88,5% y el 95,7%. Los anticuerpos neutralizantes persistieron en títulos mayores o iguales a 1:10 en 90% de los voluntarios estudiados hasta más de 10 años luego de la vacunación. La efectividad de esta vacunación selectiva se estimó en 98%. Los brotes de FHA desde que se inició esta vacunación han sido los de menor magnitud desde la década de 1950.

Candid #1 es una vacuna huérfana. El proyecto colaborativo por el cual se desarrolló ya había previsto las dificultades que se presentarían con su producción, estableciendo que la vacuna debería producirse en la Argentina. Ante la demostración de la eficacia de la vacuna para prevenir la FHA, el Ministerio de Salud de la Nación retomó el proyecto de producción nacional, designando al INEVH como laboratorio productor. Para lograrlo, fue necesario adaptar la sección de producción del INEVH a las Buenas Prácticas de Manufactura y entrenar al personal de producción en los procesos de producción y control de calidad de Candid #1, lo que se realizó en el citado Instituto Salk.

A partir del 2001, la ANMAT habilitó los laboratorios del INEVH para la producción de vacunas a virus vivos atenuados. A la fecha, el INAME ha supervisado la liberación de lotes de Candid #1 producidos en el INEVH para su uso en humanos. Con el lote 7A de vacuna Candid #1 producida en el INEVH ya liberado, se hace necesario realizar un estudio puente para sustentar la comparabilidad entre la vacuna producida en los Estados Unidos y la producida en Argentina.

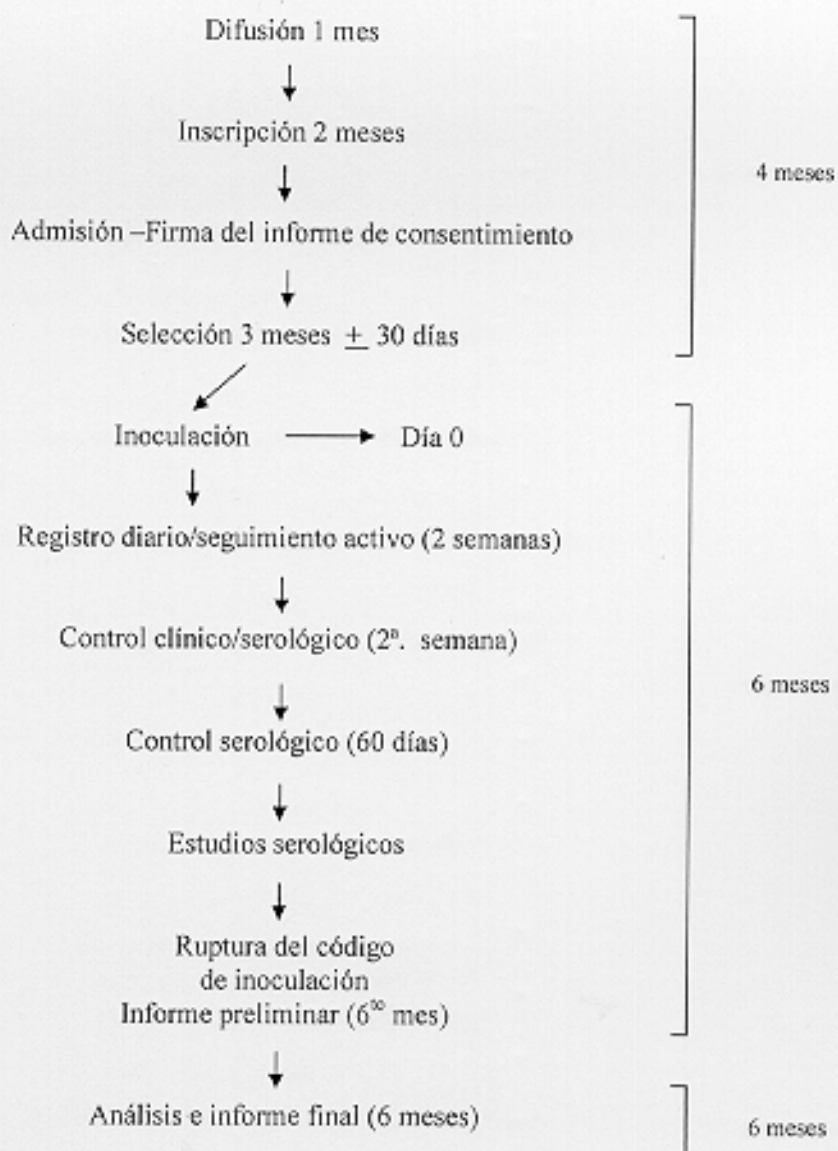
En el desarrollo de vacunas, existen circunstancias en las que hace necesario extrapolar hallazgos obtenidos previamente, lo que es particularmente importante cuando no es factible repetir un ensayo de eficacia con puntos finales clínicos. Los estudios "puente", según el criterio de la OMS, son ensayos dirigidos a sostener la extrapolación de la información de la eficacia, de seguridad y/o de inmunogenicidad desde una formulación, o desde una población o régimen de dosis a otros. Los cambios en la producción de una vacuna (en el sitio, en el proceso, o en la escalada de producción) luego del ensayo de eficacia y previo a la aprobación, o luego del licenciamiento pueden tener impacto en la seguridad y/o eficacia. Ante cualquier cambio en la producción de una vacuna se establece que es responsabilidad del productor mostrar que el producto es equivalente al que se usó en los estudios clínicos previos. Estos estudios deben diseñarse con un poder adecuado como para establecer comparabilidad de la respuesta inmune relevante y para evaluar eventos adversos comunes. Cuando existe un correlato serológico de protección clínica, un estudio controlado de inmunogenicidad puede ser suficiente siempre que los factores extrínsecos sean similares (Who Guidelines On Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory expectations). En este caso, proponemos un estudio clínico puente en fase III para sustentar la comparabilidad entre la vacuna Candid #1 producida en los Estados Unidos y la producida en la Argentina.

3 - Aspectos éticos

3 -1 Consideraciones éticas generales sobre el estudio, desde el punto de vista de los derechos de las personas sujetas a estudio.

El estudio se realizará siguiendo las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la OMS y de la disposición 5330/97 de la ANMAT. La conformidad con las BPC asegura que los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas que participan voluntariamente en el estudio estén protegidos, de acuerdo con los principios que originalmente se desarrollaron en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificatorias del año 2000. Este estudio contará con la revisión del Comité de Revisión Institucional y de un Comité de Ética independiente, que evaluará el ensayo previo a su inicio.

Algoritmo del Estudio



Actividades completadas a la fecha:

- El estudio se inició el 8 de agosto de 2005.
- El 17 de agosto de 2005 se realizó la inclusión del primer voluntario.
- Entre el 26/10/05 y el 28/11/05 se completó la inoculación de los voluntarios.
- Entre noviembre de 2005 y febrero de 2006 se completaron los controles activos previstos en el protocolo.
- En abril se completó el estudio serológico.
- En mayo se elevaron los listados codificados de eventos adversos reportados y de respuesta serológica al Comité de Seguimiento de Seguridad de la Información.
- El 31 de mayo de 2006 se abrió el código de inoculación y se está realizando el análisis de los datos.

Conclusiones preliminares:

- La vacuna Candid #1 fabricada en Argentina reúne los criterios de eficacia requeridos, de acuerdo a la inmunogenicidad obtenida en el estudio.
- Ambas ramas del estudio tuvieron porcentajes similares de eventos adversos reportados.
- No se presentaron eventos serios atribuibles a la vacuna. Los eventos reportados que se consideran relacionados no han sido de significación clínica y se encuentran dentro de los esperables para una vacuna a virus vivo atenuado contra el virus Junin.

FLUJO DE VOLUNTARIOS EN LAS DISTINTAS INSTANCIAS PREVISTAS EN EL ESTUDIO

Voluntarios que firmaron IC	1331
Vacunados	946

Asistieron al 1º control	919	97.15%
No asistieron al 1º control	27	2.85%
Concurrieron dentro del período establecido en el protocolo	893	94.40%
Concurrieron fuera del período establecido en el protocolo	26	2.75%

Asistieron al 2º control	920	97.25%
No asistieron al 2º control	26	2.75%
Concurrieron dentro del período establecido en el protocolo	884	93.45%
Concurrieron fuera del período establecido en el protocolo	36	3.81%

Concurrieron a ambos controles	901	95.24%
Concurrieron al 1º control y no al 2º control	18	1.90%
Concurrieron al 2º control y no al 1º control	19	2.01%
No concurrieron a ningún control	8	0.85%
Concurrieron al menos a un control	938	99.15%

DATOS DEMOGRÁFICOS DE BASE

Edad	ARG		USA	
	F	M	F	M
15 a 39	224	165	223	164
Más de 40	40	46	41	43

EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POST-INOCULACIÓN

Informe Preliminar

Evento Adverso	ARG				USA			
	Días post-inoculación							
	0-21	22-60	+61	Total	0-21	22-60	+61	Total
Relacionados	140			140	161			161
Locales	62			62	69		1	70
No Relacionados	147	85	75	307	139	91	93	323
Dudosamente Relacionados	21		1	22	13			13
Total	370	85	76	531	382	91	94	567

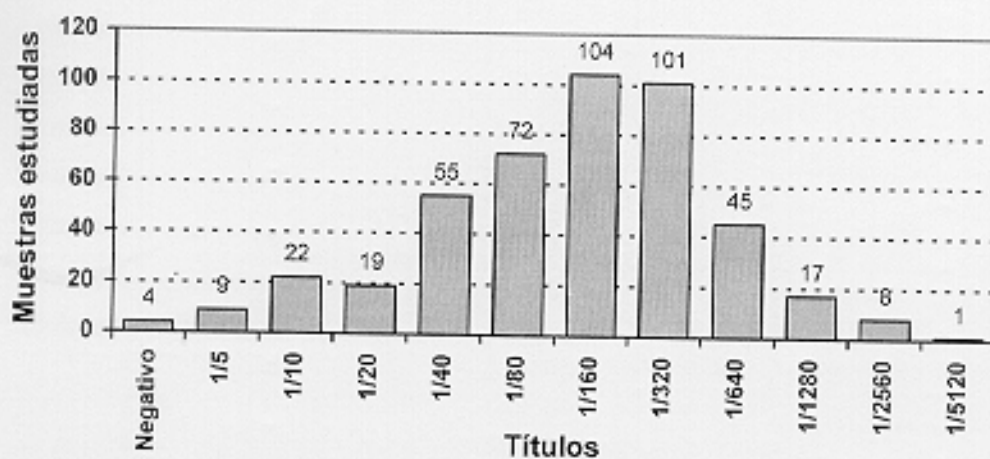
RESULTADOS SEROLÓGICOS - Informe Preliminar

Muestras	Pre-inoculación		2º Semana (*)		8º Semana (*)	
	ARG	USA	ARG	USA	ARG	USA
Estudiadas	475	471	454	446	457	449
Positivas	6	12	53	68	444	447
% Positividad	1,3%	2,5%	11,7%	15,2%	97,1%	99,5%
Negativas	469	459	401	378	13	2
Rango de los títulos	1/10 1/1280	1/10 1/2560	1/10 1/2560	1/10 1/640	1/10 1/5120	1/10 1/2560

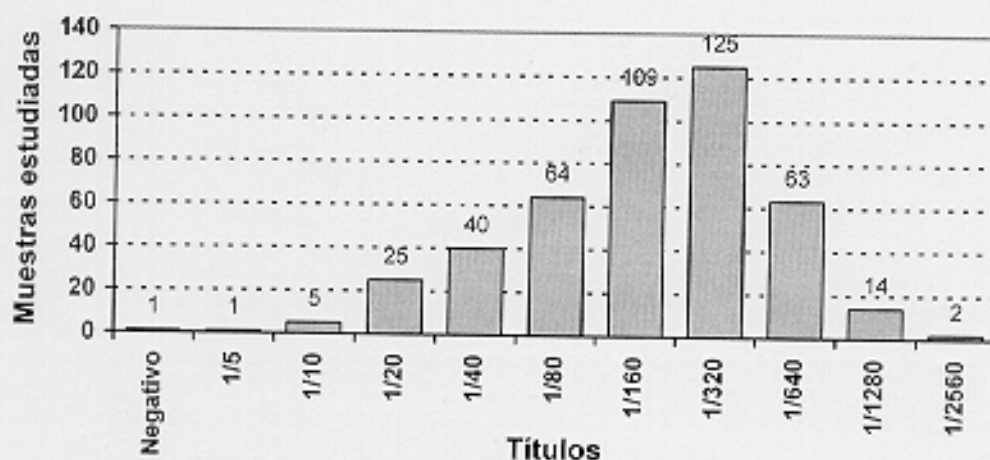
(*) No se han tenido en cuenta los resultados de los 18 voluntarios que resultaron positivos en pre-inoculación.

Distribución de los títulos de anticuerpos neutralizantes a los 60 o más días post-inoculación

Vacuna Argentina



Vacuna USA



**Material editado e impreso en el
Instituto Nacional de Enfermedades
Virales Humanas
"Dr. Julio I. Maiztegui"**

Junio 2006
