IMPLEMENTACIÓN DE VACUNACIÓN PARA FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA, EN MUNICIPIOS DE RIESGO EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES,

AGOSTO 2022

PROGRAMA DE
CONTROL DE ENFERMEDADES
INMUNOPREVENIBLES

MINISTERIO DE SALUD

GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Contenido

1. Introducción 2

2. Agente causal, transmisión, manifestaciones clínicas y tratamiento 3

3. Aspectos políticos y técnicos de la promoción de la vacunación contra Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) 5

3.1. Prioridad política y de salud pública 5

3.2. Epidemiología y carga de enfermedad en PBA 5

3.3 Agente inmunizante, Manual del vacunador, eficacia y seguridad de la vacuna 11

3.4 Medidas de prevención y control 15

4. Programa Nacional de Control de la FHA 18

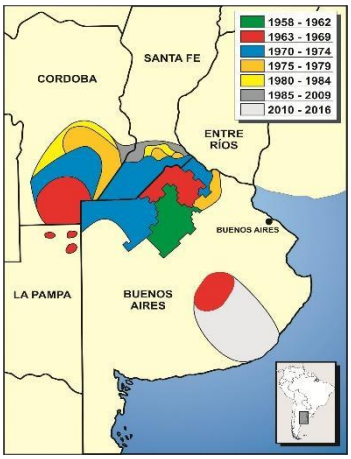
Bibliografía 19

1. Introducción

La Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) es una enfermedad viral aguda caracterizada por alteraciones vasculares, renales, hematológicas, neurológicas e inmunológicas. Tiene una letalidad que puede alcanzar el 30% y que disminuye a menos del 1% en pacientes tratados con plasma inmune de convaleciente.

Es una zoonosis endemo-epidémica en Argentina que abarca una extensa zona geográfica dedicada a la actividad agrícola de las provincias de Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y La Pampa. Es causada por el virus Junín y transmitida al ser humano a partir del contacto con ciertas especies de roedores que constituyen el reservorio natural del virus.

Desde la emergencia de la FHA en la década de 1950, el área endémica de la enfermedad se ha extendido progresivamente, la población en riesgo se ha incrementado, y los estudios en reservorios indican que podría haber nuevas extensiones, con la posibilidad de reemergencia de la enfermedad en áreas donde no se han registrado casos en los últimos años.



INEVH -Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" 2020. ANLIS Malbrán

2. Agente causal, transmisión, manifestaciones clínicas y tratamiento

Agente causal

La FHA, también conocida como "Mal de los Rastrojos" es producida por el virus Junín (JUNV), virus con genoma RNA perteneciente a la familia *Arenaviridae*, género *Mammarenavirus*, que fuera aislado en Argentina en el año 1958. Dentro de la familia de los arenavirus, se han reconocido otros 4 agentes causales de fiebres hemorrágicas: el virus Machupo (Fiebre Hemorrágica Boliviana); el virus Guanarito (Fiebre Hemorrágica Venezolana); el virus Sabiá (Fiebre Hemorrágica en Brasil) y el virus Lassa (Fiebre Hemorrágica de Lassa en África). Se considera que todos los arenavirus provienen de un origen común y han co-evolucionado con las especies de roedores a las que infectan.

Modo de transmisión

El virus tiene su reservorio en roedores silvestres *Calomys musculinus* (Cricetidae, Sigmodontinae), conocido comúnmente como ratón maicero. Este es común en ámbitos rurales, domésticos y en hábitat lineales (caminos, sembradíos, líneas férreas) del área endémica. Todos los mammarenavirus patógenos para el hombre se mantienen en la naturaleza infectando crónicamente a diferentes especies de roedores.

El virus es eliminado en las excretas por los roedores infectados, y es transmitido al hombre tanto por medio del **contacto directo** con las excretas o deyecciones, ingresando a través de la piel no intacta (pequeñas heridas) o de membranas mucosas, como por **vía respiratoria** al inhalar partículas virales aerozolizadas a partir de dichas excretas. La transmisión del virus de persona a persona ocurre de manera excepcional y ha sido descripta en casos de contacto íntimo.

Fuente: OPS/ OMS Fiebre hemorragica Argentina www.paho.org

Manifestaciones clínicas

-Tiempo de incubación: 6 a 14 días

-La enfermedad tiene un comportamiento estacional, con su mayor incidencia principalmente de marzo a octubre. Es más frecuente en el sexo masculino, en las edades comprendidas entre 15 y 60 años.

-El inicio de la enfermedad es insidioso, lo que condiciona dificultades para determinar la fecha de inicio de los síntomas en el interrogatorio del paciente.

-Los primeros síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza y retro-ocular, debilidad, dolores articulares y oculares, pérdida del apetito.

Estos síntomas se intensifican produciéndose síntomas de alteración vascular, renal, hematológica y neurológica, shock y crisis convulsivas En las mujeres es casi constante la presencia de metrorragia.

-Durante la segunda semana de la enfermedad comienza la mejoría en el 70 a 80% de los enfermos. En el 20-30% restante se presentan manifestaciones hemorrágicas o neurológicas severas, shock o complicaciones bacterianas.

La letalidad de la FHA alcanza el 30% sin tratamiento específico. Por otra parte, en el 10 % de los pacientes tratados con plasma inmune se observa en la convalecencia un síndrome neurológico, generalmente benigno.

El cuadro clínico plantea el diagnóstico diferencial con otras patologías como COVID-19, dengue, leptospirosis, hantavirus, rickettsiosis, primoinfección por HIV, trastornos hemorragíparos, entre otros.

Tratamiento

La elevada tasa de letalidad sin tratamiento se reduce a menos del 1% cuando se administra tratamiento específico (plasma inmune de convaleciente en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes) dentro de la primera semana del inicio de los síntomas. Esta medida es ineficaz luego de los 8 días de enfermedad.

3. Aspectos políticos y técnicos de la promoción de la vacunación contra Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA)

3.1. Prioridad política y de salud pública

El único tratamiento eficaz, descripto para FHA, que logró descender la letalidad del 30 al 1% es el plasma inmune de convaleciente; este biológico se obtiene a partir de la donación altruista de personas que padecieron la enfermedad y se curaron. Sin embargo, la cantidad de potenciales donantes ha ido disminuyendo a lo largo de los años, debido, en primera instancia a la caída de la incidencia de la enfermedad, y recientemente debido al contexto de pandemia por COVID-19 que ha dificultado aún más las tareas de captación y donación. Por este motivo, se hace imperiosa la vigilancia y seguimiento de los casos, como así también fortalecer las estrategias de vacunación, en las zonas de riesgo, con búsqueda activa de la población destinataria.

Durante el mes de julio de 2020 tanto la vigilancia de los casos de FHA, como la gestión provincial de la vacuna Candid#1, fueron incorporadas al Programa Provincial de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProCEI–PBA), planteándose como objetivos la mejora de la vigilancia epidemiológica, en un trabajo colaborativo con la Dirección de Vigilancia epidemiológico y Control de brotes y la estimación de susceptibles para el diseño de estrategias específicas de vacunación.

Se retomó en octubre de 2021 la producción nacional de la vacuna específica Candid #1, en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Luis Maiztegui" de Pergamino.

3.2. Epidemiología y carga de enfermedad en PBA

Situación epidemiológica de FHA en la provincia de Buenos Aires: Vigilancia Epidemiológica

La vigilancia de casos la FHA es vital para identificar las áreas de riesgo, reducir la letalidad mediante el uso oportuno del tratamiento específico y para orientar las acciones de prevención, incluyendo la vacunación; puesto que, al ser una enfermedad transmitida por un roedor silvestre, se trata de una zoonosis no erradicable.

La vigilancia de FHA se inscribe dentro de la vigilancia integrada de "Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI)" que agrupa múltiples eventos con similares signos y síntomas, fisiopatología común y etiología diversa. De esta manera, se considera como SFAI "Toda persona de cualquier edad y sexo que presente fiebre de menos de 7 días de evolución, acompañado de mialgias o cefaleas, sin afección de vías aéreas superiores y sin etiología definida".

Definición de Caso

Se considera (dentro del área endémica de la FHA y fuera del área endémica en pacientes que hayan visitado la región en las 3 semanas previas al inicio de síntomas):

-Caso sospechoso: paciente con síndrome febril inespecífico, que presente recuentos de glóbulos blancos ≤4.000/mm3 y recuento de plaquetas ≤ 100.000/mm3.

-Caso confirmado: paciente que presenta confirmación de laboratorio de infección por JUNV por alguno de los siguientes criterios: 1) serología (seroconversión por técnica de ELISA IgG y/o neutralización); 2) aislamiento de JUNV de sangre, suero y/u órganos; 3) detección de genoma de JUNV en suero, coágulos, y/u órganos mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (qRT-PCR).

Para la confirmación de caso sospechoso es imprescindible disponer de: muestras de suero (de elección), coágulo y/o sangre, que deben ser obtenidas antes de tratar al enfermo con plasma inmune (en el período agudo) y una o más muestras de suero durante la convalecencia (alrededor de 60 días).

Vigilancia epidemiológica

La Fiebre hemorrágica argentina constituye un evento de notificación obligatoria (ENO) en los términos previstos por la ley 15.465, estando obligados a la notificación el médico o médica que asista o haya asistido al paciente y el laboratorista que haya realizado exámenes que comprueben o permitan sospechar la enfermedad, en cualquier subsector en el que se desempeñe (público, privado o de la seguridad social). La notificación se considera cumplida cuando el caso se encuentra registrado de forma completa y oportuna en el Sistema Nacional de Vigilancia (SNVS).

Modalidad de notificación

Debe realizarse en forma INDIVIDUAL e INMEDIATA ante la detección de un caso sospechoso de Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA)
Notificación en SNVS: Grupo de eventos:

- Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA)
- Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI)

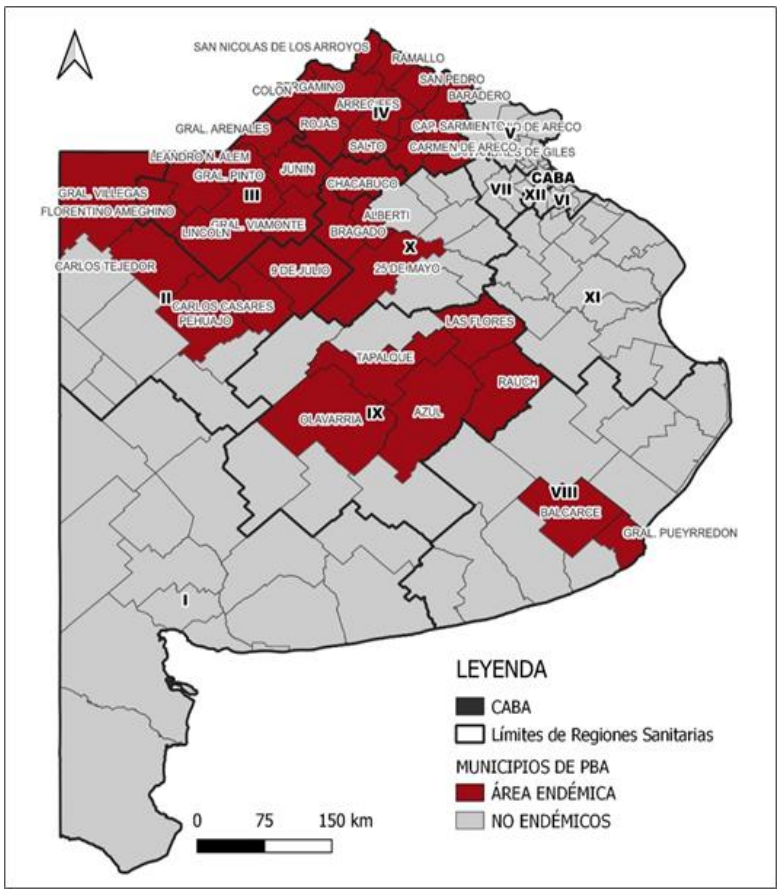
El instrumento de recolección de datos relevantes para la notificación y la investigación epidemiológica es la **Ficha de Síndrome Febril Agudo Inespecífico:** https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000746cnt-ficha-sfai-2016-endemica-fha-vf.pdf (se puede completar en formato digital, guardar con los cambios y descargar).

Distribución geográfica en PBA

El área endémica actual de FHA abarca el noroeste de la provincia de Buenos Aires, sur de Santa Fe, sudeste de Córdoba y noreste de La Pampa y afecta principalmente a trabajadores, residentes, y viajeros a dichas áreas.

En la provincia de Buenos Aires el área endemoepidémica abarca en su totalidad a las regiones sanitarias III y IV; los partidos de Carlos Casares, Carlos Tejedor, Gral. Villegas, Pehuajó y 9 de Julio (RS II); Balcarce y General Pueyrredón (RS VIII); Azul, Las Flores, Olavarría, Rauch y Tapalqué (RS IX); Alberti, Bragado y 25 de Mayo (RS X). (Mapa 1).

Mapa 1. Área endémica de Fiebre Hemorrágica Argentina, provincia de Buenos Aires



Fuente: Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

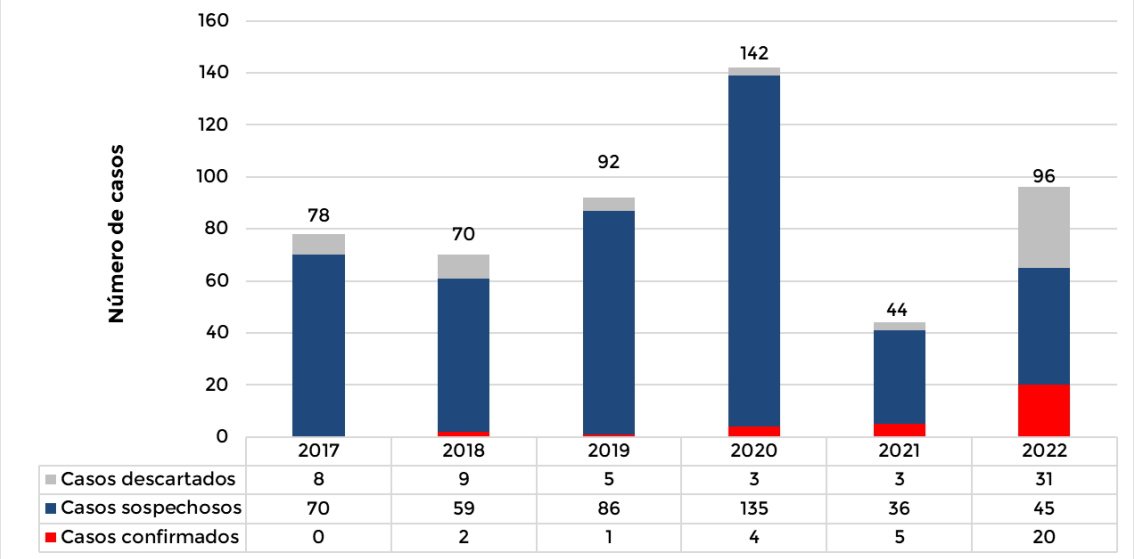
Carga de enfermedad en PBA

En la Provincia de Buenos Aires se registraron un total de 522 notificaciones de sospechas de FHA entre el periodo de la SE 1/2017 y la SE 30/2022, de los cuales fueron confirmados 32 casos (6%). De ellas, un 27% de los casos sospechosos pertenecen al 2020, coincidente con la epidemia de dengue, que afectó entre otras al área endémica para FHA, y aumentó la sensibilidad de la vigilancia de síndrome febril agudo inespecífico[1].

El número de casos confirmados en la PBA osciló entre los 2 y 4 casos anuales en los últimos 5 años analizados, a excepción de lo transcurrido hasta la SE 30 de 2022, donde se registraron 20 casos confirmados, superando inclusive los últimos 10 años. (Gráfico 1)

[1] Debido a que dengue puede presentar un cuadro clínico similar al de la FHA durante la primera semana de evolución

Gráfico 1. Casos notificados de FHA con residencia en la PBA según clasificación epidemiológica. Comparación período 2017 / 2021 y hasta la SE 30 de 2022. Provincia de Buenos Aires. N=522



	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Casos descartados	8	9	5	3	3	31
Casos sospechosos	70	59	86	135	36	45
Casos confirmados	0	2	1	4	5	20

Fuente. SNVS 2.0. Casos notificados al 8 de agosto de 2022. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

Se debe destacar que la proporción de casos sin clasificación final registrada (registro incompleto, casos en los que no pudo obtenerse segunda muestra) fue elevada, con un promedio de 82% y un intervalo de entre el 82% en 2021 al 95% en 2020. La tendencia de casos clasificados como "no conclusivos" fue creciente en este período (a excepción del año 2021), siendo un aspecto que mejorar en la vigilancia epidemiológica del evento.

Del total de casos confirmados para FHA (N=32) durante el período analizado, se registraron 3 (tres) casos fallecidos, uno en SE 25 del año 2020, se trató de un hombre de 27 años, con residencia en el municipio de Olavarría (RS IX), el cual se desempeñaba como trabajador rural y no presentaba antecedentes de vacunación con Candid#1. Los otros dos casos fallecidos en lo que va del año 2022 (SE15 y SE24), uno de ellos, se trató de una mujer de 42 años de edad, con residencia en el municipio de San Nicolás; el segundo caso corresponde a un varón de 50 años, con residencia en el municipio de General San Martín, cuyo antecedente epidemiológico se encuentra en investigación. Ambos casos tampoco presentaban antecedente de vacunación con Candid#1.

Al caracterizar la sospecha clínica en los años 2020 y 2021, se observó que los grupos etarios de entre 20 y 29 años, y entre 30 y 49 años se registraron la mayor cantidad de casos sospechosos (Tabla 1), con un rango etario de entre los 6 y 86 años y una mediana de 40; predominantemente de sexo masculino.

Tabla 1. Distribución de casos notificados de FHA según grupos de edad y sexo. Provincia de Buenos Aires. SE 1 a 52. Año 2020 – 2021. (n=180) *

Grupo Etario	2020		2021	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
0 a 9	2		1	
10 a 19	2	9		3
20 a 29	16	18	2	4
30 a 39	7	24	3	6
40 a 49	12	21	1	12
50 a 59	5	13	1	4
60 y más	2	8	3	1
Total	**46**	**93**	**11**	**30**

(*) No se incluyen los casos descartados
Fuente. SNVS 2.0. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

Por otra parte, en cuanto a la distribución de casos notificados según municipio de residencia, se observa que, tanto en 2020 como en 2021, los municipios que presentaron el mayor número de notificaciones de FHA fueron San Nicolás (2020=34% y 2021=5,4%), Azul (2020=8% y 2021=2,2%), y en menor proporción Pergamino, San Pedro, Carmen de Areco y Olavarría, todos ellos pertenecientes al área endémica de PBA. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de casos notificados de FHA según municipios de residencia. Provincia de Buenos Aires. SE 1 a 52. Año 2020 – 2021. (N=185)

Región Sanitaria	Municipio	2020		2021	
		Casos notificados	Casos confirmados	Casos notificados	Casos confirmados
I	Guaminí	1			
	Villarino	1			
II	Rivadavia	1			
	Carlos Casares			1	
	Pehuajó			1	
	Trenque Lauquen			2	
III	Florentino Ameghino	1			
	General Viamonte	1			
	Lincoln	1			
IV	Arrecifes	2			
	Baradero	2			
	Carmen de Areco	8		1	
	Colón	1	1		
	Pergamino	9		5	3
	Ramallo	2			
	Rojas	2			
	Salto	1			
	San Antonio de Areco	1			
	San Nicolás	62	1	9	2
	San Pedro	9		3	
V	Exaltación de la Cruz	1			
	General San Martín	1			
	José C. Paz			2	
VI	Avellaneda			1	
VIII	General Pueyrredón	3		2	
	Necochea			1	
	Mar Chiquita			1	
IX	Azul	15	1	4	
	Bolívar			2	
	Las Flores			1	
	Olavarría	8	1	3	
	Tapalqué	1		2	
X	Chivilcoy	5		3	
	Roque Pérez	1			
	Saladillo	1			
Total		**141**	**4**	**44**	**5**

Fuente. SNVS 2.0. Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de brotes. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires

Durante el 2022 (hasta SE 30), se notificaron 96 casos de FHA en PBA, de los cuales se confirmaron 20 casos, 16 de ellos con residencia en el municipio de San Nicolás, 1 (uno) en Pergamino, 1 (uno) en Ramallo (RS IV), 1 (uno) en General San Martín y 1 (uno) en Olavarría. De los casos confirmados, se registraron 2 fallecidos mientras que el resto tuvo buena evolución clínica.

Ninguno de los casos confirmados presentaba antecedente de vacunación con Candid#1 y sólo 4 (cuatro) de ellos no recibieron plasma inmune. Cabe destacar que, durante el mes de noviembre de 2021, se había notificado un caso confirmado de FHA

en la localidad de La Emilia del municipio de San Nicolás, sitio donde se registraron 6 casos confirmados durante el 2022, todos ellos sin antecedente de vacunación Candid#1.

La inmunización de la población expuesta en área endémica y un sistema de vigilancia epidemiológica sensible para la detección oportuna de casos, son estrategias claves para lograr el impacto deseado, en el abordaje de esta enfermedad. Una mejora en la calidad de la vigilancia epidemiológica de FHA aseguraría, además, un incremento en el número de potenciales donantes de plasma de convaleciente para el tratamiento eficaz de nuevos casos.

3.3 Agente inmunizante, Manual del vacunador, eficacia y seguridad de la vacuna

Reseña histórica

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 anormalidades 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).

Incorporación de vacuna Candid #1 al Calendario Nacional

Se realizó en el año 2007 según Resolución 48/2007: "*Incorpórese al Programa Nacional de Inmunizaciones la vacunación contra la Fiebre Hemorrágica Argentina, en el área endémica de la enfermedad de las provincias de Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y La Pampa; e incorpórese la misma al Calendario Nacional de Vacunación*".

Agente inmunizante

La vacuna Candid #1 es una vacuna a virus vivo atenuado, producida por el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I Maiztegui", y ha demostrado ser inmunogénica y con un 95,5% de efectividad para evitar la enfermedad.

Está indicada para personas que residan o desarrollen actividades en el área endémica de la FHA, a partir de los 15 años de edad, en dosis única (los estudios se realizaron en la población comprendida entre 15 a 65 años).

La vacunación debe realizarse por lo menos un mes antes de la exposición para asegurar la protección. 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 respuesta inmune efectiva.

Presentación:

Se presenta en frascos de producto liofilizado que contienen 10 dosis de vacuna, más una ampolla de diluyente de 5,5 ml de agua estéril para inyectables.

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

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida contiene:

- Virus Junín vivo atenuado (Cepa Candid #1) 10 UFP
- Sulfato de Neomicina base: 9 ,0 mcg/ml

- Excipientes (albúmina sérica humana, gelatina hidrolizada, sorbitol, ácido L-glutámico, sal mono sódica) csp 0,5 ml

Población objetivo:

El área endémica de la enfermedad coincide geográficamente con la región agrícola más importante de Argentina y los aspectos socio ambientales de este escenario se encuentran influenciados por el complejo agroindustrial de exportación cerealero. Es un área donde la movilidad espacial a consecuencia del pico de actividad económica aumenta las posibilidades de tránsito por espacios con circulación del virus (Mastrangelo et al., 2014). Por lo antes expuesto, es difícil calcular el número exacto de personas a riesgo de enfermar, pero se ha estimado que la población a riesgo asciende al menos a 5.000.000 de personas (Feuillade, Briggiler y Enria, 2004).

- Personas mayores de 15 años que vivan o desarrollen actividades en áreas endémicas de FHA. La vacuna no ha sido evaluada en menores de 15 años.
- Estudiantes y profesionales de Agronomía, Veterinaria, Ciencias Ambientales o carreras relacionadas con la actividad agropecuaria.
- Trabajadores rurales con riesgo de exposición al virus Junín.
- Personas mayores de 15 años que estén expuestas al riesgo de entrar en contacto con roedores, en zonas endémicas de FHA.

Esquema y vía de administración:

Limpiar la piel del sitio de aplicación con solución fisiológica o agua destilada estéril y dejar secar completamente antes de inocular.
Se aplica en una dosis única de 0,5 ml de producto reconstituido, por vía intramuscular, preferentemente en deltoides, utilizando jeringas descartables de 1 ml y agujas 22G x 1.

Modo de empleo: Re-suspensión de la vacuna liofilizada

- Los frascos de vacuna serán re suspendidos 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.
- 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.
- Cuando se observa completa disolución, la vacuna puede ser usada dentro de las 12 (doce) horas siguientes a la reconstitución, siempre que haya sido conservada en refrigerador entre 2 y 8 °C, razón por la cual debe realizarse

búsqueda activa de los destinatarios y promoción de la búsqueda activa de la población susceptible a ser vacunada. Así como la asignación de días específicos de vacunación, para evitar el descarte de vacunas.

Conservación:

- ✓ Los frascos de vacuna liofilizada podrán conservarse a entre -18 y -22 ºC (temperatura de freezer) protegida de la luz solar, hasta la fecha de vencimiento indicada por el fabricante, que puede ser de hasta 9 años.
- ✓ Los frascos de vacuna liofilizada podrán conservarse a entre 2 y 8 ºC (temperatura heladera) durante 30 días.
- ✓ Las ampollas de agua estéril para inyectables: deberán ser conservadas en heladera a entre 2 y 8 ºC.

Termoestabilidad de la vacuna

Vacuna	**Contenido**	**Conservación** Almacenes centrales provinciales Temperatura de freezer (-15 y -20 º C)	**Conservación** Centros de Salud / vacunatorios Temperatura de heladera (2 a 8 º C)
Frasco con liofilizado	10 dosis	5 años	30 días
Ampolla de diluyente agua estéril	5,5 ml	N/C	30 días
Reconstituida	0,5 ml	N/ C	12 horas

Efectos adversos

Los efectos que se han reportado han sido leves, de duración limitada y de resolución espontánea o con tratamiento sintomático.

- ✓ Generales: dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación pueden presentarse cefalea, decaimiento, mialgias, fiebre, náuseas o vómitos, dolor retroocular, mareos, lumbalgia y exantema. También pueden presentarse leucopenia leve (< 4000 leucocitos/mm3), plaquetopenia leve (< 150.000 plaquetas/mm3) y microhematuria. Estas alteraciones pueden ocurrir aisladas o asociadas.
- ✓ Locales: Son leves e incluyen dolor o molestia en el sitio de inoculación, picazón, eritema y leve induración.

Por ser Candid #1 una vacuna a virus Junín vivo atenuado existe la posibilidad que algún receptor desarrolle una sintomatología y clínica compatible con Fiebre Hemorrágica Argentina. Ante este diagnóstico se debe realizar seguimiento estrecho y valorar la indicación de tratamiento específico (plasma inmune), dentro de la semana de inicio de síntomas.

Ante la presencia de cualquier efecto adverso, hay que realizar la notificación del ESAVI en el SISA : NOMIVAC en registro de ESAVI.

Registro de la aplicación de vacuna Candid-1:

El registro de la vacunación debe realizarse tanto en el carnet oficial de calendario de vacunación de la población residente en zona endémica como en el sistema nominal de PBA. La Candid #1, así como todas las de Calendario Nacional de Inmunizaciones (CNI) aplicadas en la PBA, debe registrarse en el sistema de registro de prestaciones CiPreS, de la plataforma Intranet del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires. El registro nominal incluirá los datos personales, así como la fecha de aplicación, vacuna y lote.

Revacunación

No ha sido considerada aún, dado que, transcurridos a la fecha, 15 años desde su incorporación al CNI con un esquema de única dosis, se ha documentado la persistencia de respuesta inmune específica en el 90% de los vacunados que se han estudiado.

Uso simultáneo con otras vacunas

No se dispone de datos sobre las interacciones con otras vacunas, serán de suma importancia a futuro los estudios que se realicen al respecto, para favorecer oportunidades de vacunación.

Contraindicaciones

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

- ✓ Como toda vacuna viral atenuada debe evitarse en embarazadas y en huéspedes inmunodeprimidos (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, tratamiento inmunosupresor actual o reciente).
- ✓ Lactancia: el virus Junín, como otros Arenavirus, se ha aislado de la leche materna en casos de FHA, de manera que debe evitarse la vacunación de mujeres durante la época de lactancia.
- ✓ Al igual que otras vacunas, enfermedades agudas febriles en curso, afecciones crónicas malignas o descompensadas, anafilaxia a alguno de sus componentes.
- ✓ No debe haber recibido otras vacunas y/o gammaglobulinas en el mes previo, ni recibirlas en el mes posterior a Candid #1

3.4 Medidas de prevención y control

Medidas preventivas: La vacuna a virus Junín vivo atenuado Candid #1 tiene una eficacia del 95%. La persistencia de anticuerpos específicos se ha corroborado hasta los 15 años en más del 90% de los receptores.

La responsabilidad jurisdiccional depende del PAI, Programa regular de calendario oficial, utilizando los mismos circuitos de distribución, carga de datos y población objetivo. La línea de trabajo es fortalecer la estrategia regional, por área endémica, incluyendo a las regiones sanitarias II, III, IV, VIII, IX y X, dentro de los vacunatorios del programa regular.

Actualmente, se ha retomado la vacunación para FHA considerando un intervalo con la tercera dosis de COVID-19, de al menos 30 días.

Principales obstáculos que se están trabajando para lograr adecuadas coberturas de la vacuna Candid#1:

1. Relacionados a la vacuna Candid#1

- Logística: se deben implementar estrategias de transporte, almacenamiento y distribución específicas para esta vacuna, a veces no compatibles con otras vacunas de CNI.
- Almacenamiento: la necesidad de contar en los centros de almacenamiento con freezers para mantener la vacuna a temperaturas de -20°C.
- Presentación de la vacuna en frascos multidosis y tiempo corto de uso luego de reconstituido (solamente 12 horas).
- Inexistencia de estudios de simultaneidad con otras vacunas, condiciona imposibilidad de aplicarla junto con otras vacunas del CNV, lo que genera oportunidades perdidas de vacunación.
- Falta de estudios puentes para menores de 15 años: una parte importante de la población de riesgo sigue quedando complemente desprotegida.
- Disponibilidad de dosis producidas: ésta ha sido y sigue siendo, una de las grandes limitantes de la vacunación a gran escala, y una de las variables más importantes a tener en cuenta cuando se definen las estrategias

2. Vinculados con la población objetivo

- Falta de percepción de la enfermedad:_desde la implementación de la vacunación con Candid#1, se logró una importante reducción de la incidencia y se modificaron los patrones de riesgo.
- Prejuicio para considerar que es una enfermedad exclusiva de la población rural, cuando los escenarios actuales han cambiado: un estudio previo permitió caracterizar estos cambios e identificar tres escenarios de transmisión: clásico, emergente-reemergente y viajero.
- Población objetivo conformada por adultos: la vacunación en población adulta reviste en sí misma una dificultad, y no solo para la vacunación contra la FHA, sino para todas las vacunas destinadas a este grupo etario.
- Áreas de residencia de la población expuesta (trabajadores rurales): existen una proporción de la población objetivo que viven alejadas geográficamente de los centros de vacunación (población rural) y otra proporción compuesta por migrantes, por lo cual se deben implementar tácticas de tipo extramuros para garantizar el acceso.

3- Referido a los datos confiables

- Pérdida de la información: por déficit en los registros de las primeras vacunas aplicadas, dado que se trata de una dosis única.
- Sistemas de registros nominalizados e informatizados: se encuentra en proceso la nominalización de todas las vacunas que componen el CNI, en el futuro, la implementación tanto a nivel jurisdiccional como nacional, permitirá mejorar la estimación los niveles de cobertura y monitorear la efectividad de las estrategias implementadas.
- Educación de la población sobre modo de transmisión, métodos de prevención, consulta y tratamiento temprano.
- El control de los roedores reservorio no es practicable en el medio silvestre, aunque debe promoverse la protección de los predadores naturales.

Control del paciente: Administración de plasma inmune

- ✓ La administración de plasma inmune dentro de los 8 días del inicio del cuadro reduce la mortalidad a menos del 1%. La ficha de notificación del evento debe adjuntarse a la solicitud de plasma inmune y debe estar acompañada de una muestra de suero, sangre y coágulo del paciente, que servirá para el diagnóstico etiológico.
- ✓ Control de contactos o expuestos al mismo riesgo: Investigación de los contactos y de la fuente de infección.
- ✓ No está indicada la inmunización de los contactos como medida de control de foco.
- ✓ Control de roedores en ámbitos domésticos y peri domésticos.

4. Programa Nacional de Control de la FHA:

Función del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Julio I. Maiztegui" ANLIS Malbrán,".

- Organizar, gerenciar y monitorear el sistema nacional de vigilancia epidemiológica de la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA).
- Actuar como Laboratorio Nacional de Referencia para el diagnóstico de las principales enfermedades transmitidas por vectores y reservorios, tales como Dengue y otras arbovirosis, Fiebre Hemorrágica Argentina, - Infecciones por Hantavirus.
- Organizar, coordinar, supervisar y apoyar la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico para la vigilancia epidemiológica de las principales enfermedades transmitidas por vectores.
- Participar en la investigación de brotes de las principales enfermedades transmitidas por vectores y reservorios.
- Recibir y utilizar información consolidada del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de enfermedades transmitidas por reservorios y vectores con la finalidad de establecer criterios de conducta epidemiológica que orienten la acción inmediata y estratégica para la prevención y el control.
- Realizar estudios sistemáticos de evaluación de la eficiencia diagnóstica de los reactivos y conjuntos diagnósticos utilizados por las diversas redes de laboratorios del país.
- Gestionar un sistema de vigilancia de epizootias

"Todos debemos estar orgullosos de esta vacuna, hija del pueblo argentino, la primera en su especie en todo el mundo, única en la lucha contra esta enfermedad también nuestra, y acompañarla, para que alcance su máximo potencial y llegue a cada una de las personas a quienes está destinada a proteger"

Referencias Bibliográficas

https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/fiebre-hemorragica

https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/informes_de_gestion/situaci%C3%B3n_epidemiol%C3%B3gica_de_la_fiebre_hemorr%C3%A1gica_argentina_en_la

https://www.buenosaires.gob.ar/salud/vacunas/esquema-de-vacunacion-por-patologias/vacuna-contra-la-fiebre-hemorragica-argentina

https://www.paho.org/en/documents/instituto-nacional-enfermedades-virales-humanas-dr-julio-maiztegui-inevh

-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 StudyGroup. 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 Vaccine.Candid#1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever produced in Argentina. Immunogenicity and safety. Medicina(Buenos Aires) 2010;70(3):215-22.

- Sinchi, Anabel Estrategias de vacunación con candid#1 en la población del área endémica de la Fiebre Hemorrágica Argentina -Tesis de Maestría en Salud Pública- Universidad Nacional de Rosario Centro de Estudios Interdisciplinarios Instituto de la Salud Juan Lazarte 2021 https://rephip.unr.edu.ar/handle/2133/23089

-INEVH "JULIO MAIZTEGUI"- ANLIS "DR. CARLOS G. MALBRÁN" Ministerio de Salud de la Nación Dirección de Epidemiología Área de vigilancia Sistema Nacional de Vigilancia Laboratorial SIVILA-SNVS

-Vacunación contra Fiebre Hemorrágica Argentina con la vacuna a virus Junín vivo atenuado Candid #1 Manual de Procedimientos Operativos 2013 Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui"

MINISTERIO DE SALUD

GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE
BUENOS AIRES