

Reactogenicidad de la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana en un ensayo clínico de fase II

Raydel Martínez¹, Alberto Pérez², Alberto Baly¹, Morelia Baró², Reynaldo Menéndez¹, Aroldo Ruíz¹, Amelia Urbino López¹, Manuel Díaz¹, Marlene Armesto².

¹Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: raydel@ipk.sld.cu

²Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana, Cuba.

Con el objetivo de evaluar la reactogenicidad de la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana (vax-SPIRAL) en grupos de voluntarios sanos utilizando diferentes dosis, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio y a doble ciego. Los voluntarios fueron distribuidos en dos grupos (vacunados y placebos) para evaluar las reacciones adversas en diferentes concentraciones de dosis (0,25 y 0,5 mL). Los síntomas y signos locales evaluados fueron: dolor, rubor, infiltración local, prurito, necrosis y absceso, y generales: fiebre, febrícula, cefalea, lipotimia, náuseas, vómitos, rash y malestar general. No se presentaron eventos adversos serios tras la administración de la vacuna. La febrícula, el dolor local en el sitio de inyección y el malestar general fueron los signos y síntomas más frecuentes reportados en mayor proporción en los vacunados con dosis de 0,5 mL. La mayoría desaparecieron a las 72 horas. Los resultados del estudio demostraron que vax-SPIRAL es una vacuna segura y poco reactogénica para adultos humanos en las edades comprendidas en los ensayos clínicos realizados.

Palabras claves: Leptospirosis, ensayo clínico, vacuna antileptospirósica, reacciones adversas, reactogenicidad.

Introducción

La leptospirosis, considerada la zoonosis más diseminada en el mundo, tiene gran importancia en medicina humana y veterinaria (1, 2, 3, 4), debido a que ocasiona grandes afectaciones a la salud del hombre y los animales, así como a la economía.

En el "Estudio geoepidemiológico de la leptospirosis humana en Cuba" el Lic. Horacio Chamizo encuentra relaciones entre el comportamiento de la enfermedad y factores ambientales: presencia de condiciones ecológicas favorables para la vida de las leptospiras; actividades agrícolas de riesgo, especialmente el cultivo de la caña, arroz y pastos cultivados, donde coinciden altas densidades estimadas de reservorios y huésped susceptible (5).

En nuestro país la enfermedad presentó una tendencia ascendente, fundamentalmente a partir de 1991 cuando la mayoría de las provincias incrementaron sus tasas de incidencia; Cienfuegos, Ciego de Ávila, Camagüey, Villa Clara y Holguín fueron las de mayores reportes (6, 7, 8), siendo las tasas ajustadas para este período mucho mayores que en el resto (9).

La vacunación a grupos de riesgo constituye una de las medidas de protección más útiles en el hombre para evitar la infección, unida a otras de carácter personal y ambiental. La inmunización humana contra el riesgo de

exposiciones ocupacionales a serovares específicos se ha utilizado con buenos resultados en Italia, Japón, Polonia, Israel, Francia, Rusia y China (10, 11, 12).

En Cuba se logró producir una vacuna de tipo bacteriana trivalente (vax-SPIRAL), que contiene los tres serogrupos de leptospiras patógenas que con mayor frecuencia circulan en el país (*L. canícula*, *L. pomona* y *L. icterohaemorrhagiae* causando la enfermedad en el humano (13).

Los estudios preclínicos de la vacuna antileptospirósica trivalente vax-SPIRAL fueron desarrollados en los modelos animales adecuados y demostraron el poder inmunogénico y protector de la variante absorbida. Otro elemento importante fue su inocuidad, demostrada mediante ensayos de toxicidad a dosis única y repetida y de inmunotoxicidad en hámster sobre órganos inmunocompetentes como bazo, timo y médula ósea. Se definieron como óptimos la vía intramuscular y el esquema de vacunación de dos dosis con intervalo de seis semanas.

Los documentos aprobados por el Centro Nacional de Control de Medicamentos (CECMED), el Comité de Bioética y el Comité Nacional de Expertos en Vacunas permitieron contar con el dictamen satisfactorio de los estudios preclínicos e iniciar la fase clínica (14).

En los ensayos clínicos previos al licenciamiento de una nueva vacuna es muy importante probar que la misma sea segura y no ocasione daño alguno a las personas. Para evaluarla, hay que tener presente que un Acontecimiento Adverso (AA) es cualquier experiencia no deseada que ocurre a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con el producto en investigación. Cuando se ha evaluado un AA y hay una base razonable para sospechar una relación causal con el producto debe considerarse como una Reacción Adversa (RA) (15).

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios preclínicos, se realizó un Ensayo Clínico de Fase I, controlado, a doble ciego, con 80 voluntarios adultos sanos de ambos sexos, donde quedó demostrada la inocuidad de la vacuna al no presentarse reacciones adversas graves. Las principales fueron febrícula y dolor local ligero en el sitio de la inyección, que desaparecieron a los pocos días de observación (16).

Posterior al estudio de Fase I, y con el objetivo de continuar evaluando la seguridad de la vacuna vax-SPIRAL en grupos de voluntarios sanos, se realizó un ensayo clínico de reactogenicidad de Fase II, en el que se utilizaron diferentes concentraciones de dosis (0,5 mL y 0,25 mL) y se compararon los resultados obtenidos en los grupos.

Materiales y Métodos

Para realizar el ensayo clínico de reactogenicidad de Fase II que fue controlado y aleatorio, se utilizaron grupos de voluntarios en edades de 15 a 59 años.

A partir del mes de abril de 1995 se desarrolló en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), un ensayo clínico prospectivo, a doble ciego, en 205 voluntarios, distribuidos aleatoriamente en dos grupos, para evaluar la reactogenicidad obtenida con la aplicación de diferentes dosis. Un grupo de 105 voluntarios recibió la vacuna y otro de 100 recibió placebo. Dentro del grupo vacunado, a 50 sujetos se les aplicó 0,25 mL y al resto, 0,5 mL. Dentro del grupo placebo, 53 fueron inmunizados con 0,25 mL y 47 con 0,5 mL.

Los componentes básicos por dosis de 0,5 mL de la vacuna cubana inactivada contra la leptospirosis humana son:

| | |
|--|---------------------------|
| Células de <i>Leptospira canícula</i> | 50 a 80 x 10 ⁶ |
| Células de <i>Leptospira copenhageni</i> | 50 a 80 x 10 ⁶ |

| | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Células de <i>Leptospira mozdok</i> | 50 a 80 x 10 ⁶ |
| Gel de Hidróxido de Aluminio | 1 mg |
| Tiomersal | 0,05 mg |
| Tampón fosfato salino | 0,5 mL |

Componentes básicos del placebo:

| | |
|-----------------------|---------|
| Hidróxido de Aluminio | 1 mg |
| Tiomersal | 0,05 mg |
| Tampón fosfato salino | 0,5 mL |

Los bulbos de la vacuna y el placebo tenían apariencia semejante, fueron previamente codificados y entregados al personal médico que participó en la ejecución de la investigación (que desconocía cuál era cada uno). La aplicación se hizo por vía intramuscular profunda en el músculo deltoides izquierdo. El intervalo entre dosis fue de seis semanas.

Para la evaluación de la reactogenicidad en los grupos, los voluntarios fueron sometidos a una vigilancia médica ambulatoria posterior a cada dosis en la institución donde laboraban. Fueron registradas las reacciones adversas cada 8 horas durante las primeras 72 horas y cada 24 horas durante los restantes cuatro días. Los datos generales de cada voluntario se recogieron en cuestionarios confeccionados para ese fin.

Las reacciones adversas evaluadas fueron síntomas y signos locales (dolor, rubor, infiltración local, prurito, necrosis y absceso) y generales (fiebre, febrícula, cefalea, lipotimia, náuseas, vómitos, rash y malestar general). La fiebre fue definida como la temperatura constatada por termometría axilar igual o mayor que 38 °C y la febrícula como la temperatura igual o mayor que 37 °C y menor de 38 °C. La infiltración y el rubor se midieron con reglas milimetradas.

Se realizó el cálculo de los porcentajes según el tipo de reacción postvacunal tanto en los grupos de estudio como en el control. Para obtener la significación estadística se utilizó el test exacto de Fischer, con un nivel de significación de 0,05.

Resultados

En el estudio de reactogenicidad realizado en el CNIC, la participación por sexo en vacunados y placebos fue la siguiente (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los participantes en el estudio según sexo. CNIC

| Sexo | Vacunados | | | | Placebos | | | |
|-------|---------------|----|--------------|------|---------------|------|--------------|------|
| | Dosis 0,25 mL | | Dosis 0,5 mL | | Dosis 0,25 mL | | Dosis 0,5 mL | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| F | 21 | 42 | 29 | 52,7 | 20 | 37,7 | 27 | 57,4 |
| M | 29 | 58 | 26 | 47,3 | 33 | 62,3 | 20 | 42,6 |
| Total | 50 | | 55 | | 53 | | 47 | |
| Total | 105 | | | | 100 | | | |

Ningún voluntario tuvo fiebre comprobada termométricamente. En las observaciones de la temperatura de la primera dosis se pudo constatar que fue mayor la frecuencia de febrícula en el grupo vacunado con dosis de 0,5 mL que en los vacunados con dosis de 0,25, siendo esta diferencia estadísticamente significativa durante el primer día ($p = 0,01$) (Tabla 2). Hubo

diferencias estadísticamente significativas durante la primera dosis de los vacunados con 0,25 ($p=0,01$) y 0,5 mL ($p=0,00001$) en relación con los placebos. En la segunda dosis disminuyó la febrícula con ambas dosis de la vacuna y en los placebos, no existiendo diferencias significativas.

Tabla 2. Frecuencia de febrícula* en los grupos de vacunados y placebos. Primera dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,25 mL | | | | Dosis 0,5 mL | | | |
|------|---------------|------|---------|-----|--------------|------|---------|-----|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | n=50 | | n=53 | | n=55 | | n=47 | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro. | 5 | 10,0 | 4 | 7,5 | 7 | 12,7 | 2 | 4,3 |
| 2do. | 0 | 0 | 5 | 9,4 | 3 | 5,5 | 0 | 0 |
| 3ro. | 2 | 4,0 | 2 | 3,8 | 1 | 1,8 | 0 | 0 |
| 4to. | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Temperatura igual o mayor que 37 °C y menor que 38 °C.

Tabla 3. Frecuencia de febrícula* en los grupos de vacunados y placebos. Segunda dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,25 mL | | | | Dosis 0,5 mL | | | |
|------|---------------|-----|---------|-----|--------------|-----|---------|---|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | n= 50 | | n=53 | | n= 55 | | n=47 | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro. | 1 | 2,0 | 4 | 7,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2do. | 1 | 2,0 | 2 | 3,8 | 2 | 3,6 | 0 | 0 |
| 3ro. | 1 | 2,0 | 0 | 0 | 1 | 1,8 | 0 | 0 |

*Temperatura igual o mayor que 37 °C y menor que 38 °C.

La frecuencia de dolor local fue mayor en los vacunados con 0,5 mL en la primera dosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa durante el primer día ($p=0,0003$). En esta dosis también fue significativa la diferencia con el grupo placebo ($p=0,003$) (Tabla 4). En la segunda dosis se incrementó el dolor local en los que recibieron 0,25 mL, siendo muy similares los resultados,

no hubo diferencias significativas con los placebos (Tabla 5).

La mayoría de los reportes fueron realizados dentro de las primeras 48 horas. En general esta manifestación fue de intensidad ligera y sin incapacidad funcional del miembro vacunado.

Tabla 4. Frecuencia del dolor local en los grupos de estudio. Primera dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,5 mL | | | | Dosis 0,25 mL | | | |
|------|--------------|------|---------|------|---------------|------|---------|------|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro | 27 | 48,2 | 16 | 34,8 | 10 | 24,4 | 11 | 24,4 |
| 2do | 10 | 17,9 | 2 | 4,3 | 4 | 9,8 | 2 | 4,4 |
| 3ro | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 0 | 0 |

Tabla 5. Frecuencia del dolor local en los grupos de estudio. Segunda dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,5 mL | | | | Dosis 0,25 mL | | | |
|------|--------------|------|---------|------|---------------|------|---------|------|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro | 25 | 45,5 | 22 | 45,8 | 22 | 43,1 | 21 | 38,9 |
| 2do | 7 | 12,7 | 6 | 12,5 | 8 | 15,7 | 7 | 13,0 |
| 3ro | 0 | 0 | 1 | 2,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

El malestar general fue mayor con el esquema de 0,5 mL en la primera dosis, siendo esta diferencia significativa entre ambas dosis durante el primer día ($p=0,005$) y también con el grupo placebo ($p=0,009$) (Tabla 6). Este

síntoma disminuyó en la segunda dosis en el grupo de 0,5 mL aunque no hubo diferencias significativas entre ambas dosis (Tabla 7). Después de las primeras 48 horas no fue observado.

Tabla 6. Frecuencia de malestar general en los grupos de estudio. Primera dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,5 mL | | | | Dosis 0,25 mL | | | |
|------|--------------|------|---------|-----|---------------|-----|---------|-----|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro | 13 | 23,2 | 3 | 6,5 | 4 | 9,8 | 2 | 4,4 |
| 2do | 3 | 5,4 | 1 | 2,2 | 0 | 0 | 1 | 2,2 |

Tabla 7. Frecuencia de malestar general en los grupos de estudio. Segunda dosis. CNIC

| Días | Dosis 0,5 mL | | | | Dosis 0,25 mL | | | |
|------|--------------|------|---------|------|---------------|------|---------|-----|
| | Vacuna | | Placebo | | Vacuna | | Placebo | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 1ro. | 6 | 10,9 | 6 | 12,5 | 6 | 11,8 | 2 | 3,7 |
| 2do. | 0 | 0 | 2 | 4,2 | 1 | 2,0 | 0 | 0 |

El prurito local fue observado en muy baja frecuencia en la primera dosis tanto en los vacunados con 0,5 mL (un caso) y 0,25 mL (dos casos), como en los placebos. En la segunda dosis no se observó este signo entre los vacunados.

La cefalea también se observó en muy baja frecuencia en ambas dosis, comportándose de forma muy similar entre los vacunados con 0,5 mL y 0,25 y sus respectivos placebos.

Discusión

Aunque las vacunas modernas son seguras, ninguna se considera sin riesgo alguno. Algunas personas experimentan reacciones después de la inmunización que van desde efectos colaterales ligeros hasta severos y peligrosos para la vida humana. En algunos casos estas reacciones son causadas por la vacuna, en otros por errores en la aplicación y en otros, sin relación alguna con la misma (17).

Con frecuencia resulta imposible establecer las relaciones causales cuando ocurren efectos adversos después de recibir vacunas, ya que la asociación temporal no indica necesariamente la causa. Estudios epidemiológicos han demostrado que pocos eventos tienen una relación causal probable con la vacuna (18).

La mayoría de los eventos adversos (usualmente llamados reacciones) comúnmente inducidos por vacunas son ligeros y de corta duración. Estas pueden ser reacciones sistémicas ligeras, como fiebre, rash y linfadenopatía; o reacciones locales como dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento y tumefacción. Tales reacciones generalmente no ocasionan daño permanente a los inmunizados (19).

El ensayo clínico efectuado mostró que la vacuna antileptospirosica cubana no produce eventos adversos serios al no haberse notificado ninguno de esa magnitud. De las reacciones adversas solicitadas posiblemente asociadas a la vacuna, las más frecuentes fueron la febrícula, el dolor ligero en el sitio de la inyección y el malestar general. No se observó fiebre en ningún voluntario.

La febrícula observada, aunque no es considerada una reacción adversa de la magnitud de la fiebre, fue superior en los vacunados con la dosis de 0,5 mL probablemente debido a la mayor carga antigénica que tenía esa dosis.

El aumento de temperatura por encima de 38 °C no es frecuente en este tipo de vacunas, reportándose por autores en algunos estudios un ligero incremento (11). Los productores de la vacuna rusa señalan que dentro de

las reacciones generales que pueden presentarse en las primeras 24 horas está la elevación de la temperatura corporal hasta 38,5 °C (20).

Sin embargo, este evento se diferencia notablemente del producido por otras vacunas con otras características antigénicas como los toxoides, donde algunos autores refieren que entre el 2% y el 6% de los vacunados con Toxoide Diftérico (DT) y Toxoide Tetánico (TT) presentan fiebre de 39,0 °C o más en dependencia de diferencias en el método de producción, la naturaleza y cantidad del adyuvante utilizado y el número de organismos por dosis (21, 22).

Como síntoma local fue referido fundamentalmente el dolor ligero en el sitio de la inyección. En el estudio, este síntoma fue más frecuente en el grupo al que se le aplicó 0,5 mL durante la primera dosis y superior a los que sólo recibieron el hidróxido de aluminio como placebo. El dolor local de carácter ligero disminuyó a medida que pasaron los días, estando casi ausente después del tercer día de observación en ambos grupos y su manifestación fue de carácter ligero.

El dolor local es reportado por la mayoría de las vacunas que utilizan como adyuvante el Hidróxido de Aluminio, reportándose además, que puede producir inflamación, enrojecimiento, induración y abscesos estériles (22, 23, 24). Los voluntarios a los que se les aplicó placebo, que estaba esencialmente constituido por gel de hidróxido de aluminio, lo refirieron en una proporción similar al grupo de vacunados, con excepción de los que recibieron la dosis de 0,5 mL en la primera dosis.

En el estudio sobre la reactogenicidad de la vacuna antileptospirosica rusa en Cuba realizado por Cruz de la Paz y colaboradores (25) se señala que la vacuna utilizada en la investigación fue de muy baja reactogenicidad y no se presentaron reacciones locales o generales de importancia. En el trabajo no se recoge la referencia de dolor en el sitio de la inyección, aunque dicha vacuna se administra en la región interescapular por vía subcutánea en mayor volumen (2 mL).

En la evaluación clínica de una nueva vacuna humana contra la leptospirosis realizado por M. Torten (11) en Israel, no aparece dolor en el sitio de la inyección, aunque reportan haber encontrado ligeras reacciones locales posteriores a la administración de la vacuna, entre las que se destacan inflamación, enrojecimiento e induración. La referida vacuna no contiene adyuvante, pero si un número mayor de células.

Otro tipo de vacunas como son los toxoides, que utilizan en mayores cantidades el hidróxido de aluminio como

adyuvante, reportan entre el 5-10% de inflamación, endurecimiento o dolor local, incluso después de las 48 horas de administrada la vacuna (21,24).

El malestar general fue otro síntoma reportado en mayor frecuencia con la dosis de 0,5 mL en la primera dosis y superior a los que solo recibieron el Hidróxido de Aluminio como placebo.

Los productores de la vacuna cubana han señalado que lograron disminuir la cantidad de antígeno celular en la vacuna vax-SPIRAL con respecto a otras, pudiendo contribuir a disminuir las posibles reacciones vacunales derivadas de la carga antigénica (14). Sin embargo, las principales reacciones adversas reportadas fueron notificadas en mayor proporción en los voluntarios que recibieron 0,5 mL, pudiendo influir en este resultado la mayor concentración del antígeno y adyuvante.

Otras reacciones adversas observadas como la cefalea y el prurito local, se observaron en muy baja frecuencia de forma muy similar entre vacunados y sus respectivos placebos, pudiendo estar relacionadas con otras causas. Otros eventos como edema y eritema no fueron observados.

La mayor parte de los síntomas y signos duraron menos de 72 horas, su manifestación fue de poca intensidad y la frecuencia de aparición casi siempre disminuyó en la segunda dosis.

Como conclusión del estudio de reactividad de Fase II de la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana vax-SPIRAL, podemos plantear que la misma es una vacuna segura y muy poco reactiva para adultos humanos en las edades comprendidas en el ensayo clínico realizado. Las principales reacciones adversas referidas después de su aplicación son tolerables y de corta duración. La mayor frecuencia de las reacciones adversas observadas en los voluntarios que recibieron 0,5 mL en la primera dosis, puede deberse a una mayor carga antigénica del producto. No se reportaron eventos adversos serios. Posteriores ensayos clínicos en mayores cantidades de voluntarios comprobarán esta hipótesis.

Referencias

1. Acha PN, B Szyfres. Leptospirosis. En: *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales*. Edición de 1986. Washington DC: OPS; 1986. (Publicación Científica 503).
2. Faine S. *Guidelines for the control of Leptospirosis* Geneva: WHO; 1991.
3. Everard COR. Leptospiral infection: a household serosurvey in urban and rural communities in Barbados and Trinidad. *Ann Trop Med Paras*, 1990; 84(3): 255-266.
4. Beneson AS. *Manual para el control de las Enfermedades Transmisibles*. Washington DC: OPS;. (Publicación Científica 564) OPS, 1997.
5. Chamizo H, Cruz R. Estudio geoepidemiológico de la leptospirosis humana en Cuba. *Rev. Cubana de Higiene y Epidemiología*. 1996; 34(1):15-22.
6. Ministerio de Salud Pública Cuadro Epidemiológico Nacional 1987-1990, Cuba.
7. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", *Boletín Epidemiológico semanal*: 1991; 1(52).
8. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", *Boletín Epidemiológico Semanal*: 1992; 2(52).
9. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", *Boletín Epidemiológico semanal*: 1993; 3(52).
10. Iagovkin EA. The improvement of immunobiological reparations against leptospirosis. *Microbiol Epidemiol Immunobiol* 1990; (2):47-51.
11. Torten M, Shenberg E. A new Leptospiral Vaccine for use in man. II. Clinical and serologic evaluation of a field trial with volunteers. *J Infect Dis* 1973; 128: 647-651.
12. Chen Ting-zuo. Development and present status of leptospiral vaccine and technology of production of the vaccine in China. *Ann Immunol*. 1986; 26:125-51.
13. González M, Infantes JB, Estévez L, Hidalgo C, González I., et al. A trivalent antileptospirotic vaccine against human leptospirosis. Preclinical evaluation of safety, immunogenicity and potency in animal models. *Arch. Med. Research*. [En prensa].
14. González M, Naranjo M, Rodríguez Y, Bebelagua Y, Oliva R. et al. Vacuna Antileptospirotica Trivalente adsorbida para uso humano. Primer ensayo evaluativo de reactividad e inmunogenicidad en un grupo de voluntarios adultos. *VacchiMonitor*. 1997; 12:2-10.
15. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1997;1-58.
16. Martínez R, Obregón AM, Pérez A, Baly A, Díaz M. et al. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna contra la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med Trop*. 1998; 50 (2):159-66.
17. WHO. Surveillance of adverse events following immunization. Field Guide for Managers of Immunization Programmes. Geneva, 1993.
18. Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. *Vaccine*. 1987; (5):169-174.
19. Wassilak S, Sokhey J. Monitoring of adverse events following immunization in the Expanded Programme on immunization. Geneva: WHO; 1991.

20. Fiodorov YU, M. Instrucción para el uso de la vacuna antileptospirosis. Dpto. de Enfermedades Infecciosas del MINSAP de la URSS, 1988.
21. Baró M, Casanueva V. y col. Vacuna duple: Estudio de la reactogenicidad e inmunogenicidad de las preparaciones importadas y cubanas (con diferentes dosis de toxoides). *Rev. Cubana de Farmacia*. 1991; 25(2): 106-114.
22. Grupta, RK, Relyveld, EH; Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine*. 1991; 9(10):699-702.
23. Gupta RK, Relyveld EH. Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine*. 1991; 9:699-702.
24. Grupta RK, Relyveld EH, Linblad EB, Bizzini B, Ben-Efraim S, Grupta, Ch K. A balance between toxicity and Adjuvanticity. *Vaccine*. 1993; 11(3):293-306.
25. Cruz de la Paz R, Rodríguez P, López C, Atienzar E, Abreu J, Aldana F. Reactogenicidad a la vacuna humana antileptospirosis. *Rev Cubana de Higiene y Epidemiología*. 1986; 24(4):407-412.

Reactogenicity of the first Trivalent Cuban Human Leptospirosis Vaccine in Phase II Clinical Trials

Abstract

With the objective of evaluating the reactogenicity of the trivalent Cuban human leptospirosis vaccine (vax-SPIRAL) in groups of selected healthy volunteers using several doses randomized and blind clinical controlled trials were carried out. In the study the volunteers were distributed in two randomized groups in order to observe the adverse reactions to the product at several doses (0,25 and 0,5 mL). The adverse reactions evaluated were symptoms and local signs: pain, redness, local infiltration, itch, necrosis and abscess, and general ones: fever, slight fever, headache, lipothymy, nausea, vomits, rash and general malaise. Serious adverse events were not observed after the administration of the vaccine. Slight fever, local mild pain and general malaise were the most frequent in those vaccinated with a dose of 0,5 mL. The majority of the symptoms and signs disappeared by 72 hours. It was concluded that the vaccine is safe and of low reactogenicity in the studied age groups.

Keywords: Leptospirosis, clinical trials, leptospirosis vaccine, adverse reactions, reactogenicity.