

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna cubana inactivada trivalente contra la leptospirosis humana según diferentes esquemas

Dr. Raydel Martínez Sánchez,¹ Dr. Alberto Pérez Sierra,² Lic. Ana Margarita Obregón Fuentes,³ Lic. Islay Rodríguez González,⁴ Lic. Alberto Baly Gil,⁵ Dra. Morelia Baró Suárez,⁶ Lic. José Rodríguez Silveira⁷ y Dra. Delfina Bermond Gastón⁸

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con el objetivo de evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana (vax-SPIRAL) en grupos de voluntarios sanos con la utilización de diferentes esquemas de vacunación. Se empleó como control una vacuna de procedencia rusa. 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). Los resultados obtenidos demostraron la inocuidad de la vacuna, al no presentarse reacciones adversas graves. La febrícula y el dolor local ligero fueron los signos y síntomas que aparecieron en magnitudes aceptables. La fiebre apareció en un número reducido de voluntarios. Las reacciones adversas reportadas en los grupos vacunados con diferentes esquemas de la vacuna cubana y los inmunizados con la vacuna rusa fueron similares. La mayoría de los síntomas y signos desaparecieron a las 72 h. La seroconversión obtenida resultó similar a otras bacterinas contra la leptospirosis. Los resultados obtenidos permiten concluir que la vacuna es segura y poco reactogénica para adultos humanos.

DeCS: LEPTOSPIROSIS/inmunología; LEPTOSPIROSIS/prevenición & control; ZONOSIS; VACUNAS/efectos adversos; VACUNACION.

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

En Cuba la enfermedad presentó una tendencia ascendente, fundamentalmente a partir de 1991 cuando la mayoría de las

provincias incrementaron sus tasas de incidencia (Boletín epidemiológico semanal: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", 1993;vol. 3 No. 52).

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.

¹ Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

² Máster en Epidemiología. Especialista de II Grado de Administración de Salud. Instituto Finlay.

³ Máster en Bacteriología-Micología. Licenciado en Microbiología. IPK.

⁴ Máster en Artes Económicas. Licenciado en Matemáticas. IPK.

⁵ Especialista de II Grado en Epidemiología. Instituto Finlay.

⁶ Técnico en Microbiología. IPK.

⁷ Médico Veterinario. Laboratorios Biológicos Farmacéuticos (LABIOFAM).

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.⁵⁻⁷

En Cuba se logró producir por el Instituto Finlay una vacuna (bacterina) trivalente, que contiene los 3 serovares de leptospiras patógenas que con mayor frecuencia circulan en el país: *canicola*, *copenhageni* y *mozdok* que causan la enfermedad en el humano.

Los estudios preclínicos de esta vacuna fueron desarrollados en los modelos animales adecuados a cada ensayo y demostraron el poder inmunógeno y protector de la variante absorbida. Otro elemento importante que caracterizó al producto fue su inocuidad, demostrada mediante ensayos de toxicidad a dosis única y repetida. Además, se demostró que resultó inocua al evaluar su efecto en los estudios 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 2 dosis con un intervalo de 6 a 8 semanas entre dosis.⁸

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios preclínicos se realizó un ensayo clínico de fase I, controlado, a doble ciegas, con 80 voluntarios adultos sanos de los dos sexos, donde quedó demostrada la inocuidad de la vacuna al no presentarse reacciones adversas graves. Las principales reacciones adversas observadas fueron febrícula y dolor local ligero en el sitio de la inyección, que desaparecieron a los pocos días de observación.⁹

Posterior al estudio de fase I, con el objetivo de continuar evaluando la reactogenicidad de la vacuna (vax-SPIRAL), se realizó un ensayo clínico de fase II, utilizando diferentes concentraciones de dosis.¹⁰ El objetivo fundamental de este estudio fue evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna con la aplicación de diferentes esquemas.

MÉTODOS

DEONTOLOGÍA MÉDICA

El presente ensayo se justificó desde el punto de vista ético, pues se realizó en un grupo de

personas que fueron beneficiadas con la aplicación de esta vacuna, porque representan grupos de riesgo, por su ocupación.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, de tal manera que los derechos, la seguridad y el bienestar de los voluntarios fueron protegidos y además, consistentes con las *buenas prácticas clínicas* y los requisitos reguladores pertinentes.

Se realizó un ensayo clínico controlado de fase II, prospectivo, aleatorizado a simple ciegas, con la participación de 667 voluntarios aparentemente sanos, de la empresa LABIOFAM, que cumplieron el esquema completo de 2 dosis, distribuidos en 5 grupos de estudio (tabla 1), para evaluar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna. Se tuvo en cuenta que otras vacunas ya conocidas con hidróxido de aluminio como adyuvante permiten intervalos entre dosis más amplios.

TABLA 1. Población del estudio según diferentes grupos en cada dosis

Grupos	1ra.dosis (n)	2da.dosis (n)
I	188	150
II	172	131
III	149	120
IV	135	82
V	247	184
Total	891	667

Grupo I: voluntarios vacunados con vacuna rusa; Grupo II: vacuna cubana, esquema de 0 a 4 semanas; Grupo III: vacuna cubana, esquema de 0 a 6 semanas; Grupo IV: vacuna cubana, esquema de 0 a 8 semanas; Grupo V: vacuna cubana, esquema de 0 a 10 semanas.

Los criterios de inclusión establecidos fueron: voluntariedad de participación, hombres y mujeres no embarazadas entre 18 y 64 años de edad y cumplir con la condición de aparentemente sano.

En los grupos de estudio fue utilizada la vacuna cubana inactivada contra la leptospirosis humana. Los componentes básicos por dosis de 0,5 mL son:

Células del serovar <i>canicola</i>	50 a 80 x 10 ⁶
Células del serovar <i>copenhageni</i>	50 a 80 x 10 ⁶
Células del serovar <i>mozdok</i>	50 a 80 x 10 ⁶
Gel de hidróxido de aluminio	1 mg
Tiomersal	0,05 mg
PBS (CSP)	0,5 mL

TABLA 3. Frecuencia de febrícula en los grupos de estudio. Segunda dosis

Grupos Días	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo V	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1ro.	8	3,9	8	4,3	4	2,4	1	0,7	7	2,8
2do.	8	3,9	8	4,3	4	2,4	1	0,7	7	2,8
3ro.	8	3,9	8	4,3	4	2,4	1	0,7	7	2,8
4to.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5to.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6to.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7mo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA 4. Ocurrencia de malestar general en los grupos de estudio. Primera dosis

Grupos Días	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo V	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1ro.	25	13,3	16	9,3	11	7,3	6	4,4	17	6,9
2do.	5	2,7	5	4,7	5	3,3	3	2,2	6	2,4
3ro.	0	0	6	3,5	1	0,7	1	0,7	4	1,6
4to.	2	1,1	0	0	2	1,3	1	0,7	0	0
5to.	2	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0
6to.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7mo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA 5. Ocurrencia de malestar general en los grupos de estudio. Segunda dosis

Grupos Días	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo V	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1ro.	23	15,3	15	11,5	11	9,2	5	6,1	5	2,7
2do.	1	0,7	2	1,5	3	2,5	2	2,4	4	2,2
3ro.	1	0,7	2	1,5	1	0,8	0	0	3	1,6
4to.	2	1,3	1	0,8	0	0	0	0	0	0
5to.	2	1,3	0	0	2	1,7	1	1,2	0	0
6to.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7mo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

El malestar general (tablas 4 y 5) fue referido durante la primera dosis en todos los grupos, en porcentajes bajos hasta el cuarto día, se señaló que el primer día el grupo I tuvo la mayor frecuencia con 13,3 %, continúan los grupos II y III con 9,3 y 7,3 %, respectivamente. Todos los grupos iban disminuyendo la frecuencia hasta las 72 h, pero los voluntarios que recibieron vacuna rusa continuaron con 2 reportes hasta el quinto día. En relación con la segunda dosis, el período de duración de esta manifestación es similar a lo ocurrido en la primera dosis, en general, de intensidad ligera y en este caso los vacunados con vacuna rusa fueron los que más reportaron esta manifestación.

El porcentaje de aparición del dolor local (tablas 6 y 7), en las primeras 24 h durante la primera dosis estuvo entre 18,0 y 28,5 %, este último correspondió al grupo II de la vacuna cubana,

posteriormente hubo una disminución en los porcentajes de los grupos. En el transcurso de la segunda dosis, aunque los valores reportados fueron menores, el comportamiento en tiempo y en grupo fue similar. La intensidad del dolor fue ligera y no impidió la realización de las labores cotidianas.

INMUNOGENICIDAD

La seroconversión obtenida en los diferentes grupos se aprecia en la tabla 8. No se encontraron diferencias significativas entre los distintos esquemas empleados con la vacuna cubana y la vacuna rusa.

Al analizar la reactividad serológica de estos sueros frente a las 3 cepas vacunales (tabla 9), se observa que 3, 5, 8, 10 y 14 muestras de sueros

TABLA 6. Frecuencia del dolor local en los grupos de estudio. Primera dosis

Grupos Días	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo V	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1ro.	51	27,1	49	28,5	27	18,0	30	22,2	56	22,7
2do.	19	10,1	38	22,1	24	16,0	24	17,8	33	13,4
3ro.	7	3,7	16	9,3	10	6,7	7	5,2	15	6,1
4to.	2	1,1	1	0,6	4	2,7	3	2,2	6	2,4
5to.	2	1,1	1	0,6	3	2,0	1	0,7	5	2,0
6to.	0	0	1	0,6	2	1,3	0	0	3	1,2
7mo.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,4

TABLA 7. Frecuencia de dolor local en los grupos de estudio. Segunda dosis

Grupos Días	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Grupo V	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1ro.	31	20,7	32	24,4	24	20,0	7	8,5	32	17,3
2do.	6	4,0	13	9,9	12	10,0	4	4,9	15	8,2
3ro.	3	2,0	5	3,8	9	7,5	2	2,4	9	4,9
4to.	2	1,3	0	0	4	3,3	2	2,4	5	2,7
5to.	2	1,3	0	0	3	2,5	1	1,2	4	2,2
6to.	0	0	0	0	2	1,7	0	0	3	1,6
7mo.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,5

TABLA 8. Seroconversión según diferentes momentos en los diferentes Grupos

Grupos	Seroconversión		P* (significación estadística)	Intervalo de confianza (95 %, Fleiss)
	No.	%		
I	3	20,0	//////	5,3 - 48,6
II	10	20,8	0,83	7,8 - 30,2
III	12	22,2	0,83	9,7 - 31,9
IV	12	25,0	0,80	14,1 - 39,9
V	19	22,8	0,86	13,7 - 32,4

* Comparación de proporciones con el grupo I

TABLA 9. Reactividad a los diferentes serogrupos implicados en la vacuna

Reactividad a los serogrupos	Grupo I # casos	Grupo II # casos	Grupo III # casos	Grupo IV # casos	Grupo V # casos	Total
Icterohaemorrhagiae	3	5	8	10	14	40
Canicola	1	6	6	3	6	22
Pomona	2	6	6	9	10	33
Los tres serogrupos	1	1	2	2	0	6
Total	6	18	22	24	30	101

reaccionaron frente a la cepa del serovar *copenhageni* pertenecientes a los grupos I, II, III, IV y V, respectivamente. A su vez 1, 6, 6, 3 y 6 sueros reconocieron a la cepa del serovar *canicola* y 2, 6, 6, 9 y 10 a la de *mozdok*. En total fueron encontrados 40, 22 y 33 sueros con reactividad a *copenhageni*, *canicola* y *mozdok* respectivamente.

DISCUSIÓN

El objetivo de la inmunización es proteger al individuo y a la población de enfermedades prevenibles por vacunas. 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 esta.¹²

La mayoría de los eventos adversos a los medicamentos (casi siempre llamadas reacciones), comúnmente inducidos por vacunas, son ligeros y de corta duración. Estas pueden ser ligeras reacciones sistémicas, como fiebre, *rash* y linfadenopatía; o reacciones locales como dolor en el sitio de inyección, enrojecimiento y tumefacción. Tales reacciones generalmente no ocasionan daño permanente a los inmunizados.¹³

El presente ensayo clínico de fase II efectuado mostró que la vacuna antileptospirosis cubana no produce reacción sistémica adversa severa. De las reacciones adversas solicitadas, posiblemente asociadas a la vacuna, las más frecuentes fueron la febrícula y el dolor ligero en el sitio de la inyección. Se detectó fiebre solo en 0,5 % de los voluntarios.

La mayor parte de los síntomas y signos duraron menos de 72 h y la frecuencia de aparición casi siempre fue menor durante la segunda dosis. 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, lo que contribuyó a disminuir las posibles reacciones vacunales derivadas de la carga antigénica.⁹ Estos resultados son similares a los obtenidos con otro tipo de vacunas antileptospirosis, ^{7,8} aunque los productores de la vacuna rusa señalan que dentro de las reacciones generales que pueden presentarse en las primeras 24 h, está la elevación de la temperatura corporal hasta 38,5⁰ C, esto puede estar relacionado con una mayor masa de células por mililitro de estas vacunas.

En el estudio sobre la reactividad de la vacuna antileptospirosis rusa en Cuba, realizado por Cruz de la Paz y otros,¹⁴ se señala que la vacuna utilizada en la investigación fue de muy baja reactividad y no se presentaron reacciones locales o generales de importancia. En dicho trabajo no se recoge la referencia de dolor en el sitio de la inyección, aunque se administra en la región interescapular por vía subcutánea en mayor volumen (2 mL). Por otra parte, estos resultados

se diferencian notablemente de las reacciones producidas por otras vacunas con características antigénicas diferentes, como los toxoides, donde algunos autores refieren que entre 2 y 6 % de los vacunados con TD y TT presentan fiebre de 39,0⁰ C o más.^{15,16} Como síntoma local fue referido fundamentalmente el dolor ligero en el sitio de la inyección y su frecuencia disminuyó en la medida que pasaban los días.

El dolor local es reportado por la mayoría de las vacunas que utilizan como adyuvante el hidróxido de aluminio, se reporta además, que puede producir inflamación, enrojecimiento, induración y abscesos.¹⁷

En la evaluación clínica de una nueva vacuna humana contra la leptospirosis realizada por M. Torten⁷ 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 en el sitio de inyección. La referida vacuna no contiene adyuvante, pero sí 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 5 a 10 % de inflamación, endurecimiento o dolor local, incluso después de las 48 h de administrada la vacuna.^{15,17}

Los resultados en este estudio muestran que no existieron diferencias significativas en la seroconversión entre los distintos esquemas empleados con vacuna cubana y la vacuna rusa, aunque debe tenerse en cuenta que los tamaños de cada grupo son muy pequeños, situación esta que hace difícil detectar las diferencias.

Estos resultados coinciden con estudios realizados con otras vacunas que utilizan bacterinas contra la leptospirosis humana, donde se observan bajos títulos de anticuerpos medidos a través de la prueba de MAT. Sin embargo, en el caso de la vacuna cubana, fue comprobada una alta protección (80-100 %) al realizarse la prueba de protección pasiva en modelos animales (hámsters) con sueros de vacunados.⁹ Se considera que pueden estar implicados otros mecanismos inmunológicos (respuesta celular) y que los títulos de aglutininas y la protección no se relacionan necesariamente.

Los resultados permiten concluir que la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana vax-SPIRAL es segura y muy poco reactogénica para adultos humanos. Las principales reacciones adversas observadas fueron fundamentalmente febrícula y ligero dolor local, que desaparecen a los pocos días de observación. La seroconversión obtenida es similar a otras bacterinas contra la leptospirosis.

SUMMARY

A controlled, randomized assay was performed to evaluate the reactogenicity and immunogenicity of Cuban trivalent vaccine against human leptospirosis (vax-SPIRAL) in healthy volunteers, using different vaccination schemes. A Russian-made vaccine was used as control. Adverse effects were local symptoms and signs (pain, rash, local infiltration, itching, necrosis and abscess) and general symptoms and signs (fever, low-grade fever, headache, lipotimia, nausea, vomiting, rash and general malaise). The results showed that the vaccine is innocuous since no serious adverse effects were observed. Low-grade fever and slight local pain were the symptoms and signs that occurred at acceptable levels. Fever was present in a small number of volunteers. Similar adverse reactions were reported in the groups immunized with Cuban vaccine under different vaccination schemes and in those immunized with the Russian-made vaccine. Most of the symptoms and signs disappeared after 72 hours. Seroconversion was similar to other bacterines against leptospirosis. The achieved results allowed concluding that the Cuban vaccine is safe and low reactogenic for human adults.

Subject headings: LEPTOSPIROSIS/immunology; LEPTOSPIROSIS/prevention and control; ZONOSIS; VACCINES/adverse effects; VACCINATION.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acha PN, B Szyfres. Leptospirosis. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Washington, DC: OPS, 1986:117. (Publicación Científica No. 503)
- Faine S. Guidelines for the control of Leptospirosis. Geneva: WHO, 1982 (OFF SET. Publication; No. 67)
- Everard COR. Leptospiral infection: a household serosurvey in urban and rural communities in Barbados and Trinidad. *Ann Trop Med Paras* 1990; 84(3):255-66.
- Beneson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Washington DC: OPS, 1997:294-6. (Publicación Científica No. 564)
- Iagovkin EA. The improvement of immunobiological reparations against leptospirosis. *Microbiol Epidemiol Immunobiol* 1990; (2):47-51.
- 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: 647-51
- 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.
- González M, Naranjo M, Rodríguez Y, Bebelagua Y, Oliva R. Vacuna antileptospirósica trivalente adsorbida para uso humano. Primer ensayo evaluativo de reactogenicidad e inmunogenicidad en un grupo de voluntarios adultos. *Vaccinmonitor* 1997;12:2-10.
- Martínez R, Obregón AM, Pérez A, Baly A, Díaz M. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna contra la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med Trop* 1998; 50(2):159-66.
- Martínez R, Pérez A, Baró M. Reactogenicidad de la vacuna cubana contra la leptospirosis humana según diferentes esquemas. *Rev Vaccinmonitor* 2000; 10(1): 189-93.
- WHO. Surveillance of adverse events following immunization. Field Guide for Managers of Immunization Programmes. Geneva, 1993.
- Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. *Vaccine* 1987(5):169-74.
- Wassilak S, Sokhey J. Monitoring of adverse events following immunization in the Expanded Programme on immunization. Geneva: WHO, 1991.
- Cruz de la Paz R, Rodríguez P, López C, Atienzar E, Abreu J, Aldana F. Reactogenicidad a la vacuna humana antileptospirósica. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1986; 24(4):407-12.
- Baró M, Casanueva V. Vacuna duple: Estudio de la reactogenicidad e inmunogenicidad de las preparaciones importadas y cubanas (con diferentes dosis de toxoides). *Rev Cubana Farm* 1991; 25(2):106-14.
- Grupta RK, Relyveld EH. Adverse reactions after injection of absorbed diphtteria-pertussis-tetanus(DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine* 1991;9(10): 699-702.
- Grupta RK, Relyveld EH, Linblad EB, Bizzini B, Ben-Efrain S, Grupta CK. A balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine* 1993; 11(3): 293-306.

Recibido: 17 de septiembre de 2001. Aprobado: 15 de noviembre de 2001.

Dr. *Raydel Martínez Sánchez*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" Apartado Postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: cüpk@ipk.sld.cu