

Evaluación de la efectividad de una nueva vacuna contra la leptospirosis humana en grupos en riesgo

Raydel Martínez Sánchez,¹ Alberto Pérez Sierra,² Morelia Baró Suárez,²
 Ángel Manuel Álvarez,¹ Jorge Menéndez Hernández,²
 Manuel Díaz González,¹ Raúl Cruz de la Paz,³ Gisela de los Reyes,⁴
 Betsy Montoya Batista,⁴ Gustavo Sierra González,²
 Marlen Armesto del Río,² Alfredo Saltafén Cobas⁴
 y Osvaldo Sabournin Ramos⁴

RESUMEN

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo cuasi experimental que incluyó a los grupos en riesgo de enfermar de leptospirosis en la provincia de Holguín para evaluar la efectividad de la vacuna contra la leptospirosis humana. Se incluyeron 118 018 personas de 15 a 65 años que presentaban un riesgo permanente o temporal de contraer la enfermedad; de estas, 101 137 fueron inmunizadas con dos dosis de 0,5 mL por vía intramuscular profunda en el músculo deltoides del brazo no dominante, con un intervalo de 6 semanas, constituyendo la cohorte de vacunados, mientras que 16 881 personas no inmunizadas pasaron a integrar la cohorte de no vacunados. A los 21 días de aplicada la segunda dosis, el universo de estudio (previamente censado en un registro de modelo) fue seguido por el sistema local de vigilancia epidemiológica con el objetivo de detectar la enfermedad. El criterio de caso sospechoso y confirmado se conservó durante todo el período de estudio. En el presente trabajo se exponen los resultados al año de haber comenzado el período de vigilancia epidemiológica. La efectividad calculada fue de 97%. Se estima que se logró prevenir 8 de cada 10 casos que se hubieran presentado en esta provincia de no haberse realizado la vacunación. También se midió la reactogenicidad de la vacuna en una submuestra de 1 500 voluntarios de 15 a 65 años de edad. La sintomatología observada fue baja, siendo el dolor ligero en el sitio de la inyección el síntoma más referido (25%). Los resultados del estudio aportan elementos que prueban la utilidad de la nueva vacuna para la prevención de la leptospirosis en personas expuestas al riesgo, por lo que en este grupo se recomienda su aplicación.

La leptospirosis, zoonosis de amplia distribución mundial, tiene gran im-

portancia en medicina tanto humana como veterinaria, dada la manera en

que afecta a la salud del hombre y de los animales y a su repercusión en la economía (1-4). Las características tropicales de Cuba, el clima, la orografía, la red fluvial natural y artificial, las extensas áreas agrícolas y los regímenes lluviosos en determinadas épocas han favorecido la propagación de la leptospirosis en el hombre y los animales.

¹ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Ciudad de La Habana, Cuba. Toda la correspondencia debe dirigirse a Raydel Martínez Sánchez, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Autopista Novia del Mediodía Km 6, P.O. Box 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.

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

³ Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana, Cuba.

⁴ Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Holguín, Cuba.

Otro elemento importante es el fomento de la agricultura, sector que ha alcanzado un notable desarrollo en los últimos años en nuestro país, lo que aumentó el número de trabajadores incorporados de forma temporal y permanente a estas tareas e incrementó el número de personas expuestas al riesgo de enfermar, que se refleja en la tendencia al aumento de la morbilidad por esta enfermedad en todo el territorio nacional (5-7).

Una de las medidas importantes de prevención de la leptospirosis humana, además de la utilización de medios de protección por los trabajadores expuestos, es la inmunización de los grupos en riesgo con una vacuna que contenga las serovariedades circulantes en la región; dicha vacuna, aunque no se ha aplicado ampliamente en el mundo, se ha utilizado con buenos resultados en algunos países como China, Israel, Polonia y Rusia (8-10).

En Cuba, desde 1983 hasta 1991, fecha en que se abandonó la vacunación, fueron inmunizados con una vacuna de procedencia rusa todos los trabajadores expuestos al riesgo de enfermar (11). Con el objetivo de continuar la inmunización de los grupos en riesgo en el país, se desarrolló en el Instituto "Carlos Finlay", centro de investigación y producción de vacunas y sueros, una vacuna coadyuvada con cepas autóctonas, de gran importancia epidemiológica por ser las de mayor circulación. En los ensayos preclínicos se obtuvieron resultados favorables en las pruebas de toxicidad e inmunogenicidad, lo que permitió iniciar los ensayos clínicos en humanos (12).

Los estudios de fase I y II con esta vacuna también proporcionaron resultados satisfactorios, al comprobarse su baja reactividad y observarse que confiere una inmunidad semejante a la conseguida por medio de otras bacterinas. Se realizó un ensayo clínico controlado, doblemente enmascarado, con la participación de 80 voluntarios adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (uno de estudio y otro de control) de 40 personas cada uno, a fin de evaluar la seguridad e immuno-

genicidad. Los resultados obtenidos demostraron la inocuidad de la vacuna al no presentarse reacciones adversas graves. La febrícula fue el síntoma general más frecuente (8,4%) y, como síntoma local, solo se refirió dolor ligero en el sitio de la inyección (7,8%). La seroconversión obtenida fue de 29% mediante la microaglutinación y de 34,2% mediante la técnica de inmunoadsorción enzimática (ELISA) (13).

En otro ensayo clínico controlado, doblemente enmascarado, con la participación de 205 voluntarios sanos de ambos sexos, distribuidos aleatoriamente, se evaluó la reactividad de la vacuna en diferentes dosis (0,25 mL y 0,50 mL). No se notificó ninguna reacción adversa grave. De las reacciones adversas posiblemente asociadas con la vacuna, las más frecuentes fueron la febrícula, el dolor ligero en el sitio de la inyección y el malestar general. Ningún sujeto presentó fiebre (14).

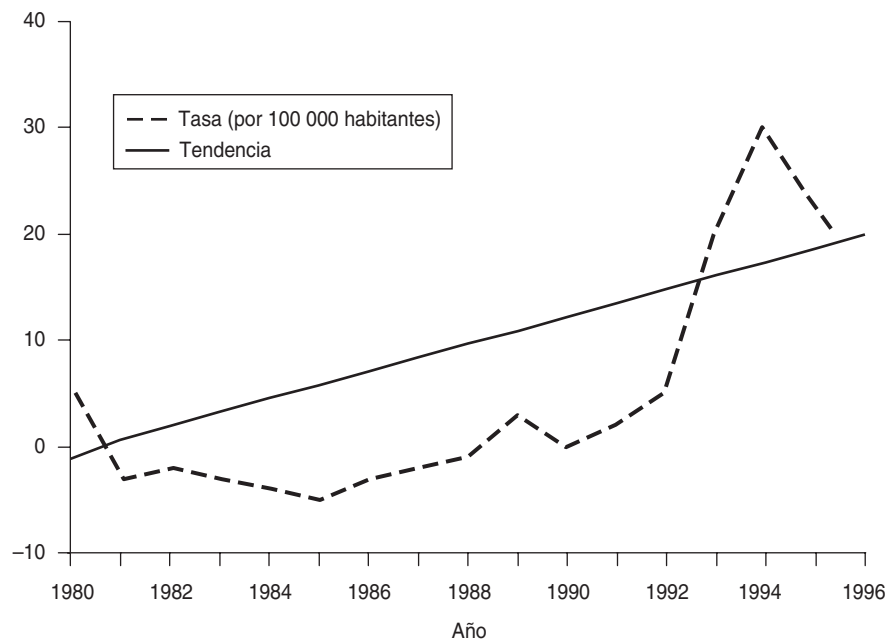
En este mismo ensayo se midió la inmunogenicidad de la vacuna. Con la técnica de microaglutinación, la tasa de seroconversión fue de 16%, en comparación con 28% con la técnica de ELISA. No se observaron diferencias significativas en la seroconversión con dosis de 0,25 mL y 0,50 mL ($P = 0,6$). Estos resultados coinciden con los de estudios realizados con otras vacunas (bacterinas) contra la leptospirosis humana, en los que, a pesar de una buena protección detectada mediante una dosis de provocación, se han observado bajos títulos de anticuerpos medidos con la prueba de microaglutinación, lo que indica que podrían estar implicados otros mecanismos inmunitarios (respuesta celular) y que los títulos de aglutininas y el grado de protección no están necesariamente relacionados (9).

La morbilidad por leptospirosis humana en la provincia de Holguín ha presentado una tendencia ascendente, y a partir del año 1992 hasta 1995 se ha observado un aumento marcado de la notificación de casos (figura 1). Consideramos que esto podría deberse al incremento de una serie de factores de riesgo en la provincia, como el alto índice de infestación por roedores, la

presencia de perros y cerdos en la ciudad, el tratamiento deficiente de los residuos pecuarios y la limitada disponibilidad de medios de protección (15). Además, es importante tener en cuenta otros factores que pueden influir de forma marcada en la incidencia de leptospirosis. Uno es que el territorio de esta provincia está cubierto por grandes extensiones agrícolas y que la fuerza laboral está concentrada principalmente en el sector azucarero y agropecuario, lo cual, junto con la pesca fluvial, la actividad en el sector forestal y la práctica del autoconsumo, hacen que un total de 50 000 personas que laboran permanentemente en estas tareas estén expuestas a la enfermedad. En el sector privado se han incrementado en este período diferentes prácticas agrícolas de forma temporal, principalmente en áreas bajas, lo que ha llevado a un aumento del riesgo de contraer la infección. En 1995, alrededor de 60 000 personas se encontraban expuestas temporalmente al riesgo de enfermar.

La eficacia de una vacuna puede comprobarse epidemiológicamente comparando el riesgo relativo de adquirir la enfermedad de individuos vacunados y no vacunados. El desarrollo de la vacuna cubana contra la leptospirosis humana respondió a una necesidad epidemiológica del país, dada la elevada incidencia de la enfermedad. En 1994 se registró una tasa de incidencia de 25,6/100 000 habitantes, constituyendo este un año de epidemia de la enfermedad en el país (15), según el promedio histórico del número anual de casos. Por esta razón, se realizó este estudio de efectividad, una vez conocida la seguridad y comprobada la inmunogenicidad de la vacuna en los estudios de fase II.

Teniendo en cuenta las características del estudio, el grado de exposición de la población, la frecuencia y tendencia de la enfermedad y la calidad del diagnóstico, nos propusimos evaluar la efectividad de la vacuna al año de haber sido aplicada a una cohorte de personas de 15 a 65 años de edad expuestas al riesgo de enfermar, así como el impacto causado por esta in-

FIGURA 1. Incidencia de leptospirosis humana. Holguín, Cuba, 1980–1996

Fuente: Anuario estadístico. Dirección Provincial de Estadísticas, Provincia de Holguín, Ministerio de Salud Pública, Cuba, 1997.

tervención, cuantificado mediante la fracción prevenible poblacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes: mujeres no embarazadas y hombres de 15 a 65 años de edad con riesgo de adquirir la enfermedad por dedicarse permanentemente o con frecuencia a una actividad laboral relacionada directamente con la cadena de transmisión de la enfermedad. También se consideraron en riesgo aquellas familias con malas condiciones de vida y convivencia con perros y cerdos y expuestas a la presencia de abundantes roedores. Los criterios de exclusión aplicados fueron los siguientes: antecedentes de enfermedades crónicas descompensadas, como asma bronquial, cardiopatía isquémica, hepatopatías y nefropatías graves; enfermedad infecciosa aguda en el momento de aplicar la vacuna; antecedentes de tratamiento inmuno-

supresor, inmunodeficiencia o enfermedades del sistema hematopoyético, o hipersensibilidad al timerosal.

El personal médico del consultorio explicó, verbalmente y por escrito, a todas las personas que reunían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión, los objetivos de la investigación y sus posibles riesgos, así como la necesidad de expresar el consentimiento de su participación voluntaria mediante su firma en el modelo de registro.

Se utilizó una vacuna cubana contra la leptospirosis humana, inactivada, adyuvada y trivalente que contiene las serovariedades *Leptospira canicola*, *L. copenhageni* y *L. mozdok* (absorbida). Los componentes básicos por dosis de 0,5 mL fueron: 50 a 80×10^6 células de *L. canicola*, 50 a 80×10^6 células de *L. copenhageni*, 50 a 80×10^6 células de *L. mozdok*, 1 mg de gel de hidróxido de aluminio, 0,05 mg de timerosal y 0,5 mL de tampón fosfato salino (CSP).

La vacuna se aplicó en dos dosis de 0,5 mL por vía intramuscular por-

funda en el músculo deltoides del brazo no dominante, con un intervalo de 6 semanas entre aplicaciones.

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, cuasi experimental (16), que incluyó a todas las personas en riesgo de 15 a 65 años de edad de la provincia de Holguín, censadas en un modelo de registro (anexo 1). A los 21 días de la aplicación de la segunda dosis (tiempo mínimo que consideramos necesario para que hubiera una respuesta inmunitaria adecuada contra la enfermedad), se constituyeron dos cohortes (vacunados y no vacunados), midiéndose la efectividad de forma acumulada al final del período de observación.

Los datos generales y algunos de interés epidemiológico de las personas incluidas en el estudio fueron recogidos en el modelo de registro y posteriormente introducidos en una base de datos. En este modelo aparece también la firma del voluntario como constancia de su consentimiento a participar en la investigación.

Fueron asignadas a la cohorte de vacunados todas las personas que recibieron las dos dosis de la vacuna con un intervalo de 6 semanas entre dosis, y a la cohorte de no vacunados aquellas personas censadas que no recibieron ninguna dosis por algún motivo (por vacaciones, por ausencia de la localidad, por enfermedad aguda en el momento de la vacunación, porque se negaron a vacunarse, etc.). Los casos que recibieron una sola dosis de la vacuna no fueron contemplados en el estudio.

Para la definición de los casos de leptospirosis se utilizaron los criterios del Programa Nacional de Control y Prevención de la Leptospirosis Humana (15), que consideran como caso confirmado a cualquier persona con un síndrome compatible con la leptospirosis, con o sin pruebas epidemiológicas de exposición y que cumpla con uno de los resultados de laboratorio siguientes: aislamiento del agente etiológico u obtención de un segundo suero pareado con un título de anticuerpos por lo menos cuatro veces mayor que el del primer suero, reac-

ción de una única muestra de suero considerada significativa según el método de diagnóstico utilizado, u observación de lesiones en los diferentes órganos afectados o de leptospiras mediante impregnación argéntica; como caso probable a cualquier persona con un síndrome compatible con la leptospirosis que tenga pruebas epidemiológicas de exposición a la infección y que esté pendiente del resultado del diagnóstico de laboratorio, y como caso sospechoso a cualquier persona con un síndrome compatible con la leptospirosis sin pruebas epidemiológicas de exposición y que esté pendiente del resultado del diagnóstico de laboratorio.

Durante el período de vigilancia (1 año), los casos sospechosos, probables o confirmados acudieron inicialmente al consultorio del médico de la familia, policlínico o centro hospitalario, donde se les realizaron el examen clínico y la encuesta epidemiológica, efectuada por los responsables del Programa de Control de la Leptospirosis Humana en los diferentes municipios, y se indicaron las pruebas serológicas pareadas. El diagnóstico se realizó en el laboratorio de leptospira del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de la Provincia de Holguín.

Al concluir el período de vigilancia, se realizó una revisión del total de las encuestas epidemiológicas de los casos notificados, con el objetivo de conocer si estaban vacunados, las fechas de administración de las dosis de vacuna, la fecha de los primeros síntomas y del diagnóstico, y si pertenecían o no a la población en riesgo. La información detallada sobre la incidencia de los casos en las cohortes en estudio fue obtenida a través de la encuesta epidemiológica para casos de leptospirosis.

La efectividad de la vacuna se determinó en el universo de estudio compuesto por 118 018 personas de 15 a 65 años expuestas al riesgo de contraer leptospirosis en la provincia de Holguín. Se consideró como caso vacunado el que cumplía los criterios de caso confirmado y había recibido las dos dosis de la vacuna en la fecha establecida. La vacunación se efectuó entre el 20 de mayo y el 1 de julio de 1996.

CUADRO 1. Población en riesgo de leptospirosis en las cohortes de vacunados y no vacunados, por edades. Holguín, Cuba, julio de 1996

Grupo de edad	Vacunados		No vacunados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
15-24	24 489	24,2	3 766	22,3	28 255	23,9
25-34	30 261	30,0	5 169	30,6	35 430	30,0
35-44	19 535	19,3	3 185	18,9	22 720	19,4
45-54	16 226	16,0	2 709	16,0	18 935	16,0
55-65	10 626	10,5	2 052	12,2	12 678	10,7
Total	101 137	100	16 881	100	118 018	100

Para calcular la efectividad se utilizó la fórmula descrita por Orenstein y colaboradores (17): $EV = [(TNV - TV) / TNV] \times 100$, donde TNV es la tasa de incidencia acumulada entre el 1 de agosto de 1996 y el 31 de julio de 1997 en los no vacunados, y TV es la tasa de incidencia acumulada en el mismo período en los vacunados. Para evaluar el impacto de la intervención, se determinó la fracción prevenible poblacional (FPP%) (16, 18), utilizando la fórmula $FPP\% = [(TNE - TG) / TNE] \times 100$, donde TNE es la tasa en los no expuestos y TG es la tasa global.

Para comparar el porcentaje de personas en los diferentes grupos de riesgo entre los vacunados y no vacunados, se aplicó la prueba no paramétrica para dos muestras independientes de Kolmogorov-Smirnov (19).

Como parte del estudio se evaluaron las reacciones adversas a la vacuna en los 7 días posteriores a la administración de cada dosis en una submuestra de 1 500 voluntarios de 15 a 65 años

de edad, elegidos al azar en nueve áreas de salud del municipio de Holguín. En un cuestionario llenado por personal médico se registraron los siguientes síntomas y signos generales y locales: malestar general, náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, dolor local, inducción, enrojecimiento y edema en el sitio de la inyección.

RESULTADOS

Los grupos de edades coincidieron con lo planificado en el diseño de la investigación (15 a 65 años), predominando las edades comprendidas entre 15 y 34 años (cuadro 1). La distribución de personas en los diferentes grupos de riesgo fue similar entre los vacunados y no vacunados (cuadro 2), encontrándose una diferencia máxima de $D_c = 0,00899$; como este valor es menor que el valor crítico para dos muestras con 101 137 y 16 881 individuos (vacunados y no vacunados) ($D_t = 0,01130$), no exis-

CUADRO 2. Distribución porcentual de los principales grupos en riesgo en las cohortes de vacunados y no vacunados. Holguín, Cuba, julio de 1996

Grupo en riesgo	Vacunados		No vacunados		P
	No.	%	No.	%	
Trabajadores agrícolas	59 320	58,7	9 801	58,1	> 0,05
Trabajadores pecuarios	7 720	7,6	1 164	6,9	> 0,05
Trabajadores de servicios comunales	684	0,7	266	1,6	> 0,05
Otros riesgos ^a	33 413	33,0	5 650	33,4	> 0,05
Total	101 137	100	16 881	100	

^a Malas condiciones higiénicas y sanitarias, ser cazador o pescador, alto índice de infestación de roedores, presencia de animales en la vivienda.

CUADRO 3. Población en riesgo de leptospirosis y cobertura vacunal por municipios. Holguín, Cuba, julio de 1996

Municipio	Población en riesgo	Vacunados		No vacunados	
		No.	%	No.	%
Gibara	11 727	10 121	86,3	1 606	13,7
R. Freyre	7 172	5 438	75,8	1 740	24,2
Banes	11 909	9 078	76,2	2 831	23,8
Antillas	2 382	2 295	96,3	87	3,7
Báguanos	8 672	8 545	98,5	127	1,5
Holguín	8 997	7 727	85,9	1 270	14,1
C. García	13 271	12 074	91,0	1 197	9,0
Cacocún	11 511	8 472	73,6	3 039	26,4
U. Noris	10 478	10 102	96,4	376	3,6
Cueto	5 636	5 038	89,4	598	10,6
Mayarí	8 395	6 948	82,8	1 447	17,2
F. País	3 306	2 007	60,7	1 299	39,3
S. Tánamo	8 785	7 619	86,7	1 166	13,3
Moa	2 386	2 288	95,9	98	4,1
FAR	3 391	3 391	100	0	0
Total	118 018	101 137	85,8	16 881	14,2

ten diferencias significativas entre los dos grupos ($P > 0,05$).

Un total de 101 137 personas en riesgo fueron vacunadas en la provincia de Holguín, equivalente a una cobertura de 85,8% (cuadro 3). En la cohorte de vacunados se registraron 30 casos confirmados durante el período de observación (tasa de incidencia acumulada de 2,97/10 000), mientras que en la cohorte de no vacunados se registraron 187 casos (tasa de incidencia acumulada de 109,5/10 000). En todos los municipios de la provincia la tasa de incidencia en los vacunados fue inferior a la de los no vacunados (cuadro 4). En el análisis del cuadro 5 se aprecian diferencias significativas entre las tasas de incidencia de la enfermedad en los vacunados y no vacunados en todos los grupos en riesgo, excepto en el de los trabajadores de servicios comunales.

Efectividad

La efectividad estimada de la vacuna cubana contra la leptospirosis humana en grupos en riesgo de la provincia de Holguín al año de su administración fue de 97,3% y la FPP%, de 83,6% (cuadro 6).

Efectos adversos

La aplicación de la vacuna cubana contra la leptospirosis no ocasionó ninguna reacción adversa sistémica grave. Los síntomas locales fueron poco frecuentes, siendo el dolor ligero en el sitio de la inyección el síntoma

más referido (25%). Otros síntomas generales fueron malestar general (8,5%), cefalea (2,3%) y fiebre (1,0%). La mayor parte de los síntomas y signos referidos duraron menos de 72 horas y fueron menos frecuentes después de la segunda dosis.

DISCUSIÓN

La incidencia de una enfermedad después de una vacunación sin que se modifique el sistema de vigilancia epidemiológica constituye una medida adecuada de la efectividad de la vacuna (20). Los resultados de investigaciones de campo realizadas para determinar la efectividad de este tipo de vacunas son de mucho valor, pues se acepta de forma general que son buenos siempre que se cumplan determinados requisitos tecnológicos y que las cepas vacunales se correspondan con las serovariedades de mayor circulación en el área. También se sabe que las pruebas de laboratorio para medir la eficacia serológica carecen de la sensibilidad necesaria para cuantificar los títulos de anticuerpos que se deben corresponder con la protección que brindan (21, 22).

CUADRO 4. Incidencia de leptospirosis humana en las cohortes de vacunados y no vacunados por municipios. Holguín, Cuba, agosto de 1996 a julio de 1997

Municipio	Vacunados		No vacunados		Total
	Casos	Tasa ^a	Casos	Tasa ^a	
Gibara	2	2,0	10	62,3	12
R. Freyre	2	3,7	12	68,9	14
Banes	6	6,6	41	144,8	47
Antillas	0	0	0	0	0
Báguanos	7	8,2	28	2 204,7	35
Holguín	0	0	31	244,1	31
C. García	0	0	8	66,8	8
Cacocún	4	4,7	19	62,5	23
U. Noris	5	4,9	22	585,1	27
Cueto	0	0	6	100,3	6
Mayarí	4	5,8	8	55,3	12
F. País	0	0	0	0	0
S. Tánamo	0	0	1	8,6	1
Moa	0	0	1	102,4	1
Total	30	3,0	187	109,5	217

^a Tasa por 10 000 habitantes.

CUADRO 5. Incidencia de leptospirosis humana en las cohortes de vacunados y no vacunados, por grupos de riesgo. Holguín, Cuba, agosto de 1996 a julio de 1997

Grupo en riesgo	Vacunados			No vacunados			P
	Total por grupo	Casos	Tasa ^a	Total por grupo	Casos	Tasa ^a	
Trabajadores agrícolas	59 320	23	3,8	9 801	128	130,5	0,000
Trabajadores pecuarios	7 720	2	2,5	1 164	8	68,7	0,002
Trabajadores de servicios comunales	684	2	29,2	266	3	112,7	0,13
Otros riesgos ^b	33 413	3	0,8	5 690	48	84,3	0,000
Total	101 137	30	—	16 881	187	—	—

^a Tasa por 10 000 habitantes.

^b Malas condiciones higiénicas y sanitarias, ser cazador o pescador, alto índice de infestación de roedores, tenencia de animales en la vivienda.

La provincia de Holguín fue seleccionada para este estudio por ser una de las más destacadas en la vigilancia de la leptospirosis en el país y por disponer de diagnóstico de laboratorio de alta calidad, tanto microbiológico como serológico. Durante el período de vigilancia epidemiológica no se realizaron otras intervenciones sanitarias relevantes en la provincia.

Al comparar la diferencia en las tasas de incidencia en los grupos de vacunados y no vacunados al año de iniciada la vigilancia epidemiológica, se registró una efectividad de 97,3%, que expresa el grado de protección conferido por la vacuna cubana contra la leptospirosis humana. La fracción prevenible poblacional fue de 83,6%, lo cual significa que en 8 de cada 10 personas susceptibles se pudo prevenir la enfermedad gracias a la vacuna. El análisis estratificado por grupos de riesgo mostró que la vacuna puede ser efectiva cuando el riesgo depende tanto de la actividad laboral del sujeto como

de otras exposiciones ocasionales o de una mala higiene ambiental. Este hecho es importante en nuestras condiciones, debido a que, al evaluar la distribución de la incidencia según grupos en riesgo, estos pueden ser valorados como grupos diana para la utilización de la vacuna como una medida fundamental en el control de la enfermedad.

En un estudio realizado en Weinjiang en 1960 sobre la eficacia protectora de la vacuna antileptospirósica china en medio líquido y comparada con la vacuna concentrada, aplicadas en diferentes dosis, el porcentaje de protección obtenido con la primera fue de 32,6 y 75,5%, con una y dos dosis, respectivamente, mientras que con la segunda fue de 92,5 y 97,8%, respectivamente (22).

Durante muchos años, se han realizado en diferentes partes de China varios ensayos clínicos de campo con vacunas preparadas por diferentes métodos y formulaciones. Aunque los

métodos de evaluación de la seguridad y efectividad de estas vacunas no cumplen los requisitos actuales de los ensayos clínicos de eficacia (número de personas seleccionadas, distribución aleatoria en los grupos de estudio y control y administración del producto con enmascaramiento doble), las vacunas corrientemente utilizadas son seguras y eficaces, aunque la inmunidad alcanzada con dos dosis de la vacuna en medio líquido es baja en comparación con la que confiere la concentrada; en ambos casos, la duración de la inmunidad conferida fue de seis meses a un año (22).

Debido a la elevada cobertura de vacunación lograda, la mayor proporción de la población en riesgo se encuentra en la cohorte de vacunados. No obstante, se pudo comparar la exposición al riesgo de ambas poblaciones, dada la composición similar de las dos cohortes en lo que se refiere a grupos de edad y de riesgo. La calidad de la investigación está avalada, además, por el rigor en la determinación del universo de estudio, definido estrictamente en el protocolo, y por la aplicación de esos criterios por el médico de familia y la enfermera, previamente adiestrados, así como por la revisión periódica de los datos de los registros primarios realizada por los investigadores. La determinación del estado vacunal se basó en los registros de la fecha de vacunación en cada consultorio de los médicos de familia. En el caso de los vacunados, se controló desde el primer momento el posible

CUADRO 6. Efectividad de la vacuna en la provincia de Holguín, agosto de 1996 a julio de 1997

Registrados (No. casos)	Vacunados (No. casos)	No vacunados (No. casos)	FPP% ^a	EV ^b
118 018 (217)	101 137 (30)	16 881 (187)	83,6	97,3

^a FPP%: fracción prevenible poblacional, calculada con la fórmula $FPP\% = [(TNE - TG) / TNE] \times 100$, donde TNE es la tasa en no expuestos ($3,0 \times 10^{-4}$) y TG la tasa global ($18,4 \times 10^{-4}$).

^b Efectividad de la vacuna, calculada con la fórmula $EV = [(TNV - TV) / TNV] \times 100$, donde TNV es la tasa de incidencia en no vacunados ($109,5 \times 10^{-4}$) y TV la tasa de incidencia en vacunados ($3,0 \times 10^{-4}$).

sesgo de selección debido al conocimiento de ese estado por el médico. En los entrenamientos impartidos a los médicos de familia se les aclaró que la eficacia de la vacuna era desconocida y que podrían ocurrir casos de enfermedad en personas vacunadas, por lo cual debían mantener un nivel de sospecha clínica adecuado para el diagnóstico de la enfermedad. Esta recomendación fue cumplida al mantenerse el número de casos sospechosos durante todo el período de vigilancia epidemiológica.

Por otra parte, el estudio sobre la reactogenicidad en la submuestra del municipio de Holguín analizada reveló que no se presentaron reacciones adversas graves durante el período de observación. El dolor local ligero constituyó el principal síntoma referido por los voluntarios, pero se encuentra dentro de lo esperado con preparaciones que utilizan el hidróxido de aluminio como adyuvante (23, 24).

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que la vacuna cubana contra la leptospirosis humana

alcanzó una alta efectividad (97,3%) en los grupos en riesgo de adquirir la enfermedad en la provincia de Holguín. Además, no se registraron reacciones adversas graves y los síntomas y signos locales y generales fueron leves y bien tolerados. Por tanto, podemos considerar esta vacuna como un producto seguro y poco reactogénico; para comprobar su eficacia recomendamos la realización de un ensayo clínico aleatorio, controlado y doblemente enmascarado, en personas expuestas al riesgo de enfermar en zonas endémicas del país.

REFERENCIAS

1. Acha PN, Szyfres B. Leptospirosis. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1986. p. 117. (Publicación científica No. 503).
2. Faine SZ. Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva: World Health Organization; 1982, pp. 20–26. (WHO Off Set Publication No. 67).
3. Everard CO, Maude GH, Hayes RJ. Leptospirosis infection: a household serosurvey in urban and rural communities in Barbados and Trinidad. *Ann Trop Med Parasitol* 1990; 84:255–266.
4. Beneson AS. Leptospirosis. En: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1992, pp. 333–334. (Publicación científica No. 538).
5. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Cuadro Epidemiológico Nacional, 1987–1990. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1990.
6. Boletín Epidemiológico Semanal: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” 1991;1(52):3.
7. Boletín Epidemiológico Semanal: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” 1992;2(52):2.
8. Iagovkin EA, Kostina NI, Vachaev BF, Romantsova TP, Kondratenko VF, Bunin IE, et al. The improvement of immunobiological preparations against leptospirosis. An experimental study of a new concentrated purified vaccine against icterohemorrhagic leptospirosis for human immunization. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1990;2:47–51.
9. Shenberg E, Torten M. A new leptospiral vaccine for use in man. I. Development of a vaccine from *Leptospira* grown on a chemically defined medium. *J Infect Dis* 1973;128: 642–646.
10. URSS, Ministerio de Salud Pública. Proyecto de la vacuna antileptospirosis para uso humano. Moscú: Instituto de Sueros y Vacunas Stavropol; 1986.
11. Fiodorov YU. Instrucción para el uso de la vacuna antileptospirosis. Departamento de Enfermedades Infecciosas del MINSAP de la URSS; 1988.
12. González M, Naranjo M, Rodríguez Y, Bebelagua Y, Oliva R, Batista N, et al. Vacuna antileptospirosis trivalente absorbida para uso humano. *VacciMonitor*. (Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de vacunas y Sueros. Ciudad de la Habana. Cuba). 1997; diciembre: pp. 2–10.
13. Martínez Sánchez R, Obregón Fuentes AM, Pérez Sierra A, Baly Gil A, Díaz González M, Baró Suárez M, et al. Evaluación de la reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna contra la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med Trop* 1998;50:159–166.
14. Martínez R. Estudios de Fase I y II para la evaluación de una vacuna contra la leptospirosis humana. *Boletín Epidemiol Semanal (Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”)* 1996;6(21):3–4.
15. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Programa nacional de prevención y control de la leptospirosis humana; 1998.
16. Kleinbaum D, Kupper L, Morgensten H. Types of epidemiologic research. En: *Epidemiologic research, principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold Co.; 1982. pp. 40–50.
17. Orenstein WA, Bernier RH, Alan BH. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988;10:212–240.
18. Razonamiento causal y métodos analíticos por observación. En: Jeniseck M, Cléroux R. *Epidemiología, principios, técnicas, aplicaciones*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1987. pp. 124–153.
19. Siegel S. *Diseño experimental no paramétrico*. La Habana: Ediciones Revolucionarias, Instituto Cubano del Libro; 1972. pp. 155–165.
20. Rico O, Pereira C, Alonso A. Eficacia poslicenciamiento de VA-MENGOC-BC en menores de 6 años en Holguín, Cuba. Primer año de observación. *Rev Cubana Med Trop* 1995; 47:59–64.
21. Chen TZ. Development and present status of leptospiral vaccine and technology of production of the vaccine in China. *Ann Immunol Hung* 1986;26:125–151.
22. Torten M, Shenberg ET, Gerichter CB, Neuman P, Klingberg MA. 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.
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. Gupta RK, Relyveld EH, Lindblad EB, Bizzini B, Ben-Efraim S, Gupta Ch K. Adjuvants — a balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine* 1993;11:293–306.

Manuscrito recibido el 27 de mayo de 1999 y aceptado para publicación, tras revisión, el 5 de mayo de 2000.

ANEXO 1. Registro de población en riesgo de leptospirosis

MUNICIPIO:

CONSULTORIO:

NOMBRE DEL MÉDICO DE FAMILIA:

-
1. Nombres y apellidos
 2. Carné de identidad
 3. Dirección particular
 7. Edad
 8. Sexo
 9. Ocupación permanente
 10. Ocupación temporal
 11. Dirección del centro de trabajo o estudio
 12. Fecha primera dosis
 13. Fecha segunda dosis
 14. Firma
-

Nota: No se incluirán las personas que hayan recibido la vacuna rusa en el año anterior a la fecha de esta vacunación.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of a new vaccine against human leptospirosis among groups at risk

In order to evaluate the effectiveness of a new vaccine against human leptospirosis, a prospective cohort study was done with persons in the Cuban province of Holguín who were at risk of becoming ill with leptospirosis. The study included 118 018 persons from 15 to 65 years old who were considered to face either permanent or temporary risk. The vaccinated cohort consisted of 101 137 persons. They received two vaccine doses, 6 weeks apart, of 0.50 mL via deep intramuscular injection into the deltoid muscle of the nondominant arm. The unvaccinated cohort consisted of 16 881 persons. Epidemiological surveillance began 21 days after the application of the second vaccine dose and continued for 1 year. The same criteria for suspected and confirmed cases were maintained throughout the study period. At the end of the surveillance period effectiveness was calculated as being higher than 97%. It is estimated that the vaccination program prevented eight out of ten cases that would have otherwise occurred. Vaccine reactogenicity was also measured in a subsample of 1 500 persons between 15 and 65 years old. The observed symptomatology was low. Slight pain at the injection site was the most frequent symptom (25%). The results of the study indicate the usefulness of the vaccine for disease prevention among people at risk, and its use is thus recommended.