

# Análisis de la investigación mundial sobre vacunas conjugadas con la plataforma BD-BiPat

Annia Ramos-Rodríguez\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-1811>

María Victoria Guzmán-Sánchez ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2664-9639>

Randelys Molina-Castro ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2854-0733>

Jesús Francisco Bouza-Figueroa ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9758-8589>

Instituto Finlay de Vacunas, La Lisa, La Habana, Cuba.

**email:** [aramos@finlay.edu.cu](mailto:aramos@finlay.edu.cu)

---

La tecnología para el desarrollo de vacunas conjugadas preventivas consiste en la unión de polisacáridos bacterianos y una proteína portadora. Este procedimiento constituye uno de los principales desafíos en el mundo de la vacunología y por tanto del Comité Nacional de Expertos en Vacunas. Este órgano, guía y discute las estrategias para el desarrollo e introducción de nuevas vacunas en Cuba. El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis de la investigación mundial sobre vacunas conjugadas con la plataforma BD-BiPat (Instituto Finlay de Vacunas, Cuba). La plataforma BD-BiPat permite acceder con formularios de búsqueda directamente a los MeSH a través de PubMed y extraer los datos para su normalización, análisis y visualización. El término usado fue “*Vaccines, Conjugate*”. El corpus de datos constó de 3852 registros a los que se aplicaron indicadores métricos de co-ocurrencia y visualizaciones en forma de redes. Los resultados del estudio permitieron evidenciar que es una tecnología muy efectiva, que se ha incrementado rápidamente a nivel mundial. Entre los agentes infecciosos asociados a vacunas conjugadas más estudiados están: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella* Typhi. Estados Unidos de América y Reino Unido fueron los países más productivos. Los resultados obtenidos podrían tributar a los decisores en política científica de instituciones dedicadas al desarrollo de vacunas, así como su introducción en programas de vacunación. Igualmente, las funcionalidades de la aplicación web BD-BiPat pueden extenderse a los grupos de vigilancia e inteligencia del sector.

**Palabras clave:** vacunas conjugadas; bibliometría; vigilancia; inteligencia; vacunas.

---

## Introducción

La primera vacuna efectiva data de 1786, creada para combatir la viruela, enfermedad que aquejaba a grandes poblaciones humanas hasta su erradicación. Con los años se han desarrollado nuevas formulaciones con un alto valor para la comunidad mundial. Se estima que la erradicación de la viruela en 1979 dio lugar a ahorros directos de US\$ 275 millones por año.

En general, las campañas de inmunización permiten: reducir los costos sociales y financieros del tratamiento de las enfermedades, posibilitar la reducción de la pobreza y permitir un mayor desarrollo socio-económico. Por lo que el suministro de agua potable y la vacunación constituyen las intervenciones en salud con mejor balance costo-beneficio.<sup>(1)</sup>

Existen diferentes tipos de vacunas preventivas en dependencia de la tecnología empleada en su preparación, entre ellas están las vacunas conjugadas,

que son obtenidas de la unión, por medio de un enlace covalente, de polisacáridos bacterianos y una proteína portadora.

La introducción de esta tecnología permitió incorporar varios antígenos que representan los serogrupos o los serotipos de mayor prevalencia de las distintas enfermedades y con ello mejorar la protección de las poblaciones vulnerables contra las enfermedades infecciosas, entre ellas niños menores de dos años de edad, individuos mayores de 60 años de edad y personas inmunocomprometidas.<sup>(2)</sup>

Las vacunas conjugadas requieren del uso de técnicas inmunológicas, genéticas y bioquímicas para su desarrollo, además de una tecnología de escalado y fermentación de alta complejidad.

A pesar de ello, el mercado para este tipo de vacunas ha crecido, entre ellas las vacunas para combatir

---

\* Máster en Ciencias de la Educación, Mención Educación Técnica y Profesional.

enfermedades como las causadas por *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.<sup>(3)</sup>

La introducción de nuevas vacunas en Cuba constituye una prioridad para el Estado y el Sistema de Salud. Los resultados dependen del esfuerzo conjunto de la industria biotecnológica y las instituciones médicas,<sup>(4)</sup> y le corresponde al Comité Nacional de Expertos en Vacunas, guiar y discutir las estrategias para el desarrollo e introducción de nuevas vacunas. El conocimiento actualizado sobre la investigación, desarrollo e innovación en torno a las vacunas conjugadas, permite evaluar la incorporación de nuevos productos vacunales, mediante el análisis de la producción científica sobre este tema.

Las publicaciones constituyen uno de los productos finales de todo proceso científico y representan el volumen de la investigación producida. Es por ello, que el análisis métrico de esa información permite llegar a inferencias en cuanto al desarrollo científico en un área específica, en este caso las vacunas conjugadas. Por otra parte, la aplicación web BD-BiPat (Instituto Finlay de Vacunas, Cuba), permite extraer y visualizar un conjunto de indicadores a partir de un gran conjunto de datos sobre un tema específico, lo cual facilita la interpretación y la inferencia de relaciones que pueden enriquecer las conclusiones.

Aprovechando las técnicas métricas y la cobertura de las bases de datos científicas, este trabajo tiene como objetivo realizar un análisis de la investigación mundial sobre vacunas conjugadas utilizando la plataforma BD-BiPat.

Se espera que los resultados de este trabajo sean útiles a la hora de hacer pronósticos y tomar decisiones en cuanto a los proyectos de investigación-desarrollo en vacunas conjugadas, contribuyendo a su ulterior introducción en programas de vacunación.

## Materiales y Métodos

El análisis de la información se realizó mediante un estudio descriptivo y evaluativo. Para este fin se utilizó la base de datos MedLine a la cual se puede acceder libremente a través del motor de búsqueda Pubmed. Medline es producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América y cubre más de 5.000 títulos de revistas diferentes que contienen artículos de investigación sobre temas biomédicos; constituye una de las principales fuentes de información biomédica.

La estrategia de búsqueda en Medline, se estructuró usando la facilidad que ofrecen los términos MeSH (Medical Subject Headings) que constituyen un vocabulario controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Los MeSH son una estructura compleja en forma de tesoro jerárquico y resulta muy útil en los diferentes análisis de producción científica de un tema determinado. Se eligió el término “*Vaccines, Conjugate*” en el campo *MeSH terms*, hasta el 31 de diciembre de 2018.

Para el análisis de la información proveniente de Medline se empleó la metodología ViBlioSOM,<sup>(5)</sup> la cual tiene un enfoque sistémico; es decir, que el análisis de información métrica y sus resultados son vistos como un todo. Para llevar a cabo las diferentes etapas de esta metodología se utilizó la plataforma BD-BiPat que es un módulo de importación de datos que permite acceder con formularios de búsqueda directamente a los MeSH a través de PubMed, extraer los datos para su normalización, realizar el análisis a partir de indicadores métricos de actividad (frecuencia) y relacionales (co-ocurrencia de palabras) y representarlos, usando el algoritmo de visualización en forma de redes y nodos. A partir de las referencias recuperadas se creó una base de datos llamada “Vacunas conjugadas” en BD-BiPat.

## Resultados y Discusión

El incremento de la producción científica, desde 1991 hasta la actualidad, corrobora lo planteado en el reporte sobre las previsiones del mercado mundial de vacunas conjugadas de 2018-2023.<sup>(3)</sup> Estos expertos exponen que existe un aumento del interés en el uso e introducción de esta tecnología en la producción de vacunas. El mercado global de vacunas conjugadas ha sido testigo de un crecimiento significativo, debido a las iniciativas de las autoridades sanitarias nacionales hacia el desarrollo y el conocimiento de las vacunas conjugadas para lograr una inmunidad más prolongada. Hasta el 31 de diciembre de 2018, se recuperaron 3852 investigaciones sobre el tema.

La Figura 1 muestra una tendencia creciente en el tiempo de la cantidad de artículos por año, siendo el 2015 el año de mayor productividad científica con relación a las vacunas conjugadas.

La primera publicación, recuperada desde Medline sobre vacunas conjugadas, fue en el año 1991, ésta trata sobre un estudio comparativo entre la aplicación de una vacuna polisacárida de *Haemophilus influenzae* tipo b

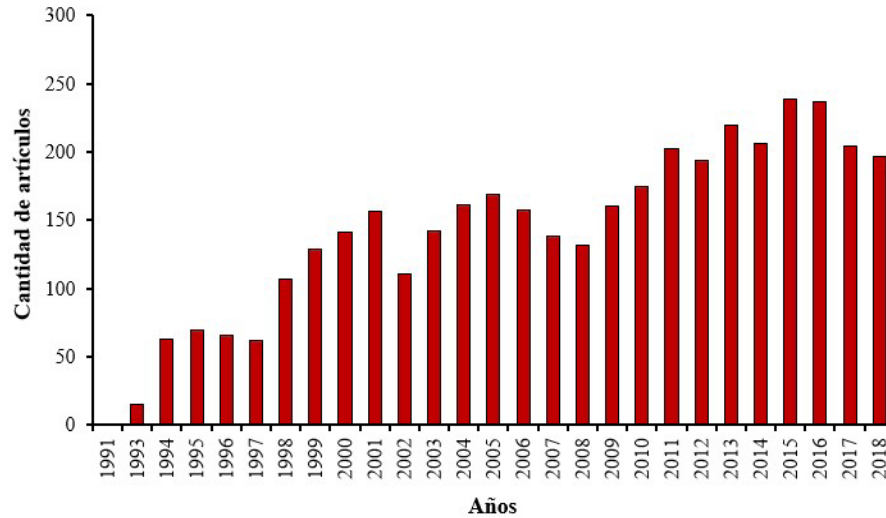


Fig. 1. Producción científica sobre vacunas conjugadas.

(Hib), respecto a la conjugada, concluyendo que esta última es superior.<sup>(6)</sup>

En 1987 se autorizó en Estados Unidos la primera vacuna conjugada contra Hib, utilizada en humanos y poco después se incorporó al programa de inmunización infantil en ese país.<sup>(6)</sup> El éxito de estas vacunas en la reducción de la incidencia de enfermedad invasiva por Hib en la infancia,<sup>(7)</sup> marcó un despegue en las investigaciones sobre este tipo de vacunas, desarrollándose posteriormente otras vacunas conjugadas para prevenir enfermedades infecciosas, tales como meningitis, neumonía, fiebre tifoidea, entre otras. Al respecto, se pudieron identificar los agentes patógenos sobre los que más se ha trabajado (Fig. 2).

Las vacunas conjugadas han avanzado mayormente en todos los aspectos relacionados con el agente infeccioso más estudiado: *Streptococcus pneumoniae*. Este resultado pudiera atribuirse a que la neumonía es responsable del 15% de todas las defunciones de menores de 5 años; es considerada la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo y este microorganismo, específicamente, es la causa más común de neumonía bacteriana en niños;<sup>(8)</sup> además, del elevado número de serotipos que presenta este patógeno, que dificulta el desarrollo de vacunas. Por ello, existe un marcado interés en resolver este grave problema de salud en la población infantil. Se pudo observar que, de manera general, este patógeno fue el

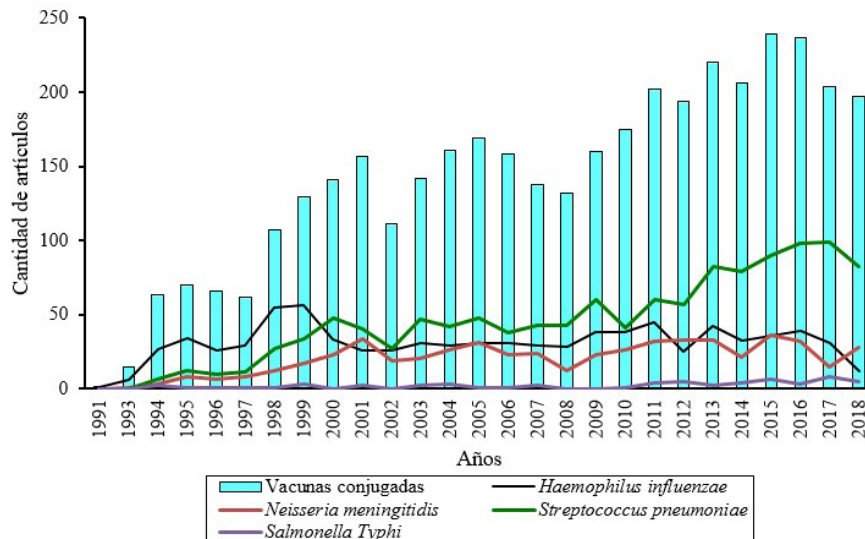


Fig. 2. Relación entre vacunas conjugadas y los diferentes agentes patógenos que causan enfermedades infecciosas.



más frecuentes del estudio sobre vacunas conjugadas (Fig. 3).

En este estudio se observó un alto nivel de asociación entre los términos: Vacunas conjugadas y Humanos, Prevención y Control e Inmunología, lo que es de esperar pues las vacunas son utilizadas fundamentalmente en la prevención y el control de enfermedades en humanos. También se muestra el vínculo entre la administración y dosificación de las vacunas, las vacunas neumocócicas y los grupos etarios más vulnerables, que son los niños menores de 5 años.

La Figura 3 corrobora el creciente interés por el estudio del agente patógeno *Streptococcus pneumoniae* por la alta incidencia de las infecciones neumocócicas en niños y la gran cantidad de serotipos que existen (a mayor grosor de las líneas es mayor la cantidad de publicaciones).

Por otra parte, se analizó el comportamiento de las publicaciones relacionado con los títulos de revistas donde más se ha publicado sobre vacunas conjugadas. En total, 630 revistas publicaron sobre este tema. La Figura 4 exhibe las que mayor número de publicaciones tuvieron en este sentido, siendo Vaccine la revista más destacada.

Este resultado está en congruencia con el hecho de que de manera general estas revistas se dedican a temas médicos de actualidad. Vaccine está dedicada a la publicación de ciencia de la más alta calidad en todas las disciplinas relevantes para el campo de la Vacunología.

The Pediatric Infectious Disease Journal cubre investigaciones relacionadas con enfermedades infecciosas en niños. Infection and Immunity se centra en las interacciones entre los patógenos bacterianos, fúngicos o parasitarios y sus hospedadores; incluye las infecciones bacterianas, la inmunidad microbiana y vacunas.

The Journal of Infectious Diseases es la principal publicación mundial de investigaciones sobre patogénesis, diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas y los microbios que las originan.

PLoS One cubre principalmente la investigación básica en cualquier materia relacionada con la ciencia y la medicina. Human vaccines & Immunotherapeutics es una revista médica que publica investigaciones sobre vacunas e inmunoterapia en humanos.

Se realizó un análisis del comportamiento de la producción científica por países. Estados Unidos, Reino Unido, Francia e Italia fueron los más productivos (Fig. 5).

Según el reporte sobre las previsiones del mercado mundial de vacunas conjugadas de 2018-2023,<sup>(3)</sup> se puede segmentar geográficamente en América del Norte, Asia Pacífico, Europa y el resto del mundo. Se espera que América del Norte sea el mercado más atractivo para las vacunas conjugadas durante el período de pronóstico, debido al aumento de la demanda de vacunas antineumocócicas, meningocócicas y otras. Se prevé que Asia Pacífico se incremente durante el período de pronóstico, debido al aumento de las iniciativas

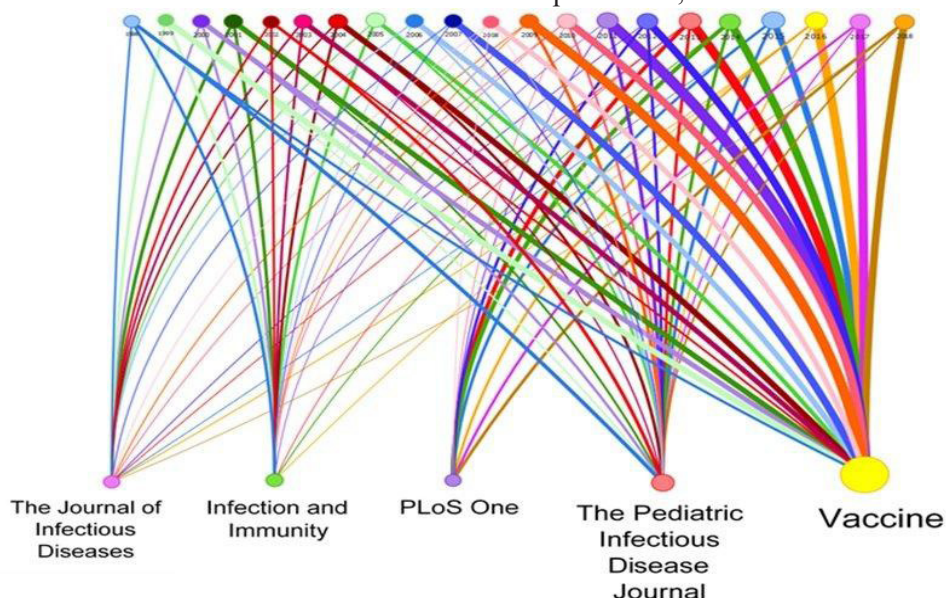


Fig. 4. Revistas científicas más sobresalientes en vacunas conjugadas por año.

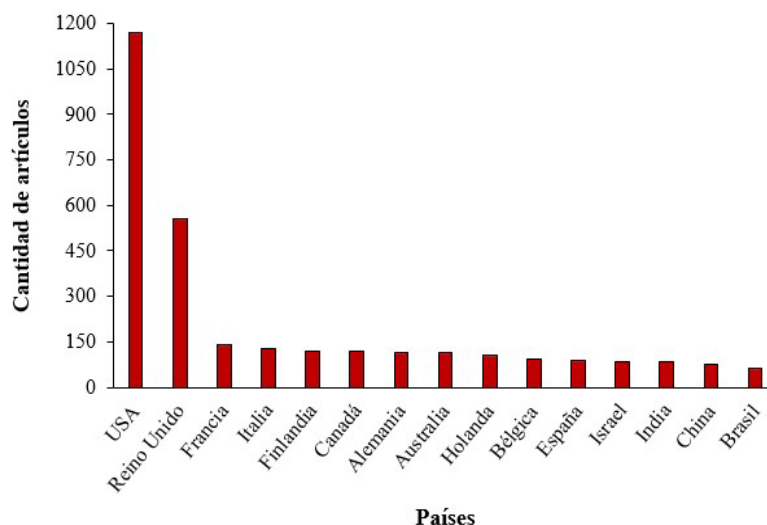


Fig. 5. Comportamiento de la producción científica por países.

de inmunización de organizaciones como la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud, en economías emergentes como es el caso de la India.

## Conclusiones

A través de este estudio se pudo analizar y visualizar la actividad científica relativa a las vacunas conjugadas, la cual tuvo una tendencia al aumento, debido al alto impacto que tuvo este tipo de vacunas a partir de su aplicación, desde el punto de vista de reducción de incidencia de enfermedades infecciosas causadas por diferentes agentes patógenos, fundamentalmente *Streptococcus pneumoniae*.

Permitió identificar los países más productivos en materia de investigaciones sobre vacunas conjugadas, de los cuales Estados Unidos de América está posicionado en el primer lugar.

Se corroboró la importancia del desarrollo de nuevas vacunas conjugadas debido al incremento de su inmunogenicidad y su extraordinaria efectividad y con ellas salvar miles de vidas año tras año.

## Conflicto de intereses

El autor no declara conflicto de intereses.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI). Ginebra: OMS; 2001. Disponible en: <https://archives.who.int/vaccines/gavi/FactSheet-es.doc>.
2. KyungDong B. Innovative vaccine production technologies: The evolution and value of vaccine production technologies. *Arch Pharmacol Res* 2009;32(4):465-80.
3. Orion Market Research. Global Conjugate Vaccine Market Research and Forecast, 2018-2023. Indore, Madhya Pradesh, India: Orion Market Research; 2018. Disponible en: <http://www.omrglobal.com/industry-reports/conjugate-vaccine-market/>.
4. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní M, García-Rivera D, Valdés-Balbín Y, Santana-Mederos D, Vérez-Bencomo V, et al. Introducción de nuevas vacunas en Cuba: contribuciones de las estrategias de salud pública en la evaluación de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae*. *Anales Acad Cienc Cuba*. 2018;8(1):1-11. Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/425>
5. Guzmán MV. ViBlioSOM: Metodología para la Visualización de Información métrica con Mapas Auto-organizados [Tesis doctoral]. La Habana: Universidad de La Habana; 2009.
6. Goldblatt D. Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol*. 2000;119:1-3.
7. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *The Lancet*. 1992;340:592-4.
8. Organización Mundial de la Salud. Neumonía. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
9. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní M, Casanova-González M, Paredes-Moreno B, Valdés-Balbín Y, Santana-Mederos D, et al. La nueva vacuna cubana antineumocócica, de las evidencias científicas disponibles, a la estrategia de evaluación clínica y de impacto. *Rev Cubana Pediatr* 2017;89(Supl 1):181-96. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/199/111>.
10. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní M, Santana-Mederos D, García-Fariñas A, García-Rivera D, Valdés-Balbín Y, et al. From individual to herd protection with pneumococcal vaccines: the contribution of the Cuban pneumococcal conjugate vaccine

- implementation strategy. *Int J Infect Dis* 2017;60:98-102. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.011.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2016. *Haemophilus influenzae*. Solna, Suecia: ECDC; 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2016>.
12. Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; 2019. Disponible en: <https://vacunasae.org/documentos/manual/cap-1#7>.
13. Organización Mundial de la Salud. Meningitis meningocócica. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>.
14. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. Fiebre Tifoidea. Epidemiología y situación mundial. Madrid: AMSE; 2018. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/72-fiebre-tifoidea-epidemiologia-y-situacion-mundial>.

---

## Analysis of the global research on conjugate vaccines with the BD-BiPat platform

### Abstract

The technology for the development of conjugate vaccines consist of the union of bacterial polysaccharides and a protein carrier. This procedure constitutes one of the main challenges in the world of vaccinology and therefore of the Cuban Expert Committee on Vaccines. This committee guides and discusses strategies for the development and introduction of new vaccines in Cuba. The aim of this work was to perform an analysis of the global research on conjugated vaccines with the BD-BiPat platform (Finlay Institute of Vaccines, Cuba). This platform allows access with search forms directly to the PubMed MeSH and extract data for normalization, analysis and visualization. The term used was “*Vaccines, Conjugate*”. The data corpus consisted of 3852 records to which metric indicators of co-occurrence and visualizations in the form of networks were applied. The study showed that it is a novel technology, which has increased rapidly worldwide. Among the most studied infectious agents associated with conjugate vaccines are *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Salmonella* Typhi. The United States of America and the United Kingdom were the most productive countries. Results could be useful for decision-makers in scientific policy for the vaccine development, as well as introduction of vaccines in programs of immunization. Likewise, the functionalities of the BD-BiPat platform can be extended to surveillance and intelligence groups in this sector.

**Keywords:** conjugate vaccines; bibliometrics; surveillance; intelligence; vaccines.

---

Recibido: 6 de Enero de 2019

Aceptado 2 de Marzo de 2020