

ORIGINALES

Actividad investigadora en vacunas pediátricas en España: análisis descriptivo de los estudios prospectivos publicados entre 1990 y 1998

R. Dal-Ré Saavedra^a, A. Gil Miguel^b y T. Hernández-Sampelayo Matos^c

SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Universidad Rey Juan Carlos I y Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo. Describir las características generales de los trabajos prospectivos sobre vacunas en población pediátrica, realizados por investigadores españoles y publicados entre 1990 y 1998.

Métodos. A través de una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y EMBASE, se han identificado 24 trabajos prospectivos, realizados en España, publicados como originales, y cuyos objetivos estaban directamente relacionados con la administración de vacuna(s) en población pediátrica. Los estudios se agruparon en: ensayos clínicos (grupo A), estudios realizados en el seno de programas de vacunación establecidos (grupo B) y los que no se pueden incluir en los grupos anteriores (grupo C).

Resultados. Cinco, 9 y 10 estudios pertenecen a los grupos A, B y C, respectivamente. Participaron más de 12.800 sujetos, pertenecientes tanto a población normal como a grupos de riesgo específicos. Los neonatos y lactantes fueron objeto de 11 estudios. Las vacunas objeto de investigación fueron: hepatitis B (10 estudios), DTPe/Pa (6), SRP (3), gripe (2), Hib (1), hepatitis A (1) y meningococo A y C (1), abordando diversos objetivos (inmunogenicidad y/o seguridad, en la mayoría). Nueve de los trabajos contaron con financiación externa; 21 fueron realizados por investigadores hospitalarios y/o de atención primaria y 18 en el País Vasco, Madrid o la Comunidad Valenciana. Se informó de la obtención del consentimiento informado en 13 publicaciones y de la aprobación del estudio por un comité independiente en 8. Diez estudios fueron publicados en revistas internacionales.

Conclusiones. Este trabajo muestra que la mayor parte de los estudios se llevan a cabo por clínicos, con vacunas indicadas para neonatos y lactantes, que no suelen contar con financiación externa, en un reducido número de comunidades autónomas y se suelen publicar en revistas españolas. Sería conveniente que los investigadores sometiesen los protocolos de este tipo de estudios a revisión por un comité ético de investigación clínica, algo que no se hace con tanta asiduidad como la obtención del consentimiento informado.

Palabras clave: Análisis descriptivo; España; Estudio prospectivos; Publicaciones; Revisión; Vacuna pediátrica.

RESEARCH ACTIVITY ON PEDIATRIC VACCINES IN SPAIN: DESCRIPTIVE ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES PUBLISHED BETWEEN 1990 AND 1998

Objective. To describe the overall characteristics of prospective studies on vaccines in children, performed by Spanish investigators and published between 1990 and 1998.

Methods. Through a bibliographic research on MEDLINE and EMBASE, 24 prospective studies, performed in Spain, published as original papers, and with objectives directly related to the administration of vaccines to children have been identified. These studies were grouped as: clinical trials (group A), studies performed on established vaccination programmes (group B), and those that could not be included in the above mentioned groups (group C).

Results. 5, 9 and 10 studies belonged to groups A, B and C, respectively. More than 12800 subjects participated in these studies, belonging to both normal population or specific risk groups. In 11 studies, the study population comprised newborns and infants. The vaccines under investigation were: hepatitis B (10 studies), DTPe/Pa (6), MMR (3), flu (2), Hib (1), hepatitis A (1), and meningococcus A and C (1) to address different objectives (in most of them, immunogenicity and/or reactogenicity). Nine had external financial support; 21 were performed by hospital and/or primary care investigators, and 18 in the Vasque Country, Madrid or Valencia. 13 publications reported obtaining informed consent, and 8 on the approval of the study protocol by an independent committee. Ten studies were published by international journals.

Conclusions. This study shows that most of the studies are conducted by clinicians, with vaccines targeted to newborns and infants, with no external financial support, in a small number of autonomous communities, and usually published in Spanish journals. The submission of this type of studies to a research ethics committee is desirable, something done to a lesser extent than obtaining informed consent.

(*Aten Primaria* 2000; 26: 439-445)

^aDepartamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid. ^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos I. Madrid. ^cDepartamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: Dr Rafael Dal-Ré.
Departamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. C/ Valle de la Fuenfría, 3. 28034 Madrid.

Manuscrito aceptado para su publicación el 5-VI-2000.

Introducción

Una de las formas de evaluación de la actividad investigadora de un investigador, grupo, institución o país, es su capacidad de publicar los resultados obtenidos. Es evidente que la mejor manera de dar a conocer los resultados de una investigación es publicarlos en una de las múltiples revistas científicas disponibles. Al margen del idioma (la preponderancia del inglés resulta patente), un factor de gran importancia es si la revista elegida está o no indizada en las bases de datos más importantes como, por ejemplo, MEDLINE y EMBASE. A través de los datos obtenidos de estas bases de datos, se puede poner en perspectiva la situación de la investigación española respecto a otros países¹. Ahora bien, hay que tener presente que, en este tipo de análisis, sólo se considera lo que se publica en revistas de suficiente calidad como para ser indizadas en las bases de datos (como en las mencionadas), lo que permite comparar la actividad científica de diversos países respecto a diferentes factores².

La actividad investigadora clínica en vacunas pediátricas en España ha experimentado un notable auge en los últimos años. Esto, probablemente, sigue la pauta del incremento que otras áreas de la investigación biomédica han tenido en nuestro país. Quizá la forma más accesible para evaluar qué se ha hecho en un período de tiempo es revisar qué publicaciones se han generado. El presente trabajo pretende describir qué trabajos prospectivos relacionados con las vacunas pediátricas han sido realizados en España, y que fueron publicados en el período 1990-1998. Esto permitirá tener una idea de cuáles han sido las inquietudes científicas que se han abordado, y permitirá co-

TABLA 1. Características de los ensayos clínicos publicados entre 1990 y 1998 (grupo A)

Vacuna (s) n (n.º de sujetos) edad (1.ª dosis)	Diseño	Objetivo	Pauta/Centro de trabajo	Comunidad autónoma/ Financiación	Autores, año/ Referencia n.º
HA n = 70 2-5 años	No compar. Fase III	Inmunogenicidad Reactogenicidad	Pauta: 0, 1, 6 Hospital	País Vasco/Com. Madrid. Industria	Arístegui et al 1995/3
DTPe-HB n = 179 2 meses	Aleatorizado Doble ciego Fase II/III	Consistencia de lotes Inmunogenicidad Reactogenicidad	Pauta: 0, 2, 4 Hospital	País Vasco Industria	Arístegui et al 1997/4
DTPe-HB vs DTPe n = 106 3 meses	Aleatorizado Doble ciego Fase III	Interferencia vac. HB Inmunogenicidad Reactogenicidad	Pauta: 0, 2, 4 Hospital	Andalucía Industria	Díez-Delgado et al 1997/5
DTPe n = 256 3 meses	Aleatorizado Abierto Fase IV	Evaluación reacciones adversas, profilaxis frente a tratamiento con ibuprofeno	Pauta: 0, 2, 4 Atención primaria	Comunidad Valenciana IVEI, Generalitat Valenciana	Díez-Domingo et al 1998/6
DTPa-HB/Hib n = 269 2 meses	Aleatorizado Doble ciego Fase III	Consistencia de lotes Inmunogenicidad Reactogenicidad	Pauta: 0, 2, 4 Hospital	País Vasco Industria	Arístegui et al 1998/7

nocer, siquiera parcialmente, los intereses de la comunidad científica española en esta cuestión.

Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y EMBASE de trabajos prospectivos publicados por autores españoles entre 1990 y 1998. Para ser incluido en este trabajo, los estudios debían cumplir las siguientes características: *a)* tiene que estar involucrada, al menos, una vacuna de administración en la edad pediátrica; *b)* el objetivo del estudio debe estar directamente relacionado con la administración de la(s) vacuna(s); *c)* haber sido realizado en España; *d)* el estudio debe ser prospectivo; *e)* si el trabajo incluía población pediátrica y adulta, la mayor parte de los sujetos debían pertenecer a aquélla, y *f)* debió ser publicado como «original» (o «comunicación breve» o similar). Sin embargo, se excluyeron los trabajos que, cumpliendo con estas características, no publicaron la totalidad de los resultados definitivos de los mismos y aquellos en los que la edad de los sujetos no venía bien identificada en el trabajo.

Se han identificado 24 trabajos³⁻²⁶ que cumplen las características señaladas. Al pretender obtener una visión descriptiva desde distintos puntos de vista, de cada artículo se han registrado sus aspectos más relevantes: vacuna involucrada, número de sujetos y edad de los mismos, diseño y objetivo del estudio, pauta de administración, centros de trabajo de los firmantes del estudio (centros asistenciales –atención primaria o especializada–, universidades o administraciones sanitarias), comunidad autónoma en donde se llevó a cabo y fuente de financiación. Asimismo, se comprobó cuáles de las revistas en donde se publicaron los artículos están incluidas en el Science Citation Index (JCR, Institute for Scientific Information, 1998), que constituye la mejor referencia bibli-

métrica internacional²⁷, y que está siendo manejada profusamente por cuanto publica el factor de impacto de las revistas que indiza.

Resultados

En las **tablas 1, 2 y 3** se recogen las características más importantes de cada uno de los 24 artículos identificados, según los apartados mencionados con anterioridad. Se han agrupado en tres distintas secciones: ensayos clínicos (grupo A, **tabla 1**); estudios prospectivos realizados en el seno de programas de vacunación (grupo B, **tabla 2**), y otros estudios prospectivos que no se incluyen en las tablas anteriores (grupo C, **tabla 3**).

En cuanto a los 5 ensayos clínicos (**tabla 1**), cabe destacar que en los que se empleó una vacuna en fase de investigación (es decir, antes de su comercialización) fueron promovidos por el laboratorio propietario de aquéllas y realizados en hospitales. La mayor parte de estos ensayos se llevaron a cabo en lactantes que recibieron vacunas DTPe o DTPa con o sin vacunas frente a HB y Hib, siendo ensayos aleatorizados y doble ciego^{4,5,7}, y en los que se evidenció una adecuada respuesta inmunológica y un aceptable perfil de seguridad de las vacunas. En el cuarto ensayo en lactantes⁶, se observó que la administración profiláctica de ibuprofeno (frente a su aplicación como tratamiento), cuando se administra la vacuna DTPe, dio lugar a una menor incidencia de reacciones adversas locales y generales, pero no se evidenció una reducción significativa de fiebre. El quinto ensayo mostró que la vacuna frente a la

HA es segura y altamente inmunogénica en niños de 2-5 años de edad³. Cuatro de los ensayos clínicos hacen mención expresa de la aprobación del protocolo por el comité de ensayos clínicos^{3,4} o por el comité ético de investigación clínica^{5,7}, y de la obtención del consentimiento informado por escrito de los padres o personas responsables^{3-5,7}, mientras en el restante sólo se menciona la obtención oral del consentimiento informado⁶. En resumen, 880 niños (810 neonatos o lactantes) han participado en ensayos publicados de los que 624 participaron en estudios (fase III), en los que se evaluaban vacunas en fase de investigación.

Ocho grupos de investigación han publicado 9 estudios prospectivos que se realizaron en el seno de programas o protocolos de vacunación ya establecidos (grupo B), con el objetivo de evaluar la respuesta inmunitaria a la vacunación frente a HB^{9,11,12} y SRP^{13,14}, la reactogenicidad de determinadas vacunas –frente a *N. meningitidis* A y C¹⁵ o la de la gripe¹⁶–, o de 2 pautas de administración de las vacunas SRP, PO y DT⁸, y la respuesta inmunitaria y reactogenicidad al añadir la vacuna de HB a DTPe + PO¹⁰ (**tabla 2**). Tejedor et al⁹ demostraron que la administración a neonatos, hijos de madres portadoras de HBsAg, de la vacuna frente a HB (+ IG) es inmunogénica y proporciona una eficaz protección. Otro estudio mostró que niños infectados con VIH en el período perinatal presentan una menor respuesta seroprotectora a la vacunación frente a HB, que los que eran seropositivos al nacimiento, no infec-

TABLA 2. Características de los estudios prospectivos realizados dentro de programas de vacunación publicados entre 1990 y 1998 (grupo B)

Vacuna (s) n (n.º sujetos) edad (1.ª dosis)	Objetivo/Observaciones	Pauta/Centro de trabajo	Comunidad autónoma/ Financiación	Autores, año/ Referencia n.º
SRP, PO, DT n = 490 15 meses	Comparar reactogenicidad administración simultánea frente a secuencial. Encuesta	SRP + PO + DT (15 meses) frente a SRP (15 meses) + PO + DT (18 meses) Administración Sanitaria (SAS)	Andalucía No consta	Jiménez et al 1992/8
HB + IG frente a HB n = 77 neonatos	Comparativo. Hijos de madres HbsAg positivo frente a negativo Inmunogenicidad. Reactogenicidad	Pauta: 0, 1, 6 Hospital	Comunidad de Madrid No consta	Tejedor et al 1993/9,
HB n = 63 neonatos	Comparar reactogenicidad, inmunogenicidad administración simultánea de HB + DTPe + PO frente a DTPe + PO. Hijos de madres portadoras HbsAg o no	HB:0 (+ IG), 3, 7 DTPe, PO: 3, 5, 7 Hospital	Cataluña No consta	Torres et al 1993/10,
HB n = 118 0-63 meses	Seroprotección tras vacunación en niños nacidos de madres infectadas con VIH	Pauta: 0, 1, 6 Hospital	Comunidad de Madrid No consta	Arrazola et al 1995/11
HB n = 427 12 años	Respuesta inmunitaria a vacunación primaria; relación con sexo, peso, talla e índice Quetelet	Pauta: 0, 1, 6 Atención primaria/Adm. Sanitaria (Centro Salud Pública)	Comunidad Valenciana No consta	Simó et al 1996/12
SRP n = 198 12 meses	Respuesta inmunitaria a SRP; niños con o sin infección respiratoria o alta. Sin fiebre	pauta: una dosis Atención primaria/ Sin Hospital	País Vasco FIS (en parte)	Cilla et al 1996/13
SRP, PO DTPe n = 44 2 meses	Respuesta inmunitaria a SRP y toxoide tetánico en hijos de madres infectadas con VIH	DTPe + PO: 0, 2, 4 SRP: una dosis Hospital	País Vasco No consta	Echeverría et al 1996/14
Meng A/C n = 312 18 meses-20 años	Reacciones adversas; cuestionario	pauta: una dosis Atención primaria	Comunidad Valenciana cuestionario Generalitat Valenciana	Díez-Domingo et al 1998/15
Gripe n = 105 21 meses-8 años	Reacciones adversas 3 campañas. Encuesta Niños de grupos de riesgo	Pauta: 1 o 2 dosis (+ 1 en revacunación) Atención primaria/Hospital	Comunidad de Madrid No consta	Martín et al 1998/16

tados, que perdieron los anticuerpos con posterioridad¹¹. Simó et al¹², demostraron que en preadolescentes la vacuna de HB es altamente inmunogénica, siendo la obesidad un predictor de pobre respuesta inmunológica. La respuesta inmunitaria tras la vacunación frente a SRP fue estudiada en 2 estudios por el mismo grupo de investigadores: uno de ellos mostró que aquélla no se modifica cuando la vacuna SRP se administra a niños con infección afebril de vías respiratorias altas¹³, mientras el otro demostró que la respuesta inmunológica a SRP y toxoide tetánico no es óptima cuando el receptor es un lactante infectado por VIH¹⁴. Díez-Domingo et al¹⁵, aprovechando la campaña masiva de vacunación frente al meningococo C, observaron que el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más frecuentemente comunicada, y que la incidencia de ésta fue mayor en el grupo

de mayor edad (> 10 años). Un estudio mostró la buena seguridad y tolerancia de la vacuna antigripal de virus fraccionados inactivados en niños pertenecientes a grupos de riesgo¹⁶. Jiménez et al⁸ observaron que la administración simultánea de las vacunas SRP, PO y DT a niños de 15 meses no se acompaña de una mayor frecuencia de reacciones adversas que si se administran secuencialmente. Por último, Torres et al¹⁰ observaron que se pueden administrar dosis de vacuna de HB al mes 3 y 7 (junto a DTPe + PO) en niños que habían recibido la primera dosis de vacuna de HB al nacimiento, pues no aumenta la reactogenicidad, ni disminuye la inmunogenicidad frente a los diferentes antígenos vacunales. La mayor parte de estos trabajos, que incluyeron un total de 1.834 sujetos, se realizaron –parcial o totalmente– por investigadores adscritos a centros hospitalarios o de atención

primaria. En tan sólo dos de ellos se menciona que el estudio fue aprobado por un comité ético de investigación clínica y que los padres otorgaron su consentimiento a la participación de sus hijos^{9,10}; en otro¹³ se especifica que se obtuvo el consentimiento paterno; en otros, sin embargo, el consentimiento queda implícito, ya que hubo que contestar un cuestionario^{8,15,16}.

En la **tabla 3** se recogen 10 estudios prospectivos que no pueden ser incluidos en las tablas anteriores: es, por tanto, un grupo de estudios heterogéneo. Seis estudian diversos aspectos de la administración de la vacuna de HB, bien en población normal^{18,21,22} o en grupos específicos^{17,19,20}. Arístegui et al²¹ demostraron que la administración simultánea de la vacuna de HB (a los 0, 2, 6 meses de edad) y DTPe (+ PO) no interfiere con la respuesta inmunológica a los otros antígenos, y que es

TABLA 3. Características de otros estudios prospectivos publicados entre 1990 y 1998 (Grupo C)

Vacuna n (n.º sujetos) edad (1.ª dosis)	Objetivo/Observaciones	Pauta/Centro de trabajo	Comunidad autónoma/ Financiación	Autores, año/ Referencia n.º
HB n = 67 5-21 años	Inmunogenicidad. Reactogenicidad Estudio controlado Inmunodeficientes (síndrome de Down)	Pauta: 0, 1, 6 Hospital/Adm. Sanitaria (SVS)	País Vasco No consta	García et al 1990/17
HB n = 1.183 5-17 años	Determinar tasa de portadores Evaluar inmunogenicidad	Pauta: 0, 1, 6 Universidad	Comunidad de Madrid No consta	Gil et al 1992/18
HB n = 200 neonatos-10 años	Reactogenicidad. Hijos no infectados de madres portadoras de HbsAg Algunos recibieron DTPe, DT, PO	Pauta: 0 (+ IG), 1, 6 Hospital	Comunidad Valenciana No consta	Elorza et al 1994/19
HB n = 55 < 10 y > 10 años	Inmunogenicidad. Reactogenicidad Pacientes de riesgo para HB 5 dosis, vía ID, 5 µg	Pauta: 0, 15 días, 30 días, 45 días, 6 meses Atención primaria/Hospital	Cataluña No consta	Reverté y Contreras, 1994/20
HB n = 1.358 HB: recién nacidos DTP + PO: 2 meses	Interferencia vacuna HB con DTPe+ PO. Estudio comparativo. Inmunogenicidad. Reactogenicidad	Pauta HB: 0, 2, 6 Pauta DTP + PO: 0, 2, 4 Hospital/Adm. Sanitaria (SVS)	País Vasco Gobierno Vasco	Arístegui et al 1995/21
HB n = 6.804 12-14 años	Evaluar cobertura en escolares en Navarra. Costes del programa	Pauta: 0, 1, 6 Administración Sanitaria (I. Salud Pública)	Navarra No consta	Carrillo et al 1995/22
DTPe NA NA	Evaluar las modificaciones en la técnica de vacunación, tras 2 años de intervención. Encuesta	NA Atención primaria	Comunidad Valenciana IVEI y Generalitat Valenciana (en parte)	Díez-Domingo et al 1996/23
DTPe,PO NA NA	Evaluar la percepción de padres respecto a la vacunación, y programa de información previa. Cuestionario	NA Hospital/Atención primaria	Andalucía No consta	Díez-Delgado et al 1996/24
Gripe n = 250 6 meses-15 años	Cobertura Primo y revacunación Niños de grupos de riesgo	Pauta: 1 o 2 dosis Revacunación: una dosis Atención primaria	Cataluña No consta	Vilanova et al 1997/25
Hib n = 202 2 meses-5 años	Reacciones adversas a 2 tipos de vacunas Hib (\pm DTPe + PO \pm HB) Cuando vacuna Hib no incluida en calendario. Cuestionario	1-3 dosis Atención primaria	Comunidad de Madrid No consta	Martín et al 1998/26

**TABLA 4. Revistas en donde se publicaron los trabajos objeto de este estudio y factor de impacto de las mismas
según el Science Citation Index (1994/1998)**

A. Revistas incluidas en el Science Citation Index		N.º de trabajos	Referencias n.º	Factor de impacto (1994/1998)
Vaccine		6	4,5,7,12,13,21	2,189/2,234
Curr Ther Res Clin Exp		1	6	0,436/0,451
Infection		1	3	0,915/1,243
J Med Virol		1	11	2,246/2,594
Med Clin (Barc)		1	17	0,801/0,789
Scand J Infect Dis		1	15	1,093/1,147
B. Revistas no incluidas en el Science Citation Index		N.º de trabajos	Referencias n.º	
An Esp Pediatr		4	9,14,20,24	
Aten Primaria		3	8,22,23	
Acta Pediatr Esp		3	19,25,26	
Gastroenterol Hepatol		1	10	
Rev Esp Salud Púb		1	16	
Rev San Hig Pub		1	18	

bien tolerada. Se han publicado 2 estudios en población escolar: uno de ellos¹⁸ mostró que la vacunación frente a HB logra una tasa de sero-

protección del 99% entre escolares de 5-17 años, mientras que el otro²² fue un ambicioso estudio en el que un 96% de la población escolar (12-14

años) susceptible de Navarra recibió 3 dosis de vacuna de HB. García et al¹⁷ observaron que los niños afectados de síndrome de Down responden

adecuadamente a la vacunación frente a la HB. Elorza et al.¹⁹ evidenciaron una casi inexistencia de efectos adversos a la vacuna de HB en recién nacidos, lactantes y niños de mayor edad, incluso si se administra con DTpE, DT y PO. El último estudio con vacuna de HB demostró que la administración intradérmica de 5 dosis (de 5 µg) de la vacuna de HB es inmunogénica, aunque exige una adecuada técnica de administración y se acompaña de una induración que desaparece en 2 meses²⁰. Respecto a la vacuna Hib, un estudio evaluó las reacciones adversas asociadas a los 2 tipos de vacunas (PRP-T y PRP-HbOC) cuando se administran con o sin DTpE, PO y HB, y se sugirió que el tipo de aguja utilizada con una de las vacunas Hib podría explicar la diferente reactogenicidad local observada²⁶. Díez-Delgado et al.²⁴ observaron que los padres que acudían a la visita de primovacunación (DTpE, PO, Díez-Delgado, comunicación personal) de sus hijos, consideran las vacunas como algo peligroso. Por otra parte, se ha objetivado cierta resistencia a modificar las técnicas incorrectas de administración de la vacuna DTpE, una vez se informó sobre las recomendaciones existentes sobre este particular²³. Por último, un estudio mostró que con la vacuna antigripal se puede obtener una cobertura vacunal satisfactoria (91%) en el seno de un programa de vacunación específico dirigido a niños de riesgo²⁵. En tan sólo uno de estos estudios se menciona la obtención de la aprobación del mismo por el comité ético de investigación clínica, y en el que, además, se obtuvo el consentimiento de los padres²¹. En otros 4 estudios^{18,20,22,25} se menciona que se obtuvo el consentimiento paterno por escrito. En otros, el consentimiento estaba implícito por las características de los propios estudios^{19,23,24,26}. En estos trabajos se vacunaron un total de 10.119 sujetos.

De los 24 trabajos revisados, y según los datos aportados en las publicaciones, en 15 y en 10 intervinieron clínicos de hospitales y de atención primaria, respectivamente, en 5 investigadores de las administraciones sanitarias y sólo uno fue realizado por personas adscritas (únicamente) a la universidad. Estos estudios se llevaron a cabo en: País Vasco (7), Comunidad de Madrid (6), Comunidad Valenciana (5), Andalucía y Cataluña

(3) y Navarra (1). En cuanto a su financiación (total o parcial), 5 de ellos contaron con fondos públicos, 4 con fondos privados (industria farmacéutica), mientras que en 15 de ellos no consta este tipo de información. En cuanto a las publicaciones, 10 lo fueron en 5 revistas internacionales y 14 en 7 revistas nacionales; todas las primeras y sólo una de las españolas están indizadas en Science Citation Index (tabla 4). Por último, hay que mencionar que 3 de los trabajos incluidos en este estudio (uno del Grupo B, dos del Grupo C) fueron publicados (en una ocasión/estudio) por otras revistas además de las indicadas.

Discusión

Conocer en detalle la actividad investigadora de grupos españoles en la que esté involucrada, al menos, una de las vacunas pediátricas no es una cuestión de abordaje sencillo. En este trabajo se ha utilizado un método habitual –búsqueda electrónica en las bases de datos más comúnmente usadas (MEDLINE, EMBASE)– que, hay que señalar, tiene claras limitaciones en el número de trabajos recuperables^{27,28}. Al considerar sólo los estudios prospectivos, han quedado excluidos aquellos de diseño transversal y los que, en parte o en su totalidad, tienen un diseño retrospectivo. Así, a título de ejemplo, han quedado excluidos los trabajos referentes al control de brotes epidémicos²⁹⁻³¹, a la cobertura vacunal en grupos etarios determinados³²⁻³⁴, los estudios económicos del uso de nuevas vacunas^{35,36} y los que comunican datos de seguimiento de estudios previos^{37,38}. En todo caso, y a pesar de estas limitaciones, el análisis descriptivo de los estudios prospectivos incluidos en este trabajo orienta suficientemente al lector acerca de los intereses de la comunidad científica española.

Este trabajo muestra, en primera instancia, que la mayor parte de los 24 trabajos se realizaron sin financiación (15/24), se publicaron entre 1995 y 1998 (17/24), en revistas españolas (14/24), en los que se obtuvo el consentimiento informado antes de su realización (13/24), siendo la vacuna de HB (con o sin DTpE/PO) la más frecuentemente involucrada (13/24) y los neonatos y lactantes los sujetos objeto de la mayor parte de las investigaciones (11/24). La activi-

dad investigadora que se publica está bastante concentrada: 5 grupos de investigación han publicado 2-4 de los trabajos incluidos en este estudio, y el 75% de todos los trabajos se realizaron en el País Vasco, Comunidad de Madrid y Comunidad Valenciana. La gran mayoría de los trabajos (21/24) han sido realizados por investigadores adscritos a centros de atención primaria y/o especializada. Los estudios han abordado una extensa diversidad de temas. Las vacunas que con más frecuencia han sido objeto de los trabajos de investigación han sido en 10 ocasiones la de la HB^{9-12,17-22}, en 6 estudios la de DTpE/PO (con o sin HB y Hib)^{4-7,23,24} y en otros 3 la de SRP^{8,13,14}.

La difusión que los trabajos tienen en la comunidad científica está íntimamente relacionada con las revistas que los publican, siendo el idioma un factor determinante. Así, merece la pena señalar que de los 10 estudios publicados en revistas internacionales, 5 son ensayos clínicos³⁻⁷ y otros tantos fueron estudios realizados dentro de campañas de vacunación establecidas^{9,11-13,15}: el diseño y el interés de los temas abordados pudieran explicar, en parte, este hecho. Sin embargo, algunos estudios publicados en revistas españolas bien pudieran haber sido objeto de publicaciones internacionales; cabe, por tanto, la duda de si el hecho de no haber ocurrido esto puede deberse a que los propios investigadores no lo intentaron. Los ensayos clínicos publicados ponen de manifiesto que en nuestro país se realizan estudios habituales y necesarios en el desarrollo de nuevas vacunas. De hecho, 3 de los ensayos clínicos de fase III³⁻⁵ se llevaron a cabo con vacunas (HA, DTpE-HB) que posteriormente fueron comercializadas en España. El cuarto ensayo de fase III pertenece a una vacuna (DTpA-HB/Hib, administrada en una sola inyección)⁷ que todavía está en fase de desarrollo clínico³⁹. Es positivo observar que España se ha sumado (aunque con un número muy reducido de investigadores) a los países en donde existe interés en realizar ensayos clínicos para el desarrollo de nuevas vacunas. Como se ha comentado, la vacuna de HB ha sido la que más trabajos publicados ha generado. El interés suscitado a finales de los años ochenta con ocasión de la disponibilidad de vacunas obtenidas por recombinación genética, y el hecho de que durante los pri-

meros años de la década de los noventa esta vacuna haya sido incluida en los calendarios de vacunaciones sistemáticas, pueden explicar este hecho. El estudio de la respuesta de esta vacuna en determinados grupos de población (p. ej., en hijos de madres HbsAg positivas, en hijos de madres infectadas por el VIH, en niños con síndrome de Down), su administración simultánea con DTPe y PO, y su combinación con DTPe/Pa ha sido objeto de varios trabajos.

Existe un amplio consenso sobre la necesidad de que los proyectos de investigación en seres humanos, antes de su inicio, sean sometidos a la revisión por un comité independiente, y de la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes⁴⁰⁻⁴³. Esto deriva del principio de que los investigadores no deben ser los únicos que juzguen si la investigación propuesta plantea problemas éticos, y de la necesidad de respetar la voluntad de las personas (principio de autonomía), respectivamente^{42,43}. Estos requerimientos están regulados en España para los ensayos clínicos. De hecho, los 5 ensayos clínicos incluidos en este trabajo mencionan la obtención del consentimiento informado y su aprobación previa por un comité independiente. En el resto de trabajos, y exceptuando dos de ellos^{23,24}, en los que por sus características parece claro que no es necesario seguir este proceder, la situación es muy diferente a la anteriormente descrita. Así, respecto a la revisión del protocolo por un comité independiente, en muchos estudios pudiera caber la duda de si hubiese sido necesaria tal revisión: dependería probablemente de si se consideran, o no, como proyectos de investigación. En todo caso, en 3 de estos trabajos^{9,10,21} los investigadores obtuvieron la aprobación del protocolo de los estudios por un comité independiente. Otros investigadores podrían haber seguido este proceder, por cuanto sus trabajos son similares a los mencionados. En cuanto a la obtención del consentimiento paterno, 8 manuscritos^{9,10,13,18,20-22,25} lo mencionan; en otros trabajos, el consentimiento queda implícito por las características de los mismos. Sería conveniente que los investigadores considerasen someter los protocolos de estudios prospectivos a la consideración de un comité ético de investigación clínica, incluso en el caso de tener dudas de cómo proceder⁴³. Es-

to, no sólo permitiría eventualmente la mejora de, por ejemplo, el diseño del estudio y del proceso de la obtención del consentimiento informado, sino que asegura a la sociedad que se mantienen los estándares éticos de la investigación^{42,43}.

En resumen, este estudio muestra que las publicaciones de trabajos prospectivos: a) han abarcado una notable variedad de intereses científicos; b) aunque los grupos de investigación son relativamente pocos, son muy activos y se concentran en un número reducido de comunidades autónomas; c) en la mayor parte de los estudios estuvieron involucradas una o más de las siguientes vacunas: HB, DTPe/Pa y SRP; d) la gran mayoría fueron realizados por investigadores adscritos a centros hospitalarios y/o de atención primaria; e) sólo una minoría de los trabajos contó con financiación (pública o privada); f) la mayoría de los trabajos publicados en revistas internacionales habían sido financiados por fondos públicos o privados, y g) si bien la obtención del consentimiento informado es una práctica común, éste no es el caso de la revisión del protocolo de investigación por un comité independiente.

Agradecimientos

Agradecemos a Nuria Urosa la realización de la búsqueda bibliográfica (MEDLINE y EMBASE) que ha permitido la realización de este trabajo.

Abreviaturas utilizadas en este trabajo

DT: vacuna frente a difteria y tétanos.

DTPa, DTPe: vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina, acelular (Pa) o de célula entera (Pe).

HA: virus de la hepatitis A.

HB: virus de la hepatitis B.

HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b.

ID: vía de administración intradérmica.

IG: inmunoglobulina antivírica de la hepatitis B.

NA: no aplicable.

PO: vacuna de polio oral.

PRP-HbOC: vacuna conjugada de Hib con mutante no tóxico de toxina diférctica.

PRP-T: vacuna conjugada de Hib con toxido tetánico.

SAS: Sistema Andaluz de Salud.

SRP: vacuna frente a sarampión, rubéola y parotiditis.

SVS: Servicio Vasco de Salud.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Bibliografía

1. Camí J, Zulueta MA, Fernández MT, Bordons M, Gómez I. Producción científica española en biomedicina y ciencias de la salud durante el período 1990-1993 (Science Citation Index y Social Science Citation Index) y comparación con el período 1986-1989. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 481-496.
2. Hefler L, Tempfer C, Kainz C. Geography of biomedical publications in the European Union, 1990-1998. *Lancet* 1999; 353: 1856.
3. Arístegui J, Morales JL, Dal-Ré R, González A, Gallego MS, Garrote E. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old. *Infection* 1995; 23: 334-338.
4. Arístegui J, Garrote E, González A, Arrate JP, Pérez A, Vandepapeliere P. Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1997; 15: 7-9.
5. Díez-Delgado J, Dal-Ré R, Llorente M, González A, López J. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell *Bordetella pertussis* components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 1997; 15: 1418-1422.
6. Díez-Domingo J, Planellas MV, Baldó JM, Ballester A, Núñez F, Jubert A et al. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59: 579-588.
7. Arístegui J, Dal-Ré R, Garrote E, González A, Arrate JP, Pérez A. Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1998; 16: 1976-1981.
8. Jiménez A, Cejas P, Luna JD, Vallés LM, Benítez S, Cortés C et al. Reacciones posvacunales tras la administración simultánea de vacunas triple vírica y antípolio oral-difteria-tétanos, frente a su administración secuencial. *Aten Primaria* 1992; 10: 825-830.
9. Tejedor JC, Reyes S, Pérez A, Sayalero M, Aybar L, Sánchez L et al. Eficacia a largo plazo de la vacuna recombinante de hepatitis B en recién nacidos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 243-247.
10. Torres JM, Bruguera M, Vidal J, Artigas N, Rodríguez F. Respuesta inmune, eficacia y reactogenicidad de la vacuna de la hepatitis B administrada simultáneamente a las vacunas de la difteria, tétano y hepatitis B en recién nacidos. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 33-37.

- nos, tos ferina y poliomielitis. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 16: 470-473.
11. Arrazola MP, De Juanes JR, Ramos JT, Aragón AJ, García de Codes A. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1995; 45: 339-341.
 12. Simó J, Gatzambide M, Fernández P, Peña M. Hepatitis B vaccine immunoresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 103-106.
 13. Cilla G, Peña B, Marimón JM, Pérez-Trallero E. Serologic response to measles-mumps-rubella vaccine among children with upper respiratory tract infection. *Vaccine* 1996; 14: 492-494.
 14. Echeverría J, Aldamiz-Echeverría L, Cilla G, Pérez E. Respuesta a la vacunación triple vírica y tétanos en niños infectados por VIH. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 317-320.
 15. Díez-Domingo J, Albert A, Valdivieso C, Ballester A, Díez LV, Morant A. Adverse events after polysaccharide meningococcal A&C vaccine. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 636-638.
 16. Martín V, Molina MR, Sotillo MJ, Gómez C, Álvarez J. Efectos adversos asociados a la vacunación antigripal en pediatría. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 319-329.
 17. García M, Cortés A, Cabriada J, Albizu I, Dorronsoro M, Arriola JA et al. Respuesta inmune a la vacuna DNA recombinada antihepatitis B en los deficientes mentales con síndrome de Down. Estudio controlado. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 528-530.
 18. Gil A, Lasherias ML, Vizcaíno MJ, Rey J, Martín D. Inmunogenicidad de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en escolares de Madrid. *Rev San Hig Pública* 1992; 66: 149-156.
 19. Elorza JFJ, García C, Tuset C, Álvarez V. Efectos adversos de la vacunación con la vacuna de la hepatitis B. *Acta Pediatr Esp* 1994; 52: 32-36.
 20. Reverte C, Contreras E. Vacunación contra la hepatitis B mediante vacuna recombinante por vía intradérmica. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 36-38.
 21. Arístegui J, Muñiz J, Pérez A, Imaz M, Arrate JP, Suárez MD et al. Newborn universal immunisation against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vac-
 - cine at 0, 2 and 6 months of age. *Vaccine* 1995; 13: 973-977.
 22. Carrillo S, Moreno C, Ardanaz E, Elizalde L. Evaluación de la cobertura del programa de vacunación contra la hepatitis B en población escolar. *Navarra* 1992-1993. *Aten Primaria* 1995; 15: 148-154.
 23. Díez J, Pereiró I, Guijarro MD, Ballester A. Modificación de la técnica vacunal con DTP en el lactante tras una intervención. *Aten Primaria* 1996; 18: 318-320.
 24. Díez-Delgado J, Llorente MJ, Librada P, González M, Cañabate F, López F. Percepción de la vacunación por parte de los padres. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 129-132.
 25. Vilanova JM, Vaca MA, Bonastre M, Rocca A, Viñas A, Pie M et al. Efectividad de una campaña de vacunación antigripal. *Acta Pediatr Esp* 1997; 55: 8-12.
 26. Martín V, Molina MR, Álvarez J. Efectos adversos asociados a la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en niños españoles. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 399-410.
 27. Pestaña A. El MEDLINE como fuente de información bibliométrica de la producción española en biomedicina y ciencias médicas. Comparación con el Science Citation Index. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 506-511.
 28. Martí J, Bonfill X, Urrutia G, Lacalle JR, Bravo R. Identificación y descripción de los ensayos clínicos publicados en revistas españolas de medicina general e interna durante el período 1971-1995. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 28-34.
 29. Luna A. Efectos de la cobertura vacunal previa en la dinámica de un brote de sarampión. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 243-247.
 30. Castell J, Peiró EF, Rullán JV, Nieto-Sandoval A. Intervención en un brote de sarampión. *Enf Infect Microbiol Clin* 1996; 14: 426-432.
 31. Fernández de la Hoz K, García C, Puchades MJ, Verde C, Carpintero JL, Alcázar F. Epidemia de parotiditis en el área sanitaria de Toledo con intervención mediante inmunización. Estimación de la efectividad de la vacuna. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 175-179.
 32. Villalbí JR, Grauges MD. Cobertura vacunal a los dos años de edad: un estudio transversal en la ciudad de Barcelona. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 321-324.
 33. García E, Vioque J. Cobertura vacunal en los distritos de la ciudad de Castellón y su relación con factores sociodemográficos: un estudio ecológico. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 333-337.
 34. Buitrago F, García M, Campal A, Benito E, Reymundo M, Dávila MJ. Estudio de la cobertura vacunal tras la integración de un programa de vacunaciones en un centro de salud. *Aten Primaria* 1994; 14: 538-541.
 35. Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Miranda J, Picó L, Nieto A. Economic aspects of a general vaccination against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) via the experience of the Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain. *Vaccine* 1995; 13: 1563-1566.
 36. Antoñanzas F, Forcen T, Garuz R. Análisis coste-efectividad de la vacunación frente al virus de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 41-46.
 37. Viladomiu L, Comas P, Genescá J, Esteban JI, Seijo G, Esteban R et al. Inmunogenicidad y eficacia a largo plazo de la vacunación de la hepatitis B en recién nacidos. *Gastroenterol Hepatol* 1990; 13: 529-532.
 38. Torres JM, Bruguera M, Fos E, Mayor A, Hierro FR. Inmunogenicidad y eficacia a largo plazo de la vacuna de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras de HbsAg. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 247-249.
 39. Dal-Ré R. Las vacunas combinadas de administración parenteral en el calendario de vacunaciones sistemáticas. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 264-270; Fe de errores 2000; 114: 459.
 40. The Royal College of Physicians of London. Research involving patients. Londres: The Royal College of Physicians of London, 1990.
 41. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1991.
 42. The Royal College of Physicians of London. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects (3.ª ed.). Londres: The Royal College of Physicians of London, 1996.
 43. Tormo MJ, Dal-Ré R, Pérez G. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología, 1998.