

Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación

Eva Borràs^{a,b,c,*}, Àngela Domínguez^{b,c} y Lluís Salleras^{b,c}

^aDirección General de Salud Pública, Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^bDepartamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^cCIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

RESUMEN

Palabras clave:
Eficacia
Efectividad
Vacuna
Programa de vacunación

Las vacunas han contribuido enormemente a la reducción de la incidencia de muchas enfermedades transmisibles. La eficacia protectora de una vacuna se refiere a los efectos sanitarios de la vacuna aplicada en condiciones óptimas e ideales, mientras que la efectividad de un programa de vacunación evalúa los efectos sanitarios en los individuos vacunados, cuando las condiciones de aplicación son las habituales de la práctica clínica o de los programas de salud pública, distantes de las óptimas. La eficacia de la vacuna se estima en ensayos clínicos aleatorizados. Por su parte, la efectividad puede estimarse mediante diversos tipos de estudios epidemiológicos: ensayos comunitarios aleatorizados, en los que se asigna aleatoriamente la vacuna objeto de estudio a un grupo como unidad de aleatorización y se compara la incidencia de la enfermedad en dicho grupo con la del otro grupo que no se ha vacunado; estudios de cohortes, tipo de estudio epidemiológico observacional en que se parte del antecedente de la vacunación en sujetos sanos vacunados (cohorte vacunada) y no vacunados (cohorte no vacunada), y se investiga la aparición de la enfermedad en ambos grupos; y estudios de casos y controles, también observacionales, en los cuales se seleccionan dos grupos, uno con presencia (casos) y otro con ausencia (controles) de la enfermedad que se desea prevenir, y se retrocede al pasado en busca de los antecedentes de vacunación en ambos grupos. También puede estimarse comparando las tasas de ataque en los brotes epidémicos, o las tasas de ataque secundario en el ámbito familiar, o mediante el método de cribado.

© 2011 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Assessing the effectiveness of vaccination programs

ABSTRACT

Keywords:
Efficacy
Effectiveness
Vaccine
Vaccination programme

Vaccines have contributed enormously to reducing the incidence of many communicable diseases. The protective efficacy of a vaccine refers to the health effects of the vaccine applied in optimal, ideal conditions, whereas the effectiveness of a vaccination program refers to the health effects of vaccination in the vaccinated individuals in clinical practice or within public health programs, which may differ widely from optimal conditions. Vaccine efficacy is estimated by randomized clinical trials. In contrast, effectiveness can be measured by various types of epidemiological studies: randomized community trials, in which the target vaccine is randomly assigned to a group and disease incidence in this group is compared with that of an unvaccinated group; cohort studies, which are observational epidemiological studies in which the vaccination status is known in healthy vaccinated (vaccinated cohort) and unvaccinated (unvaccinated cohort) people and the occurrence of the disease in the two groups is studied; and observational case-control studies, in which two groups are selected; one with the disease under investigation (cases) and the other without (controls), and vaccination histories are investigated in the two groups. Vaccine effectiveness may also be estimated by comparing attack rates in epidemic outbreaks or secondary attack rates in the home, or by screening.

© 2011 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: eva.borras@gencat.cat (E. Borràs)

Introducción

La vacunación constituye una de las estrategias preventivas más efectivas en salud pública, que tiene como resultado una disminución importante de la incidencia de muchas enfermedades transmisibles, llegando incluso a erradicarlas, como en el caso de la viruela, o a eliminarlas en determinadas áreas geográficas, como es el caso de poliomielitis y el sarampión.

En el campo de las vacunaciones es importante distinguir entre eficacia protectora de las vacunas y efectividad de los programas de vacunación. La "eficacia" evalúa los efectos sanitarios de la vacuna aplicada en condiciones óptimas e ideales, distantes de las cotidianas, basándose en las ventajas que proporciona a los individuos a quienes realmente se aplica. Por su parte, la "efectividad" de un programa de vacunación evalúa los efectos sanitarios de la intervención en los individuos vacunados, cuando las condiciones de aplicación son las habituales de la práctica clínica o de los programas de salud pública, distantes de las óptimas. Su evaluación sólo debería hacerse cuando la vacuna haya demostrado previamente en un ensayo clínico controlado que es eficaz¹.

Lo habitual es que para cualquier intervención de salud pública la eficacia sea superior a la efectividad, y por ello el objetivo de cualquier política de salud es lograr que la efectividad de la intervención tienda a ser tan alta como su eficacia.

La inmunidad de grupo se define como la resistencia de un grupo o población a la invasión y la difusión de un agente infeccioso, gracias a la resistencia a la infección de una elevada proporción de los miembros individuales del grupo o población. Esta resistencia es el producto del número de susceptibles por la probabilidad de que los susceptibles puedan entrar en contacto con personas infectadas². La inmunidad indirecta conferida por la vacunación se debe a la reducción de la exposición al agente causal, a la existencia de inmunidad adquirida pasivamente o a la vacunación subrepticia o inaparente, y tiene importantes implicaciones en las políticas vacunales³.

El objetivo del presente artículo es describir la metodología y la utilidad de la evaluación de la efectividad de los programas de vacunación.

Eficacia vacunal

Habitualmente la eficacia protectora de las vacunas se estima en ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales un grupo de sujetos recibe la vacuna estudiada y otro recibe un placebo u otra vacuna de eficacia conocida. Ambos grupos son seguidos en el tiempo y se contabiliza el número de casos de enfermedad que aparecen en cada uno de ellos, como se explica más adelante.

El ensayo clínico aleatorizado es un estudio epidemiológico experimental con asignación de la intervención (en este caso la vacunación) controlada, y la asignación de los sujetos participantes se realiza al azar, de modo que unos reciben la vacuna de interés y otros un placebo u otra vacuna distinta de la que es objeto de estudio. Este tipo de estudio es el más adecuado para demostrar que hay una asociación causal entre la intervención y el beneficio de salud. Las características más importantes de este tipo de estudio son la aleatorización y el enmascaramiento. También es importante tener en cuenta el cálculo del número de sujetos necesarios para asegurar un poder suficiente que permita estimar la eficacia y la seguridad de la vacuna. El número de sujetos necesarios dependerá de las variables a estimar y de la incidencia de la enfermedad en ausencia de vacunación⁴.

Las fases para realizar un ensayo clínico aleatorizado son las siguientes:

1) Selección de los sujetos participantes según los criterios de inclusión y exclusión, previamente formulados para responder al objetivo del estudio. Los criterios de exclusión se establecen teniendo en cuenta aspectos éticos y siguiendo el principio de no maleficencia,

por lo que no deben incluirse posibles participantes con alto riesgo de presentar eventos adversos (p. ej., sujetos con anafilaxia a algún componente de la vacuna) ni para mejorar la viabilidad del estudio (p. ej., sujetos con un riesgo incrementado de fallecer por otras causas, con lo cual se perderían participantes).

2) Determinación de las variables basales: a medida que se van reclutando los sujetos deben medirse las variables relevantes, especialmente las que pueden ser variables de confusión o influir en la implementación posterior de la vacuna.

3) Aleatorización: consiste en asignar, de forma aleatoria, los participantes a dos o más grupos de intervención. En esta etapa será necesario comprobar que las variables predictoras del resultado presentan una distribución similar en los dos grupos de estudio.

4) Aplicación de la intervención: en primer lugar, la intervención debe ser enmascarada. El enmascaramiento puede ser simple ciego, cuando el paciente desconoce el grupo de intervención al cual ha sido asignado; doble ciego, cuando los sujetos participantes y los investigadores ignoran el grupo a que han sido asignados los pacientes; y triple ciego, cuando la persona que realiza el análisis estadístico tampoco sabe si se trata de un sujeto que ha recibido la intervención o no. En el grupo control es preferible administrar otra vacuna u otra intervención eficaz; la utilización de placebo debe justificarse explícitamente. En caso de no realizar enmascaramiento, el ensayo se dice que es abierto o no ciego.

5) Seguimiento de las cohortes: su finalidad es evitar la pérdida de participantes en el transcurso del estudio, y asegurarse de que reciben las dosis establecidas.

6) Medición de las variables de resultado.

7) Análisis de los datos.

En la fase de prealeatorización es importante excluir a los sujetos no cumplidores, pues la eficacia evalúa los efectos en aquellos que han recibido la intervención y se han adherido a ella, es decir, los cumplidores¹. Los ensayos clínicos son costosos y consumen mucho tiempo. Además, no pueden realizarse para confirmar los efectos de posibles factores de riesgo, pues no sería ético someter a nadie a dichos factores. Recientemente se han publicado guías con el fin de homogeneizar criterios a seguir en la realización de ensayos clínicos, como la CONSORT 2010 Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) (fig. 1)⁵.

En relación a las etapas de desarrollo y evaluación de una vacuna, Basch⁶ sugiere considerar las siguientes:

a) Fase de ciencia básica: se realizan investigaciones preliminares sobre la vacuna en el laboratorio, su necesidad como técnica preventiva y la factibilidad de aplicación en la población de riesgo.

b) Fase de ciencia posbásica: se desarrollan la vacuna y los procedimientos de fabricación.

c) Fase de ensayos preclínicos en modelos animales: evalúan la seguridad, la toxicidad y la inmunidad en animales de experimentación.

d) Estudios clínicos en fase I: evalúan la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna en voluntarios humanos no inmunes en áreas no endémicas.

e) Estudios clínicos en fase II: con ellos se realiza el seguimiento de la seguridad y la tolerabilidad en un número mayor de individuos (fase IIa), y se valora preliminarmente la eficacia protectora (fase IIb).

f) Estudios clínicos en fase III (ensayos clínicos controlados): se evalúa la eficacia protectora en un área endémica.

g) Estudios en fase IV: se evalúan la efectividad y la seguridad después de haber sido autorizada la vacuna.

Los ensayos clínicos controlados forman parte de los ensayos clínicos de fase III antes de la comercialización de una vacuna, y permiten determinar la eficacia vacunal. Con anterioridad, las vacunas ya experimentadas en animales habrán confirmado su seguridad, tole-

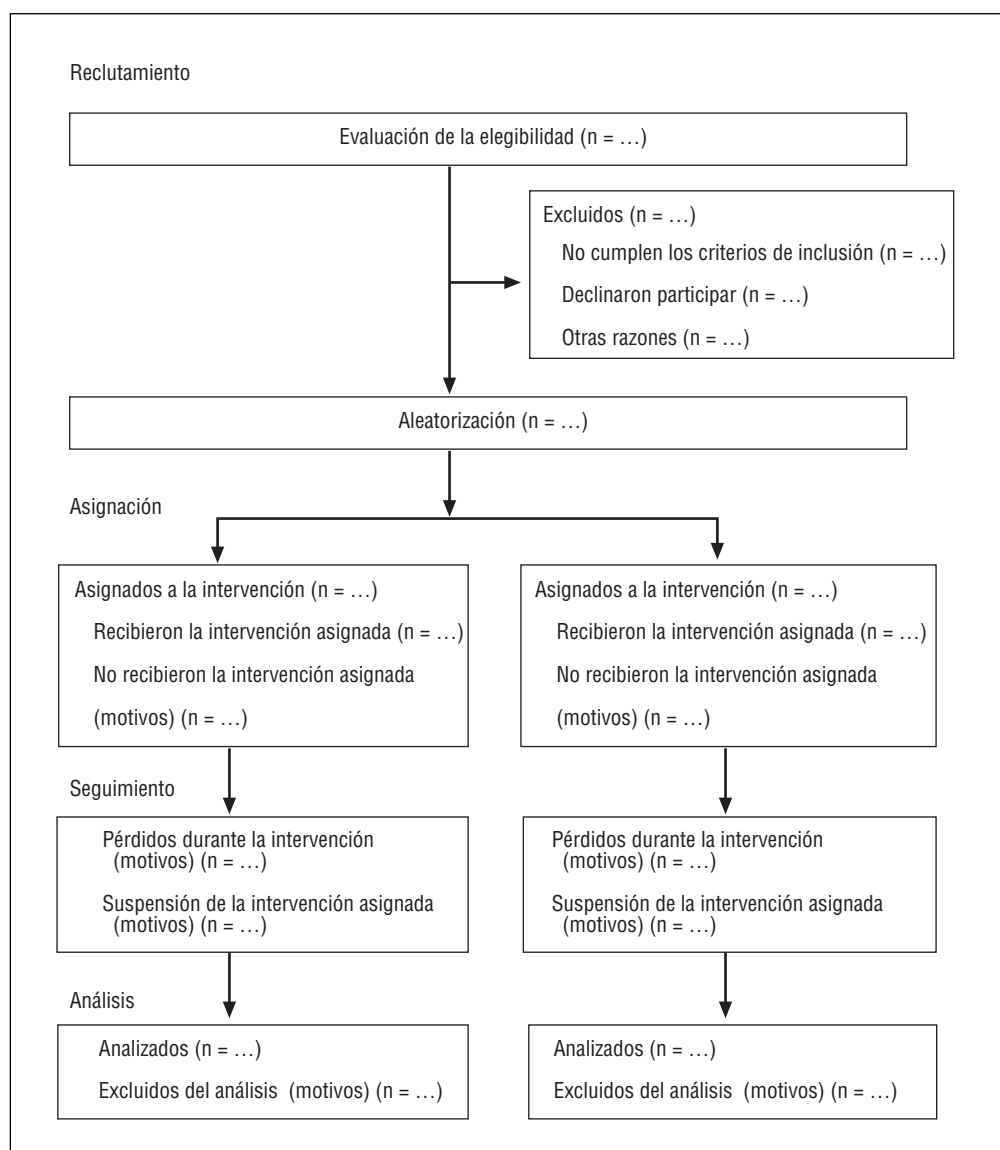


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de las fases de un ensayo clínico aleatorizado de dos grupos⁵.

rabilidad e inmunogenicidad en áreas no endémicas y en un número pequeño de voluntarios humanos no inmunes (estudios clínicos de fase I); y habrán mostrado en un mayor número de individuos su seguridad y tolerabilidad (estudios clínicos de fase IIa), y una eficacia protectora preliminar (fase IIb).

Una vez conocida la distribución de enfermos y no enfermos en el grupo de vacunados y en el de no vacunados, hay que comprobar si la tasa de incidencia de la enfermedad en los vacunados es inferior a la de los no vacunados, estimando el riesgo relativo (RR) como medida que relaciona ambas tasas de incidencia.

Si la incidencia en el grupo vacunado es I_v y en el no vacunado es I_{nv} , la eficacia vacunal (E) se estima mediante cualquiera de las siguientes fórmulas:

$$E = (I_{nv} - I_v / I_{nv}) \times 100$$

$$E = (1 - RR) \times 100$$

La eficacia vacunal es el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en los vacunados respecto a los no vacunados.

En caso de que la vacuna proporcionara protección total no se habrían dado casos en el grupo de vacunados, la tasa de incidencia en los vacunados sería igual a cero y la eficacia resultante sería del 100%. Si la vacuna no protegiera, la incidencia en ambos grupos sería la misma y la eficacia sería cero.

Efectividad vacunal

A diferencia de la evaluación de la eficacia, al evaluar la efectividad de un programa de vacunación es preciso considerar a todos los posibles usuarios del programa, independientemente de si son o no cumplidores. Aunque en teoría es posible evaluar la efectividad de la vacunación con estudios epidemiológicos experimentales (aleatorización de los individuos sin la exclusión previa de los no cumplidores, o aleatorización por agrupaciones o *clusters*), hoy día, por motivos éticos, prácticos y de costes, la efectividad se suele evaluar en estudios analíticos observacionales de cohortes y de casos y controles.

Estos estudios sólo pueden llevarse a cabo cuando la vacuna en estudio ya se está administrando a la población en las condiciones habituales de la práctica clínica o de la implementación de los programas de vacunación. A diferencia de los estudios experimentales, en los estudios analíticos observacionales no es posible controlar todas las características o los factores distintos de la exposición que se estudia (la vacunación) por la falta de aleatorización, y en consecuencia la evidencia epidemiológica que proporcionan es mucho menor que la de los estudios experimentales¹. Con el objetivo de incrementar la calidad y la fuerza de este tipo de estudios epidemiológicos,

Tabla 1
Efectividad de la vacuna de subunidades virosómica en la prevención de enfermedades relacionadas con la gripe en niños de 3 a 14 años de edad¹⁰

Prevención de	Incidencia en cohorte vacunada (n = 966)	Incidencia en cohorte no vacunada (n = 985)	Efectividad vacunal ajustada
	n (tasa por 1000 niños)	n (tasa por 1000 niños)	% (IC95%)
Episodio respiratorio febril agudo	228 (233)	423 (429,4)	45,0 (35,44-53,21)
Síndrome gripal	26 (26,9)	102 (102,0)	74,0 (60,0-83,1)
Casos confirmados de gripe por PCR	2 (2,1)	18 (18,3)	88,7 (51,2-97,4)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

se ha desarrollado una guía con recomendaciones, la Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)⁷.

La evaluación de la efectividad forma parte de los estudios de fase IV o estudios postautorización.

Seguidamente se comentan diferentes métodos para determinar la efectividad vacunal.

Ensayo comunitario aleatorizado

El ensayo comunitario aleatorizado consiste en la asignación aleatoria de la vacuna y del placebo cuando la unidad de aleatorización es un grupo (la comunidad o la escuela, por ejemplo). Este método, por ejemplo, se utilizó en Noruega⁸ con el fin de evaluar la efectividad de la vacunación antimeningocócica B, en 1335 escuelas de secundaria con alumnos de 14-16 años. Cada escuela se aleatorizó para que se administrara la vacuna o un placebo a todos sus alumnos, y tanto los investigadores como las enfermeras escolares y los estudiantes desconocían cuál era el contenido de lote de cada escuela. Puesto que la unidad de asignación al azar fue la escuela, los casos individuales no se contaron, sino que se contabilizaron los brotes en cada escuela. Hubo 11 brotes en los 690 centros escolares vacunados, frente a 24 brotes en 645 escuelas que recibieron placebo. La incidencia de brotes en las escuelas fue de 11/690 (0,016) frente a 24/645 (0,037), y la estimación de la efectividad vacunal fue del 57% (1 - 0,016/0,037), con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,012). Esta efectividad es limitada para justificar la vacunación si se tiene en cuenta que la tasa de incidencia de la enfermedad en Noruega es baja.

Otro ejemplo es el de la vacuna antitifoidea oral en Indonesia⁹. Se estimó una efectividad del alrededor del 50%, pero la incidencia de la fiebre tifoidea en ese país es muy alta, y aun con la efectividad estimada, con un programa de vacunación que tuviera una buena cobertura vacunal podrían prevenirse numerosos casos de enfermedad.

Una de las ventajas de los ensayos comunitarios aleatorizados por grupos es que permiten estimar la protección total conferida por la vacunación (protección directa en los vacunados y protección indirecta en los no vacunados por la inmunidad del grupo).

Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes son estudios epidemiológicos observacionales que parten del conocimiento de la exposición a la intervención (vacuna) en sujetos sanos para investigar la aparición de la enfermedad, y se efectúa un seguimiento a lo largo del tiempo. Los sujetos se clasifican en dos cohortes, una expuesta (vacunados) y otra no expuesta (no vacunados), y se comparan las incidencias de ambos grupos. Si el riesgo de la enfermedad en los vacunados es menor que en los no vacunados, y las diferencias son estadísticamente significativas (p < 0,05), se concluye que hay una asociación entre la vacunación preventiva y la enfermedad. Después se calcula la razón de riesgo o riesgo relativo. El efecto protector de la intervención o efectividad vacunal (expresado en porcentaje) se estima mediante la fórmula:

$$EV = (1 - RR) \times 100$$

Un ejemplo de este tipo de estudio es el de Salleras et al¹⁰, en el cual se evaluó la vacunación antigripal virosómica en la prevención de enfermedades relacionadas con la gripe en niños de 3 a 14 años de edad durante la temporada gripal 2004-2005. Se seleccionaron los sujetos participantes de 11 clínicas privadas del área metropolitana de Barcelona, y los dos grupos fueron similares. De la cohorte de vacunados (966), 228 presentaron un episodio respiratorio febril agudo, 26 síndrome gripal y 2 gripe confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que en la cohorte de no vacunados (985) se produjeron 423, 102 y 18 episodios, respectivamente. Se estimó la efectividad vacunal para la prevención de los episodios respiratorios febriles agudos, para la prevención de los casos con síndrome gripal y para la prevención de los casos confirmados de gripe por PCR (tabla 1). También se estimó la efectividad de la vacuna para reducir el uso de antibióticos en estos pacientes, que resultó ser del 18,6% (IC95%: 4,2-3,64).

Otro ejemplo de este tipo de estudios es el realizado por Black et al¹¹ para evaluar la efectividad de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en Estados Unidos. Entre 1988 y 1990 se reclutó en California una cohorte de niños que hubieran ido como mínimo una vez a un centro sanitario antes de los 6 meses de vida. Estos niños fueron vacunados con tres dosis de vacuna Hib durante el primer año de vida. La cohorte control la formaron los niños que nacieron la primera semana de cada mes y aquellos cuyos padres declinaron la vacunación ofrecida. El número de personas-año en los dos grupos fue de 12.949 y 11.335, respectivamente. Hubo 12 casos de enfermedad grave por Hib entre los niños no vacunados, y ninguno en el grupo vacunado. De esta forma, la I_{nv} fue de 12/11.335 y la I_v de 0/12.949, con una efectividad vacunal estimada del 100% (límite inferior de confianza al 95%: 68%).

En los estudios sin aleatorización hay que contemplar los posibles sesgos, para evitarlos. Si por alguna razón los niños vacunados hubieran presentado un menor riesgo de infección por Hib que los no vacunados, la efectividad vacunal estaría sobrestimada. Éste no es el caso del estudio Black et al¹¹ pues la incidencia de la cohorte control no fue superior a la incidencia global de todos los centros participantes estimada en años anteriores al estudio, y tampoco fue menor que la incidencia entre los niños de áreas que no participaban en el estudio¹².

Un ejemplo reciente de estudio de cohortes es el realizado por Wang et al¹³ para conocer la efectividad de la vacuna pentavalente frente al rotavirus (VR5) en la población infantil estadounidense. Se siguieron dos cohortes entre 2007 y 2008, una vacunada con VR5 y otra con DTPa. Los niños de ambos grupos tenían el mismo tipo de plan de salud y similares características socioeconómicas. La captación y el seguimiento de los sujetos incluidos en el estudio no fue de forma activa, sino que la información se obtuvo de diversos registros de salud de ámbito nacional. Los resultados del estudio mostraron una efectividad vacunal del 100% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 87-100%) para la hospitalización y las visitas a urgencias hospitalarias por gastroenteritis producida por rotavirus (GER), y de un 59% (IC95%: 46-69%) para la hospitalización y las visitas a urgencias hospitalarias por gastroenteritis agudas (GEA). Una de las limitaciones de este estudio fue la ausencia de confirmación por labora-

torio de las GER, pero esta limitación se corrigió por el hecho que el 52% de los niños menores de 5 años con diagnóstico de GEA presentaron un test positivo frente a rotavirus, y también porque se evaluó la GEA solamente durante la época estacional de circulación de este virus, con lo cual la concordancia entre el diagnóstico de GEA y el de GER fue alta.

En estos estudios hay que tener en cuenta diversos factores que pueden estar asociados a la vacunación y que no se hayan considerado, porque pueden producir estimaciones sesgadas. Ejemplos de posibles sesgos en estudios de cohortes serían las diferencias en las cohortes comparadas debidas a la falta de vacunas, a la no gratuidad de éstas o a las características de los sujetos a vacunar.

Los estudios de cohortes solo miden la protección directa conferida por la vacuna porque los vacunados y los no vacunados tienen la misma posibilidad de beneficiarse de la inmunidad del grupo. Lo mismo ocurre con los estudios de casos y controles que se describen a continuación.

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son estudios analíticos observacionales en los cuales los sujetos se seleccionan por la presencia (casos) o ausencia (controles) de la enfermedad que se desea prevenir. Se retrocede al pasado en busca de los antecedentes de exposición a la intervención preventiva (la vacunación) en ambos grupos. La frecuencia de la vacunación en los casos que presentan la enfermedad se compara con la frecuencia de la vacunación en el grupo de controles con características semejantes a los casos. Si el antecedente de vacunación está presente con mayor frecuencia en los casos que en los controles, y las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$), puede concluirse que hay una asociación entre la vacunación y la enfermedad.

En el estudio de casos y controles, la efectividad (expresada en porcentaje) se calcula mediante la Odds Ratio (OR) con la siguiente fórmula:

$$EV = (1 - OR) \times 100$$

Los estudios de casos y controles proporcionan una evidencia de efectividad de menor calidad que los de cohortes, debido a una mayor posibilidad de que se produzcan sesgos y a que no permiten calcular la razón de riesgo directamente, por lo que es necesario utilizar la OR, que es una estimación indirecta del RR¹.

Un ejemplo de este tipo de estudios es el de Domínguez et al¹⁴, en el cual se estima la efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en las personas mayores de 65 años. Para cada caso se seleccionaron tres controles emparejados por edad, fecha de hospitalización y condiciones basales médicas. El emparejamiento es una técnica que se utiliza en los estudios de casos y controles para que los grupos que se comparan sean similares en cuanto a posibles variables confusoras¹⁵. En este estudio, los dos grupos eran similares excepto en las proporciones de insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hábito tabáquico, por lo que se calcularon las OR ajustadas por dichas variables. Se reclutaron 149 casos, de ellos 31 vacunados y 447 controles, con 183 vacunados. Se estimó una efectividad de la vacunación para prevenir la enfermedad invasiva por cualquier serotipo de neumococo del 70% (IC95%: 48-82%). También se estimó la efectividad vacunal según el estado inmunitario de los participantes (tabla 2).

Otro ejemplo de este tipo de estudio es el que se realizó en Brasil¹⁶ para evaluar la efectividad de la vacuna antimeningocócica B en los niños menores de 83 meses. Para cada caso confirmado de meningitis por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B se seleccionaron cuatro controles emparejados por edad y vecindario. Se determinó el estado vacunal mediante el carné vacunal. En total, 112 casos fueron emparejados con 409 controles; 68 de los casos (61%) habían sido vacunados, en comparación con 260 de los controles (64%). Se estimó una

Tabla 2

Efectividad de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente frente a la enfermedad neumocócica invasiva obtenida en un estudio de casos y controles¹⁴

Estado inmunitario	ORa (IC95%)	Efectividad vacunal ajustada % (IC95%)
Inmunocompetentes	0,24 (0,12-0,49)	76 (51-88)
Inmunodeprimidos	0,50 (0,18-1,44)	50 (-44-82)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ORa: *odds ratio* ajustada.

OR de 0,89, y la efectividad estimada de la vacuna fue de $(1 - 0,89) \times 100 = 11\%$. Sin embargo, en los niños vacunados mayores de 4 años la efectividad alcanzó el 73%. Esto corroboró que la edad de vacunación es una variable importante para la efectividad de las vacunas.

En los estudios de casos y controles pueden producirse sesgos con facilidad, por ejemplo al recoger los datos de vacunación (sesgo de información), o el sesgo de selección, cuando la probabilidad de haber estado expuesto al agente causal no es la misma en los casos que en los controles.

Boom et al¹⁷ evaluaron la efectividad de la VR5 en un estudio de casos y controles. Participaron 79 casos (niños de 15 días a 23 meses de edad con síntomas de GEA y prueba de laboratorio positiva para rotavirus) y 108 controles con GEA (niños de 15 días a 23 meses de edad con síntomas de GEA y prueba de laboratorio negativa para rotavirus). Estimaron una efectividad vacunal para las tres dosis en cuanto a hospitalizaciones y visitas a urgencias por GER respecto a GEA no producidas por rotavirus del 89% (IC95%: 70-96%). La inclusión de un control con los mismos síntomas, pero con negatividad frente al rotavirus, se ha demostrado que proporciona resultados similares a los obtenidos con un control clásico.

Algunos estudios estiman la efectividad de la vacunación en situación de pauta incompleta o administrada en edades distintas a las del esquema vacunal, es decir, en caso de protección parcial. En el estudio anterior¹⁷, la efectividad de dos dosis para prevenir la hospitalización y las visitas a urgencias fue del 82% (IC95%: 15-96%). El estudio de Whitney et al¹⁸ valoró la efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en los niños de 3 a 59 meses de edad en Estados Unidos, según distintos esquemas vacunales. Se reclutaron 782 casos y 2512 controles emparejados por edad y código postal. La efectividad de una o más dosis frente a la enfermedad invasiva producida por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 96% (IC95%: 93-98%) en los niños sanos y del 81% (IC95%: 57-92%) en los que presentaban otras enfermedades. Para el esquema vacunal con una primera dosis administrada a los 7 meses de edad o antes, una segunda dosis a los 8-11 meses de edad y una tercera a los 12-16 meses de edad fue del 100% (IC95%: 88-100%), y para la pauta de tres dosis administradas a los 7 meses de edad o antes resultó ser del 95% (IC95%: 88-98%). En caso de haber recibido una sola dosis a los 7 meses de edad o menos, la efectividad fue del 73% (IC95%: 43-87%).

Comparación de tasas de ataque en brotes epidémicos

Otra forma de estimar la efectividad de la vacunación es mediante los datos obtenidos ante una situación de brote, circunstancia en que se obtiene un gran número de casos para la investigación. La fórmula que se aplica, descrita por Orenstein et al¹⁹, es la siguiente:

$$EV = TA_n - TA_v / TA_n = 1 - TA_v / TA_n$$

donde TA_n es la tasa de ataque en los no vacunados y TA_v la tasa de ataque en los vacunados.

Según Haber et al²⁰, en situaciones de brote la efectividad de un programa de vacunación puede estimarse mediante cuatro medidas distintas: la efectividad directa, la efectividad indirecta, la efectividad total y la efectividad media.

Tabla 3
Proporción de población vacunada, número de casos vacunados y efectividad vacunal de las cohortes de 1995 a 2005 con una dosis de vacuna triple vírica²³

Cohorte de nacimiento	Porcentaje de vacunados	Número de casos vacunados (%)	Efectividad vacunal (IC95%)
1995 ^a	98,09	2 (4,3)	94,1 (43,8-99,4)
1996 ^a	97,66	9 (19,2)	76,1 (0-96,9) ^b
1997 ^a	94,38	6 (12,8)	62,8 (41,2-99,1)
1998	95,56	2 (4,3)	86,2 (0-98,6) ^b
1999	99,08	3 (6,4)	96,3 (66,7-99,6)
2000	99,48	3 (6,4)	98,4 (85,1-99,8)
2001	98,30	7 (14,9)	88,3 (4,6-98,6)
2002	98,38	5 (10,6)	90,1 (17,8-98,8)
2003	99,15	2 (4,3)	99,2 (94,7-99,9)
2004	98,83	1 (2,1)	99,4 (93,5-99,9)
2005	97,97	0 (0,0)	99,7 (97,5-99,9)
Total	98,02	40 (85,1)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Cohortes de nacimiento que recibieron la primera dosis de triple vírica con componente parotídico de la cepa Rubini.

^b Intervalos de confianza negativos cambiados por 0%.

La efectividad directa (Ed) estima el beneficio que se obtiene con la vacunación en la colectividad en que se ha producido el brote, reflejando el beneficio debido a la vacunación:

$$Ed = 1 - TA_v / TA_n$$

La efectividad indirecta (Ei) estima el beneficio que se obtiene con la vacunación en la población no vacunada del colectivo en que se ha producido el brote, al compararla con una población en la cual no hay ninguna persona vacunada (población control):

$$Ei = 1 - TA_n / TA_c$$

donde TA_c es la tasa de ataque en la población de control.

La efectividad total (Et) estima el beneficio que se obtiene con la vacunación en la población vacunada que forma parte del colectivo en que se ha producido el brote, en comparación con una población en la cual no haya ninguna persona vacunada (población control):

$$Et = 1 - TA_v / TA_c$$

La efectividad media (Em) estima el beneficio que se obtiene en la población en que ha aparecido el brote, en comparación con una población control (no hay ninguna persona vacunada):

$$Em = 1 - TA_v / TA_c$$

donde TA_c es la tasa de ataque global en la población expuesta al brote.

La Ei, la Em y la Et reflejan los beneficios globales que se obtienen en los vacunados y no vacunados con el programa de vacunación. Estos beneficios globales, superiores a los beneficios observados sólo en los vacunados, pueden explicarse porque se tienen en cuenta los beneficios indirectos cuando la vacunación reduce la exposición en los no vacunados, porque los no vacunados reciben pasivamente (vía materno-fetal) anticuerpos protectores o porque se produce una vacunación subrepticia en quienes no reciben la vacuna. Un ejemplo de vacunación subrepticia sería la que se produce en sujetos que no han sido vacunados con la vacuna antipoliomielítica oral, pero que se han expuesto al virus vacunal excretado por los vacunados⁵.

Otros métodos de evaluación de la efectividad vacunal

Además de los métodos descritos, en ocasiones se utiliza la comparación de tasas de ataque secundario en el ámbito familiar²¹. Se trata de un método que evalúa la efectividad vacunal en situación de brote mediante las tasas de ataque secundario en los miembros de la familia de los casos índice. La fórmula para su cálculo es:

$$EV = TAS_n - TAS_v / TAS_n \times 10$$

donde TAS_n es la tasa de ataque secundario en los no vacunados (total de casos vacunados - casos primarios no vacunados/total no

vacunados - casos primarios no vacunados) y TAS_v , es la tasa de ataque secundario en los vacunados (total casos vacunados - casos primarios vacunados/vacunados - casos primarios vacunados)¹⁹.

Otro método que puede utilizarse para estimar la efectividad en situaciones en que se tienen pocos datos sobre la población, o si no se dispone de controles, es el del cribado²¹, en el cual se usan dos tipos de datos: la proporción de vacunación entre los casos (PVC) y la proporción de vacunación en la población (cobertura vacunal) (PPV), de acuerdo con la fórmula propuesta por Farrington²²:

$$EV = 1 - [(PVC / 1 - PVC) \times (1 - PPV / PPV)]$$

Al ser un método rápido y que precisa poca información, cabe el riesgo de que se produzcan sesgos, que pueden minimizarse si se realiza un análisis estratificado por las posibles variables confusoras²¹.

Un ejemplo de cálculo de la efectividad mediante este método es el estudio de Domínguez et al²³, en el cual se estimó la efectividad del componente parotídico de la vacuna triple vírica en dos comunidades con altas coberturas vacunales (Cataluña y Navarra), durante los brotes ocurridos entre 2005 y 2007, en las cohortes de nacimiento posteriores a 1995 (tabla 3). En los 28 brotes con 1778 casos registrados en los servicios de vigilancia de salud pública, la efectividad vacunal global fue del 85,4% (IC95%: 67,3-93,4%) para una dosis y del 88,5% (IC95%: 78,1-93,9%) para dos dosis.

Un posible sesgo de este tipo de estudios es que los *clusters* de niños sin vacunar tengan una mayor probabilidad de exposición al virus respecto a los niños vacunados, lo cual podría suponer una sobrestimación de la efectividad²⁴.

Este método también se aplicó en un brote de sarampión en Níger²⁵, con 1199 casos notificados en el grupo de 9 a 11 meses de edad, en el cual la cobertura vacunal anterior al brote era del 63%. Se halló que, de 1057 casos, 198 habían sido vacunados, y suponiendo que la distribución de vacunados/no vacunados fuera similar en los desconocidos se estimó un PCV del 18,7%. Al aplicar la fórmula, la efectividad vacunal estimada fue $(0,63 - 0,187) / [0,63 (1 - 0,187)] = 0,865$, es decir, del 87%.

Conclusiones

Los resultados que producen los programas de vacunación en la comunidad, al igual que cualquier otra intervención de salud pública, deben evaluarse. La efectividad evalúa los efectos sanitarios de la vacunación en los sujetos vacunados en situaciones de cotidianidad, administrada habitualmente. Por el contrario, la eficacia evalúa los

efectos sanitarios de la vacuna administrada en condiciones ideales.

Contribuciones de autoría

E. Borràs y A. Domínguez revisaron el tema y redactaron el manuscrito. L. Salleras hizo una revisión crítica del manuscrito e hizo aportaciones para clarificar los conceptos fundamentales.

Financiación

Este artículo ha sido elaborado con el apoyo del Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (AGAUR SGR 2009-1345 y AGAUR SGR 2009-42).

Conflictos de intereses

E. Borràs y A. Domínguez declaran no tener ningún conflicto de intereses. L. Salleras ha recibido subvenciones para viajes y honorarios por hablar en reuniones científicas organizadas por Sanofi Pasteur MSD, GSK, Novartis vaccines, Pfizer, Crucell y Esteve.

Bibliografía

- Salleras L, Domínguez A, Navas E, et al. Evaluación de la eficacia y la efectividad de las intervenciones preventivas y de los programas de salud. En: Piédrola Gil. Medicina preventiva y salud pública. 11ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 1209-16.
- Last JM, Porta M, editores. A dictionary of epidemiology. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Fine PEM, Mulholland K. Community immunity. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1573-92.
- Glanz SA. Bioestadística. 6ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med. 2010;8:18.
- Basch PF. Vaccines and the world health. Science policy and practice. New York: Oxford University Press; 1994. p. 95-122.
- Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. PLoS Med. 2007;4:e297.
- Bjune G, Høiby EA, Grønnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet. 1991;338:1093-6.
- Simanjuntak CH, Paleologo Fp, Punjabi NH, et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21 a vaccine. Lancet. 1991;338:1055-9.
- Salleras L, Domínguez A, Pumarola T, et al. Effectiveness of virosomal subunit influenza vaccine in preventing influenza-related illnesses and its social and economic consequences in children aged 3-14 years: a prospective cohort study. Vaccine. 2006;24:6638-42.
- Black SB, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61 080 children. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:97-104.
- Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology. The epidemiology of vaccination. 2nd ed. London: Arnold; 2002.
- Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. Pediatrics. 2010;125:e208-e13.
- Domínguez A, Salleras L, Fedson DS, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia (Spain). A case-control study. Clin Infect Dis. 2005;40:1250-7.
- Gordis L. Epidemiology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
- De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. Lancet. 1992;340:1074-8.
- Boom JA, Tate JE, Sahni LC, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. Pediatrics. 2010;125:e199-e207.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. Lancet. 2006;368:1495-502.
- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull World Health Organ. 1985;63:1055-68.
- Haber M, Longini IM, Halloran E. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. Int J Epidemiol. 1991;20:300-10.
- Salleras L, Domínguez A. Evaluación de la eficacia de las vacunas y de la efectividad de los programas de vacunaciones. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 781-99.
- Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol. 1993;22:742-6.
- Domínguez A, Torner N, Castilla J, et al. Mumps vaccine effectiveness in highly immunized populations. Vaccine. 2010;28:3567-70.
- Cohen C, White JM, Savage EJ, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. Emerg Infect Dis. 2007;13:12-7.
- Malfait P, Jataou M, Joliet MC, et al. Measles epidemic in the urban community of Niamey: transmission patterns, vaccine efficacy and immunization strategies, Niamey, 1990 to 1991. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:38-45.