

Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo?

Vaccine efficacy, effectiveness and impact: is it the same?

Norberto Giglio^a, Julia Bakir^a y Angela Gentile^a

RESUMEN

Antes de la aprobación por las autoridades regulatorias, una vacuna debe demostrar su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos.

De todos modos, una vez licenciada, se necesita un seguimiento continuo para evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna, así como su impacto en los programas de vacunación.

Los términos efectividad vacunal e impacto de un programa de vacunación son ampliamente usados en la literatura para evaluar la protección post-licencia, sin embargo sus significados y diseños de investigación apropiados por lo general no están claramente estandarizados.

El objetivo de este artículo es clarificar estos conceptos (eficacia, efectividad e impacto), y describir los diseños de investigación más utilizados para evaluarlos.

Palabras clave: *eficacia, efectividad, impacto, vacunas.*

ABSTRACT

Before their approval by regulatory authorities, vaccines must demonstrate their safety and efficacy through clinical trials. In any case, once vaccines are licensed, continuous monitoring is needed to evaluate their safety and effectiveness, as well as the impact of vaccination programs.

The terms 'vaccine effectiveness' and 'impact' of a vaccination program are widely used in the

literature to assess post-license protection; however, their meanings and appropriate research designs are not usually clearly standardized.

The aim of this article is to clarify these concepts (efficacy, effectiveness and impact), and to describe the most commonly used research designs to evaluate them.

Keywords: *efficacy, effectiveness, impact, vaccines.*

INTRODUCCIÓN

La vacunación constituye una de las estrategias preventivas más efectivas en salud pública, después de la provisión de agua potable. La vacunación ha logrado una disminución importante en 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 en las Américas, tal es el caso de la poliomielitis y el sarampión.

Antes de la aprobación por las autoridades regulatorias, una vacuna, debe demostrar su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos. De todos modos, una vez licenciada, se necesita un seguimiento continuo para evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna, así como su impacto en los programas de vacunación.¹

a. División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Norberto Giglio: norbergiglio@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



La eficacia vacunal y los diseños de estudio usados para medir la misma, están bien definidos¹ y se basan en ensayos clínicos de intervención aleatorizados controlados generalmente con otra vacuna ya registrada

Por otro lado, los estudios post-licencia son principalmente observacionales, debido a que los efectos en el mundo real de la vacuna administrada en un programa de salud pública son difíciles de medir en un diseño de intervención.²

Los términos efectividad vacunal e impacto de un programa de vacunación son ampliamente usados en la literatura para evaluar la protección post-licencia, sin embargo sus significados y diseños de investigación apropiados, por lo general no están claramente estandarizados.^{3,4}

El objetivo de este artículo es clarificar estos conceptos (eficacia, efectividad e impacto), y describir los diseños de investigación más utilizados para evaluarlos.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

Eficacia vacunal

La OMS define la eficacia vacunal como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados respecto a un grupo que no recibe la vacuna en estudio.⁵

Ambos grupos son seguidos en el tiempo y se contabiliza el número de casos de enfermedad que aparecen en cada uno de ellos.

A los fines de valorar los resultados, se comprueba si la tasa de incidencia de la enfermedad

en los sujetos vacunados con la vacuna en estudio, es inferior al número de eventos en los sujetos no vacunados con dicha vacuna, estimando el riesgo relativo (RR) como medida de eficacia.

Por otro lado, el Centro de Control de Infecciones de Estados Unidos (CDC) define la eficacia vacunal como la capacidad de una vacuna de proporcionar protección contra la enfermedad en circunstancias ideales.⁶

Por ejemplo, en el marco del *Northern California Kaiser Permanent* en relación al uso de vacuna heptavalente conjugada contra neumococo (PCV-7), el diseño del estudio fue un ensayo clínico aleatorizado controlado con un brazo de tratamiento de vacuna meningocócica utilizando como punto final (end point) de eficacia el número de enfermedades invasivas por neumococo.

A partir de los resultados obtenidos, en abril de 2000 se aprobó el uso universal de esta vacuna en EEUU. Para este estudio, entre octubre de 1995 y agosto de 1998 se incluyeron 37.868 niños. El estudio permitió inferir una eficacia del 97.4% en el análisis por protocolo y 93.9% bajo el principio de intención de tratar.⁷

Otro estudio que permite entender los análisis de eficacia, es el realizado para vacuna rotavirus monovalente donde se incluyeron 63.227 niños. Para este estudio el punto final de eficacia fue la incidencia de gastroenteritis severas por rotavirus y el de seguridad, la invaginación intestinal de acuerdo a la definición de la *Brighton Collaboration Working Group*. Los resultados de este ensayo

Tabla 1. Eficacia de la vacuna rotavirus contra gastroenteritis desde 2 semanas post vacunación hasta el año de vida

Tipo de gastroenteritis	Vacuna rotavirus ≥1 episodios		Placebo ≥1 episodios		Riesgo Relativo	Eficacia (IC95%)
	Nro. de niños con ≥1 episodios	1000 niños año tasa	Nro. de niños con ≥1 episodios	Tasa cada 1000 niños año		
Gastroenteritis por rotavirus						
Severa	12	2.0	77	13.3	0.153	84.7 (71.7-92.4)
Hospitalizada	9	1.5	59	10.2	0.150	85.0 (69.6-93.5)
Gastroenteritis por toda causa						
Severa	183	30.9	300	51.7	0.600	40.0 (27.7-50.4)
Hospitalizada	145	24.5	246	42.4	0.580	42.0 (28.6-53.1)

Resumida de: Ruiz Palacios et al.⁸

clínico mostraron una eficacia del 85% en la tasa de hospitalizaciones por rotavirus en comparación con el grupo placebo (Tabla 1).⁸

Efectividad vacunal

La efectividad vacunal es la capacidad de una vacuna de proteger contra enfermedades cuando se aplica en condiciones de campo (condiciones reales o habituales de la práctica clínica diaria o de los programas de salud pública).⁶

Su evaluación sólo debería hacerse cuando la vacuna haya demostrado previamente en un ensayo clínico controlado que la misma es eficaz.

La efectividad se evalúa mediante estudios epidemiológicos observacionales, básicamente de casos y controles y de cohortes. Los mismos se realizan una vez que la vacuna está comercializada, y forman parte de los estudios de fase IV o estudios post-autorización.⁹

Los estudios de efectividad permiten medir la protección directa de la vacuna en el mundo real.

a. La protección directa de la vacuna se define como la inmunidad activa específica que se desarrolla en las personas vacunadas que las hace menos susceptibles a contraer la enfermedad en caso de exposición al agente infeccioso frente al que se vacuna. Es decir, es la protección proporcionada por la vacuna en la población vacunada.

A diferencia de los estudios de intervención, los estudios observacionales suelen estar bastante lejos de las condiciones ideales, tienen menor validez interna de resultados pero representan mejor el mundo real.

La efectividad de una vacuna, así como la eficacia, se mide de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$EV = \frac{\text{Riesgo de enfermedad en no vacunados} - \text{Riesgo de enfermedad en vacunados}}{\text{Riesgo de Enfermedad en no vacunados}}$$

EV= Eficacia/Efectividad vacunal

Un ejemplo de este método de evaluación es el estudio de Black y colaboradores¹⁰ en el cual se evaluó la efectividad de la vacuna contra Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) en Estados Unidos.

Entre 1988 y 1990 se observó una cohorte de niños residentes en California que concurrieron al menos 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 (sin vacuna) 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, con una efectividad vacunal estimada del 100% (IC 95% 68-100).

IC95%=Intervalo de confianza

Como ya se comentó, además de los diseños de cohorte, la efectividad también puede estimarse a través de los diseños de casos y controles.

Los diseños de casos y controles son estudios 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.

La efectividad vacunal (EV) expresada en porcentaje, se calcula mediante la Odds Ratio (OR) con la siguiente fórmula:

EV = (1 - OR) × 100 donde el OR es igual a la inversa de la chance (odds) de contraer la enfermedad en personas vacunadas, dividido la chance (odds) de tener la enfermedad en no vacunados por 100.

$$EV = 1 - \frac{\frac{\text{vacunados enfermos}}{\text{vacunados no enfermos}}}{\frac{\text{no vacunados enfermos}}{\text{no vacunados no enfermos}}} \times 100$$

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, por ejemplo, de recuerdo o de selección ya que los sujetos que se vacunan habitualmente son más cuidadosos con su salud que los que no se vacunan.

Un ejemplo de análisis de efectividad con diseño de casos y controles es el estudio de Domín-



guez et al.,¹¹ en el cual se estimó la efectividad de la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en 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 confundidas.¹²

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 los OR ajustados (teniendo en cuenta las diferencias de padecer estas comorbilidades entre los grupos) 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 76% (IC 95% 51-88) (Tabla 2).

En ambos diseños para valorar efectividad, tanto de cohorte como de casos y controles, resulta necesario realizar ajustes ya que las muestras entre personas vacunadas y no vacunadas

pueden ser desiguales en términos de factores de riesgo, género, comorbilidades así como en vacunas adicionales. Por ejemplo, para medir la efectividad de la vacuna neumocócica donde el punto final es la neumonía confirmada por radiología, tanto el grupo vacunado como no vacunado debería tener la misma proporción de sujetos vacunados contra gripe ya que en muchas

Tabla 2. Efectividad de la vacunación neumocócica polisacárida en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en personas ≥ 65 años según el estudio de casos y controles

	Efectividad vacunal ^b
	Porcentaje (IC del 95%)
Todos los serotipos	
Inmunocompetentes	76 (51-88)
Inmunodeprimidos	50 (-44 a 82)
Serotipos incluidos en la vacuna o relacionados	
Inmunocompetentes	78 (50-90)
Inmunodeprimidos	46 (-54 a 81)

IC: intervalo de confianza.

^aOdds ratio ajustadas.

^bEfectividad estimada fuera de la temporada gripal.

Tomada de: Dominguez et al.¹¹

Tabla 3. Casos de neumonía consolidante radiológicamente confirmada y promedio anual según el rescate viral en niños menores de 5 años. Hospital de Niños R. Gutiérrez 2001-2013

Período	Menores de 5 años					p	
	Pre-VCN-13 (2001-2011)		Pos-VCN-13 (2012-2013)		% de reducción		
	Casos	Promedio anual	Casos	Promedio anual			
NCCR	4343	394,8	631	315,5	20,1	13,13-26,49	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico negativo	2811	255,5	366	183,0	28,4	20,5-35,78	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico positivo	1532	139,2	265	132,0	5,2	-8,38-16,49	0,547

Período	Menores de 1 año					p	
	Pre-VCN-13 (2001-2011)		Pos-VCN-13 (2012-2013)		% de reducción		
	Casos	Promedio anual	Casos	Promedio anual			
NCCR	2066	187,8	291	145,5	22,6	12,4-31,5	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico negativo	1165	105,9	151	75,5	28,7	15,5-39,8	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico positivo	901	81,9	140	70,0	14,5	-30,5-18	0,08

VCN-13: vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos; NCCR: neumonías consolidantes confirmadas por radiología.

Tomada de: Gentile et al.¹³

oportunidades estos sujetos tienen coinfección o directamente neumonía por virus influenza (Tabla 3).¹³

En los últimos años se ha observado que con el objetivo de controlar los sesgos propios de estos diseños de casos y controles, se utiliza con mayor frecuencia el estudio de test negativo.¹⁴

Por ejemplo para el análisis de efectividad de la vacuna influenza en Estados Unidos durante la temporada 2015-2016 se utilizó el diseño de test negativo, donde a los sujetos que cumplen con la definición de enfermedad respiratoria aguda o tipo influenza, se les realizó la prueba de detección para este virus. Aquellos con resultados positivos se definieron como casos y los negativos como controles.¹⁵

Impacto de un programa de vacunación

Las agencias regulatorias como la Organización Mundial de la Salud han abogado por desarrollar, además de estudios de eficacia y efectividad, la realización de estudios de impacto.

Resulta complejo encontrar una definición de impacto pero en la práctica se entiende este concepto como el cambio en la incidencia de una enfermedad prevenible por vacuna comparada con la incidencia antes de la incorporación de la misma.

La fórmula habitual es:

$$\text{Impacto} = \frac{\text{Incidencia de enfermedad pre-vacuna} - \text{Incidencia post-vacuna}}{\text{Incidencia pre-vacuna}} = 1 - \text{IRR}$$

IRR= radio de incidencia

En general los estudios de impacto toman como punto final de valoración las hospitalizaciones, por ejemplo asociadas a diarrea para vacuna

rotavirus o neumonías para vacunas conjugadas neumocócicas donde la presencia de reducción de casos se atribuye tanto al efecto o protección directa de la vacuna como a su protección indirecta o inmunidad de rebaño.

Por otro lado otra variable que incluyen los resultados de estudios de impacto es la cobertura vacunal.

Protección indirecta o inmunidad de rebaño: inmunidad conferida por la vacuna a las personas no vacunadas, como consecuencia de la menor probabilidad de que un individuo susceptible entre en contacto con el agente patógeno. Se da solamente en las vacunas que previenen enfermedades infecciosas con reservorio humano y transmisión interhumana.¹⁶

Un ejemplo de este estudio es el de Gentile et al.,¹⁷ en el cual se evaluó el impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13), incor-

Gráfico 1. Incidencia observada versus incidencia esperada a partir de la introducción de una vacuna en relación las coberturas

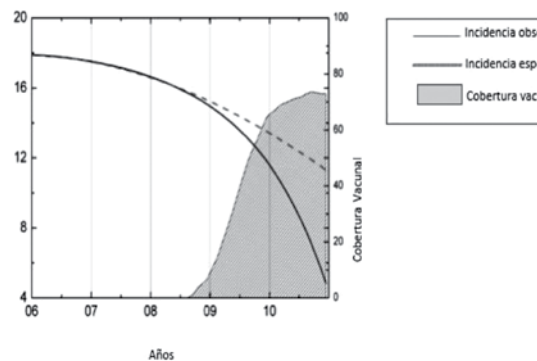


Tabla 4. Incidencia de neumonía consolidante según el grupo etario. Efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente

Grupos de edad	Período pre-PCV13 2003-2005			Período posvacunación						
	Población en riesgo ^a	Incidencia ^b		Población en riesgo ^c	n	Incidencia ^b (IC 95%)	Efectividad % (IC 95%)	2013		
		n	Promedio (IC 95%)					n	Incidencia ^b (IC 95%)	Efectividad % (IC 95%)
Menores de 5 años	27 209	204	750 (650-860)	30 475	171	561 (480-650)	25,2 (8,3-38,9)	138	453 (380-530)	39,6 (25,0-51,3)
0-11 meses	5324	102	1922 (1560-2330)	6314	80	1267 (1000-1580)	33,9 (11,6-50,5)	67	1061 (820-1350)	44,6 (24,6-59,3)
12-23 meses	5046	47	931 (680-1240)	6113	46	752 (550-1000)	19,2 (NS)	24	393 (250-580)	57,9 (31,1-74,2)
24-59 meses	16 839	54	321 (240-420)	18 048	45	249 (180-330)	22,3 (NS)	47	260 (190-350)	18,8 (NS)

^a Censo 2000.

^b Incidencia por 100 000 personas/año.

^c Censo 2010.

NS: diferencia no significativa.

PCV13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

Tomada de: Gentile et al.¹⁷



porada en Argentina en el año 2012 con el esquema dos dosis con un refuerzo en el primer año de vida, sobre la incidencia de la neumonía consolidante (NC) en niños <5 años. Se trató de un estudio prospectivo de base poblacional del Partido de Pilar en donde las coberturas de vacunación fueron altas, excepto para la 3^{ra} dosis. Se comparó un período basal 2003-2005 con los primeros 2 años de la incorporación (2012-2013) y se observó una reducción significativa en la incidencia de NC en los niños <5 años en 2012 y 2013, a expensas principalmente de los <12 meses. En los niños de 12 a 23 meses la reducción se evidenció en el 2013 en casi un 60.0% (Tabla 4).

Existen múltiples diseños para medir impacto pero los más frecuentes han sido los descriptos por Harris et al.,¹⁸ como aquellos que miden incidencia de enfermedad antes y después de la incorporación de las vacunas.

Claramente una serie temporal previa con varios años permitirá establecer una tendencia esperada de incidencia para los años post introducción de la vacuna en el caso de que la misma no se haya introducido, condición que permite no solo estimar la reducción si la hubiera, además de poder comparar “la incidencia observada vs la incidencia esperada” (Gráfico 1).

Los estudios de impacto también deberían ser “controlados” por prácticas que se mantengan estables independientemente de las vacunas incorporadas al calendario. El término controlado en este caso, “controla” factores externos ajenos a la vacunación que podrían modificar los resultados de impacto como por ejemplo: la presencia de otros agentes etiológicos como circulación de virus invernales, cambios en los patrones de atención o número de camas de un hospital (Tabla 5).

Tabla 5. Hospitalizaciones anuales y visitas al departamento de emergencias por cada 1000 niños menores de 2 años por neumonía y fracturas pre y post introducción de la vacuna neumocócica conjugada

Condición	Pre-PCV Años	PCV-7 Años	PCV-13 años	Porcentaje Cambio en tasa (95% IC)	Tasa Diferencia cada 1000 (95%IC)	Porcentaje Cambio en tasa (95% IC)	Tasa Diferencia cada 1000 (95%IC)
Neumonías							
Hospitalizaciones	14.5	8.6	4.1	-27 (-41,-10)	-1.5(-2.3,-0.6)	-72(-77,-65)	-10.5(-11.3-9.5)
Visitas en Guardia	18.4	21.5	19.7	-8(-21,7)	-1.8(-4.6,1.5)	7 (-9,-26)	1.3(-1.6,-4.7)
Fracturas							
Hospitalizaciones	1.2	1.1	1.0	-15(-35,11)	-0.2 (-0.4,0.1)	-12(-33,16)	-0.1 (-0.4,0.2)
Visitas en guardia	5.5	6.1	6.4	0 (-11,12)	0(-0.7,0.8)	17 (4,32)	1 (0.2,1.8)

Tomado de: Griffin et al.¹⁹

Tabla 6. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad e impacto de los programas de vacunación

	Definición	Método de evaluación	Efectos evaluados
Eficacia protectora de la vacuna	Valor protector conferido por la vacuna aplicada en condiciones ideales	Ensayo clínico controlado (aleatorización por individuos) Ensayo comunitario aleatorizado (aleatorización por clusters)	Protección directa de los individuos vacunados Protección directa de los individuos vacunados + protección indirecta de los no vacunados (inmunidad de grupo)
Efectividad del programa de vacunación	Valor protector conferido por la vacunación en condiciones habituales de aplicación	Estudios epidemiológicos observacionales Cohortes Casos y controles	Protección directa de los individuos vacunados
Impacto del programa de vacunación	Resultado de salud en el conjunto de la población vacunada	Estudios descriptivos poblacionales Morbilidad Mortalidad	Protección directa de la población vacunada + protección indirecta de los no vacunados

Tomado de: Salleras et al.²²

En la *Tabla 5* puede observarse la reducción en hospitalizaciones por neumonías asociadas a la vacuna conjugada de 7 y 13 serotipos en Estados Unidos¹⁹ donde los autores “controlan la reducción” ya que las hospitalizaciones por fracturas se mantienen estables condición que permite inferir estabilidad de los sistemas de registro y número de camas por ejemplo. De todas formas el control de todos los sesgos en los estudios de impacto resulta extremadamente complejo.

La presencia de controles a través de prácticas estables como se observa en la *Tabla 5* no es frecuentemente utilizada en los estudios de impacto en la región. Entre los años 2010 y 2016 se presentaron 69 trabajos sobre impacto de vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* en Latinoamérica. La mayoría mostró un impacto favorable en el número de hospitalizaciones por neumonía y/o enfermedades invasivas pero solo 3 estudios utilizaron control como práctica estable.²⁰

El número de casos reportados, si es escaso, también puede generar falsos negativos en los estudios de impacto. Por esta razón, resulta todo un desafío realizar estudios de impacto con enfermedad meningocócica y por eso es recomendable trabajar siempre con incidencias y con series temporales extensas.

De todas formas teniendo en cuenta las limitaciones descritas anteriormente, todos los estudios considerados de varios países del mundo han sugerido o demostrado una reducción en los casos y muertes debidas a la enfermedad meningocócica invasiva luego de la introducción de una vacuna meningocócica en sus calendarios nacionales de vacunación o como parte de una campaña masiva.²¹

A modo de resumen en la *Tabla 6* se presentan las características más importantes de todos estos estudios para medir eficacia, efectividad e impacto.²² (*Tabla 6*)

CONCLUSIONES

Si bien el ensayo clínico aleatorizado es la mejor herramienta para valorar la eficacia de una vacuna, resulta de vital importancia continuar monitorizando el efecto de las vacunas y el programa de vacunación en el mundo real.

Los diseños observacionales para valorar efectividad o impacto no están libres de sesgos pero constituyen la herramienta más fiable para valorar los efectos de las vacunas en los calendarios nacionales de inmunizaciones.

El desafío está en valorar el efecto de la vacuna o el programa de vacunación con diseños cada vez más adecuados que dependen de un buen sistema de registro, condición que permitirá a las autoridades de salud tener una dimensión más precisa de lo que sucede con la incorporación de diferentes vacunas en programas nacionales de inmunización.

REFERENCIAS

1. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic Methods in Immunization Programs. *Epidemiologic Reviews* 1996; 18(2):99-117.
2. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan; 30 (1 Suppl): S1-5. Doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefa1f.
3. CDC. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(12):243-8.
4. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine* 2013; 31(48):5634-42
5. WHO. Vaccines and biologicals. Training manual on the critical regulatory function for vaccines: evaluation of clinical performance through authorized clinical trials. Prepared for national regulatory authorities of vaccine-procuring and vaccine-producing countries. Geneva 2003.
6. CDC. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, Atlanta, GA, 2012. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/front-portion.html>
7. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Mar;19 (3):187-95.
8. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis- *N Engl J Med* 2006 Jan 5;354(1):11-22
9. Basch PF. Vaccines and the world health. Science policy and practice. New York: Oxford University Press; 1994.p.95-122.
10. 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.
11. 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.
12. Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
13. Gentile A, Juárez MV, Lucion MF, et al. Influence of respiratory viruses on the evaluation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness in children under 5 years old: A time-series study for



- the 2001-2013 period. Arch Argent Pediatr. 2015 Aug; 113(4):310-6. Doi: 10.5546/aap.2015.310.
14. Feng S, Cowling BJ, Kelly H, Sullivan SG. Estimating Influenza Vaccine Effectiveness in the Test-negative Design Using Alternative Control Groups -a Systematic Review and Meta-analysis. Am J Epidemiol. 2018;187(2):389-397. doi: 10.1093/aje/kwx251.
 15. Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. N Engl J Med. 2017 Aug 10; 377(6):534-543. Doi: 10.1056/NEJMoa1700153
 16. Paul Y. Herd immunity and herd protection. Vaccine 2004; 22:301-2.
 17. Gentile A, Bakir J, Bialorus L, et al. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente en la incidencia de neumonía consolidante en menores de 5 años en el Partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional. Arch Argent Pediatr 2015; 113(6):502-509.
 18. Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, et al. The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. Clin Infect Dis 2004 Jun 1; 38(11):1586-91.
 19. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, et al. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:995.
 20. Gentile A, Lucion MF, Avila Agüero ML, et al. Quasi-experimental studies in Latin American countries: An integrative review. ESPID Madrid Mayo 24, 2017.
 21. De Oliveira LH, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. Rev. Panam Salud Pública 2017; 41:e158. Doi: 10.26633/RPSP.2017.158
 22. Salleras L, Domínguez A, Borrás E, Soldevila N. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: Introducción a la medición de la protección directa e indirecta. Vaccine efficacy and effectiveness. Vacunas 2011;12(4):136-146.

Texto recibido: 8 de enero de 2018.

Aprobado: 21 de marzo de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Giglio, N., Bakir, J. y Gentile, A. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60 (268):34-41.