

Evaluación de la efectividad de la vacunación y la eficacia de las vacunas mediante estudios de casos y controles¹

George W. Comstock²

El uso de estudios de casos y controles para evaluar la vacunación y las vacunas es un fenómeno del decenio pasado. El estímulo para aplicar este método provino del campo de la tuberculosis. Desde que Koch descubrió el bacilo en 1882 (1, 2), se ha abrigado la esperanza de una vacuna exitosa contra la tuberculosis pero, al contrario de las vacunas contra la mayor parte de las otras enfermedades transmisibles, la situación de la vacuna antituberculosa sigue siendo incierta. Los 19 ensayos controlados que se realizaron entre 1927 y 1968 usando bacilos de Koch muertos, el bacilo de Calmette-Guérin, o el bacilo de ratón de campo arrojaron resultados marcadamente discrepantes, con eficacias que oscilaban entre 100 y -57% (3, 4). En 1979, en el ensayo mejor diseñado y más extenso del con-

junto se notificó una eficacia de -2% para la vacuna elaborada con el bacilo Calmette-Guérin, que se había considerado como una de las mejores del mundo (5, 6). Las medidas tradicionales de potencia de las vacunas, como la producción en humanos de sensibilidad posvacunal a la tuberculina o la capacidad para proteger animales de laboratorio, resultaron ser poco confiables (3, 7). En contraste con la mayor parte de las vacunas antibacterianas, las elaboradas con bacilo Calmette-Guérin no se pudieron evaluar mediante las tasas de conversión serológica posvacunación ya que no se ha demostrado que los anticuerpos humorales desempeñen función alguna en la inmunidad contra la tuberculosis. Había poca probabilidad de poder realizar otros ensayos controlados. Incluso en el caso de que se hubiera podido encontrar una población adecuada, un ensayo de ese tipo supondría un gasto enorme y años de observación, simplemente para aportar una nueva estimación de eficacia a la ingente colección disponible. Por ser la tuberculosis una de las enfermedades más importantes que asedian a la humanidad y la vacuna con bacilo Calmette-Guérin una de las más utilizadas en el mundo, era apremiante disponer de algún método factible de evaluación. En esas circunstancias, en 1982, el artículo de Smith sobre evaluación de la vacuna contra la tuberculosis alivió una etapa en la que los es-

¹ Este artículo se publicó en inglés en *Epidemiologic Reviews* (1994:16:77-89) con el título "Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies." Traducción de Luis Carlos Silva Ayçaguer revisada por la redacción del *Boletín de la OSP*. Copyright © 1994, The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, Estados Unidos de América. Véanse otros artículos de esta serie en las páginas 243-256 y en números anteriores y posteriores del *Boletín de la OSP*.

² The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Department of Epidemiology, 615 North Wolfe Street, Baltimore, MD, 21205. (Las solicitudes de copias del original en inglés deben remitirse al Dr. George W. Comstock, Training Center for Public Health Research, Box 2067, Hagerstown, MD 21742-2067.)

tudios de casos y controles ocuparon el centro de interés (8).

DEFINICIONES

A fin de minimizar los problemas semánticos que tanto abundan en la literatura sobre evaluación de vacunas mediante estudios observacionales, en este artículo se usarán las siguientes definiciones.

Eficacia: "Grado en que una intervención, procedimiento, régimen o servicio específico produce un resultado beneficioso en condiciones ideales. En el mejor de los casos, la determinación de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado y aleatorizado" (9, p. 31). Esta definición de eficacia se refiere realmente a "eficacia potencial," puesto que una vacuna puede perder parcial o totalmente su capacidad protectora si se usa en condiciones inferiores a lo ideal, como refrigeración inadecuada o administración incorrecta. Los estudios de eficacia en condiciones de campo miden la eficacia de una vacuna tal como se ha almacenado, manipulado y administrado.

Efectividad: "Grado en que una intervención, procedimiento, régimen o servicio específico, una vez aplicado en el terreno, produce el efecto previsto en una población definida" (9, p. 31). En el contexto de la evaluación de vacunas, la efectividad depende no solo de la eficacia de la vacuna sino también de las características de la población a la cual se va a administrar y las de la población de comparación. Si la población de comparación está protegida en alguna medida contra la enfermedad en virtud de una exposición reducida o de alguna forma de resistencia intrínseca, el efecto aparente de la vacunación se reducirá. Del mismo modo, si en la población de comparación el riesgo relativo está aumentado con respecto a la población que será objeto de vacunación, aumentará la protección aparente atribuible a dicha intervención. En el presente artículo, por efectividad se entenderá el resultado combinado de la eficacia de la vacuna en condiciones de campo y la diferencia de riesgo que exhiban la población de comparación

y la que se ha de vacunar. La efectividad depende en gran medida de la población seleccionada para la vacunación, al margen de que dicha selección haya sido fruto de decisiones individuales o administrativas.

Infección: "Entrada y desarrollo o multiplicación de un agente infeccioso en el organismo humano o animal. Infección no es sinónimo de enfermedad infecciosa; el resultado puede ser manifiesto o no" (10, p. 65).

Enfermedad: "Literalmente, enfermedad es lo contrario de *bienestar*,³ cuando algo funciona mal en una función corporal. . . La enfermedad es una disfunción fisiológica o psicológica" (10, p. 37).

CONSIDERACIONES BÁSICAS

Los estudios de casos y controles que se llevan a cabo para evaluar la efectividad de la vacunación constituyen sustitutos de los ensayos controlados en los que se evalúa la eficacia de la vacuna. La propuesta de Horwitz y Feinstein (11) de que el diseño de un estudio observacional debe parecerse tanto como sea posible a un ensayo controlado tiene un mérito considerable. Sin embargo, estos autores hicieron una sola recomendación relevante para las evaluaciones de vacunaciones en particular: la de eliminar, tanto de los casos como de los controles, a todo individuo en el que la vacuna esté contraindicada, tal y como se haría normalmente en un ensayo controlado.

Otros han añadido comentarios que merecen tenerse en cuenta (12, 13). En primer lugar, es necesario demostrar el grado en que el carácter no aleatorio del proceso de vacunación, tal como se lleva a cabo en condiciones no controladas, permite conformar grupos similares de vacunados y no vacunados en lo que respecta a las características consideradas relevantes. Si bien los efectos atribuibles a diferencias entre ellos pueden

³ Juego de palabras: "enfermedad" en inglés es *disease*, que a su vez se compone del prefijo *dis* (que indica negación) y de *ease* (que significa, entre otras cosas, bienestar). Etimológicamente, *dis-ease* significaría entonces "ausencia de bienestar." (N. del T.)

eliminarse mediante ajustes estadísticos, la información explícita sobre la composición de las poblaciones vacunada y no vacunada facilita a los lectores formarse su propio juicio acerca del grado de similitud alcanzado. Las diferencias en cuanto a factores de riesgo entre las poblaciones de vacunados y no vacunados se han ilustrado de sobra. Por ejemplo, Joseph (14) señaló que en los niños que no han sido vacunados o no han completado la vacunación contra la poliomeilitis es mayor la proporción de ciertos factores de riesgo de contraer la infección.

En los ensayos controlados también es importante que las decisiones sobre los resultados sean independientes de los factores de exposición que se evalúan. Para ello fundamentalmente se usan tratamientos verdaderos y placebos. En los estudios de casos y controles, lo mejor que puede hacerse es indicar que el estar o no vacunado probablemente no influyó en los diagnósticos iniciales, y asegurarse mediante un diseño adecuado de que las clasificaciones ulteriores del estado de caso o control se verifiquen sin conocer la situación del sujeto en materia de vacunación, y viceversa. Lamentablemente, los trabajos publicados rara vez mencionan hasta qué punto se alcanzaron esos requisitos.

Como en todos los estudios de casos y controles, para que las estimaciones de los riesgos sean válidas, deben cumplirse dos principios básicos. Primero, los casos han de ser representativos de todos los casos en una población determinada con respecto a la exposición de interés, al tiempo que los controles representan a todos los que no son casos en la misma población. Segundo, la información sobre exposición y otras características debe ser de igual calidad en los casos y en los controles. En la medida en que sea posible alcanzar estos objetivos, cualquier peculiaridad de una población estudiada tenderá a ser similar en casos y controles y, por lo tanto, estos se cancelarán mutuamente al calcular las razones de posibilidades (*odds ratios*). En el diseño de estudios de casos y controles de cualquier tipo a menudo es difícil, y ocasionalmente imposible, satisfacer ambos

principios, sobre todo en situaciones en las que para conseguir información de similar calidad se pueda precisar un grupo de control no representativo.

Los diseños de casos y controles tienen esencialmente las mismas ventajas tanto para identificar factores de riesgo como para realizar evaluaciones (15). En un trabajo de Smith (16) se tratan los aspectos en que los diseños de casos y controles son superiores a los ensayos controlados. El ahorro en tiempo y recursos puede ser notable. Por ejemplo, para determinar el estado de vacunación solo es necesario evaluar un número relativamente pequeño de personas, lo cual permite realizar una búsqueda más intensa de la documentación pertinente. La evaluación a partir de un estudio de casos y controles puede ser más realista, pues los ensayos controlados con frecuencia se efectúan en condiciones difíciles de conseguir, aun parcialmente, en el terreno. Por otra parte, también existen consideraciones de naturaleza ética que es preciso considerar. Las convicciones sobre la eficacia pueden ser tan fuertes que incluso cuando carecen de fundamento pueden hacer imposible realizar un ensayo. Si los efectos tempranos de la vacunación resultaran probadamente beneficiosos, puede darse una circunstancia que obligue a suspenderla, de manera que los efectos a largo plazo tendrían que detectarse exclusivamente mediante estudios observacionales. Por último, los estudios de casos y controles pueden diseñarse para comparar la eficacia de una nueva vacuna en relación con otra ya establecida.

La desventaja principal de un diseño observacional, sea de casos y controles, de cohorte o transversal, estriba en que la posibilidad de que el sujeto haya sido o no vacunado nunca es verdaderamente aleatoria en situaciones no experimentales (14, 17). Siempre existirá alguna forma de selección previa, ya sea inducida por el modo en que los distribuidores de la vacuna se concentran en ciertos grupos de población o por el efecto de una amplia variedad de factores personales que influyen en la decisión de vacunarse o no. En consecuencia, la esti-

mación de la asociación entre los resultados y la condición de ser un caso o un control es una combinación de la eficacia de la vacuna y otros determinantes de la efectividad del programa. Si este se ha diseñado de tal manera que las personas vacunadas provienen fundamentalmente de una población con cierto nivel de riesgo y la mayor parte de las no vacunadas proceden de una población con un nivel de riesgo diferente, al margen de que esos riesgos resulten de la probabilidad de estar expuesto a la enfermedad o de la susceptibilidad personal a ella, la combinación de la potencia de la vacuna y del grupo al que se aplica el programa producirá una estimación global de la efectividad que discrepa de la verdadera eficacia de la vacuna (13, 14). En muchas publicaciones de evaluaciones basadas en estudios de casos y controles no se reconoce que, inexorablemente, lo que en realidad se notifica es la efectividad de la vacunación y no la eficacia de la vacuna, aunque ambas medidas pueden ser numéricamente similares si las poblaciones de vacunados y no vacunados son similares respecto de todas las características pertinentes, o si estas se han identificado adecuadamente y luego se han incluido en el ajuste estadístico.

A medida que se examinan más a fondo los estudios observacionales de evaluación, se hace más claro que la situación no es tan simple como hacía suponer la fórmula propuesta en 1915 por Greenwood y Yule (18), $VE = 1 - RR$, donde VE representa la efectividad de la vacunación y RR, el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad asociado con la vacunación. Para los estudios de casos y controles debe añadirse el supuesto de que la razón de posibilidades se aproxima al riesgo relativo. Sin embargo, en algunos brotes, la tasa de ataque de la enfermedad puede ser tan alta que ese supuesto es insostenible. Se ha sugerido la solución de usar como grupo de comparación una muestra de todas las personas de la población de la cual se han extraído los casos, independientemente de que se incluyan o no algunos casos entre las personas seleccionadas (19). Con este procedimiento, que se ha

llamado "diseño casos-base" (*case-base design*) o "diseño casos-cohorte" (*case-cohort design*), el cálculo de los productos cruzados produce un riesgo relativo en lugar de una razón de posibilidades (20–24).

Otra variante de la fórmula de Greenwood y Yule para la efectividad de la vacunación, propuesta por Orenstein et al. (25), se basa esencialmente en la misma información que se requiere en los análisis tipo casos-base o casos-cohorte (22–24): las proporciones de personas vacunadas entre los casos y en la población total; esto puede escribirse como $VE = (p - c)/p(1 - c)$, donde VE representa la efectividad de la vacunación, p , la proporción de los que han sido vacunados en la población estudiada, y c , la proporción de casos que han sido vacunados. Su identidad numérica con la fórmula de Greenwood y Yule fue demostrada por Halloran et al. (26).

REVISIÓN HISTÓRICA

Durante los 12 años en que los estudios de casos y controles se han utilizado para evaluar las vacunas y la vacunación, la complejidad de diversos aspectos teóricos y prácticos ha aumentado. Para dar a los lectores alguna idea de esa evolución, revisaré los principales aportes a este campo por orden cronológico.

Orenstein y sus colaboradores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, de los Estados Unidos de América, han publicado dos informes exhaustivos sobre la forma de realizar evaluaciones de campo de la efectividad de vacunaciones (12, 25). En ellos se consideran principalmente las evaluaciones posteriores a la concesión de licencias para asegurar que las vacunas en producción son tan eficaces como las de los lotes ya autorizados, y las enfermedades agudas transmisibles en las cuales infección equivale a enfermedad y los pacientes recuperados quedan inmunizados. Con respecto a la definición de caso, estos autores hacen hincapié en la necesidad de uniformar su aplicación y se-

ñalan que la especificidad suele ser más importante que la sensibilidad. También subrayan la necesidad de buscar casos con igual diligencia entre las personas vacunadas y las no vacunadas. Advierten, por ejemplo, que las fuentes proveedoras de atención médica pueden estar sesgadas, puesto que es más probable que los casos diagnosticados y notificados por un proveedor también procedan de una población vacunada por dicho proveedor.

En cuanto a la selección de controles, Orenstein et al. aconsejan que los controles se obtengan de la misma población que los casos, y dan un ejemplo de cómo hacerlo en pequeños poblados. Asimismo, recomiendan utilizar controles apareados con objeto de ganar eficiencia. En cuanto a la inclusión de controles con antecedentes de enfermedad, debe tenerse en cuenta la baja probabilidad de que esas personas hayan sido vacunadas, lo cual produciría una subestimación de la efectividad como resultado de "sobrecargar" el grupo de control con personas inmunes.

Es importante contar con documentación sobre el estado de vacunación, porque, en la medida en que esta haya reducido la incidencia de la enfermedad, las personas vacunadas que no indiquen que fueron vacunadas tenderán a concentrarse entre los controles no vacunados, lo cual lleva a subestimar la efectividad de la vacunación. Por esta razón, Orenstein et al. recomiendan excluir a todas las personas cuyo estado de vacunación se desconoce, a pesar de que el ejemplo que ofrecen muestra que el error sería mínimo a menos que hubiera una proporción sustancial de vacunados erróneamente clasificados como no vacunados. También recomiendan cerciorarse del estado de vacunación antes de saber si las personas están enfermas o no, lo cual parece más fácilmente aconsejable que alcanzable en los estudios de casos y controles. Basándose en el informe de una epidemia de parotiditis en una escuela (27), sugieren que los datos de vacunación obtenidos de las propias fuentes proveedoras de la vacunación son más precisos que los que brindan

los padres. Sin embargo, esto no parece ser válido en todas las situaciones, especialmente en épocas de movilidad de la población y consecuentes cambios de los proveedores de atención médica (28, 29). En cualquier caso, en todas las evaluaciones de vacunas vale la pena intentar conocer objetivamente el estado de vacunación y documentarlo como se hace en un ensayo controlado.

Orenstein et al. resaltan la importancia de los problemas causados por factores de confusión en estudios observacionales y debidos a que en las personas vacunadas y en las no vacunadas son diferentes los factores relacionados con la exposición a casos infectados y con la inmunidad adquirida por enfermedad; sin embargo, no mencionan la conveniencia de que el lector pueda apreciar estas diferencias de forma tabular o gráfica.

Además de los aspectos prácticos de evaluación de la vacunación, también se han desarrollado conceptos teóricos. Smith y colegas, de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, abordaron dos temas: la forma óptima de elegir un grupo de comparación si la enfermedad no es infrecuente, y cómo se ve afectada esa elección en función de diferentes supuestos del modo como actúa la vacuna (19). Si bien estos aspectos ya habían sido abordados en alguna medida en relación con los estudios de casos y controles en general (30–32), los autores indicaron que "cuando se considera la evaluación de vacunas, las cuestiones que surgen a este respecto parecen ser especialmente interesantes" (19, p. 88), cuestiones que se formularon en las discusiones con alumnos sobre un problema epidemiológico de laboratorio.

Tal como se ha señalado, la fórmula elemental para medir la efectividad de la vacunación es $VE = 1 - RR$, en la cual el riesgo relativo es la razón entre la incidencia en la población vacunada y la incidencia en la población no vacunada. Smith et al. observaron que la incidencia para esta fórmula se podía medir de dos maneras: la tasa de incidencia instantánea media (número de casos dividido por el número de personas-tiempo en riesgo) o la probabilidad de

desarrollar la enfermedad durante el período de estudio (número de casos dividido por la población inicial en riesgo) (19). En un diseño de casos y controles esta distinción es relevante para seleccionar un grupo apropiado de comparación. En la primera medida (personas-tiempo en el denominador), los controles de cada caso se seleccionan entre individuos que aún no habían desarrollado la enfermedad en el momento en que el caso fue diagnosticado, al margen de que algunos controles pudieran haberse convertido en casos posteriormente. Para la segunda (el denominador es la población inicial), el grupo de comparación debe ser una muestra de la población inicial total, de la cual provienen los casos. Esta muestra dará una estimación de la proporción de vacunados en la población total. Como se mencionó, este diseño “caso-base” o “caso-cohorte” produce una estimación del riesgo relativo y no una razón de posibilidades (21–24). Si una enfermedad es infrecuente, la incidencia resultará baja con cualquiera de los dos métodos y las dos mediciones, aproximadamente iguales; si la enfermedad es corriente, por ej., un brote de sarampión o de varicela, las medidas pueden ser muy distintas. Si la vacunación es efectiva, las incidencias en vacunados y en no vacunados serán diferentes y quizá la enfermedad resulte infrecuente entre los vacunados y común entre los que no lo están. En esa situación las estimaciones del riesgo, y por tanto las de la efectividad, variarán de acuerdo con la medida de incidencia que se haya elegido.

Smith et al. señalan también que la decisión sobre cuál medida de incidencia usar depende de cómo se cree que actúa la vacuna (19). El modelo 1 considerado por estos autores supone que, en todas las personas vacunadas, el riesgo de desarrollar la enfermedad se ha reducido en igual proporción. En este modelo, la efectividad aparente de la vacunación se mantendrá constante en el tiempo si la incidencia se basa en el denominador expresado como personas-tiempo, pero disminuirá con el tiempo si el denominador de la tasa es la población ini-

cial en riesgo. El modelo 2 supone que algunas de las personas vacunadas se tornan completamente inmunes en tanto que las restantes permanecen susceptibles, acaso porque las vacunas de algunos viales se desactivaron como resultado de un calentamiento inadvertido. En este caso, la efectividad se mantendrá constante si la estimación de la incidencia se basa en la población inicial, pero aumentará con el tiempo si la incidencia se computa usando el denominador basado en personas-tiempo. Smith et al. recomiendan usar la medida que permanece constante con el tiempo en cada modelo. Cuando hay dudas sobre el modelo apropiado, los investigadores pueden seleccionar dos grupos de control —uno basado en personas-tiempo y el otro en la población inicial— para evaluar cuál de ellos parece más adecuado.

Las observaciones anteriores fueron enmendadas y ampliadas por Greenland y Frerichs (33). Con respecto a los diseños de casos y controles, señalaron que, al margen del modelo subyacente, es útil extraer una muestra de la población general como grupo de comparación siempre que el resultado de interés sea el número de casos que se previenen. Además, debido a la naturaleza retrospectiva de los estudios de casos y controles, puede ser difícil definir un punto de comienzo de la observación (momento cero) comparable para ambos: los vacunados y los no vacunados. Para los primeros, este es el momento de la vacunación. Pero para las personas no vacunadas, no existe un punto de inicio inequívoco, de modo que debe identificarse uno apropiado para cada control. Hay que estar seguro, además, de que se detectarán todos los casos de enfermedad que se desarrollen en la población de estudio, si aparecen en algún momento entre el punto cero y el de corte para el análisis. Greenland y Frerichs también manifestaron que las estimaciones de efectividad pueden verse afectadas por el grado de mezcla existente dentro y entre las poblaciones de vacunados y no vacunados, por la inmunidad colectiva (que puede aumentar durante una epidemia) y por el aumento de la exposi-

ción a la infección a medida que la epidemia progresa, o su disminución a medida que se extingue.

Se han hecho asimismo algunas advertencias prácticas. Puede ocurrir "confusión por indicación," que resulta de la tendencia natural de los administradores de los programas de vacunas a elegir áreas y grupos que hayan tenido las mayores tasas de enfermedad en el pasado. Si los esfuerzos de vacunación aumentan el interés por la enfermedad, la detección y la notificación de casos serán mejores en las áreas o grupos con la mayor cobertura de vacunación. Por último, estos autores indican que aún no se había publicado un análisis que contemplara la posibilidad de que la vacunación tuviera más el efecto de reducir la gravedad de la enfermedad que el de prevenirla o demorarla. Esta es una posibilidad real. Deming et al. (34) señalaron que en Gambia la probabilidad de que la poliomielitis fuese grave era más alta en los no vacunados, menos grave en los que habían recibido una o dos dosis de vacuna, y menos grave aún en los que habían seguido íntegramente el esquema de vacunación. Por añadidura, Garenne et al. (35) advirtieron que las manifestaciones clínicas del sarampión en Senegal eran más atenuadas y la elevación de anticuerpos, menor en los niños vacunados que en los no vacunados.

Con el fin de estudiar los factores que influyen en las estimaciones de la efectividad de la vacunación en modelos que se parecieran más a las condiciones de terreno reales, Halloran y colegas redujeron la rigidez de los supuestos simplificadores utilizados por Smith et al. (19) y por Greenland y Frerichs (33). Revisaremos tres de sus publicaciones epidemiológicas (26, 36, 37). Los principios parecen aplicables a todo tipo de estudios observacionales, aun cuando solo uno de los artículos trata específicamente de los diseños de casos y controles (36). En ese trabajo se consideran tres tipos de poblaciones: el diseño I atañe a una población con estratos interactuantes de personas vacunadas y no vacunadas; el diseño II se aplica a dos grupos aislados que no interactúan, uno

de los cuales está completamente vacunado y el otro completamente sin vacunar; y el diseño III incluye a dos grupos aislados que no interactúan, uno de los cuales está parcialmente vacunado y el otro completamente sin vacunar. En cada diseño se supone que la exposición de las poblaciones vacunadas y no vacunadas es similar, a excepción de la inmunidad colectiva causada por la vacunación.

La comparación de las medidas de incidencia de los dos estratos del diseño I evalúa el efecto directo de la vacunación, porque ambos grupos experimentan la misma intensidad de exposición a la enfermedad. Al comentar el diseño I, los autores utilizaron la malaria como prototipo de enfermedad. El modelo también suponía que las personas podían entrar en el estudio como nacimientos o como inmigrantes, y que podían salir de él como fallecidos o emigrantes. También permitía cambios entre los segmentos susceptibles y los inmunes. La exposición a la infección variaba durante el año según la estación. La vacuna se administraba una sola vez a una parte de los niños antes de que se infectaran, una práctica que se mantuvo a lo largo de todo el estudio. La vacuna, como en el modelo 1 de Smith et al., que suponía que todas las personas vacunadas tenían alguna protección (19), reducía el riesgo de enfermar después de la vacunación, pero no lo eliminaba. Ese tipo de vacuna se denominó "con pérdidas" (*leaky*), con objeto de distinguirla de la que supone el efecto "total o nulo" postulado en el modelo 2 de Smith et al. Se consideró que el efecto de la vacunación se desvanecía con el tiempo, de manera que los vacunados inmunes podían convertirse en vacunados susceptibles. Al utilizar estas variables en las simulaciones por computadora del diseño I, se demostró que la razón de posibilidades apareada, en la cual los controles se seleccionaban de la población todavía en riesgo en el momento en que se diagnosticaba el caso (denominador personas-tiempo), brindaba una estimación insesgada de la razón constante de densidades de incidencia, pero solo mientras no se desvaneciera

la inmunidad conferida por la vacunación. Las razones de posibilidades no apareadas, sin embargo, podían desviarse considerablemente de esta estimación.

El diseño II, que consiste en comparar la incidencia entre los grupos vacunados y no vacunados que no interactúan, mide el efecto conjunto de la vacunación propiamente dicha y de la inmunidad colectiva del grupo vacunado hasta el punto en que la vacunación reduce la incidencia de la enfermedad y la consecuente intensidad de las infecciones. El uso del diseño III, con grupos de personas parcialmente vacunadas y personas completamente no vacunadas que no interactúan, evalúa los beneficios globales de un programa de vacunación que, al igual que los de la vida real, no logra una cobertura completa. Los diseños II y III indican formas de evaluar programas de vacunación que podrían llevarse a cabo, pero no cabe esperar que ofrezcan situaciones realistas para estudios de casos y controles.

En su trabajo de 1991, Halloran et al. (26) continuaron examinando las consecuencias de introducir variaciones adicionales en los modelos matemáticos de eficacia de la vacuna y efectividad de la vacunación en relación con enfermedades transmisibles agudas. Primero aconsejaron que los parámetros de esos modelos se definieran explícitamente 1) con respecto a si se iban a medir los efectos directos, indirectos o combinados (directos e indirectos) y 2) en relación con la similitud entre la frecuencia y la intensidad de la exposición a la infección de los vacunados y los no vacunados. Las suposiciones implícitas acerca de cómo se transmitía la infección deberían especificarse y la interpretación de los parámetros habría de tener sentido biológico.

Ya se ha indicado que en una evaluación de casos y controles el resultado mide la efectividad de la vacunación, porque depende del efecto directo de la vacuna (eficacia, modo de acción) y de los efectos indirectos que pueden influir en el resultado debido a que la vacuna no se administró aleatoriamente. Otros efectos indirectos que deben tenerse en cuenta al diseñar e inter-

pretar estudios de casos y controles son las reducciones de exposición debidas a la inmunidad colectiva, los cambios en la edad de primera infección y el alargamiento del período interepidémico. En este contexto quizá son aun más importantes la frecuencia y la intensidad de la exposición a la infección. Los autores señalan que, limitando las poblaciones de estudio a personas expuestas en el círculo doméstico, se puede ejercer un control más estrecho sobre estas medidas de exposición que en otras poblaciones. Sin embargo, en estos estudios de "tasa de ataque secundario," también conocidos como estudios de casos y contactos (*case-contact studies*), usar un diseño de casos y controles no parece mejor que basarse en la población completa de miembros elegibles de las viviendas. El tiempo que se tarda en entrevistar a todos los miembros de la vivienda es a menudo despreciable comparado con el requerido para detectar y tomar contacto con la vivienda. Como consecuencia, virtualmente en todos estos estudios se han identificado grupos de niños vacunados y no vacunados y los resultados se han analizado como estudios de cohorte (12).

En el tercer artículo de Halloran et al. (37), se estudió la eficacia de la vacuna según la diversidad de posibles efectos protectores. Estos efectos se basan en combinaciones de las dos posibles acciones de una vacuna, postuladas por Smith et al. (19). Como ya se señaló, una de estas le confiere a todas las personas vacunadas un riesgo reducido pero no nulo de contraer la enfermedad tras la exposición; la otra, o bien confiere protección total, o bien no proporciona protección alguna. Los autores también introdujeron en el modelo dos estratos de población con diferentes grados de susceptibilidad. El mensaje sobresaliente para los estudios de casos y controles es que, suponiendo una exposición uniforme a la infección, pueden fijarse los límites prácticos superior e inferior de la verdadera efectividad de la vacunación. El límite superior se calcula suponiendo que la vacuna afecta a todos por igual (modelo 1 de Smith et al.) y el límite inferior se basa en la suposición de

una eficacia de la vacuna "total o nula" (modelo 2 de Smith et al.). El uso de dos grupos de comparación igualmente expuestos, uno apareado con casos según las personas-tiempo en riesgo y el otro constituido por una muestra extraída de la población estudiada, parecería por tanto suficiente para calcular límites razonables de la efectividad de la vacuna.

Rodriguez y Kirkwood (38) revisaron los rasgos principales de los aportes teóricos antes presentados a las evaluaciones de casos y controles. Sin recurrir a fórmulas matemáticas, describieron las condiciones en que deja de ser necesaria la suposición de que la enfermedad es infrecuente, así como los diseños de casos y controles que producen riesgos relativos, tasas relativas y razones de posibilidades.

INFECCIONES INAPARENTES CON INMUNIDAD SUBSECUENTE

Con excepción de la publicación inicial de Smith (8), los trabajos comentados en los apartados precedentes tienden a concentrarse en la vacunación contra enfermedades que se manifiestan poco tiempo después de la infección y producen inmunidad en los casos recuperados. El sarampión y la varicela son buenos ejemplos, si uno está dispuesto a pasar por alto efectos tardíos tales como la encefalitis esclerosante subaguda y el herpes zoster. Se ha prestado alguna atención a enfermedades como la parotiditis y la poliomielitis, en las cuales la infección conduce o a la enfermedad, de nuevo en un lapso más bien corto, o a infección subclínica o inaparente. En este caso, los supervivientes también son inmunes. Vacunar a los supervivientes de estas dos enfermedades no los ayuda ni los perjudica. Si bien la inclusión de supervivientes inmunes en un programa de vacunación puede malgastar vacuna y el tiempo de los vacunados y del personal que la administra, no tiene ningún efecto directo en las estimaciones de la efectividad del programa siempre

que la vacunación no se asocie con infección previa. Es probable, sin embargo, que se produzcan efectos indirectos. Tal como Halloran et al. (26) y Greenland y Frerichs (33) señalaron, en una población con una gran proporción de esas personas inmunes, la probabilidad de que un caso infectado tenga contacto con una persona susceptible se verá considerablemente reducida.

Orenstein et al. (12) también abordan el problema de las infecciones subclínicas. Afirman que "si la proporción de infecciones subclínicas es igual en todos los susceptibles, independientemente de que hayan sido o no vacunados, la eficacia contra la enfermedad clínica debería ser igual a la eficacia contra la infección. . . Por otro lado, si la vacunación altera la respuesta del huésped de manera que la proporción de infecciones subclínicas es mayor en los vacunados que en los no vacunados, la eficacia clínica, tal como se mide, será mayor que la protección contra la infección. En la mayoría de los casos, la protección contra la enfermedad es más importante que la protección contra la infección" (12, p. 225).

INFECCIONES INAPARENTES CON RIESGO DE ENFERMEDAD SUBSECUENTE

La tuberculosis representa un tercer tipo de enfermedad. También en este caso existen pruebas de que la vacunación ni ayuda ni perjudica a las personas que ya se han infectado (39), pero se diferencia notablemente de las enfermedades infecciosas agudas antes consideradas. En este grupo solo una pequeña proporción de las personas infectadas desarrollan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El período de incubación que transcurre desde la infección hasta que se manifiesta la enfermedad es muy variable y oscila desde unas pocas semanas hasta toda la vida. Lo más pertinente a un debate sobre evaluación de la vacunación es que las personas infectadas permanecen en riesgo. Aunque la infección subclínica trae consigo inmunidad parcial

contra la enfermedad manifiesta ulterior, las personas infectadas albergan bacilos tuberculosos activos por períodos variables pero potencialmente muy largos. En condiciones que suprimen el sistema inmunitario celular, la inmunidad parcial de estas personas resulta ser insuficiente para prevenir el crecimiento de esos bacilos o de los que se reciben en nuevas infecciones, y así se desarrolla enfermedad manifiesta. Los riesgos relativos de enfermar de las personas inicialmente no infectadas comparadas con las que estaban previamente infectadas también parecen variar de acuerdo con la frecuencia y la intensidad de la exposición (40, 41). En condiciones de alto riesgo de exposición, los sujetos inicialmente no infectados tienden a exhibir posteriormente una tasa de enfermedad más alta que las personas previamente infectadas. Con un bajo riesgo de infección, el grupo previamente infectado tiende a tener las tasas más altas de enfermedad posterior.

En su trabajo de 1982, Smith (8) trató la vacunación contra la tuberculosis y reconoció los problemas que surgirían si las personas infectadas se incluyeran en las po-

blaciones vacunadas y no vacunadas. Este autor hizo una distinción entre la eficacia de la vacuna medida en ensayos controlados y el "efecto protector general" (8), una medida llamada "utilidad" en publicaciones anteriores (40). Esta distinción es importante debido a los diferentes riesgos de desarrollar tuberculosis que tienen las personas previamente infectadas y no infectadas. Además, aunque la vacunación ni beneficia ni perjudica a las personas previamente infectadas (39), solo las no infectadas se consideran beneficiarias potenciales de la vacunación. Si las personas que reaccionan positivamente a una prueba cutánea de tuberculina (las presuntamente infectadas) se incluyeran en el grupo no vacunado, la estimación resultante del efecto protector general (o utilidad) podría diferir marcadamente de la eficacia de la vacuna, lo que depende de la diferencia entre el riesgo de los que reaccionan a la prueba de tuberculina y el de los que no reaccionan (40, 41).

El cuadro 1 muestra versiones simplificadas de los cálculos de Smith y ejemplos

CUADRO 1. Efectos del riesgo de enfermar entre supervivientes infectados de una infección inicial sobre la relación entre las eficacias verdadera y aparente de una vacuna cuando los supervivientes infectados se incluyen en la población vacunada y no vacunada de un ensayo controlado

Situación inicial de la infección	No vacunados			Vacunados		
	Población	No. de casos	%	Población	No. de casos	%
A. Los supervivientes infectados tienen riesgo nulo de enfermedad subsecuente						
Infectados	1000	0	0	1000	0	0
No infectados	2000	150	7,5	2000	30	1,5
Total	3000	150	5,0	3000	30	1,0
Eficacia verdadera = 80%; efecto protector general = 80%						
B. Los supervivientes infectados tienen un riesgo de enfermedad subsecuente menor que los que inicialmente no estaban infectados						
Infectados	1000	100	10,0	1000	100	10,0
No infectados	2000	300	15,0	2000	60	3,0
Total	3000	400	13,3	3000	160	5,3
Eficacia verdadera = 80%; efecto protector general = 50%						
C. Los supervivientes infectados tienen un nivel de riesgo de enfermedad subsecuente más alto que los que inicialmente no estaban infectados						
Infectados	1000	100	10,0	1000	100	10,0
No infectados	2000	50	2,5	2000	10	0,5
Total	3000	150	5,0	3000	110	3,7
Eficacia verdadera = 80%; efecto protector general = 26%						

de los tres tipos de situaciones. El ejemplo A muestra que, si los supervivientes infectados de una enfermedad no tienen riesgo de enfermedad ulterior, incluirlos en un ensayo sobre vacunas no origina diferencias entre los valores calculados de eficacia y efectividad, siempre que todos los demás factores que afectan al riesgo de enfermar sean similares en los vacunados y los no vacunados. Los ejemplos B y C ilustran el efecto de incluir personas previamente infectadas en un ensayo, cuando el riesgo de padecer enfermedad manifiesta es diferente entre ellas y las personas no infectadas inicialmente. El ejemplo B ejemplifica la situación de algunos estudios tempranos sobre la tuberculosis realizados en estudiantes de enfermería en un momento en que el riesgo de infección era muy alto (42). El ejemplo C muestra el efecto de una tasa de infección baja y la consecuente razón de riesgos de enfermar entre las poblaciones de previamente no infectados e infectados, como la observada en Georgia y Alabama en los años cincuenta (40). Cuando se dan a la vez exposiciones altas y bajas a la infección, la inclusión de personas previamente infectadas no inmunes en la población de estudio puede originar estimaciones de efectividad menores que la eficacia de la vacuna.

Por esta razón, los estudios observacionales de la efectividad de la vacunación contra la tuberculosis suelen llevarse a cabo en áreas donde las personas se vacunan al nacer o poco tiempo después, antes de que el niño haya tenido oportunidad de infectarse (por ej., 43-46). Como sugiere el cuadro 1, las desviaciones de esta política podrían causar dificultades en la interpretación de los resultados.

COMPARACIONES DENTRO DE ESTUDIOS

Finalmente, después de hacer todas estas advertencias, existe una manera de obtener una estimación útil de la eficacia relativa de diferentes cepas de vacunas a partir de estudios de casos y controles y de

otros estudios observacionales sin tener que alcanzar la evasiva meta de comparar las proporciones de vacunados y no vacunados de la población. Esta posibilidad se ilustra con los hallazgos de dos estudios de casos y controles de vacunación contra la tuberculosis realizados en lugares opuestos del planeta: Yakarta, Indonesia (43) y Cali, Colombia (44). En ambas zonas los niños fueron vacunados al nacer, y los estudios incluyeron solamente a niños, casos y controles, menores de 15 años de edad. Durante el período de 15 años de observación retrospectiva, la vacuna usada en cada programa se cambió, de manera que los niños mayores vacunados al principio del período de estudio fueron expuestos al nacer a una vacuna diferente de la que recibieron los niños menores vacunados más tarde. Consecuentemente, se puede calcular la efectividad de los dos programas de vacunación en los momentos en que cada uno estaba utilizando una vacuna diferente. Suponiendo que el carácter de los dos programas no cambiara a lo largo de los 15 años, el impacto de las características del programa sobre las estimaciones de la efectividad debería ser similar para los períodos temprano y tardío. Cualesquiera que sean las *diferencias* entre estas estimaciones de efectividad, deben reflejar *diferencias* entre las eficacias de las vacunas y, por consiguiente, indicar qué vacuna confirió mayor protección.

La efectividad de la vacunación para el período temprano fue de 58 y 51% en Yakarta y Cali, respectivamente. Para el período más reciente, ambas estimaciones de efectividad fueron negativas (3, 43, 44). Estos hallazgos aportaron una prueba palmaria de que las vacunas empleadas al principio eran más eficaces que las utilizadas más tarde. El hecho de que las dos cepas de vacunas menos eficaces fueran derivadas de las empleadas en el ensayo de Chingleput en la India meridional, en el cual no se demostró efecto general alguno (5, 6), tiene un significado trascendente. La aplicación general de este hallazgo es que los estudios de casos y controles pueden y deben ser utilizados para evaluar si una nueva vacuna es

realmente tan eficaz en el terreno como la vieja. Esa evaluación relativa es válida solamente en el caso de que no hayan cambiado los elementos restantes del programa de vacunación.

VIGILANCIA

Muchos autores sugieren emplear el método de casos y controles y técnicas observacionales relacionadas para supervisar el grado de protección que brindan las vacunas y los programas de vacunación (12, 19, 25, 47–50). Esta acción puede ser útil para alcanzar diversos propósitos. El monitoreo de los programas de vacunación puede indicar cambios en la composición antigénica de los agentes de la enfermedad y las vacunas, revelar problemas de almacenamiento, manejo o administración de la vacuna, y establecer la relación entre la vacunación y presuntos efectos colaterales. Además, debido a que la mayoría de los casos pueden desarrollarse entre personas vacunadas cuando la cobertura de la vacunación es alta, un estudio de casos y controles puede confirmar que la vacunación todavía es protectora y, por lo tanto, restablecer la confianza del público (49).

Clarksun y Fine (47) describieron tres métodos de vigilancia en los que a su juicio era posible utilizar el método de casos y controles. Si bien sus métodos fueron en principio desarrollados para ser empleados en Inglaterra y Gales, serían aplicables a otras zonas con fuentes de información similares. En los esquemas de Clarksun y Fine, los casos se detectan a partir de las notificaciones ordinarias de enfermedades transmisibles; los niveles de cobertura de vacunación son los consignados en registros oficiales. Para seleccionar el grupo de comparación, los autores sugirieron tres métodos diferentes. Uno de ellos no identificaba a los individuos, pero obtenía la proporción de niños vacunados para cada zona y grupo de edad de los registros oficiales y comparaba esta proporción con la de los casos. Puesto que el grupo de comparación representaba a la

población total, se obtuvo un riesgo relativo. Farrington (50) ha brindado ilustraciones adicionales de este método para estimar la efectividad de la vacunación contra el sarampión y la tos ferina.

Un segundo método propuesto por Clarksun y Fine consistió en seleccionar controles apareados por sexo, edad y zona de los registros de salud del niño (*Child Health Registers*). Un problema potencial con este método consiste en que los médicos que procuran concienzudamente que sus pacientes sean vacunados probablemente son también los que notifican más a menudo las enfermedades transmisibles. El tercer método fue ideado para minimizar esta posible fuente de sesgo. Los controles debían seleccionarse de los registros de enfermedades notificables, de entre aquellos niños con enfermedades para las cuales no había inmunización disponible. Su desventaja radicaba en que el número de controles potenciales era bajo.

Diwan (48) en Suecia y Killewo et al. (51) en Tanzania promovieron el empleo de los estudios de casos y controles para implantar un sistema de vigilancia continua de la efectividad del programa de vacunación. Incluso con dificultades tales como las experimentadas por Cutts et al. (52) y Killewo et al. (51), debidas a insuficiente recuerdo materno sobre enfermedades e inmunizaciones, los cambios en la efectividad pueden detectarse de esta manera siempre que los errores en los datos de vigilancia se mantengan relativamente constantes.

Los diseños de casos y controles pueden ser utilizados asimismo para supervisar el desempeño del personal de terreno y de las escuelas. En una investigación de casos y controles sobre una escuela donde había transmisión continua del sarampión a pesar de la vacunación de todos los presuntos susceptibles, Wassilak et al. (53) consiguieron identificar dos causas probables: que los registros de la escuela identificaban erróneamente a algunos estudiantes como previamente vacunados, y que uno de los equipos de vacunadores con inyectores a presión no estaba empleando las técnicas apropiadas.

Del mismo modo, los estudios de casos y controles sirven para evaluar las complicaciones que se notifican como asociadas a la vacunación. Wassilak et al. demostraron que las diferencias en los efectos colaterales menores, tales como dolor local y sangrado, varían según el equipo de vacunadores (53). Un gran estudio de casos y controles sobre complicaciones de la vacunación se inició antes de la sugerencia inicial de Smith de emplear esos estudios para evaluar vacunas (8). Se trata del Estudio Nacional sobre Encefalopatía Infantil llevado a cabo en Inglaterra, Escocia y Gales (54). Pese a que ese estudio demostró que la incidencia de enfermedad neurológica grave se asociaba significativamente con el hecho de haberse vacunado contra la tos ferina en los 7 días previos a la aparición de la enfermedad neurológica, la asociación no fue suficiente para convencer a una corte de su naturaleza causal (55).

Si los investigadores que realizan estudios de casos y controles (o de cohortes) sobre los efectos perjudiciales de la vacunación no siguen la recomendación de Horwitz y Feinstein de que las personas con contraindicaciones para la vacunación se excluyan del análisis (11), se corre el riesgo de subestimar la asociación entre las reacciones adversas y la vacunación. Si tales contraindicaciones incluyen las reacciones adversas que se están estudiando o la propensión a tenerlas, y si los vacunadores tienden a no vacunar a dichas personas, la población no vacunada tendrá un exceso artificial de reacciones adversas.

La vigilancia por medio de estudios de casos y controles periódicos debería ser relativamente fácil de ejecutar una vez que se haya desarrollado un diseño básico de estudio. Seleccionando los controles en el momento en que se comunican los casos se tendrían en cuenta los cambios temporales en las exposiciones y en las poblaciones en riesgo. De vez en cuando podrían añadirse a los cuestionarios preguntas dirigidas a abordar preocupaciones específicas. El mayor obstáculo para aplicar tal esquema en la práctica probablemente sea la noción de

que es mejor destinar dinero a algo presuntamente útil que gastarlo en averiguar si el procedimiento valió realmente la pena. Es más fácil conseguir fondos para desarrollar programas que para evaluarlos.

RESUMEN

Los estudios de casos y controles empleados para evaluar la efectividad de la vacunación son sucedáneos útiles de los ensayos controlados. Sus ventajas frente a los ensayos controlados son que 1) requieren relativamente pocos participantes, 2) la información necesaria puede obtenerse en corto tiempo, y 3) los resultados se basan en condiciones sobre el terreno reales. El problema principal e inevitable que plantean es producir datos convincentes de que las poblaciones vacunadas y no vacunadas son suficientemente similares en relación con todas las características relevantes, salvo la vacunación, para poder concluir razonablemente que la efectividad de la vacunación se aproxima a la eficacia de la vacuna. Incluso en circunstancias no controladas, los estudios de casos y controles suelen aportar medios útiles de vigilancia e indicar cuándo ha de revisarse algún componente del programa de vacunación. La eficacia relativa de una vacuna puede determinarse por medio de estudios de casos y controles siempre que la vacuna utilizada sea el único factor que ha cambiado en el programa de vacunación.

AGRADECIMIENTO

Esta revisión fue parcialmente financiada por el Research Career Award HL 21670 del National Heart Lung and Blood Institute y por la beca de investigación CA 47503 del National Cancer Institute. El autor agradece a Kathleen E. Niswander la ayuda prestada con este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Sakula A. Robert Koch (1843–1910): founder of the science of bacteriology and discoverer of the

- tubercle bacillus. A study of his life and work. *Br J Dis Chest* 1979;388-394.
2. Irvine KN. *B.C.G. vaccination in theory and practice*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1949.
 3. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:479-480.
 4. Comstock GW. Field trials of tuberculosis vaccines: How could we have done them better? *Controlled Clin Trials* (en prensa).
 5. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1980;72(suppl):1-74.
 6. Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1987;62:69-72.
 7. Wiegshaus EH, Harding G, McMurray D, et al. A co-operative evaluation of test systems used to assay tuberculosis vaccines. *Bull World Health Organ* 1971;45:543-550.
 8. Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. *Tubercle* 1982;63:23-35.
 9. Last JM, ed. *A dictionary of epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 1983.
 10. Last JM, ed. *A dictionary of epidemiology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1988.
 11. Horwitz RI, Feinstein AR. The application of therapeutic trial principles to improve the design of epidemiologic research: a case-control study suggesting that anticoagulants reduce mortality in patients with myocardial infarction. *J Chronic Dis* 1981;34:575-583.
 12. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988;10:212-241.
 13. Comstock GW. Vaccine evaluation by case-control or prospective studies [editorial]. *Am J Epidemiol* 1990;131:205-207.
 14. Joseph KS. A potential bias in the estimation of vaccine efficacy through observational study designs [carta]. *Int J Epidemiol* 1989;18:729-731.
 15. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York, NY: Oxford University Press; 1982.
 16. Smith PG. Evaluating interventions against tropical diseases. *Int J Epidemiol* 1987;16:159-166.
 17. Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987;9:866-883.
 18. Greenwood M Jr, Yule GU. The statistics of anti-typhoid and anti-cholera inoculations, and the interpretation of such statistics in general. *Proc R Soc Med* 1915;8(part 2):113-194.
 19. Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol* 1984;13:87-93.
 20. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical methods in epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 1989.
 21. Comstock GW. Fatal arteriosclerotic heart disease, water hardness at home, and socioeconomic characteristics. *Am J Epidemiol* 1971;94:1-10.
 22. Kupper LL, McMichael AJ, Spirtas R. A hybrid epidemiologic study design useful in estimating relative risk. *J Am Stat Assoc* 1975;70:524-528.
 23. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986;73:1-12.
 24. Greenland S. Adjustment of risk ratios in case-base studies (hybrid epidemiologic designs). *Stat Med* 1986;5:579-584.
 25. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985;63:1055-1068.
 26. Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, et al. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991;133:323-331.
 27. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H, et al. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 1985; 121:593-597.
 28. Comstock GW, Brownlow WJ, Joseph JM, et al. Validity of interview information in estimating community immunization levels. *Health Serv Rep* 1973;88:750-757.
 29. Goddard KE, Broder G, Wenan C. Reliability of pediatric history: a preliminary study. *Pediatrics* 1961;28:1011-1018.
 30. Miettinen O. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976;103:226-235.
 31. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Vol 1, The analysis of case-control studies*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980. (IARC Scientific Publication no. 32.)
 32. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982;116:547-553.
 33. Greenland S, Frerichs RR. On measures and models for the effectiveness of vaccines and vaccination programmes. *Int J Epidemiol* 1988; 17:456-463.
 34. Deming MS, Jaiteh KO, Otten MW Jr, et al. Epidemic poliomyelitis in The Gambia following

- the control of poliomyelitis as an endemic disease. II. Clinical efficacy of trivalent oral polio vaccine. *Am J Epidemiol* 1992;135:393–408.
35. Garenne M, Leroy O, Beau J-P, et al. Efficacy of measles vaccines after controlling for exposure. *Am J Epidemiol* 1993;138:182–195.
 36. Struchiner CJ, Halloran ME, Robins JM, et al. The behaviour of common measures of association used to assess a vaccination programme under complex disease transmission patterns—a computer simulation study of malaria vaccines. *Int J Epidemiol* 1990;19:187–196.
 37. Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr. Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity. *Am J Epidemiol* 1992;136:328–343.
 38. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 1990;19:205–213.
 39. Raj Narain, Vallishayee RS. BCG vaccination of tuberculosis patients and of strong reactors to tuberculin. *Bull Int Union Tuberc* 1976;51:243–246.
 40. Palmer CE, Shaw LW, Comstock GW. Community trials of BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1958;77:877–907.
 41. Medical Research Council. Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. B.C.G. and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents. *Br Med J* 1956;1:413–427.
 42. Daniels M. Primary tuberculous infection in nurses. *Lancet* 1944;247:201–204.
 43. Sutrisna B, Utomo P, Komalarini S, et al. Penelitian efektifitas vaksin BCG can beberapa faktor lainnya pada anak yang menderita TBC berat di 3 ruman sakit di Jakarta 1981–1982. *Medika* 1983;9:143–150.
 44. Shapiro C, Cook N, Evans D, et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol* 1985;14:441–446.
 45. Tidjani O, Amedome A, ten Dam HC. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986;67:269–281.
 46. Young TK, Hershfield ES. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health* 1986;76:783–786.
 47. Clarkson JA, Fine PEM. An assessment of methods for routine local monitoring of vaccine efficacy, with particular reference to measles and pertussis. *Epidemiol Infect* 1987;99:485–499.
 48. Diwan VK. Operational evaluation of the efficacy of vaccines by the case control method. *Int J Technol Assess Health Care* 1991;7:59–62.
 49. Palmer SR. Vaccine efficacy and control measures in pertussis. *Arch Dis Child* 1991;66:854–857.
 50. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22:742–746.
 51. Killewo J, Makwaya C, Munubhi E, et al. The protective effect of measles vaccine under routine vaccination conditions in Dar Es Salaam, Tanzania: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1991;20:508–514.
 52. Cutts FT, Smith PG, Colombo S, et al. Field evaluation of measles vaccine efficacy in Mozambique. *Am J Epidemiol* 1990;131:349–355.
 53. Wassilak SGF, Orenstein WA, Strickland PL, et al. Continuing measles transmission in students despite a school-based outbreak control program. *Am J Epidemiol* 1985;122:208–217.
 54. Miller DL, Alderslade R, Ross EM. Whooping cough and whooping cough vaccine: the risks and benefits debate. *Epidemiol Rev* 1982;4:1–24.
 55. Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine* 1990;8:180–190.
 56. Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol* 1992;136:121–135.