

# Estimación de la efectividad de una vacuna utilizando el método de cribado (*Screening Method*): una herramienta simple, rápida y de bajo costo

Editorial comment. Estimation of vaccine effectiveness using the Screening Method: a simple, rapid and low-cost tool

Jaime Cerda Lorca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El autor declara no presentar conflictos de interés.

Financiamiento: En la redacción del presente comentario editorial el autor no recibió aporte de fondos de ninguna institución, pública, privada, comercial ni sin fines de lucro.

Recibido: 15 de julio de 2024

**Palabras clave:** efectividad, vacuna, método de cribado.

En el número actual de Revista Chilena de Infectología se publica el estudio de Ochoa y cols. (pág. 589), el cual estimó la efectividad de la primera dosis de vacuna contra la varicela en niños del Departamento de Casanare, Colombia, durante el período 2014-2020<sup>1</sup> empleando el método de cribado (*Screening Method*)<sup>2,3</sup>. Esta herramienta, desarrollada a comienzo de la década de 1980, es de gran utilidad para la monitorización de la efectividad de una vacuna por su simpleza, rapidez y bajo costo, siendo una alternativa a los métodos tradicionales, de mayor complejidad<sup>4-6</sup>. Pese a no ser muy conocido en el ámbito académico, el método de cribado se encuentra plenamente vigente y fue aplicado para estimar la efectividad de vacunas en tiempo real durante la reciente pandemia por COVID-19 y monitorizar su evolución, utilizando datos obtenidos a través de sistemas de vigilancia epidemiológica<sup>7,8</sup>. El presente comentario editorial, de carácter docente, explica algunos conceptos metodológicos y matemáticos del método de cribado, con el objetivo de facilitar su comprensión y promover su uso.

La efectividad de una vacuna corresponde a la reducción del riesgo de infección, enfermedad, hospitalización o muerte por una patología transmisible como resultado de recibir una vacuna, comparado con no recibirla, en

condiciones del mundo real<sup>1</sup>. Diversos diseños de investigación permiten estimar la efectividad de una vacuna, siendo mayoritariamente de tipo observacional, a saber, estudios de cohorte y estudios de casos y controles. En los estudios de cohorte se compara la incidencia de un determinado evento de interés entre vacunados y no-vacunados (o vacunados de manera incompleta) mediante el Riesgo Relativo (RR), a partir del cual se calcula la efectividad de la vacuna (EV) según la fórmula tradicional  $EV = (1 - RR) * 100$ . Por su parte, en los estudios de casos y controles se compara el antecedente de vacunación entre personas que presentaron un determinado evento de interés (casos) y personas que no lo presentaron (controles) mediante el *Odds Ratio* (OR), a partir del cual se estima la efectividad de la vacuna según la fórmula  $EV = (1 - OR) * 100$ . En ambos tipos de estudios, el uso de modelos de regresión permite calcular intervalos de confianza al 95% para la efectividad de la vacuna, los cuales ofrecen un rango para dicho valor, interpretables como peor y mejor escenario. Asimismo, los modelos de regresión permiten el ajuste por variables confundentes, obteniendo estimaciones de efectividad de la vacuna más cercanas a la realidad al controlar el sesgo de confusión.

<sup>1</sup>Por el contrario, el concepto de eficacia de una vacuna corresponde a la reducción del riesgo de alguno de los desenlaces mencionados, medido en condiciones ideales, como suele ser en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

Correspondencia a:

Jaime Cerda Lorca.

jcerdal@uc.cl

Existen condiciones en que la estimación de la efectividad de una vacuna debe ser simple, rápida, precoz y a bajo costo, por ejemplo, en el contexto de brotes o epidemias, ya que es un insumo importante para la toma de decisiones. La constatación de una reducción importante en la efectividad de una vacuna permite sospechar un cambio de cepa del agente infeccioso (por ejemplo, hacia una de mayor virulencia, requiriendo una nueva formulación de la vacuna), la necesidad de introducir un refuerzo de vacunación o bien la identificación de grupos en que la efectividad de la vacuna es insuficiente y se requieren medidas preventivas adicionales. Ante este escenario, la estimación de la efectividad de una vacuna utilizando el método de cribado constituye una alternativa altamente ventajosa.

A diferencia de los métodos tradicionales de estimación de efectividad de una vacuna, el *método de cribado* se caracteriza por requerir solamente dos datos: la proporción de la población vacunada (PPV) y la proporción de casos en vacunados (PCV). La PPV comúnmente se conoce como “cobertura de vacunación” y es un dato ampliamente disponible, por cuanto se monitorea rutinariamente en el contexto de un programa de vacunación. Por su parte, la PCV se calcula en base a una muestra aleatoria de casos de la enfermedad a prevenir, identificados a partir de sistemas de vigilancia epidemiológica. En esta muestra se calcula la proporción que representan los casos vacunados respecto a los casos totales, información que se obtiene cruzando los datos aportados por sistemas de vigilancia epidemiológica y registros de vacunación. Conocidos los valores de PPV y PCV, la efectividad de la vacuna se calcula según la siguiente fórmula, correspondiente a una reorganización de la fórmula tradicional<sup>9</sup>:

$$EV = 1 - [(PCV/1-PCV)] / [(PPV/1-PPV)]$$

A modo de ejemplo, la Tabla 1 ilustra el cálculo de la efectividad de la vacuna contra el sarampión en dos distritos de salud de la ciudad de Leeds, utilizando el método de cribado<sup>2,10</sup>. Ambos distritos contaban con registros de vacunación computarizados para poblaciones de niños residentes, lo cual permitió determinar rápidamente el antecedente de vacunación contra el sarampión para cada caso notificado de dicha enfermedad, permitiendo el cálculo de la PCV. Por su parte, la PPV se derivó a partir de registros computarizados del número de niños en cada cohorte de nacimiento y porcentaje de vacunación contra el sarampión en cada una de estas cohortes. Con estos dos datos se procedió a calcular la efectividad de la vacuna para cada una de las cohortes de nacimiento y para el período completo (1980-1986). Tomemos como ejemplo la cohorte de nacimientos del año 1986, en la cual se notificaron 151 casos de sarampión, de los cuales 27 presentaron el antecedente de vacunación. Con esta información, el cálculo de PCV =  $27/151 = 0,179$ . Por su parte, el número de niños vacunados en ambos distritos fue 7.638, siendo la población total 9.197 niños. Con esta información, el cálculo de PPV =  $7.638/9.197 = 0,831$ . La PCV y PPV permiten calcular la efectividad de la vacuna, de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} EV &= 1 - [(PCV/1-PCV)] / [(PPV/1-PPV)] \\ EV &= 1 - [(0,179/0,821)] / [(0,831/0,169)] \\ EV &= 1 - 0,044 \\ EV &= 95,6\% \end{aligned}$$

Por su parte, la Tabla 2, de elaboración propia, resume los valores de efectividad de la vacuna calculados mediante la fórmula del método de cribado para diferentes valores de PCV y PPV. Se puede apreciar que la efectividad de

Tabla 1. Efectividad de la vacuna contra sarampión calculada en la ciudad de Leeds mediante el método de cribado (adaptado de 2,10)

| Cohorte de nacimiento | Casos notificados (a) | Casos notificados vacunados (b) | PCV,% (b/a)*100 | PPV,% | EV,% | IC95% EV,%  |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------|-------|------|-------------|
| 1980                  | 82                    | 5                               | 6,1             | 70,0  | 97,2 | 93,1 - 98,9 |
| 1981                  | 98                    | 9                               | 9,2             | 70,9  | 95,8 | 91,8 - 97,9 |
| 1982                  | 180                   | 28                              | 15,6            | 76,0  | 94,2 | 91,3 - 96,1 |
| 1983                  | 177                   | 37                              | 20,9            | 81,0  | 93,8 | 91,1 - 95,7 |
| 1984                  | 112                   | 22                              | 19,6            | 83,7  | 95,2 | 92,4 - 97,0 |
| 1985                  | 140                   | 27                              | 19,3            | 84,5  | 95,6 | 93,3 - 97,1 |
| 1986                  | 151                   | 27                              | 17,9            | 83,1  | 95,6 | 93,3 - 97,1 |
| 1980-1986             | 940                   | 155                             | 16,5            | 78,4  | 94,6 | 93,5 - 95,4 |

La efectividad de la vacuna fue calculada para cada estrato mediante la fórmula utilizada en el método de cribado:  $EV = 1 - [(PCV/1-PCV)] / [(PPV/1-PPV)]$ . El intervalo de confianza 95% para la EV fue calculado mediante un modelo de regresión logística. PCV: Proporción de casos notificados que recibieron la vacuna; PPV: Proporción de la población vacunada; EV: Efectividad de la vacuna; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

**Tabla 2. Cálculo de la efectividad de una vacuna utilizando el método de cribado, para diferentes combinaciones de PCV y PPV**

| Proporción de población vacunada (PPV,%) | Proporción de casos vacunados (PCV,%) |      |      |      |      |      |      |      |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
|                                          | 10                                    | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | 70   | 80   | 90  |
| 10                                       | 0,0                                   |      |      |      |      |      |      |      |     |
| 20                                       | 55,6                                  | 0,0  |      |      |      |      |      |      |     |
| 30                                       | 74,1                                  | 41,7 | 0,0  |      |      |      |      |      |     |
| 40                                       | 83,3                                  | 62,5 | 35,7 | 0,0  |      |      |      |      |     |
| 50                                       | 88,9                                  | 75,0 | 57,1 | 33,3 | 0,0  |      |      |      |     |
| 60                                       | 92,6                                  | 83,3 | 71,4 | 55,6 | 33,3 | 0,0  |      |      |     |
| 70                                       | 95,2                                  | 89,3 | 81,6 | 71,4 | 57,1 | 35,7 | 0,0  |      |     |
| 80                                       | 97,2                                  | 93,8 | 89,3 | 83,3 | 75,0 | 62,5 | 41,7 | 0,0  |     |
| 90                                       | 98,8                                  | 97,2 | 95,2 | 92,6 | 88,9 | 83,3 | 74,1 | 55,6 | 0,0 |

La efectividad de la vacuna fue calculada mediante la fórmula utilizada en el método de cribado:  $EV = 1 - [(PCV/1 - PCV)] / [(PPV/1 - PPV)]$ . Fuente: Elaboración propia.

la vacuna disminuye con el aumento de PCV y aumenta con el aumento de PPV, de manera no lineal; al respecto, Chen y Farrington publicaron en 1996 un nomograma que permite rápidamente y de manera visual conocer el valor de la efectividad de la vacuna conociendo los valores de PCV y PPV, sin efectuar operaciones matemáticas<sup>11</sup>. Con respecto a la PCV, es importante mencionar que su valor se calcula en base a una muestra aleatoria de casos de la enfermedad a prevenir, cuyo tamaño debería ser calculado *a priori*. La publicación de Farrington<sup>2</sup> incluye la fórmula de cálculo del tamaño que debe tener la muestra de casos para garantizar que el límite inferior del intervalo de confianza al 95% del valor de efectividad de la vacuna no esté por debajo de un cierto número de puntos porcentuales del valor de efectividad anticipado (5, 10 o 15 puntos). Cabe mencionar que la fórmula utilizada en el método de cribado es más vulnerable a error bajo condiciones de PCV y PPV muy altas o muy bajas.

Desde un punto de vista matemático, la aplicación de la fórmula del método de cribado tiene la limitante de no entregar un intervalo de confianza para el valor la efectividad de la vacuna. No obstante ello, este intervalo puede calcularse mediante la construcción del siguiente modelo de regresión logística, propuesto por Farrington<sup>1</sup>:

$$\ln(PCV/1-PCV) = \beta_0 + \ln(PPV/1-PPV)$$

El logito de la PCV corresponde al término explicado por el modelo de regresión logística. Como puede apreciarse, el modelo de regresión logística no incluye predictores independientes: solamente incluye un intercepto  $\beta_0$  y una variable de desplazamiento (*offset*), correspondiente a  $\ln(PPV/1-PPV)$ . La efectividad de la vacuna se calcula

como  $EV = 1 - \exp(\beta_0)$ , siendo el valor del intercepto  $\beta_0$  entregado por el programa estadístico. La estimación del error estándar para el intercepto  $\beta_0$  por parte del programa estadístico permite el cálculo del intervalo de confianza al 95% para el valor de efectividad de la vacuna. Para efectos prácticos, la base de datos por analizar debe incluir el total de sujetos que componen la muestra de casos; para cada uno de ellos debe codificarse en una variable su antecedente de vacunación (vacunado = 1 y no-vacunado = 0). Posteriormente, a cada sujeto se debe agregar el valor numérico que toma la variable de desplazamiento (*offset*), correspondiente a  $\ln(PPV/1-PPV)$ .

Retomando el ejemplo de la Tabla 1, para cada cohorte de nacimiento y para el período completo (1980-1986) se construyó un modelo de regresión logística, a partir del cual se calculó el intervalo de confianza 95% para el valor de efectividad de la vacuna, ofreciendo un rango para dicha estimación. Cabe destacar que la construcción de modelos de regresión logística ofrece otra importante ventaja, cual es permitir el ajuste por confundentes, reduciendo el sesgo en la estimación de la efectividad de la vacuna, ya sea hacia una subestimación o una sobreestimación. Como alternativa para evitar el sesgo de confusión, se sugiere restringir los estudios a grupos homogéneos en cuanto a posibles factores confundentes.

Las ventajas del método de cribado pueden resumirse en los siguientes puntos: es un método simple, rápido, de bajo costo, basado en el análisis de datos administrativos, útil para resaltar problemas potenciales relacionados con una inesperada baja efectividad de una vacuna, fácilmente reproducible para sucesivos períodos de tiempo (ofreciendo la posibilidad de comparación entre períodos) y que permite estimar la efectividad de la va-

Tabla 3. Cálculo de la efectividad de una vacuna en tres cohortes ficticias, utilizando el método de cribado

| Cohorte (edad) | Casos notificados | Casos notificados vacunados | PCV,% | Población total | Población total vacunada | PPV,% | EV%  |
|----------------|-------------------|-----------------------------|-------|-----------------|--------------------------|-------|------|
| 1-5            | 200               | 146                         | 73,0  | 1.000           | 900                      | 90,0  | 70,0 |
| 6-10           | 200               | 62                          | 31,0  | 1.000           | 600                      | 60,0  | 70,0 |
| 11-15          | 200               | 23                          | 11,5  | 1.000           | 300                      | 30,0  | 70,0 |
| Total          | 600               | 231                         | 38,5  | 3.000           | 1.800                    | 60,0  | 58,3 |

La efectividad de la vacuna fue calculada mediante la fórmula utilizada en el método de cribado:  $EV = 1 - [(PCV/1 - PCV)] / [(PPV/1 - PPV)]$ . Fuente: Elaboración propia. PCV: Proporción de casos notificados que recibieron la vacuna; PPV: Proporción de la población vacunada; EV: Efectividad de la vacuna.

cuna en tiempo real<sup>12</sup>. Sin embargo, este método presenta algunas limitaciones, cuya ocurrencia puede conducir a una estimación sesgada de la efectividad de una vacuna, ya sea hacia una sobre o subestimación. Al respecto, para que el método de cribado entregue una estimación válida, se deben cumplir las siguientes condiciones: (a) la muestra de casos utilizada para el cálculo de PCV debe provenir de la misma población que los sujetos a partir de los cuales se calculó la PPV; (b) la PCV y la PPV deben ser calculadas durante el mismo momento epidémico; (c) la definición de los casos utilizados para el cálculo de PCV debe ser específica (en otras palabras, se debe minimizar la probabilidad que los casos correspondan a falsos positivos, utilizando métodos de confirmación diagnóstica de laboratorio), y (d) la clasificación del estado de vacunación de la muestra de casos debe ser correcta, siendo preferible excluir casos en que no se conoce con certeza su estado de vacunación.

Por último, es importante advertir un error común que suele ocurrir cuando se calcula la efectividad de una vacuna para datos agregados mediante el método de cribado. Imaginemos una muestra de casos que provienen de tres cohortes, definidas según grupo de edad: 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años, en que cada cohorte cuenta con 200 casos notificados. En la cohorte de 1-5 años hay 146 casos vacunados (PCV = 73%) y su PPV es 90%. En la cohorte de 6-10 años hay 62 casos vacunados (PCV = 31%) y su PPV es 60%. En la cohorte de 11-15 años hay 23 casos vacunados (PCV = 11,5%) y su PPV es 30%. El cálculo de efectividad de la vacuna para cada una de las cohortes arroja exactamente el mismo valor: EV = 70%. Sin embargo, cuando se combinan los datos de las tres

cohortes en una sola (1-15 años), hay 600 casos totales, 231 de ellos vacunados (PCV combinada = 38,5%) y su PPV combinada es 60,0%. Esto produce una efectividad de la vacuna combinada de solamente 58,3% (Tabla 3). Este hecho demuestra la conveniencia de no calcular la efectividad de la vacuna para datos agregados, debido a que la EV combinada puede no reflejar la efectividad de cada una de las cohortes que la componen, especialmente cuando las campañas de vacunación presentan características específicas para las diferentes cohortes. Esta misma situación ocurre cuando cada cohorte representa un año diferente y se calcula la efectividad de la vacunación para el período completo.

En conclusión, el método de cribado es una herramienta simple, rápida y de bajo costo para calcular la efectividad de una vacuna. Sin embargo, sus limitaciones inclinan a pensar que debe complementar, pero no sustituir, otros métodos que permiten, por ejemplo, controlar variables confundentes, y sus resultados deben interpretarse con precaución. Finalizo el presente comentario editorial señalando que la aplicación del método de cribado realza la importancia que tiene realizar una adecuada vigilancia epidemiológica de casos de enfermedad y registro de vacunas recibidas por la comunidad (para el cálculo de la PCV), así como la monitorización de coberturas de vacunación (para el cálculo de PPV), todo en base a datos fidedignos y confiables.

*Agradecimientos.* El autor agradece a la Dra. Katia Abarca y Paola Viviani (Ph.D) por su revisión crítica del documento.

## Referencias

- 1.- Ochoa GE, Nieves Díaz BM. Efectividad de la vacuna infantil contra la varicela. Casanare, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2024;41(5):589-95.
- 2.- Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 8;52(1):14-21. doi: 10.1093/ije/dyac207. PMID: 36326585.
- 3.- Flannery B, Andrews N, Feikin D, Patel MK. Commentary: Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 8;52(1):19-21. doi: 10.1093/ije/dyac013. PMID: 35138384; PMCID: PMC9360183.
- 4.- Borrás E, Domínguez A, Salleras L. Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación. *Gac. Sanit*. 2011; 25(Supl 1):49-55. doi: 10.1016/S0213-9111(11)70008-5.
- 5.- Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On Measuring Vaccine Effectiveness with Observational Study Designs. *Acta Med Acad*. 2022 Aug;51(2):134-146. doi: 10.5644/ama2006-124.383. PMID: 36318007; PMCID: PMC9982864.
- 6.- Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2002;26(3):451-7. PMID: 12416713.
- 7.- Perumal N, Schönfeld V, Wichmann O. Application of the screening method for estimating COVID-19 vaccine effectiveness using routine surveillance data: Germany's experience during the COVID-19 pandemic, July 2021 to March 2023. *Euro Surveill*. 2024 Feb;29(8):2300329. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.29.8.2300329. PMID: 38390650; PMCID: PMC10899814.
- 8.- Horváth JK, Ferenci T, Ferenczi A, Túri G, Röst G, Oroszi B. Real-Time Monitoring of the Effectiveness of Six COVID-19 Vaccines against Laboratory-Confirmed COVID-19 in Hungary in 2021 Using the Screening Method. *Vaccines (Basel)*. 2022 Oct 29;10(11):1824. doi: 10.3390/vaccines10111824. PMID: 36366334; PMCID: PMC9697606.
- 9.- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1055-68. PMID: 3879673; PMCID: PMC2536484.
- 10.- Hatton P. The use of the screening technique as a method of rapidly estimating vaccine efficacy. *Public Health*. 1990 Jan;104(1):21-5. doi: 10.1016/s0033-3506(05)80341-5. PMID: 2359815.
- 11.- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):99-117. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017931. PMID: 9021306.
- 12.- Minodier L, Blanchon T, Souty C, Turbelin C, Leccia F, Varesi L, Falchi A. Influenza vaccine effectiveness: best practice and current limitations of the screening method and their implications for the clinic. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Aug;13(8):1039-48. doi: 10.1586/14760584.2014.930666. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946796.