

## ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA. DISEÑOS Y METODOLOGÍA.

### EFECTIVIDAD DE LA CAMPAÑA DE INMUNIZACIÓN MASIVA CONTRA EL MENINGOCOCO (SEROGRUPO C) EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

**Xabier Elexpe Uriarte.**

Dirección Territorial de Vizcaya. Departamento de Sanidad.

#### INTRODUCCIÓN

Desde el 15 de septiembre hasta el 31 de octubre del pasado año, en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), se llevó a cabo una campaña de inmunización masiva contra el meningococo C. Se prefijó un objetivo de cobertura del 85%. Estuvo dirigida a la población entre 18 meses y 20 años de la CAPV (ambas edades incluidas), previamente no vacunada. Si bien el componente principal de la campaña se llevó a cabo entre los citados meses de septiembre y octubre de 1997, la misma sigue abierta hasta finales de junio de 1998 para aquella cohorte de niños que vayan cumpliendo 18 meses durante dicho período. Se utilizaron las vacunas Mencevax AC (SB) y antimeningocócica A+C (Pasteur Mérieux MSD).

Se pretende cuantificar el efecto de esta intervención vacunal con el objeto de aportar evidencias científicas que sustenten la conveniencia de la medida de salud acordada. Para ello, se han prefijado los siguientes objetivos:

#### Objetivo principal:

Cuantificar el efecto a corto plazo (1 año) de la intervención sanitaria propuesta.

#### Objetivos específicos:

a) Comparar la incidencia de meningitis meningocócica C en el global de la población diana tras la vacunación, respecto a la incidencia de la enfermedad en el global de la población diana antes de la intervención.

b) Comparar la incidencia de meningitis meningocócica C tras la vacunación en la población diana vacunada respecto a la población diana no vacunada.

c) Comparar la gravedad de la sintomatología clínica de aquellos casos incidentes de meningitis meningocócica C que aparezcan en el período post-intervención entre la población diana vacunada respecto a aquellos que aparezcan en la población diana no vacunada en el mismo período, y también respecto a aquellos casos que aparecieron en la población diana no vacunada en el período previo a la intervención.

**Objetivo secundario:** Conocer el tipo/subtipo/genotipo más prevalente de meningococo C entre aquellos casos de meningitis meningocócica C incidentes en el pe-

Correspondencia:  
Xabier Elexpe Uriarte  
Dirección Territorial de Vizcaya. Departamento de Sanidad  
Subdirección de Salud Pública  
C/ María Díaz de Haro. 60  
48010 Bilbao  
Teléfono: 944881552

ríodo post-intervención, tanto en la población diana vacunada como no vacunada.

## METODOLOGÍA

El diseño del estudio es «de intervención», cuasi-experimental, «antes-después». La población inaccesible sería el universo de población comprendido entre los 18 meses y los 20 años, ambos inclusive. La población accesible, representativa de la anterior, y sobre la que se llevará a cabo el estudio, es la población de la CAPV para los mismos grupos de edad.

No se plantea efectuar muestreo alguno: el estudio se pretende llevar a cabo sobre la totalidad de la población accesible.

En lo que respecta a los criterios de inclusión, el único considerado para definir la población a estudio es el grupo de edad al que pertenece un individuo dado: son objeto de la intervención aquellos con edades comprendidas entre los 18 meses y los 20 años, ambos inclusive.

Por otro lado, no se plantea aplicar ningún criterio de exclusión a la población especificada a través de los criterios de inclusión. Aquellos pertenecientes a la población diana que presenten alguna de las contraindicaciones a la administración de la vacuna (estado febril, reacción adversa previa a la administración de la vacuna, hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes,...) forman parte de la población diana no vacunada.

Respecto al período de estudio, si bien la intervención en sí tuvo lugar en las fechas referidas, para cumplir con los objetivos del presente proyecto, se tendrán en cuenta todos los casos incidentes de meningitis meningocócica C en cada uno de los territorios históricos de la CAPV desde el 15 de septiembre de 1989 hasta el 15 de septiembre de 1998.

Las definiciones de caso que se utilizarán serán las siguientes:

**Definición clínica de caso:** «enfermedad que se puede presentar como meningitis y/o meningococemia que puede progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. La meningitis meningocócica suele tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, rigidez de nuca y eventualmente petequias».

**Caso sospechoso:** «Compatible con la definición clínica de caso, pero sin confirmación microbiológica de *Neisseria meningitidis* serogrupo C».

**Caso confirmado:** «Compatible con la definición clínica de caso y confirmado por aislamiento en laboratorio (aislamiento de *Neisseria meningitidis* serogrupo C en un sitio normalmente estéril: sangre, LCR,...)».

En cuanto a las variables que se recogerán por cada caso incidente durante el período de estudio, y sin ánimo de ser exhaustivos, citaremos solamente las más relevantes: Fecha de presentación de la enfermedad. Lugar de residencia del caso: municipio y Territorio Histórico. Fecha de nacimiento. Sexo del caso. Clasificación del caso: confirmado/sospechoso. Tipo de caso: primario/secundario/coprimario. Tipo de muestra: frotis faríngeo / sangre / Líquido cefalorraquídeo / otros (petequia o púrpura cutánea,...). Método diagnóstico: tinción de Gram / látex / cultivo / PCR / otros. Resultados de la identificación del germen: Serogrupo, tipo, subtipo, genotipo (en la fase pre-intervención, estas variables se conocerán en una proporción dada. En la fase post-intervención, con el objeto de conocerlas en todos los casos incidentes, los laboratorios de microbiología hospitalarios están actuando de manera consensuada de acuerdo a un protocolo elaborado por el Departamento de Sanidad. El genotipo solamente se recogerá en los casos incidentes durante el período post-intervención). Individuo vacunado/no vacunado con la vacuna A+C. Fecha de vacunación. Tipo de vacuna empleada. Antecedentes de qui-

mioprofilaxis. Forma clínica (forma localizada, bacteriemia inaparente benigna, meningitis sin sepsis, meningitis con sepsis pero sin CID, meningitis con sepsis y con CID, Sepsis sin meningitis y con CID, Sepsis sin meningitis y sin CID,...). Existencia de factores predisponentes. Fallecimiento. ¿Pertenece el caso a un brote institucional o comunitario?

Dado que, tal y como se ha señalado en el apartado de «objetivos», una de las estrategias para estudiar la conveniencia de la campaña de inmunización masiva es analizar la gravedad clínica entre los casos incidentes en vacunados y no vacunados, se recogerán también una serie de variables clínicas durante el ingreso hospitalario y variables relacionadas con las posibles secuelas de la enfermedad durante el ingreso hospitalario y primer año desde la instauración del caso. Entre ellas, mencionaremos las siguientes: Temperatura (máxima alcanzada y número de horas en que la temperatura se mantuvo elevada). Anorexia / rechazo del alimento. Vómitos «en escopetazo». Irritabilidad. Cefalea intensa / Llanto cerebral. Signos meníngeos: Rigidez de nuca / Tendencia al opistótonos/Signo de Amoss/ Signo de Kernig/ signo Brudzinski. Hiperestesia generalizada. Distonía. Alteración de la conciencia (desde confusión a coma): En niño menor de 3 años → Puntuación en la Escala de Raimondi/ En niño de 3 a 7 años → Puntuación en la Escala de Glasgow / En persona mayor de 7 años: Presencia de letargia, confusión, coma. N.º de horas en que el nivel de conciencia se mantuvo disminuido. Hipertensión de la fontanela. Convulsiones. Herpes labial. Artralgias / Artritis. Exantema petequeal. Púrpura. Alteración de la tensión arterial. Frecuencia cardíaca. Frecuencia respiratoria. pO<sub>2</sub> (gasometría arterial). Saturación de O<sub>2</sub> (gasometría arterial). pO<sub>2</sub> (gasometría venosa). Saturación de O<sub>2</sub> (gasometría venosa). Necrosis aguda corticosuprarrenal. Shock. Parálisis de los movimientos del globo ocular (por afectación de los pares craneales III.º, IV.º y VI.º, nervios motores oculares). Hipoacusia/Sordera (por parálisis del VIII.º par, nervio auditivo). Edema cerebral. Edema agudo

de pulmón. Miocarditis/Endocarditis/Pericarditis. Endoftalmítis. Ceguera cortical. Absceso cerebral. Empiema cerebral. Hemorragia subdural. Trombosis de la arteria carotídea. Dilatación ventricular (Hidrocefalia obstructiva). Hemiparesia/cuadriparesia. Infarto cerebral. Ataxia cerebelar o vestibular. Trastorno convulsivo permanente. Lesiones cutáneas permanentes/mutilantes. Diabetes insípida. Trastornos del comportamiento. Retraso del lenguaje. Retraso mental.

Además, se recogerá información proveniente de la analítica del líquido cefalorraquídeo (Presión, glucorraquia, relación glucemia/glucorraquia,...), de la sangre (hemograma completo con fórmula leucocitaria, estudio de coagulación y bioquímica) y de la orina. También se prestará especial atención a las pautas terapéuticas empleadas (antibióticos, expansores, drogas vasoactivas, corrección hidroelectrolítica, exanguinotransfusión, ventilación asistida, etc...).

Las fuentes de información serán las siguientes:

- a) Sistema de registro de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (Unidades de Vigilancia Epidemiológica).
- b) Registros propios de los laboratorios de microbiología de los hospitales de agudos del SVS/Osakidetza: Sistema de Información Microbiológica (SIM).
- c) Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalario (a partir de 1993).
- d) Registro de Mortalidad de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
- e) Historias clínicas hospitalarias.

En estas fuentes de información, la búsqueda activa de casos incidentes de meningitis meningocócica durante el período a estudio constará de dos fases:

- a) Fijación de códigos u otras estrategias de identificación particulares de cada una de las fuentes, de tal manera que se permita una búsqueda lo más sensible posible, aún sacrificando la especificidad del método en esta fase.
- b) Comprobación del caso acudiendo a los documentos pertinentes (historia clínica, informe microbiológico, etc.): se aumentará en la especificidad del método en esta fase.

Se diseñarán hojas de recogida de datos para el médico revisor y bases de datos en dBASE-III plus o EXCEL en las que se vuelque la información recopilada en las hojas, de tal manera que dicha información sea susceptible de análisis estadístico.

En lo que respecta al análisis estadístico, y para el apartado a) del objetivo principal, se llevará a cabo:

1) Descripción de las tasas observadas:

Confección de series temporales de tasas anuales\*: por un lado, específicas para cada uno de los cuatro grupos de edad de interés\*\*, y por otro lado, globales/truncadas para todos ellos (brutas y ajustadas). En el caso de las tasas truncadas ajustadas, la población estándar será la propia población «global» de la CAPV para el rango de edad «global» de interés y período correspondiente. La serie será desde el período 89-90 hasta el período 97-98, corresponderá naturalmente a casos incidentes de meningitis meningocócica C, y se llevará a cabo para el total de la CAPV y para cada uno de los territorios históricos.

\* El período anual «a riesgo» de la población para el cálculo de las tasas de incidencia será de 12 meses; pero este período no se corresponderá con un año del calendario sino que, teniendo en cuenta que el «pico» de incidencia de la enfermedad comienza una vez pasado el verano, corresponderá al período que va desde el 15 de

septiembre de un año al 15 de septiembre del próximo. Igualmente, las tasas de incidencia en el período post-vacunación se obtendrán considerando los 12 meses posteriores al 15 de septiembre de 1997.

- \*\*a) 18 meses cumplidos-3 años cumplidos
- b) 4 años cumplidos-6 años cumplidos
- c) 7 años cumplidos-10 años cumplidos
- d) 11 años cumplidos-20 años cumplidos

Obtención de intervalos de confianza del 95% para las tasas ajustadas, calculándose el error estándar mediante la aproximación de Poisson.

Análisis de la tendencia de las tasas anuales de incidencia durante el período previo a la campaña (89-90, 90-91, 91-92, 92-93, 93-94, 94-95, 95-96, 96-97) y el período posterior a la campaña (97-98).

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

2) Modelización de la serie temporal de tasas de incidencia para la cuantificación de los cambios observados, y para la evaluación del efecto de la intervención (determinación de si ha habido un descenso y de si dicho descenso es mayor que lo predecible en base a las tasas observadas antes de la intervención):

2.1) Mediante regresión de Poisson:

Se plantea un modelo Poisson en el que la variable dependiente sea las tasas anuales de incidencia de meningitis meningocócica C desde el período 89-90 hasta el período 97-98, en los diferentes grupos de edad de interés y en los tres Territorios Históricos, y las variables independientes: los períodos anua-

les, los grupos de edad, los Territorios Históricos y una «variable indicadora» → la intervención o campaña de vacunación masiva contra el meningococo C.

La estimación de los parámetros  $\beta$  se llevará a cabo mediante métodos de máxima verosimilitud. Este parámetro  $\beta$ , para todas las variables independientes, se puede interpretar como el logaritmo del riesgo relativo, ajustado por el efecto del resto de las variables incluidas en el modelo. En este caso, el coeficiente de la variable indicadora proporciona una estimación del *ratio* o cambio en las tasas de incidencia antes y después de la intervención.

Deberá prestarse atención al modo en que las variables son introducidas en el modelo (como nominales o como continuas/ordinales), a los diferentes *deviances* que se obtengan hasta lograr el mejor modelo, a la posible existencia de sobredispersión de Poisson y a su corrección, y la identificación de fenómenos de interacción entre las variables.

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en los diferentes Territorios Históricos y grupos de edad.

2.2) Mediante análisis de series temporales:

Se intentará predecir la variable dependiente no en base a variables externas independientes, sino en base a observaciones previas de la misma variable. Así, en el modelo, se pretende identificar al período de intervención como asociado a un descenso de las tasas de incidencia. Se desarrollarán modelos ARIMA para el total de observaciones, y para cada una de las unidades de análisis (grupos de edad de interés \* Territorios Históricos).

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada

uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

*Para el apartado b) del objetivo principal:*

Obtención de tasas de incidencia, en el período post-vacunación, en población diana vacunada y población diana no vacunada, para cada uno de los grupos de edad ya señalados y para el total (brutas y ajustadas por edad-población estándar: la población de la CAPV para dicho rango de edad y durante el período correspondiente), y para el global de la CAPV y para cada uno de sus Territorios Históricos. En cada uno de los niveles de análisis resultantes y globalmente, cálculo del riesgo relativo (razón de tasas) entre la población diana vacunada y no vacunada. Obtención del intervalo de confianza del riesgo relativo → identificación de diferencias significativas.

También para cada uno de los niveles de análisis resultantes y globalmente, cálculo del grado de efectividad a corto plazo (1 año) de la campaña de vacunación mediante la siguiente fórmula:

$1 - (\text{tasa de incidencia ajustada por edad en vacunados} / \text{tasa de incidencia ajustada por edad en no vacunados})$ . Se obtendrá su intervalo de confianza del 95% de acuerdo al método de Longini. Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

*Para el apartado c) del objetivo principal:*

Particularmente para cada grupo de edad y para el global de todos los casos:

Para aquellas variables clínicas cuantitativas continuas: contraste de medias e identificación de diferencias estadísticamente significativas. Para aquellas variables clínicas categóricas dicotómicas: contraste de proporciones e identificación de diferencias es-

tadísticamente significativas. Para aquellas variables clínicas categóricas ordinales: test de Ji cuadrado para tendencias e identificación de diferencias significativas.

**Para el objetivo secundario:** Contaje de los diferentes tipos, subtipos y genotipos que aparezcan en los casos incidentes en el período post-intervención. Estimación de proporciones. Dependiendo de la calidad de la información que se recopile acerca de estas variables en los casos pre-intervención, se podría emprender un análisis de comparación de subtipos antes y después de la campaña de vacunación (el genotipo, como ya se ha señalado, solamente se recogerá para los casos incidentes en el período post-intervención).

#### ASUNCIONES DEL ESTUDIO

1) La sensibilidad y especificidad del sistema de registro de casos desde el período 89-90 hasta el período post-vacunación 97-98 son altas, constantes a lo largo del tiempo y similares en los tres Territorios Históricos. El hecho de incluir como casos «confirmados» una fracción proporcional de las meningitis «sospechosas», si tal estrategia fuera utilizada, es correcto.

2) Además del «numerador» de las tasas, también el denominador de éstas para el período de estudio está recogido de manera fiable: los censos y padrones de la CAPV son sistemas de información demográfica de alta fiabilidad a partir de los cuales se puede conocer/estimar con precisión la población a riesgo durante el período a estudio.

3) Idealmente, para analizar «exactamente» el grado de efectividad de la campaña, la totalidad de la población diana en el período pre-vacunación no se debiera encontrar vacunada: su situación inmune debiera ser aquella que dicha población hubiera adquirido naturalmente. De igual manera, en la fase de post-vacunación, toda la población diana debiera haber sido vacuna-

da. Estas dos asunciones solamente se mantienen parcialmente.

4) La situación inmune, «de protección», de todos los individuos de la población diana una vez efectuada la intervención es la misma: tanto en el caso de los primovacunados durante la campaña, como en el caso de los revacunados durante la campaña y de aquellos que habiendo sido vacunados previamente a la campaña no precisan revacunación.

5) Dado que la cobertura que se pretende lograr es del 85%, existirá suficiente proporción de población diana no vacunada en cada uno de los estratos de edad como para poder llevar a cabo el análisis.

6) Para los diferentes niveles de comparación (períodos de tiempo pre- y post-vacunación, vacunados *versus* no vacunados,...) el riesgo basal de incidencia de un caso de meningitis C (*baseline risk*) es el mismo: son homogéneos respecto a posibles variables de confusión (nivel de hacinamiento,...), por lo que éstas no confundirán los resultados.

7) Para el cálculo de las tasas de incidencia de cada una de las unidades de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad) en el período post-vacunación, se asume que dicho período comienza el 15 de septiembre de 1997, es decir, que el riesgo de padecer meningitis C una vez vacunado comienza en dicha fecha, pues ello no afectará de manera sustancial a la estimación de las tasas de incidencia «reales» durante dicho período.

8) Se trata de un diseño cuasi-experimental «antes-después» → el cambio cuantitativo en la incidencia de la enfermedad tras la intervención es debido a la intervención y no a otros factores de confusión.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1) A pesar de la búsqueda retrospectiva y activa de casos durante el período a estudio que emprenderá el médico revisor, tanto en

los registros de Microbiología como a partir del CMBD, EDOs y Registro de Mortalidad, la sensibilidad y la especificidad del sistema de registro puede presentar deficiencias:

- 1.1. El CMBD solamente existe a partir de 1993; previamente, la búsqueda activa se va a limitar a los registros de Microbiología y EDOs principalmente, los cuales, si bien asegurarán un alto grado de especificidad, probablemente presentarán problemas de sensibilidad.
- 1.2. Por el contrario, la búsqueda a partir del CMBD podría presentar problemas de especificidad.
- 1.3. Consiguientemente, previamente a la aparición del CMBD, la búsqueda activa sería poco sensible. A partir de la aparición del registro de altas hospitalarias se podría efectuar una búsqueda poco específica. Como resultado, el sistema de registro de casos no presentaría una sensibilidad y especificidad ni adecuadas ni constantes a lo largo del período a estudio.
- 1.4. Y además de una sensibilidad y especificidad no adecuadas e inconstantes a lo largo del período de estudio, éstas podrían ser diferentes según Territorio Histórico.
- 1.5. Por el contrario, en el período post-vacunación, si bien pueden subsistir problemas de especificidad, tanto ésta como la sensibilidad serán claramente mejores que en el período pre-vacunación.
- 1.6. Además, el hecho de incluir como casos «confirmados» una fracción proporcional de las meningitis meningocócicas no confirmadas como C (en el caso de que se utilizara esta estrategia) pudiera ser incorrecto (pues podría estar agravando aún más los problemas de especificidad ya mencionados) y, consiguientemente, la estimación del

numerador de las tasas podría resultar aún más sesgada.

2) Pudiera ser que la fiabilidad del «denominador» de las tasas no fuera tan grande como se pudiera esperar. Ello implicaría una disminución de la fiabilidad de las tasas de incidencia.

3) No en toda la población diana la inmunidad existente ha sido adquirida naturalmente: campañas de vacunación masiva a nivel de localidades concretas, vacunación administrada a contactos de casos en brotes concretos, y la vacunación discrecional emprendida por ciudadanos a nivel particular han provocado que, entre dicha población diana, exista ya antes de emprenderse la campaña de vacunación masiva a nivel de toda la CAPV un cierto nivel de inmunidad adquirida artificialmente. En consecuencia, ante un efecto dado de la intervención, éste será probablemente infravalorado. Igualmente, y para el período post-intervención, si bien se espera que la cobertura de la campaña de inmunización esté por encima del 85%, naturalmente no todos los individuos de la población diana estarán vacunados: consiguientemente, la aparición de casos en no vacunados durante la post-intervención tendería a infravalorar el efecto real de la vacunación (en este sentido, el análisis por separado de las tasas correspondientes al período post-vacunación en vacunados y no vacunados ayudará a interpretar más adecuadamente los resultados).

4) El supuesto de que la situación inmune, «de protección», de todos los individuos de la población diana una vez efectuada la intervención sea la misma (es decir, tanto en el caso de los primovacunados durante la campaña, como en el caso de los revacunados durante la campaña y de aquellos que habiendo sido vacunados previamente a la campaña no precisan revacunación) pudiera ser incorrecto.

5) A pesar de que la cobertura que se pretende lograr sea del 85%, pudiera ocurrir que no existiera suficiente proporción de po-

blación diana no vacunada en cada uno de los estratos de edad como para poder llevar a cabo el análisis.

6) Para los diferentes niveles de comparación (períodos de tiempo pre- y post-vacunación, vacunados *versus* no vacunados,...) el riesgo basal de incidencia de un caso de meningitis C (*baseline risk*) pudiera no ser el mismo; podrían no ser homogéneos respecto a posibles variables de confusión (nivel de hacinamiento,...), por lo que éstas confundirían los resultados.

7) No se pretende estudiar la efectividad de la campaña de vacunación masiva bajo otros puntos de vista, tales como el coste y/o la aceptabilidad de la intervención por parte de la Comunidad.

8) Pudiera ocurrir que el considerar que el período de riesgo de la población diana en la fase post-intervención comienza el 15 de septiembre afectara en cierta proporción al cálculo de las tasas y, por consiguiente, que éstas no se estimaran adecuadamente del todo. En realidad, el período «a riesgo» de un vacunado comienza al de dos semanas aproximadamente de haber recibido la vacuna → el «no descontar» a cada sujeto vacunado el número de días desde el 15 de septiembre hasta dos semanas después de haber sido vacunado podría «agrandar» artificialmente el período «a riesgo» y, por lo tanto, implicar el cálculo de tasas de incidencia menores que las reales (este hecho sería más notable cuanto más alejada del 15 de septiembre se encuentre la fecha en que un individuo es vacunado). Por otro lado, también podría ocurrir lo contrario: una persona perteneciente a la población diana que, una vez pasado el 15 de septiembre, todavía no ha sido vacunado y desarrolla la enfermedad → se estaría contando como un caso en período post-vacunación (sobre-estimación de la tasa). En realidad, parece razonable asumir que el primero de los sucesos, si

bien ocurrirá regularmente, será de escasa envergadura comparado con la amplitud total del período post-vacunación y que, por lo tanto, no alterará sustancialmente el cálculo de las tasas. En el caso del segundo supuesto, dado que ocurrirá excepcionalmente, tampoco se piensa que sesgará los cálculos finales.

9) Pudiera ser que el cambio en la incidencia de la enfermedad tras la intervención fuera debido a otras variables de confusión desconocidas y que no pueden ser incluidas en el análisis (tendencia descendente previa de la enfermedad, por ej.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eusko Jaurlaritzaren Osasun-Saila. Infekzio meningozikoen eta b motako *haemophilus influenzae*-arengatiko infekzioaren profilaxia. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen-Zerbitzu Nagusia: 1995.
2. Hubert B, Caugant DA. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Eurosurveillance* 1997; 2: 69-71.
3. Fogarty J. Trends in serogroup C meningococcal disease in the Republic of Ireland. *Eurosurveillance* 1997; 2: 75-6.
4. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade e Servizos Sociais. A campaña de vacinación fronte o meningococo C: Resultados e primeira avaliación. *Bol Epidemiol Galicia* 1996; 9:1-2.
5. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M et al. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull World Health Org* 1996; 74: 407-411.
6. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Disease Prevention and Control Strategies for Practice-based Physicians. *Pediatrics* 1996; 97(3): 404-411.
7. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP et al. Efficacy of Meningococcal Vaccine and Barriers to Vaccination. *JAMA* 1998; 279: 435-9.