



Informe técnico

VACUNACIÓN
FRETE A LA ENFERMEDAD

meningocócica



Informe técnico

VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

1.- <i>¿Qué es la meningitis meningocócica?</i>	03
2.- <i>Características del agente etiológico</i>	03
2.1.- <i>Mecanismo de transmisión</i>	04
3.- <i>Epidemiología</i>	05
3.1.- <i>Incidencia en España</i>	06
3.2.- <i>Factores de riesgo de la infección meningocócica</i>	08
3.3.- <i>Estado de portador</i>	09
4.- <i>Manifestaciones clínicas: signos y síntomas</i>	09
5.- <i>Diagnóstico</i>	10
6.- <i>Tratamiento. Actuación en casos especiales</i>	11
7.- <i>Medidas de prevención</i>	12
7.1.- <i>Quimioprofilaxis</i>	12
7.2.- <i>Vacunas antimeningocócicas</i>	13
7.2.1.- <i>Vacunas comercializadas</i>	20
8.- <i>Bibliografía</i>	21



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

1.- ¿Qué es la meningitis meningocócica?

La **meningitis** es una inflamación de las meninges, membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal. En general, son procesos inflamatorios de las cubiertas encefalomedulares que afectan fundamentalmente a las meninges blandas (piamadre y aracnoides) y respetan la duramadre, es decir, son leptomeningitis. Se asocian a una serie de síntomas y signos que conocemos como síndrome meníngeo o meningismo.

Puede ser producida por una gran diversidad de agentes microbianos, sustancias químicas (entre ellas, medicamentos como antibióticos, AINES, azatioprina, etc.), enfermedades sistémicas (como lupus, migrañas, etc.), infiltración neoplásica, procedimientos relacionados (inyecciones intratecales o neurocirugía, entre otros) o trastornos inflamatorios de origen desconocido.

En el lenguaje habitual y coloquial, el término meningitis hace referencia de forma mayoritaria a las de etiología infecciosa, bacteriana y vírica predominantemente. De forma particular, la **meningitis meningocócica** es aquella causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*.

2.- Características del agente etiológico

Neisseria meningitidis es un diplococo Gram negativo, oxidasa-positivo y aeróbico, que fue identificado por primera vez en 1887 por Weichselbaum. Se encuentra en la nasofaringe del 5-20% de la población española, dependiendo de la edad y otras variables, si bien sólo una mínima parte de los portadores (aproximadamente el 1%) desarrolla la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), una de las principales causas de meningitis bacteriana y sepsis (infección generalizada de la sangre) en el mundo.

La infección por *Neisseria meningitidis* afecta fundamentalmente a niños¹ y adolescentes, en los que es el agente etiológico principal, aunque también puede afectar a adultos (en éstos el responsable mayoritario es el neumococo, *Streptococcus pneumoniae*). En España, en torno al 25% de los casos se producen en niños menores de 5 años y, un porcentaje muy significativo (alrededor del 10%) en menores de 1 año.

Se han identificado 12 serogrupos diferentes de *N. meningitidis* causantes de la enfermedad, seis de los cuales (A, B, C, W, X e Y) pueden causar epidemias según zonas geográficas; en Europa, los principales causantes de enfermedad meningocócica invasiva son los serotipos B y C, y, concretamente en España, más de la mitad de los casos se deben a estos serogrupos. Esta clasificación en serogrupos se ha establecido en base a sus polisacáridos capsulares, cuya virulencia varía en función de los componentes de la membrana externa: el lipooligosacárido, que actúa como endotoxina; la presencia de *pili* tipo IV, que favorecen la adhesión a los epitelios y su infectividad; las porinas, que contribuyen a la internalización de la bacteria; la proteasa de IgA1 y las proteínas Opa y Opc.

En la virulencia del meningococo influyen también factores propios del huésped, como son su estado de salud, coinfecciones víricas (como la gripe) o el tabaquismo, que favorecerán la colonización.

¹ Hace años, era *Haemophilus influenzae* el principal causante de la meningitis en lactantes y niños pequeños, pero la vacunación sistemática ha reducido notablemente su incidencia.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

2.1. Mecanismo de transmisión

La bacteria se transmite de persona a persona a través de gotículas de las secreciones respiratorias o de la garganta, incluyendo la saliva. La transmisión de la enfermedad se ve facilitada por el contacto estrecho y prolongado (besos, estornudos, tos), o por compartir utensilios (como vajillas, cubiertos o juguetes) y lugares hacinados (como dormitorios colectivos) con una persona infectada.

Una vez las bacterias se depositan sobre la superficie de la mucosa (generalmente nasofaríngea), se adhieren –con sus filamentos largos y delgados llamados *pili*– a la superficie de la célula eucariótica con la intermediación de las proteínas expuestas en la membrana –Opa y Opc– y sus diversos factores de virulencia. Posteriormente, la célula fagocita y transporta a las bacterias en su interior mediante fagosomas, las libera en la submucosa y, ocasionalmente, acceden al torrente sanguíneo y consiguen alcanzar el sistema nervioso central (*Figura 1*). El paso a sangre y el desarrollo de enfermedad invasiva sólo acontece en algunos casos, si las cepas son más virulentas o el huésped tiene el sistema inmunitario comprometido.

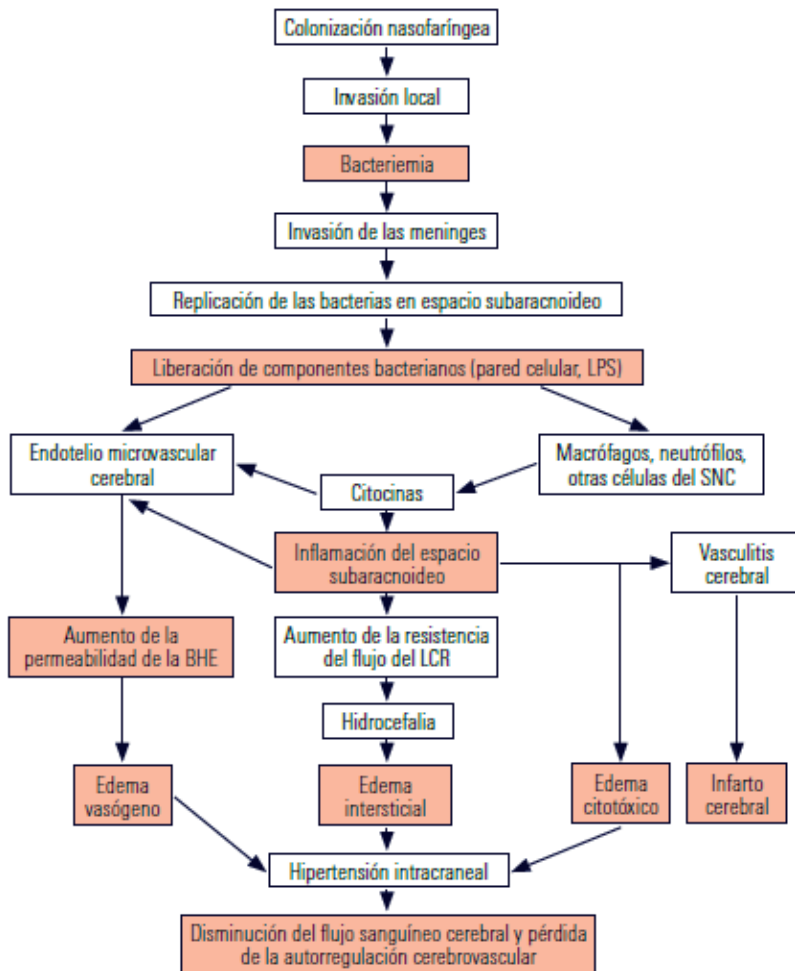


Figura 1.- Patogenia y fisiopatología de la meningitis bacteriana. BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo; LPS: lipopolisacárido; SNC: sistema nervioso central (Merino, 2016)



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

3. Epidemiología

Desde el punto de vista de la epidemiología y la patogenia, resulta fundamental distinguir entre la meningitis bacteriana y la meningitis vírica, por presentar claras diferencias. Los agentes etiológicos más frecuentes² pueden variar en función de la edad del paciente y las enfermedades de base preexistentes.

Pese al descubrimiento de antibióticos eficaces, a los programas de vacunación infantil y al importante desarrollo de los sistemas sanitarios, las meningitis bacterianas continúan presentando una importante morbilidad y mortalidad. Se calcula que, a nivel global, su incidencia se sitúa en torno a 5 casos por cada 100.000 adultos por año.

Neisseria meningitidis solo infecta al ser humano, y no hay reservorios animales. Hay personas que son portadoras faríngeas de la bacteria que, a veces, por razones no totalmente esclarecidas, puede superar las defensas del organismo y propagarse al cerebro a través del torrente sanguíneo. Se cree que del 10 al 20% de la población a nivel mundial es portadora de *N. meningitidis* (aproximadamente un 10% de los adultos y hasta el 24% de adolescentes), aunque la tasa de portadores puede ser más elevada en situaciones epidémicas.

Se estima que se producen hasta 500.000 casos anuales de enfermedad invasora a nivel mundial, con una letalidad en torno al 10%. La meningitis meningocócica se observa en todos los continentes, si bien la mayor carga de la enfermedad se encuentra en el *cinturón de la meningitis* del África subsahariana, que se extiende desde Senegal en el oeste hasta Etiopía en el este, donde se reportan alrededor de 30.000 casos cada año. En esta zona, la mayoría de brotes epidémicos de meningitis meningocócica se producen en la estación seca, entre diciembre y junio, cuando los vientos cargados de polvo, el frío nocturno y las infecciones de las vías respiratorias altas se combinan para dañar la mucosa nasofaríngea, con el consiguiente aumento del riesgo de enfermedad meningocócica. La transmisión se ve facilitada también por el hacinamiento en los hogares y los grandes desplazamientos regionales de población con motivo, por ejemplo, de peregrinaciones. Es importante reseñar que los meningococos producen la forma más conocida de meningitis bacteriana epidémica, sobre todo en África y Asia.

No obstante, el número de casos a nivel mundial se está controlando, con la puesta en marcha en 2004 de una red funcional de vigilancia epidemiológica; por ejemplo, en la temporada epidemiológica de 2014, se consiguieron las cifras más bajas de incidencia, notificándose 11.908 casos sospechosos en 19 países africanos, 1.146 de ellos mortales. A estos datos ha contribuido la implementación, desde 2010, de una vacuna conjugada meningocócica A como medida preventiva masiva en el cinturón de la meningitis, donde la proporción del serogrupo A ha disminuido drásticamente.

Cabe destacar que la distribución geográfica y el potencial epidémico varían según el serogrupo. En la Unión Europea, casi el 54% de los cuadros meningocócicos invasivos son causados por el serotipo B, especialmente en niños (75% de los casos); y un 16% (8,1% de los casos en niños) está producido por el serotipo C.

² Los microorganismos causantes de meningitis bacteriana comunitaria más frecuentes han sido clásicamente *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, aunque la epidemiología ha cambiado debido a la introducción de vacunas frente al serogrupo b de *H. influenzae*, la cuadrivalente conjugada frente a *N. meningitidis* serogrupos A, C, Y y W³⁵ o la heptavalente frente a neumococo. Actualmente, los microorganismos más frecuentes causantes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad son *Streptococcus pneumoniae* (50%), *N. Meningitidis* 25%), estreptococos del grupo B (15%) y *Lysteria monocytogenes* (10%).



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

3.1.- Incidencia en España

La enfermedad meningocócica es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en nuestro país. Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal incluyendo información epidemiológica y microbiológica a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

La incidencia y presentación de esta enfermedad en la población española ha sufrido cambios muy importantes debidos, tanto al impacto del uso de la vacuna frente al serogrupo C, como al descenso en la última década de los casos por serogrupo B, que fue anterior incluso a la existencia y uso de la vacuna frente a dicho serogrupo (comercializada en 2015).

Los resultados epidemiológicos en la temporada 2017-2018 (*Tabla 1*) se produjo un incremento en el número de casos y tasas notificados con respecto a las temporadas anteriores. Se notificaron un total de 372 casos, de los que se confirmaron 346 (93%). La tasa de incidencia para los casos confirmados fue de 0,74 por 100.000 habitantes. Esta tasa de incidencia se incrementó en un 27,6% con respecto a la registrada en la temporada previa y un 76,2% con respecto a la temporada 2013-2014 por lo que se interrumpió la tendencia descendente que se venía observando, aunque la incidencia sigue siendo baja.

Grupos edad	SG B		SG C		SG W		SG Y		Otros SG		SG no tipable		SG desconocido		Total	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1 año	23	5,85		0,00	1	0,25	1	0,25		0,00	2	0,51	7	1,78	34	8,65
1-4 años	31	1,80	3	0,17	2	0,12	2	0,12	1	0,06	8	0,46	9	0,52	55	3,19
5-9 años	8	0,33	1	0,04	1	0,04	2	0,08		0,00	2	0,08	2	0,08	16	0,66
10-14 años	4	0,17		0,00	2	0,08	1	0,04	1	0,04		0,00	1	0,04	9	0,37
15-19 años	5	0,22	2	0,09	5	0,22	5	0,22		0,00	2	0,09	1	0,04	20	0,89
20-24 años	7	0,31	4	0,18	2	0,09		0,00		0,00	1	0,04	1	0,04	15	0,66
25-44 años	11	0,08	9	0,07	3	0,02	3	0,02		0,00	5	0,04	3	0,02	34	0,26
45 a 64 años	22	0,17	14	0,11	12	0,09	4	0,03		0,00	3	0,02	4	0,03	59	0,45
65 + años	31	0,35	7	0,08	20	0,22	19	0,21	3	0,03	9	0,10	15	0,17	104	1,17
Total	142	0,30	40	0,09	48	0,10	37	0,08	5	0,01	32	0,07	43	0,09	346	0,74

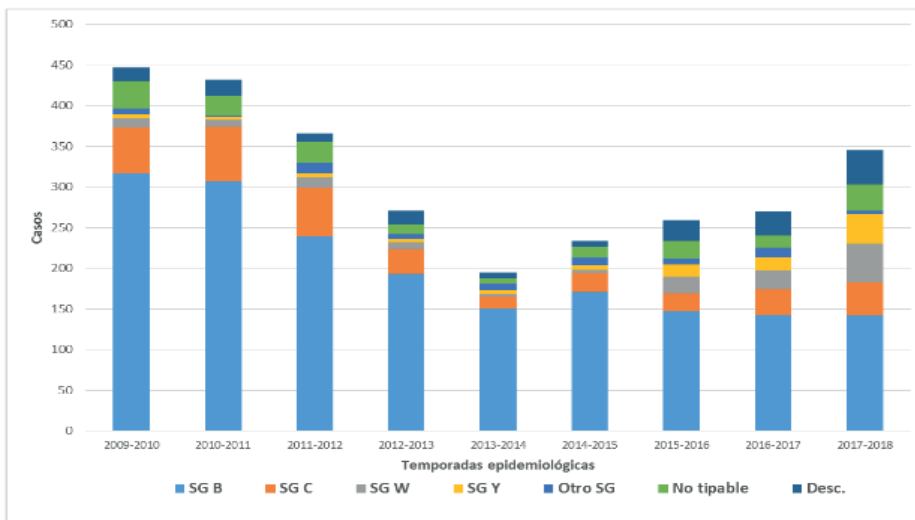
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 1.- Enfermedad meningocócica. Casos y tasas por 100.000 habitantes por grupo de edad para los distintos serogrupos en la temporada 2017-2018

El serogrupo B produjo las tasas de incidencia más elevadas, en la temporada 2017-2018 se notificaron 142 casos (41% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 0,30 casos por 100.000 habitantes. En segundo lugar se situó la incidencia por serogrupo W con 48 casos (13,9%) y tasa de 0,10. Le siguieron la incidencia por serogrupo C con 40 casos (11,6%) y una tasa de incidencia de 0,09; y la incidencia por serogrupo Y con 37 casos (10,7%) y tasa de 0,08 y 4 casos declarados como otros serogrupos. Finalmente, en 32 casos se aislaron cepas no tipables (tasa de 0,07) y hubo 42 casos confirmados en los que el serogrupo no se identificó. El número de casos sospechosos y probables, sin confirmación microbiológica, fue de 26 (*Figura 2*).



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica



*Figura 2.-
Enfermedad
meningocócica.
Tendencia
temporal de los
casos declarados
según el serogrupo.
Temporadas 2009-
2010 a 2017-2018*

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Las CCAA que presentaron las tasas de incidencia por serogrupo B más elevadas fueron: Ceuta, Baleares, Asturias, Cataluña y Aragón; para el serogrupo C: País Vasco, Extremadura, Cantabria y Castilla y León; para el serogrupo W: La Rioja, Murcia, País Vasco y C. Valenciana y para el serogrupo Y: Castilla La Mancha, Asturias, Cantabria y Navarra.

En la temporada 2017-2018, la presentación de la enfermedad para los distintos grupos de edad fue diferente según el serogrupo causante. La mayor tasa de incidencia correspondió al serogrupo B y por edad, a los menores de 1 año seguidos de los de 1 a 4 años.

La incidencia por serogrupo C aumentó en las dos últimas temporadas después de un periodo de descenso mantenido. El incremento afectó a los niños de 1 a 4 años y especialmente a las personas con 45 y más años. En las tres últimas temporadas se produjeron 14 casos en personas que pertenecían a cohortes que debieron de recibir la vacuna. Seis de estos casos no estaban vacunados, dos casos tenían 2 meses, un caso 9 años, dos casos 18 años y un caso 19 años. Los otros ocho casos se consideraron fallos vacunales. Para los casos por serogrupo W, desde que en la temporada 2015-2016 se inició el aumento de la incidencia, se ha observado, como la enfermedad afecta a todos los grupos de edad. Las tasas más elevadas se produjeron en los menores de 5 años de edad, en los mayores de 65 años y en los adolescentes de 15 a 19 años. (Temporada 2017-2018).

Para los casos debidos al serogrupo Y también se observó un incremento en las tres últimas temporadas. Los casos se dieron en todos los grupos de edad, excepto en el de 20 a 24 años, con las tasas más altas en las edades extremas, menores de 5 años y 65 y más años de edad y en el grupo de 15 a 19 años.

La forma clínica predominante en los casos confirmados fue la sepsis o sepsis con meningitis en un 54% de los casos y el 25% sólo meningitis. Entre los casos de meningitis, el 32,2% de los casos (28 casos) tenían menos de 5 años de edad, pero también presentaron este cuadro un importante porcentaje de casos con 45 y más años de edad (39,1%, 34 casos). Los pacientes con sepsis, con o sin meningitis, estuvieron en una mayor proporción en los de 65 y más años de edad.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

Los serogrupos W e Y presentaron los mayores porcentajes de casos con presentación clínica de sepsis (58,3% y 48,65% respectivamente), mientras que los casos por cepas no tipables, y serogrupos B y C presentaron un mayor porcentaje de cuadros de meningitis (40,0%, 31,7% y 32,5% respectivamente).

En cuanto a la mortalidad de la enfermedad, la tasa de letalidad se situó en el 12,7% del total de casos confirmados (44 muertes/346 casos).

La letalidad más elevada correspondió al serogrupo W (14 defunciones, letalidad de 29,2%) y al serogrupo C (8 defunciones, letalidad 20,0%). La letalidad para el serogrupo B fue baja (11 defunciones, letalidad de 7,7%). En la temporada 2017-2018 no se produjo ninguna defunción en menores de 1 año. De las 44 defunciones registradas en la misma temporada, cinco se produjeron en los menores de 20 años de edad, tres por serogrupo B (1, 3 y 10 años de edad) y dos por serogrupo W (9 y 13 años de edad). La letalidad en los menores de 20 años fue de 3,7% y en los casos con 20 y más años fue de 18,6%.

3.2.- Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de padecer una enfermedad meningocócica invasiva incluyen, entre otros, los siguientes:

La corta edad: por la inmadurez del sistema inmunitario, lactantes menores de 1 año tienen mayor riesgo de verse infectados, por ejemplo durante un ingreso hospitalario o por contagio de otros niños.

El entorno comunitario y el contacto estrecho con portadores: los niños que van a escuelas infantiles o tienen hermanos mayores presentan mayor probabilidad de contraer infecciones por contagio. Situaciones de hacinamiento, la convivencia en campamentos o residencias universitarias, o la reclusión en centros de internamiento también contribuyen a un mayor contagio.

Los viajes: especialmente a zonas de importante presencia del meningococo (como regiones epidémicas de África subsahariana o de peregrinación a la Meca), y durante la adolescencia.

Época estacional: la enfermedad se produce durante todo el año, si bien la incidencia aumenta a finales de invierno e inicio de la primavera.

Patologías de base que afecten al Sistema Nervioso Central (SNC) o que debiliten las defensas del organismo. Entre los mecanismos generales de defensa del huésped (que puede ser portador nasofaríngeo) frente al meningococo, se encuentran la producción de moco y barrido ciliar en las vías respiratorias, la activación del complemento y los niveles de inmunoglobulina (Ig) A secretora.

Procedimientos quirúrgicos: se ha descrito que el meningococo puede alcanzar directamente el SNC tras fístulas, traumatismos o lesiones neuroquirúrgicas.

El pronóstico de la meningitis empeora con los siguientes factores: la escasa edad del paciente, la hipotensión, la trombopenia y la acidosis metabólica.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

3.3.- Estado del portador

En estrecha relación con los factores de riesgo, una serie de determinantes en el estado de la persona pueden facilitar la colonización nasofaríngea por el meningococo, convirtiendo al individuo en portador:

Factores genéticos: deficiencia del complemento³, sobre todo de los componentes terminales C5-9 y del factor H, properdina o factor D, así como condiciones de hipogammaglobulinemia y asplenia.

Daño del epitelio nasofaríngeo: debido así como condiciones de la irritación causada por el tabaco o las secuelas de infecciones respiratorias víricas previas.

El sexo: más frecuente en hombres que en mujeres.

4.- Manifestaciones clínicas: signos y síntomas

En general, las meningitis bacterianas se pueden clasificar en aguda, subaguda o crónica según la aparición de síntomas y la duración del cuadro. En la meningitis aguda –la más común– se observa la aparición de síntomas meníngeos en el transcurso de unas horas o varios días y puede evolucionar imperceptiblemente a un síndrome de meningitis crónica, encefalitis o a cuadros fulminantes. La meningitis crónica se suele definir como una persistencia de síntomas durante al menos 1 mes (e incluso hasta años) y se puede distinguir por la aparición temprana de disminución de la conciencia, con o sin convulsiones, y con escasos síntomas meníngeos; puede tener dos presentaciones clínicas: síntomas crónicos y persistentes, o síntomas agudos discretos pero recurrentes.

La meningitis meningocócica tiene un periodo de incubación que puede oscilar entre los 2 y 10 días, con una media de 4 días. Se considera una infección bacteriana grave que puede causar importantes daños cerebrales y es mortal en el 50% de los casos no tratados. Presenta el gran problema de que la frecuencia de presentación inicial de los síntomas es muy variable y ninguno es patognomónico de meningitis. Incluso cuando se diagnostica tempranamente y recibe tratamiento adecuado, del 5 al 10% de los pacientes fallece, generalmente en las primeras 24 a 48 horas tras la aparición de los síntomas. Cabe destacar que el 40% de los casos de meningitis se suelen preceder de sepsis.

Una vez que los meningococos penetran en el espacio subaracnoideo, las defensas del huésped generalmente no pueden hacer frente a la infección al tratarse de un lugar inmunológicamente privilegiado. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los componentes del complemento y las inmunoglobulinas están ausentes o son mínimas a pesar de que la inflamación meníngea produce un ligero aumento de los dos mecanismos de defensa. También se incrementa el paso de leucocitos al LCR, pero con resultados ineficientes por la falta de opsonización y del efecto bactericida consecuencia de la ausencia de la actividad del complemento e inmunoglobulinas.

El **síndrome meníngeo** o **meningismo** se caracteriza por una serie de síntomas y signos que suelen aparecer conjuntamente en la meningitis aguda, si bien la ausencia de meningismo empeora el pronóstico. La triada

³ Los componentes del complemento son importantes para la actividad bactericida en suero, por eso se consideran como el principal mecanismo de inmunidad frente a la enfermedad meningocócica.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

clásica consiste en fiebre elevada, rigidez de nuca y alteración de la conciencia. El meningismo puede ser sutil, notable o acompañarse de positividad de los signos de Kernig, de Brudzinski⁴ o de ambos (signos que reflejan la rigidez de nuca producida en el meningismo). La cefalea es también un síntoma inicial destacado. Otros síntomas frecuentes suelen ser mialgias, dolor abdominal y vómitos y, en algunos casos, fotosensibilidad o confusión. El exantema predomina en las extremidades, pudiendo llegar en los casos más graves a lesiones necróticas y signos de isquemia periférica.

Entre las consecuencias de la inflamación meníngea se encuentra el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), que conduce a edema cerebral, hidrocefalia y es un factor importante en la aparición de hipertensión craneal, uno de los responsables de la gran morbilidad de los cuadros meníngeos junto a las alteraciones del riego vascular cerebral.

Además de los casos letales, se estima que entre un 8 y un 20% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad meningocócica presentarán secuelas neurológicas a largo plazo, entre las que destacan por su frecuencia, la hipoacusia neurosensorial profunda o severa, la hidrocefalia, problemas motores (paresias, plejías o alteraciones de la marcha) y alteraciones del lenguaje. También se han descrito otras secuelas como sordera y amputaciones de extremidades.

5.- Diagnóstico

El carácter normalmente agudo y el desarrollo rápido de la meningitis meningocócica, unido a la común aparición inespecífica de sus síntomas (sobre todo en niños pequeños), hacen difícil el diagnóstico precoz y lo convierten en un reto importante. Además, el límite que separa un cuadro de meningitis de uno de encefalitis es difuso; una mayor afectación de la función cerebral podría señalar más hacia una encefalitis, pero existen cuadros mixtos de meningoencefalitis.

El **diagnóstico clínico basado en la sintomatología** es fundamental, aunque en el caso de los pacientes más jóvenes es complejo. El manejo de estos pacientes debe incluir una anamnesis y una exploración física minuciosas. Los datos más importantes a considerar son los antecedentes de traumatismo o manipulación orofacial que indiquen los posibles focos de infección, signos de focalidad neurológica o alteración de la conciencia y la administración previa de antibióticos que puedan negativizar los análisis microbiológicos.

En todo caso, el cuadro clínico de la meningitis debe ser confirmado mediante un **diagnóstico microbiológico**, que incluya analítica sanguínea y estudio bioquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), que se realiza a través de punción lumbar.

El aspecto del LCR en un caso de meningitis suele ser purulento⁵, e incluso se puede observar la bacteria en el examen microscópico tras tinción de Gram (positiva en el 75-90% de los casos sin tratamiento previo).

⁴ El **signo de Kernig** puede explorarse con el paciente en decúbito supino, con el muslo flexionado sobre el abdomen y la rodilla flexionada. Entonces se extiende la pierna de forma pasiva y, si hay inflamación meníngea, el paciente se resiste a la extensión.

El **signo de la nuca** descrito por **Brudzinski** se manifiesta al flexionar el cuello, provocando la flexión de las caderas y las rodillas.

⁵ En pacientes con meningitis bacteriana, incluida la meningitis meningocócica, los hallazgos típicos en el **líquido cefalorraquídeo** presentan características diferenciales: un recuento de leucocitos de 1.000-5.000 células/mm³ (significativamente superior al de meningitis por cualquier otra causa), la presencia mayoritaria de neutrófilos (si el agente etiológico no es bacteriano predominan los mononucleares), una concentración de glucosa de < 4,0 mg/dl, y una concentración de proteínas de 100-500 mg/dl.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

Pero las técnicas confirmatorias más empleadas suelen ser el cultivo positivo para meningococo de la sangre o del LCR, y sobre todo, las pruebas de aglutinación de látex o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Hoy en día, la utilización de pruebas de amplificación genética, como la PCR, con utilización de sondas sensibles y específicas permite la detección simultánea en una sola prueba de las tres especies bacterianas más comúnmente implicadas en casos de meningitis. En el caso del meningococo, la diana de amplificación empleada es un fragmento del gen *ctrA*, que codifica para la proteína implicada en el transporte del polisacárido capsular.

6.- Tratamiento. Actuación en casos especiales

La enfermedad meningocócica puede ser mortal y debe considerarse siempre como una **urgencia médica**. El paciente deberá ingresar en un centro hospitalario para su tratamiento y, aunque no es necesario aislarlo, el tratamiento se suele realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos, ya que suele precisar tratamiento agresivo (de estabilización del volumen de sangre circulante y la administración de fluidos o fármacos vasoactivos si hay shock), monitorización completa y ventilación asistida en muchos casos, sobre todo en las primeras 24 horas.

Una vez tomadas las muestras necesarias, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico lo antes posible – preferentemente tras la punción lumbar (pues el inicio del tratamiento antes de la punción puede dificultar el crecimiento de la bacteria en el cultivo de LCR y la confirmación del diagnóstico) – hasta obtener datos microbiológicos que orienten la etiología y permitan aplicar un tratamiento dirigido hacia *N. meningitidis*. En determinados casos, será necesario tratamiento adyuvante o de soporte para el edema cerebral (dexametasona), profilaxis de las convulsiones (difenilhidantoína), tratamiento de la hipertensión intracraneal (manitol, hipotensores arteriales o incluso cirugía) o antitérmicos.

El **objetivo** fundamental del tratamiento de la meningitis bacteriana es la **rápida esterilización del LCR**. Deben utilizarse para ello antibióticos con rápida actividad bactericida, ya que una acción bacteriostática no basta para curar la infección y la esterilización tardía del LCR se relaciona con una mayor incidencia de secuelas neurológicas.

Es condición imprescindible que la concentración del antibiótico en el LCR sea superior a la concentración mínima bactericida (CMB), es decir, que la relación entre ambas concentraciones (denominada índice bactericida) sea superior a 1. Para que la actividad bactericida en el LCR sea óptima, el índice bactericida debe ser de alrededor de 10.

Cuando, debido a las condiciones farmacocinéticas del antibiótico a administrar, no es posible lograr la concentración necesaria en el LCR mediante su administración por vía sistémica, ésta puede alcanzarse mediante su instilación directa por vía intraventricular o intratecal. La concentración inicialmente administrada debe ser mantenida a lo largo de todo el tratamiento, sin disminuir la dosis cuando el paciente mejora, ya que a medida que se normaliza la BHE la penetración del antibiótico en el LCR disminuye. La entrada del antibiótico en el LCR se favorece también en el caso de fármacos con alta liposolubilidad, bajo peso molecular, bajo



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

porcentaje de unión a proteínas séricas y bajo grado de ionización a pH fisiológico.

Para el tratamiento específico de la meningococemia o de la meningitis por *N. meningitidis*, se recomiendan los siguientes antibióticos:

- CMI < 0,1 microgramos/ml: **penicilina G o ampicilina**. Como alternativas: cefalosporinas de tercera generación o cloranfenicol.
- CMI 0,1-1,0 microgramos/ml: **cefalosporinas de tercera generación** (por ejemplo: ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, etc.). Como alternativas: fluoroquinolonas, meropenem o cloranfenicol.

Este segundo caso es el más común en la práctica clínica, administrándose de forma general pautas como las siguientes: ceftriaxona 100 mg/kg/día (máximo de 4 g/día) por vía intravenosa en 1 o 2 dosis, o cefotaxima 200-300 mg/kg/día (máximo de 8 g/día) por vía intravenosa en 4 dosis. En condiciones epidémicas en zonas de África con escasos recursos o infraestructura sanitaria deficiente, el fármaco de elección es la ceftriaxona.

La duración de los tratamientos no está del todo definida, pero se suelen mantener entre 7 y 14 días de tratamiento intravenoso. En las primeras 24 horas de tratamiento también puede ser necesaria la descolonización nasal del paciente.

7.- Medidas de prevención

7.1.- Quimioprofilaxis

El principal factor de riesgo para desarrollar una infección sistémica no es el estado de portador, sino la adquisición reciente de dicho estado. Por tanto, en las 24 horas posteriores al establecimiento del diagnóstico de meningitis del caso índice, y siempre antes de los primeros 7-10 días desde la exposición a éste, se buscará a los contactos directos (familia, personal sanitario y otras personas cercanas) para establecer profilaxis antibiótica.

El objetivo, en este caso, es el de romper la cadena de transmisión y reducir el riesgo de padecer una enfermedad invasora y el estado de portador en los contactos cercanos del caso. Se estima que, en los contactos, la quimioprofilaxis puede reducir el riesgo de enfermedad meningocócica invasora en casi un 90% (McNamara, 2018).

Las pautas recomendadas incluyen la administración de ceftriaxona (monodosis de 250 mg –o 125 mg en niños < 15 años– por vía intramuscular), ciprofloxacino (monodosis de 500 mg vía oral) o rifampicina⁶ (600mg/12 h vía oral durante 2 días) generalmente durante 48 horas.

Es aconsejable que el propio enfermo también reciba quimioprofilaxis antes de salir del hospital si el tratamiento no erradica el estado de portador.

⁶ En caso de niños menores de 1 mes: 5 mg/kg/12 h de rifampicina por vía oral durante 2 días; en niños mayores de 1 mes: 10 mg/kg/12 h de rifampicina por vía oral durante 2 días.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

7.2.- Vacunas antimeningocócicas

A modo de resumen, actualmente se dispone en España de vacunas frente al serogrupo C conjugadas con toxoide diftérico – Meningitec® y Menjugate® – o toxoide tetánico – NeisVac C® –, vacuna combinada frente a los principales serogrupos implicados en cuadros invasivos meningocócicos con la excepción del B (A, C, W e Y) – Menveo® y Nimenrix® – y vacunas multicomponente frente a meningococo B – Bexsero® y Trumenba®.

Hace años, la vacunación antimeningocócica sólo era empleada para el control de brotes y en las poblaciones cerradas cuando se sospechaba una extensión epidémica. La cuestión principal era que hasta hace poco más de una década no había vacunas que cubriesen suficientemente el amplio espectro de serogrupos del meningococo; además, la tecnología de las vacunas distaba de ser la más eficiente desde el punto de vista de la respuesta inmune.

La mejora de la farmacotecnia de las vacunas conjugadas con proteínas (que ya habían producido resultados positivos con la vacuna del *Haemophilus influenzae* de tipo b) permitió el desarrollo de una vacuna antimeningocócica C conjugada mucho más inmunogénica que las anteriores, que mejoraba notablemente la capacidad preventiva y que se registró en España en el año 2000, incorporándose al calendario oficial de vacunación. Por tanto, las vacunas específicas para serogrupos se usan ahora para la prevención (inmunización de rutina) y en respuesta a brotes (vacunación reactiva inmediata).

Las **vacunas frente al meningococo tipo C (Tabla 2)** se han elaborado conjugando el oligosacárido o polisacárido de *Neisseria meningitidis* serogrupo C (cepa C11) a una proteína transportadora no tóxica del toxoide diftérico (CRM197), o al toxoide tetánico, pasando de esta manera a ser un antígeno timo-dependiente capaz de inducir memoria inmunológica, especialmente en niños menores de 18 meses, superando así el principal problema de la vacuna polisacárida.

Se debería asumir que los individuos asplénicos y aquellos con deficiencias del complemento pueden tener una respuesta inmune adecuada a las vacunas conjugadas frente a meningococo C; sin embargo, no se conoce el grado de protección conferido. No hay datos sobre la intercambiabilidad de diferentes vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C, por lo que, siempre que sea posible, debería utilizarse la misma vacuna. En cuanto a las reacciones adversas, la mayoría de reacciones son leves y autolimitadas (reacciones en el lugar de inyección, trastornos gastrointestinales, fiebre, cefalea, etc.).



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

	Meningitec®	Menjugate®	NeisVac C®
Composición	Oligosacárido del grupo C de <i>Neisseria meningitidis</i> (cepa C11) (10 mcg) conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (15 mcg) y adsorbido sobre fosfato de aluminio (0,125 mg de Al ³⁺).	Oligosacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C (cepa C11) (10 mcg) conjugado a proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (12,5 a 25,0 mcg) adsorbido sobre hidróxido de aluminio (0,3 a 0,4 mg de Al ³⁺).	Polisacárido (de-O-acetilado) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo C (cepa C11) (10 mcg) conjugado con toxoide tetánico ³ (10-20 mcg) adsorbido sobre hidróxido de aluminio hidratado (0,5 mg Al ³⁺).
Presentación	0,5 mL de suspensión en una jeringa precargada	0,5 mL de suspensión en una jeringa precargada	0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada
Vía de administración	Intramuscular. Si se administra más de una vacuna deben utilizarse zonas de inyección separadas. No debe administrarse por vía intravenosa. No se ha evaluado la seguridad e inmunogenicidad de la administración por vía intradérmica o subcutánea.		
Indicaciones	Inmunización activa de niños desde los 2 meses de edad, adolescentes y adultos para la prevención de enfermedades invasivas producidas por <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo C. El uso de estas vacunas deberá determinarse en base a las recomendaciones oficiales.		
Posología	Primovacunación: <i>Niños de 2 a 12¹ meses:</i> dos dosis de 0,5 mL cada una, con un intervalo entre ambas de al menos 2 meses. <i>Niños mayores de 12 meses, adolescentes y adultos²:</i> una única dosis de 0,5 mL. El momento de administración de la dosis deberá estar en consonancia con las recomendaciones oficiales. Dosis de recuerdo: Una dosis de recuerdo tras la primovacunación en niños menores de un año. El momento de administrar esta dosis de recuerdo debería seguir las recomendaciones oficiales. No se ha establecido todavía la necesidad de dosis de recuerdo en sujetos primovacunados con una dosis única a los 12 meses o mayores.		Primovacunación: <i>Niños de 2 a 4¹ meses:</i> 2 dosis de 0,5 mL cada una, con un intervalo entre ambas de al menos 2 meses. <i>Niños desde los 4 meses de edad en adelante, adolescentes y adultos:</i> una dosis de 0,5 mL. Dosis de recuerdo: <i>Niños de entre 2 y 12² meses de edad:</i> administrar una dosis de recuerdo en torno a los 12-13 meses de edad, 6 meses después de la última dosis de la primovacunación. No se ha establecido todavía la necesidad de dosis de recuerdo en sujetos primovacunados a los 12 meses o mayores.
Contraindicaciones	* Hipersensibilidad previa al medicamento, al principio activo o a alguno de los excipientes. * Hipersensibilidad a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico, toxina diftérica no tóxica o toxoide tetánico. * Enfermedad febril aguda grave.		
Precauciones	No se dispone de suficiente información en embarazo y lactancia, pero debería evaluarse la relación beneficio/riesgo antes de tomar una decisión sobre la conveniencia o no de la vacunación durante la lactancia. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad en estudios con humanos o animales.		
Reacciones adversas	Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor): frecuentes en todos los grupos de edad. Fiebre: frecuente ($\geq 1/100$) y de al menos 38 °C en niños de 0 a 2 años y muy frecuente ($\geq 1/10$) en niños en edad preescolar, pero normalmente ésta no sobrepasaba los 39,1 °C, especialmente en los niños de mayor edad. Mialgia: frecuente ($\geq 1/100$) en adultos. Somnolencia: muy frecuente ($\geq 1/10$) en niños de 0 a 2 años y frecuente ($\geq 1/100$) en niños de entre 3,5 y 6 años. Cefalea: frecuente ($\geq 1/10$) en niños de entre 3,5 y 6 años y muy frecuente ($\geq 1/10$) en adultos.		
¹ No se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad en niños por debajo de 2 meses de edad. ² Existen datos limitados sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en la población adulta, y no hay datos sobre su utilización en personas de 65 o más años de edad. ³ No sustituye a la vacunación antitetánica.			

Tabla 2.- Características de las vacunas frente a *Neisseria meningitidis* del grupo C a partir de las fichas técnicas disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/>



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

El reciente Calendario Común de Vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud propuesto por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el año 2019 (*Figura 3*), recomienda la administración de dos dosis de vacuna anti-meningococo C a los 4 y 12 meses y de una dosis de recuerdo de la vacuna tetravalente (ACWY) a los 12 años. Además, recomienda la administración de una dosis de la vacuna tetravalente a los 14-18 años en personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

Consejo interterritorial del sistema nacional de salud Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida

Calendario recomendado año 2019

VACUNACIÓN	Pre-natal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VPI ^(a)					
Difteria Tétanos Pertussis	dTpa		dTpa	dTpa	dTpa				dTpa ^(a)		Td	Td ^(b)	Td ^(b)	Td
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib	Hib									
Sarampión Rubéola Parotiditis						TV		TV				TV ^(c)	TV ^(c)	
Hepatitis B ^(d)		HB ^(d)	HB	HB	HB							HB ^(e)		
Enfermedad meningocócica C				MenC ^(f)		MenC				MenACWY	MenACWY ^(g)			
Varicela							WZ	WZ		WZ ^(h)		WZ ^(h)	WZ ^(h)	
Virus del Papiloma Humano									VPH ⁽ⁱ⁾		VPH ⁽ⁱ⁾			
Enfermedad neumocócica			VNC 1	VNC 2	VNC 3									VN ^(k)
Gripe	Gripe													Gripe anual

* Se administrará una dosis de vacuna frente a tosferina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación.

En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

(b) Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia.

(c) Vacunar con dos dosis si susceptible.

(d) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadores de AgHBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

(e) En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

(f) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

(g) Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

(h) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

(i) Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

(j) Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

(k) Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Figura 3.- Calendario de vacunación común para toda la vida propuesto para 2019 por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

Por otro lado, las recientes **vacunas antimeningocócicas frente al meningococo serogrupo B** (*Tabla 3*) han supuesto un avance farmacotécnico notable en las estrategias de obtención de vacunas, que abre nuevas líneas de investigación para el desarrollo de vacunas frente a otros microorganismos patológicamente relevantes para los que a día de hoy no disponemos de vacunas.

Hasta ahora, no había sido posible el desarrollo de una vacuna frente al serogrupo B⁷ siguiendo las líneas marcadas por el resto de serogrupos de meningococos, a pesar de ser el más común. El motivo de ello es que su lipooligosacárido capsular es antigénicamente similar al de algunas moléculas fisiológicas humanas, particularmente la molécula de adhesión celular neural fetal, lo que limita notablemente su capacidad inmunogénica y facilita la formación de autoanticuerpos. Por esto, los investigadores han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de vacunas de origen no capsular o, al menos, no enteramente capsular.

La primera vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B – Bexsero® – se desarrolló mediante técnicas de vacunología inversa, esto es, partiendo de la secuencia genómica del microorganismo para identificar antígenos que pudieran ser candidatos vacunales. Se trata de una vacuna combinada de varias proteínas o antígenos (*Figura 4*):

- Una porina, PorA P1.4, el antígeno inmunodominante presente en las vesículas de la membrana externa (*outer membrane vesicles*, OMV), que se extrae mediante el empleo de detergentes sobre el componente OMV de la cepa NZ98/254. Actúa como adyuvante natural e incrementa la actividad bactericida.
- Proteínas de la superficie celular obtenidas mediante tecnología de ADN recombinante:
 - La proteína de unión al factor H (factor H *binding protein*, fHbp), lipoproteína que se une al inhibidor de la vía alternativa al complemento del huésped (factor H), evadiendo así la acción del complemento y aumentando la supervivencia de la bacteria.
 - Antígeno de unión a heparina (*Neisseria heparin binding antigen*, NHBA), que mejoraría la supervivencia del microorganismo en el suero humano y podría facilitar su unión a los tejidos del huésped.
 - Adhesina A (*Neisseria adhesin A*, NadA), cuya función es promover la adhesión e invasión de las células epiteliales del huésped.

⁷ La enfermedad invasiva por meningococo B es un cuadro grave, con una mortalidad asociada superior al 8%, que afecta fundamentalmente a los niños pequeños, con un segundo pico de incidencia durante la adolescencia, y hasta hace pocos años no existía ninguna vacuna eficaz para su prevención. Las vacunas se dirigen, por tanto, a niños y adolescentes, si bien en caso de focos epidémicos podría ser deseable vacunar a toda la población.



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

Adicionalmente, se han utilizado otras proteínas procedentes del genoma de *Neisseria* (GNA 2091 y 1030) como proteínas de fusión accesorias de fHbp y NHBA para incrementar la inmunogenicidad y la estabilidad de estas últimas. La generación de anticuerpos frente a estos antígenos facilita la eliminación del microorganismo y dificulta la colonización.

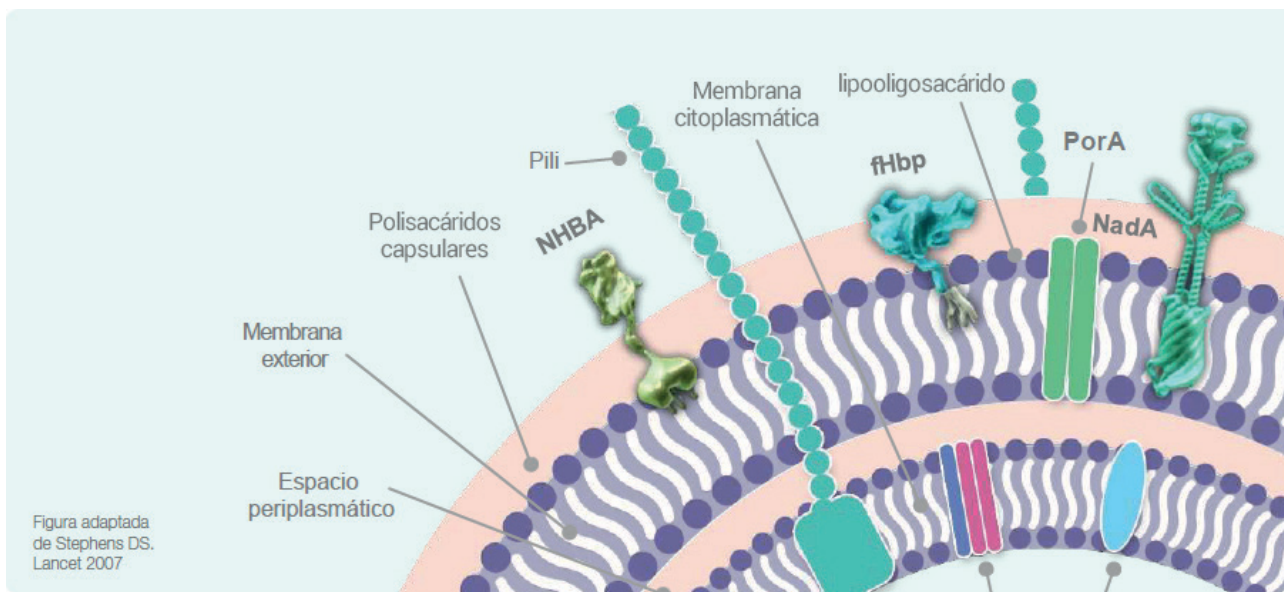


Figura 4.- Proteínas incluidas en la vacuna multicomponente frente al serogrupo B.

Por su parte, la vacuna anti-meningococo B más reciente – Trumenba® – (disponible en el mercado español desde marzo de 2018), es también una vacuna monovalente y está constituida exclusivamente por dos proteínas lipidadas recombinantes de unión al factor H (fHbp) – de las subfamilias A y B del serogrupo B – adsorbidas en fosfato de aluminio.

El perfil de seguridad de estas dos vacunas es similar al de otras vacunas convencionales, aunque se ha sugerido que la incidencia de fiebre, dolor en el lugar de inyección o irritabilidad parece ser mayor cuando se administran conjuntamente con otras vacunas que cuando se administran solas, por eso se recomienda separar su administración (en torno a 15 días) de la de otras vacunas, evitando así la administración de paracetamol profiláctico. No se dispone de datos relativos a niños prematuros o ancianos. En niños y adolescentes (2 a 17 años) inmunocomprometidos -con déficits del complemento, asplenia o disfunción esplénica-, Bexsero® ha demostrado la capacidad de inducir la respuesta inmune (si bien ésta fue ligeramente inferior a la detectada en sujetos sanos).



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

La duración de la protección todavía no es conocida en detalle, aunque se ha podido observar que los títulos de anticuerpos para algunos de los antígenos podrían declinar con el tiempo. El beneficio en la práctica clínica real de estas nuevas vacunas se podrá evaluar completamente tras su implantación en los programas oficiales de vacunación sistemática.

A pesar de no estar incluidas en los calendarios sistemáticos de vacunación, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social realiza una serie de recomendaciones oficiales sobre la vacunación frente al meningococo B. Así, en base al mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva en ciertos grupos de población, se recomienda la vacunación en:

- Personas con deficiencia de properdina o con deficiencias de los factores terminales del complemento (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab).
- Personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada.
- Personas que han sufrido un episodio previo de enfermedad meningocócica.
- Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*.
- Personas sometidas a trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos y pacientes VIH.

De igual modo, la vacunación será conveniente durante un posible brote epidémico, tanto en los casos de contagio como en sus contactos:

- En agrupaciones de casos o brotes que se produzcan en la misma institución, organización o grupo social y en un periodo de tiempo <4 semanas.
- En brotes comunitarios, que se produzcan en un ámbito comunitario definido y en un periodo de tiempo <3 meses.
- En situaciones de hiperendemia.
- En otras situaciones particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.

Ante la aparición de casos esporádicos se recomienda la vacunación de los casos, pero no de sus contactos sanos, si bien las recomendaciones de vacunación no sustituyen a las de quimioprofilaxis.

	Bexsero®	Trumenba®
Composición	Antígenos de Neisseria meningitidis tipo B (NHBA, 50 microgramos de NadA, 50 microgramos de fHbp, 25 microgramos de OMV de la cepa NZ98/254 –medidos como PorA P1.4–) adsorbidos en hidróxido de aluminio.	Antígenos de Neisseria meningitidis tipo B (60 microgramos de fHbp de la subfamilia A y de la subfamilia B) adsorbidos en fosfato de aluminio.
Presentación	Jeringa precargada 0,5 mL.	Jeringa precargada 0,5 mL.
Indicaciones	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva por N. meningitidis tipo B a partir de los 2 meses de edad.	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva por N. meningitidis tipo B a partir de los 10 años de edad.
Posología	Vía intramuscular. - Lactantes de 2 a 5 meses: 3 dosis de 0,5 mL separadas por 1 mes y dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad; intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo. - Lactantes de 3 a 5 meses: 2 dosis separadas por 2 meses y dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad; intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo. - Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad: 2 dosis separadas por 2 meses, y 1 dosis de recuerdo durante el segundo año de vida, al menos 2 meses después de la última dosis. - Niños de 12 a 23 meses no vacunados: 2 dosis separadas por 2 meses, con 1 dosis de recuerdo 12-23 meses después de la última. - Niños de 2 a 10 años: 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, sin que se haya establecido la conveniencia de una dosis de recuerdo. - Adolescentes y adultos (≥ 11 años): 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, sin que se haya establecido la conveniencia de una dosis de recuerdo. No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.	Vía intramuscular. Niños (≥ 10 años), adolescentes y adultos: Serie primaria de 2 dosis: 2 dosis de 0,5 mL separadas por un intervalo de 6 meses. Serie primaria de 3 dosis: 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, seguidas de una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis. Se debe valorar la administración de una dosis de recuerdo – con cualquiera de las dos pautas posológicas – en individuos con riesgo continuado de enfermedad meningocócica invasiva.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento. No se dispone de suficiente información en embarazo y lactancia, pero debería evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de tomar una decisión sobre la conveniencia o no de la vacunación durante la lactancia.	Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento. No se dispone de suficiente información en embarazo y lactancia, pero debería evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de tomar una decisión sobre la conveniencia o no de la vacunación durante la lactancia.
Precauciones	Fiebre u otros síntomas de infección grave o inmunodeficiencia (o inmunosupresión farmacológica), que pudiera reducir la eficacia de la vacunación. Vigilar al paciente tras la administración, disponiendo de los medios adecuados para tratar una posible reacción anafiláctica. Niños muy prematuros, por riesgo de apnea. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero® en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. Valorar la relación riesgo/beneficio en situaciones en que se desaconseja la administración por vía intramuscular (alteraciones de la coagulación o trombocitopenia o tratamiento anticoagulante).	Fiebre u otros síntomas de infección grave o inmunodeficiencia (o inmunosupresión farmacológica), que pudiera reducir la eficacia de la vacunación. Vigilar al paciente tras la administración, disponiendo de los medios adecuados para tratar una posible reacción anafiláctica o síncope. Pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración.
Reacciones adversas	Niños pequeños y lactantes: pérdida de apetito, somnolencia, diarrea, vómitos, erupciones cutáneas, fiebre ² e irritabilidad, así como induración y enrojecimiento en el punto de inyección. Adolescentes y adultos: cefalea, náuseas, mialgia, artralgia y dolor e induración en el punto de inyección.	Las más frecuentes fueron: dolor en el lugar de inyección, enrojecimiento e hinchazón en la zona de inyección, cefalea, fatiga, escalofríos, fiebre, diarrea, dolor muscular, dolor articular y vómitos y náuseas. Con una frecuencia no conocida, se han descrito reacciones alérgicas.
² La fiebre ($\geq 38,5$ °C) se manifestó en el 69-79% de los lactantes y niños pequeños cuando la vacuna se administró en conjunto con el resto de las vacunas infantiles habituales, frente al 44-59% cuando se administró sola; no obstante, menos del 1% experimentó reacciones febriles intensas (≥ 40 °C).		
NHBA: Neisseria heparin binding antigen; NadA: Neisseria adhesin A; fHbp: factor H binding protein; PorA P1.4: porina A P1.4		

Tabla 3.- Características de las vacunas frente a Neisseria meningitidis del grupo B a partir de las fichas técnicas disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/>

Por último, las **vacunas antimeningocócicas A + C + W + Y conjugadas**, Menveo® y Nimenrix® (Tabla 4), están indicadas en pautas monodosis en la prevención de la infección meningocócica invasiva por estos serogrupos en pacientes mayores de 2 años y a partir de las 6 semanas de edad, respectivamente.

	Menveo®	Nimenrix®
Composición	Oligosacárido meningocócico del serogrupo A (10 mcg), oligosacárido meningocócico del serogrupo C (5 mcg), oligosacárido meningocócico del serogrupo W (5 mcg) y oligosacárido meningocócico del serogrupo Y (5 mcg). Todos ellos van conjugados con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (16,7-33,3, 7,1-12,5, 3,3-8,3 y 5,6-10,0 microgramos, respectivamente).	Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo A (5 mcg), polisacárido de <i>N. meningitidis</i> del grupo C (5 mcg), polisacárido de <i>N. meningitidis</i> del grupo W (5 mcg) y polisacárido de <i>N. meningitidis</i> del grupo Y (5 mcg). Todos ellos van conjugados con 44 microgramos de toxoide tetánico ¹ .
Presentación	Polvo y solución para solución inyectable (1 dosis = 0,5 ml)	Polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada (1 dosis = 0,5 ml)
Indicaciones	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva de niños a partir de los 2 años, adolescentes y adultos con riesgo de exposición a <i>Neisseria meningitidis</i> de los serogrupos A, C, W e Y.	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva por <i>N. meningitidis</i> de los serogrupos A, C, W e Y a partir de las 6 semanas de edad.
Posología	Vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. - Primovacunación: niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos: una dosis única (0,5 ml). - Para garantizar la protección óptima, el calendario de vacunación primaria debe finalizar un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W e Y de <i>Neisseria meningitidis</i> . - Personas de edad avanzada: los datos disponibles para los sujetos con edades entre los 56-65 años son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años. - Dosis de refuerzo: se puede administrar como dosis de refuerzo a sujetos que han recibido anteriormente vacunación primaria con Menveo®, otras vacunas conjugadas frente al meningococo o la vacuna polisacárida no conjugada frente al meningococo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados anteriormente con Menveo® se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país.	Vía intramuscular. En lactantes, preferentemente en la cara anterolateral del muslo; en personas >1 año, además de esa localización, la administración se puede realizar en el músculo deltoides. - Primovacunación: Lactantes desde las 6 semanas y menos de 6 meses de edad: 2 dosis (0,5 ml/dosis) con un intervalo de 2 meses entre dosis. Lactantes desde los 6 meses de edad, niños, adolescentes y adultos: 1 única dosis de 0,5 ml. - Dosis de refuerzo tras completar el ciclo primario: Lactantes entre 6 semanas y menos de 12 meses de edad: 1 dosis a los 12 meses de edad con un intervalo de al menos 2 meses después de la última vacunación con Nimenrix. Personas de >12 meses vacunadas previamente (con una vacuna antimeningocócica conjugada o polisacárida simple): 1 dosis única.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento. La administración ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección leve –como un resfriado– no supone una contraindicación ni debería retrasar la vacunación. Nunca deben administrarse por vía intravenosa	
Precauciones	Immunodeficiencia que pudiera reducir la eficacia de la vacunación (por ejemplo, inmunosupresión farmacológica, infección por VIH o asplenia funcional o anatómica). Sujetos con deficiencias hereditarias del complemento (de C3 o C5) o en tratamiento que inhiba la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab): mayor riesgo de enfermedad invasiva por cualquiera de los 4 serogrupos de meningococo a pesar de la vacunación. Vigilar al paciente tras la administración, disponiendo de los medios adecuados para tratar una posible reacción anafiláctica y para evitar lesiones a causa de desfallecimiento o reacciones de ansiedad (como síncope o respuesta psicógena a la aguja). Pacientes en riesgo alto de exposición a meningococo del serogrupo A: por el riesgo de reducción de los títulos séricos de anticuerpos bactericidas frente a este serogrupo, se puede valorar la administración de una dosis de refuerzo. Valorar la relación riesgo/beneficio en situaciones en que se desaconseja la administración por vía intramuscular (trombocitopenia, alteraciones de la coagulación o tratamiento anticoagulante).	
Reacciones adversas	Niños de 2 a 10 años: pérdida de apetito, somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, mialgias, artralgias, irritabilidad, malestar general, reacciones en el punto de inyección (dolor, eritema, induración), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Adolescentes (>11 años) y adultos: dolor y otras reacciones en el punto de inyección, cefalea, mareos, náusea, erupción cutánea, mialgia, artralgia, escalofríos y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Con una frecuencia no conocida, se ha descrito hipersensibilidad (incluida anafilaxia), convulsión tónica y febril, síncope, vértigo, celulitis e hinchazón en la zona de inyección (incluida la hinchazón extensa del miembro inyectado).	Las más frecuentes fueron: pérdida de apetito, irritabilidad, adormecimiento, dolor en el lugar de inyección, enrojecimiento e hinchazón en la zona de inyección, cefalea, fatiga, escalofríos, fiebre, diarrea, dolor muscular, dolor articular y vómitos y náuseas. Con una frecuencia no conocida, se ha descrito hinchazón extensa de la extremidad en el lugar de inyección, frecuentemente asociado con eritema, algunas veces afectando a la articulación adyacente o hinchazón en toda la extremidad donde se administra la vacuna.

¹ A pesar de que se ha observado un incremento de la concentración de anticuerpos anti-toxoide tetánico (TT) tras la vacunación, Nimenrix® no es un sustituto de la inmunización antitetánica.

Las fichas técnicas expresamente indican que el uso de estas vacunas se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Tabla 4.- Características de las vacunas polivalentes frente a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y a partir de las fichas técnicas disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/>



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

La vacunación con estas vacunas polivalentes (tetravalentes) está especialmente indicada como dosis de recuerdo (de la vacunación anti-meningococo C) a los 12 años, y como dosis única a los 14-18 años en personas no vacunadas después de los 10 años de edad. Además de en algunos pacientes inmunodeprimidos, en vacunación **de viajes a zonas endémicas** para meningitis A, C, Y o W, debiendo realizarse la indicación personalizada de la vacuna en un Centro de Vacunación Internacional. Se considera para todos los viajeros que se dirijan a zonas donde hay brotes de meningitis y vayan a mantener un contacto estrecho con la población, principalmente en los países de la zona subsahariana en la época seca.

También se recomienda en personas con déficit del sistema complemento, incluyendo tratamiento con eculizumab, asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes), infección por el VIH y personal de laboratorio.

Ambas vacunas son muy similares en composición, al contener los oligo o polisacáridos capsulares de los cuatro serogrupos frente a los que aportan protección, conjugados, en el caso de Nimenrix®, con toxoide tetánico como proteína transportadora y toxoide diftérico en el caso de Menveo®. Suelen ser bien toleradas y las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son: dolor, induración y eritema en el lugar de inyección; así como somnolencia, cefalea, irritabilidad y fiebre en niños pequeños y además mialgias y náuseas en mayores.

7.2.1 Vacunas comercializadas

Todas las vacunas anteriormente mencionadas están comercializadas actualmente en nuestro país. A modo de resumen, se recogen en la **Tabla 5** las presentaciones comercializadas.

Código Nacional	Nombre	Grupo ATC Nivel 5
701257	BEXSERO (1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML)	J07AH09 MENINGOCOCO B, VACUNA MULTICOMPONENTE
659966	MENINGITEC (1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML (CON AGUJA)	J07AH07 MENINGOCOCO C, ANTIGENOS CONJUGADO DE POLISACARIDOS PURIFICADOS
602687	MENINGITEC (10 JERINGAS PRECARGADAS 0.5 ML (SIN AGUJA)	J07AH07 MENINGOCOCO C, ANTIGENOS CONJUGADO DE POLISACARIDOS PURIFICADOS
706479	MENJUGATE (1 DOSIS 1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML)	J07AH07 MENINGOCOCO C, ANTIGENOS CONJUGADO DE POLISACARIDOS PURIFICADOS
677725	MENVEO (1 DOSIS 1 VIAL + 1 VIAL DISOLVENTE 0.5 ML)	J07AH08 MENINGOCOCO A, C, Y, W-135, ANTIGENO CONJUGADO TETRAVALENTE, CONSTITUIDO POR POLISACARIDOS PURIFICADOS
933788	NEISVAC C (1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML)	J07AH07 MENINGOCOCO C, ANTIGENOS CONJUGADO DE POLISACARIDOS PURIFICADOS
632141	NEISVAC C (10 JERINGAS PRECARGADAS 0.5 ML)	J07AH07 MENINGOCOCO C, ANTIGENOS CONJUGADO DE POLISACARIDOS PURIFICADOS
690375	NIMENRIX (1 DOSIS 1 VIAL + 1 JERINGA DISOL 0.5 ML)	J07AH08 MENINGOCOCO A, C, Y, W-135, ANTIGENO CONJUGADO TETRAVALENTE, CONSTITUIDO POR POLISACARIDOS PURIFICADOS
605879	NIMENRIX (10 DOSIS 10 VIALES + 10 JERINGAS DISOL 0.5 ML)	J07AH08 MENINGOCOCO A, C, Y, W-135, ANTIGENO CONJUGADO TETRAVALENTE, CONSTITUIDO POR POLISACARIDOS PURIFICADOS
716598	TRUMENBA (1 DOSIS 1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML)	J07AH09 MENINGOCOCO B, VACUNA MULTICOMPONENTE

Tabla 5.- Vacunas antimeningocócicas comercializadas en España



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD meningocócica

8.- Bibliografía

- **Feavers IM, Maiden MCJ.** Recent Progress in the Prevention of Serogroup B Meningococcal Disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2017 May 5;24(5). DOI: 10.1128/CVI.00566-16.
- **Gil de Miguel Á.** Inmunoterapia antiinfecciosa. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 205-69.
- **Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).** Centro Nacional de Epidemiología. Enfermedad Meningocócica en España. Análisis de la temporada 2017-2018.
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2019/RENAVE_EMI-2017-18.pdf
- **Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).** Centro Nacional de Epidemiología. Informe Semanal de Vigilancia 22/01/2019.
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2019/IS-190122-WEB_2.pdf
- **McNamara LA, MacNeil JR, Cohn AC, Stephens DS.** Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(9): e272-81. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30124-5.
- **Merino Velasco I, Rodríguez Rojas L, Loza Fernández de Bobadilla E, Gijón Cordero D.** Infecciones neurológicas y septicemia. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 341-71.
- **Millar BC, Moore PJA, Moore JE.** Meningococcal disease: has the battle been won? *J R Army Med Corps.* 2017; 163(4): 235-41. DOI: 10.1136/jramc-2016-000695.
- **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social.** Vacuna frente a la Enfermedad Meningocócica Invasora por Serogrupo B. Información para Profesionales Sanitarios. Dirección General de Salud Pública, Calidad E Innovación 2016. Disponible en:
https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Meningitis meningocócica. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>
(acceso Febrero 2019).
- **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Último acceso abril 2019. Disponible en:
https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
- **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Último acceso abril 2019. Disponible en:
https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_res-



VACUNACIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD
meningocócica



Informe técnico

VACUNACIÓN FRETE A LA ENFERMEDAD meningocócica



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

Con la colaboración de:



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación.
Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK.
GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.
Este material es de uso exclusivo para profesionales sanitarios.