

Meningitis y vacunación antimeningocócica

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiología microbiana: aspectos fisiopatológicos

- El caso del meningococo

IV. Epidemiología

- Factores de riesgo

V. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Diagnóstico

VI. Tratamiento

VII. Prevención de la enfermedad meningocócica invasiva

- Quimioprofilaxis
- Vacunas antimeningocócicas
 - o Perfil beneficio-riesgo

VIII. El papel asistencial del farmacéutico

IX. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Con motivo del **Día Mundial contra la Meningitis**, que se celebra este año por primera vez el día **5 de octubre** (en años previos tenía lugar el 24 de abril, dentro de la *semana de la inmunización* de la Organización Mundial de la Salud), diversas instituciones científico-profesionales y asociaciones de pacientes desarrollan acciones informativas con el objetivo de concienciar sobre la relevancia en salud pública de esta enfermedad infecciosa y las amplias posibilidades de la prevención frente a sus formas graves mediante vacunas.



Impulsada su celebración desde 2008 por la Confederación de Organizaciones de Meningitis (CoMO, por sus siglas en inglés), esta fecha sirve de llamada de atención a la población general y autoridades sanitarias para concienciar sobre distintos aspectos de una enfermedad que anualmente afecta a más de dos millones de personas en el mundo. Cada año se diagnostican en torno a 12.000 casos de meningitis en España, de los cuales aproximadamente 2.000 tienen etiología bacteriana, habiéndose registrado 18.718 casos de enfermedad meningocócica (la meningitis causada por meningococo) en nuestro país desde 1996 según cifras de la Asociación Española contra la Meningitis.

En líneas generales, la meningitis es una patología potencialmente muy grave –e incluso letal– que afecta a las membranas que rodean a la médula espinal y el cerebro, pudiendo causar lesiones y discapacidad severas en caso de que no se ataje a tiempo. Afecta en la mayoría de los casos a niños pequeños, adolescentes y adultos jóvenes (< 25 años), con una tríada clásica de manifestaciones conformada por fiebre, cefalea y cuello rígido. De etiología mayoritariamente

vírica o bacteriana, la enfermedad provoca aproximadamente 300.000 muertes al año en todo el mundo, siendo la primera causa de muerte por infecciones en edad pediátrica, y 1 de cada 5 personas afectadas tendrán secuelas cónicas discapacitantes (por ejemplo, retrasos madurativos, convulsiones, etc.). Además, las olas epidémicas de meningitis en algunas regiones son rápidas, impredecibles y suponen una carga importante a los sistemas sanitarios.

Habida cuenta de que la enfermedad meningocócica invasiva en niños es la forma más peligrosa y de que los tratamientos con antibióticos tienen una eficacia limitada (por la rapidez con la que puede progresar la infección), cobra especial importancia la disponibilidad de vacunas efectivas y seguras frente a los serogrupos A, B, C, W, X e Y del meningococo. No obstante, según revelaba una encuesta realizada en 2019 por la Asociación Española de Pediatría a población general y profesionales sanitarios, una de cada tres personas no sabe que es prevenible, lo cual pone en manifiesto la necesidad de perseverar en la educación sanitaria.

En la línea de los objetivos de la *“Hoja de Ruta para derrotar a la meningitis en 2030”* lanzada por la OMS en 2021 bajo el lema #DerrotarMeningitis, que busca reducir los casos de meningitis bacteriana prevenible en un 50% y las muertes asociadas en un 70%, el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos se quiere unir a la celebración de esta efeméride a fin de contribuir a la concienciación de los profesionales sanitarios y la ciudadanía. Para ello se publica el presente Punto Farmacológico, un informe técnico que revisa el conocimiento actual sobre aspectos microbiológicos y clínicos de la meningitis, profundizando en la profilaxis farmacológica de la enfermedad meningocócica y en el papel asistencial que en este campo puede desarrollar el profesional farmacéutico.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC), que comprende el cerebro, el tronco del encéfalo y la médula espinal, puede infectarse por una gran variedad de microorganismos, entre los que se incluyen virus, bacterias, hongos, protozoos y otros parásitos. Además de por su agente etiológico, las infecciones del SNC se pueden clasificar en base a su forma de presentación y curso clínico (en agudas, subagudas o crónicas) o según la región afectada (como intracraneales o espinales).

Su presentación clínica depende de la causa de la diseminación de la infección al SNC, de la virulencia del agente etiológico y del área afectada. *Grosso modo*, estas infecciones cursan con manifestaciones inespecíficas relacionadas con la inflamación de las estructuras nerviosas (como fiebre, cefalea y alteración del estado mental o déficits neurológicos), y se asocian a una importante morbimortalidad, con necesidad frecuente de intervenciones urgentes para mejorar el pronóstico del paciente.

En general, los microorganismos pueden invadir el SNC por varias vías:

- ✓ **Inoculación directa** posterior a una intervención quirúrgica, un traumatismo craneoencefálico penetrante, una punción lumbar o la comunicación desde la dermis (por fístulas, úlceras por decúbito, etc.).
- ✓ **Extensión de una infección adyacente**¹, normalmente craneal, como sinusitis, otitis media, infección bucal, facial o del cuero cabelludo.
- ✓ **Diseminación hematógena** desde cualquier foco primario cuando existe algún factor predisponente que debilite la barrera hematoencefálica, la cual protege normalmente al SNC de patógenos circulantes en la sangre.

Los análisis bioquímicos y microbiológicos son esenciales en el diagnóstico de las infecciones del SNC: las principales pruebas a soli-

citar ante una sospecha de infección del SNC serán el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), la tinción de Gram y otras técnicas de diagnóstico rápido en función de la sospecha clínica, siendo las de diagnóstico por imagen –tomografía axial computarizada y resonancia magnética, fundamentalmente– útiles para su localización. La relevancia de un diagnóstico temprano se justifica por el hecho de que muchas infecciones neurológicas requieren de un manejo de emergencia para reducir la mortalidad que conllevan, incluyéndose técnicas quirúrgicas, tratamiento antibiótico empírico (hasta disponer de la sensibilidad del agente causante) y tratamientos de soporte, como la reducción del edema cerebral y la hipertensión intracraneal, manejo de las convulsiones y mantenimiento de la homeostasis hidroelectrolítica.

Cabe destacar que otros procesos no infecciosos pueden causar también inflamación del SNC y cursar con manifestaciones parecidas a las de las infecciones del SNC, entre ellos neoplasias, quistes intracraneales, efectos adversos medicamentosos, enfermedades degenerativas, autoinmunes y otras enfermedades sistémicas.

Se entiende por **meningitis** toda **inflamación de las meninges**, membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal (**Figura 1**). Por lo general son procesos inflamatorios de las cubiertas encefalomedulares que afectan fundamentalmente a las meninges blandas (pia madre y aracnoides) y respetan la duramadre, es decir, son leptomeningitis. Una consecuencia directa de la inflamación meníngea es la alteración citológica y bioquímica del LCR, caracterizada esencialmente por un aumento anormal de leucocitos, por lo que su estudio tras obtención por punción lumbar es fundamental para su filiación etiológica.

¹ Los patógenos pueden acceder al líquido cefalorraquídeo a través de una tromboflebitis séptica de la vía venosa transcraneal, asociados a la osteomielitis secundaria a la infección o a través de los ganglios linfáticos paraespinales.

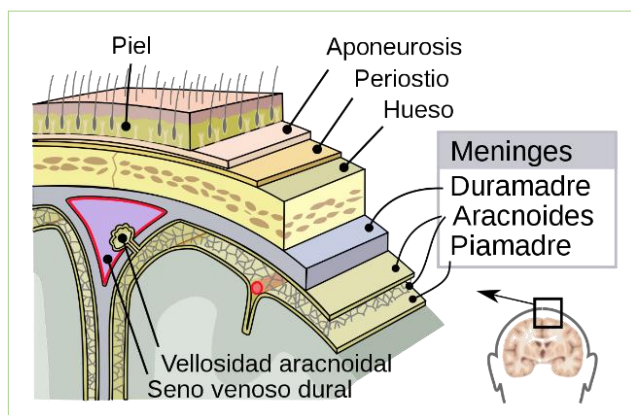


Figura 1. Localización anatómica de las meninges.

Una meningitis puede ser producida por una gran diversidad de agentes microbianos, sustancias químicas (entre ellas, medicamentos como antibióticos, AINES, azatioprina, etc.), enfermedades sistémicas no infecciosas (como lupus, migrañas, etc.), infiltración neoplásica, procedimientos relacionados (inyecciones intratecales o neurocirugía, entre otros) o trastornos inflamatorios de origen desconocido (Tabla 1). No obstante, en el lenguaje habitual y coloquial, el término meningitis hace referencia mayoritariamente a las de etiología infecciosa, sobre todo bacteriana y vírica. De forma particular, la **meningitis meningocócica** es aquella causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*; por las amplias probabilidades preventivas de la farmacoterapia frente a este tipo de meningitis, el resto de los apartados del presente informe se referirán esencialmente a ella.

Desde el punto de vista clínico, la meningitis se puede clasificar en aguda, subaguda o crónica, según la aparición de síntomas y su evolución. En la meningitis **aguda** 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 y encefalitis. La meningitis **crónica** se suele definir como una persistencia de síntomas durante al menos 1 mes y la encefalitis se puede distinguir por la aparición temprana de disminución de la conciencia, con o sin convulsiones, y con escasos síntomas meníngeos.

Es difícil estimar con certeza cuánto tiempo la meningitis ha sido parte de nuestra vida por-

que las técnicas para diagnosticar la afección son relativamente recientes, aparecidas con el avance de la ciencia médica. Existen antecedentes de textos muy antiguos con referencias a esta enfermedad. En sus escritos, Hipócrates (460-370 a.C.) discute por primera vez sobre lo que podría haber sido una meningitis al notar una inflamación del revestimiento del cerebro. Posteriormente, en 1661, Thomas Willis (1621-1675) reportó los casos de individuos con "inflamación de las meninges con fiebre constante", en el que es uno de los primeros relatos expresos de la enfermedad. Y sería Sir Robert Whytt, un médico de Edimburgo, quien diagnosticara por primera vez la meningitis tuberculosa en un informe póstumo publicado en 1768, pese a que se necesitaron otros 100 años para identificar el vínculo entre la tuberculosis y el bacilo tuberculoso. No obstante, el término "meningitis" como tal, que agrega a la palabra *meninges* (el nombre del revestimiento del cerebro) el sufijo *itis* (inflamación), se acuñó por primera vez a principios del siglo XIX por médicos franceses e ingleses.

Un concepto diferente es el de **síndrome meníngeo** o **meningismo**, que se caracteriza por una serie de síntomas y signos que suelen aparecer conjuntamente en la meningitis aguda. La tríada clásica consiste en fiebre, rigidez nuchal y alteración de la conciencia, destacando la cefalea como síntoma inicial. El resto de las manifestaciones que definen el cuadro de síndrome meníngeo pueden ser más o menos frecuentes según la etiología.

Tabla 1. Causas más frecuentes de meningitis aguda. Adaptada de (Merino *et al.*, 2016).

Etiologías infecciosas		Etiologías no infecciosas y meningitis de origen desconocido	
Virus	Enterovirus no poliomielíticos Arbovirus Virus herpes Virus de la coriomeningitis linfocitaria Virus de la inmunodeficiencia humana Adenovirus Virus parainfluenza de tipo 3 Virus de la gripe Virus del sarampión	Tumores y quistes intracraneales	Craneofaringioma Quiste dermoide/epidermoide Teratoma
Rickettsias	<i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia conorii</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia typhi</i> <i>Orientia tsutsugamushi</i> Géneros <i>Ehrlichia</i> y <i>Anaplasma</i>	Medicamentos	Antibióticos Antiinflamatorios no esteroideos Muromonab (anti-CD3) Azatioprina Arabinósido de citosina (dosis altas) Carbamazepina Inmunoglobulina Ranitidina Fenazopiridina
Bacterias	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> Género <i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Género <i>Salmonella</i> Género <i>Acinetobacter</i> <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. gallolyticus</i> y <i>S. pyogenes</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> Género <i>Nocardia</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Enfermedades sistémicas	Lupus eritematoso diseminado Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i> (sífilis) <i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme) Género <i>Leptospira</i>	Procedimientos relacionados	Posneurocirugía Anestesia raquídea Inyecciones intratecales Inyección de quimiopapaína
Protozoos y helmintos	<i>Naegleria fowleri</i> (ameba) <i>Angiostrongylus cantonensis</i> <i>Baylisascaris procyonis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> (síndrome de hiperinfección)	Varios	Convulsiones Migrañas o síndromes parecidos a migrañas Meningitis de Mollaret
Otros síndromes infecciosos: focos parameningeos de infección, endocarditis infecciosa, síndromes posinfecciosos virales y posvacunación.			

ETIOLOGÍA MICROBIANA: FISIOPATOLOGÍA

Puesto que la mayor parte de los casos de meningitis tienen etiología microbiana, la principal diferenciación a este respecto se establece entre meningitis bacterianas y meningitis víricas, por presentar claras diferencias epidemiológicas y de patogenia: mientras que las segundas suelen ser benignas y de consecuencias leves, las primeras son más peligrosas.

Los virus son la causa principal del síndrome de **meningitis aséptica**, término utilizado para definir cualquier tipo de meningitis (infecciosa no bacteriana o no infecciosa) en la que existe pleiocitosis² linfocítica de causa no evidente después de la evaluación inicial y las tinciones y cultivos sistemáticos del LCR. Son diversos los virus capaces de infectar el SNC, algunos de ellos de distribución mundial y otros localizados exclusivamente en determinadas áreas geográficas. Entre los que tienen un predominio estacional, los más frecuentes en zonas con clima templado son los **enterovirus** y, entre los que no lo tienen, sobresalen los **herpesvirus** (virus herpes simple -VHS- 1 y 2, citomegalovirus -CMV-, virus de Epstein-Barr -VEB-, etc.). En pacientes inmunodeprimidos hay que tener en cuenta, además, las formas de presentación más crónicas de meningoencefalitis producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poliomavirus y otros. Son minoritarios como causas de meningitis otros virus como: arbovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, parecovirus humanos, virus de la rabia o el virus de la gripe.

En las meningitis virales, igual que en las de etiología bacteriana, los virus que afectan al SNC infectan primero las mucosas del tracto respiratorio y gastrointestinal. Si superan las barreras del huésped -capa de moco, arrastre ciliar, acidez gástrica e IgA, entre otras- realizan una primera replicación viral en ganglios linfáticos regionales. Si también atraviesan esta barrera, los macrófagos alveolares fagocitarán activamente las partículas virales. Pero si los virus son capaces de escapar de los

mecanismos de defensa iniciales del huésped, pueden asentarse y multiplicarse. Algunos virus sin envoltura y resistentes a los ácidos (enterovirus, adenovirus, parvovirus) están adaptados para multiplicarse en el aparato digestivo.

Tras la replicación en ganglios linfáticos, los virus salen a la sangre y se produce una primera viremia que representa el inicio de la enfermedad y la diseminación al resto del cuerpo. La mayoría de los virus alcanzan el SNC durante una segunda viremia después de la replicación en otros órganos, principalmente el hígado y el bazo. Los virus pueden invadir el SNC por varios mecanismos, pero la gran mayoría de ellos lo hacen cruzando directamente la barrera hematoencefálica (BHE): algunos infectan directamente las células del endotelio microvascular del cerebro antes de infectar la glía y las neuronas adyacentes, mientras que otros infectan primero la glía sin infección aparente de las células endoteliales. Otros virus se transportan en los leucocitos infectados después de atravesar la BHE, e incluso otras pueden penetrar a través del epitelio del plexo coroideo.

Por su parte, la **meningitis bacteriana** sigue siendo una enfermedad muy importante en todo el mundo. Las bacterias pueden llegar al espacio subaracnoideo por vía hematógena o desde un foco adyacente, como en los casos secundarios a otitis, fístula pericraneal, etc. Globalmente las bacterias que con mayor frecuencia causan meningitis adquirida en la comunidad son *Streptococcus pneumoniae* (50%), *Neisseria meningitidis* (25%), estreptococos del grupo B -*S. agalactiae*- (15%) y *Listeria monocytogenes* (10%). No obstante, los agentes etiológicos concretos pueden variar en función de la preexistencia de enfermedades de base y de la edad del paciente.

La meningitis neonatal ocurre en aproximadamente 0,3 neonatos por cada 1.000 nacidos vivos y está estrechamente asociada a sepsis³, que es hasta 5 veces más frecuente, motivo

² Se define **pleiocitosis** como el incremento del nivel de células en el líquido cefalorraquídeo por encima de los límites normales.

³ La **sepsis** es la variedad de la enfermedad bacteriana generalizada cuando la infección se desplaza por sangre a todo el cuerpo.

por el cual se suelen administrar a la gestante antibióticos de amplio espectro ante algunas situaciones perinatales frecuentemente asociadas a infección. El primer agente causal de meningitis bacteriana en neonatos es el estreptococo del grupo B *Streptococcus agalactiae*. En España se ha generalizado el estudio sistemático de la colonización vagino-rectal por dicha bacteria en las gestantes de entre 35 y 37 semanas de edad gestacional (en nuestro medio la tasa de colonización es de alrededor del 20%), a fin de asegurar la administración de antibióticos intraparto a las mujeres afectadas; se suele aplicar, además, profilaxis antibiótica a los recién nacidos pretérmino cuando la colonización materna no ha sido estudiada.

Escherichia coli sigue siendo el segundo agente etiológico de sepsis y meningitis neonatales y se relaciona especialmente con la prematuridad, el bajo peso al nacer, la prolongación del embarazo tras la rotura prematura de membranas, la exposición previa a los antibióticos y las infecciones urinarias maternas por esta bacteria durante el embarazo. El tercer agente más común es *Listeria monocytogenes*, la cual se diferencia de los dos anteriores en que su paso al feto también puede ser transplacentario; de igual modo, esta bacteria se ha de considerar en mayores de 50 años e inmunodeprimidos.

Las causas de meningitis asociada a cuidados sanitarios son diferentes, generalmente estafilococos y bacilos Gram negativos, como consecuencia de cirugías, traumatismos abiertos o drenajes. Otras causas menos frecuentes, como la tuberculosis, la sífilis o las infecciones por *Borrelia burgdorferi*, suelen producir procesos subagudos o crónicos con cuadros similares, aunque de evolución más lenta y difusa.

En niños pequeños, adolescentes y adultos jóvenes, la mayoría de los casos de meningitis son causados por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), seguido por *Neisseria meningitidis* (meningococo). La introducción y disponibilidad de vacunas frente a neumococo⁴ ha

reducido la incidencia y modificado la epidemiología de meningitis neumocócica en estos grupos etarios, lo mismo que ha ocurrido con el meningococo y la generalización de la vacuna tetravalente: la menor frecuencia de individuos portadores también ha reducido la transmisión a adultos mayores y, en general, a la población de no vacunados. De igual modo, la vacunación sistemática también redujo notablemente la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae*, que hace años era el principal agente causal en lactantes y niños pequeños.

Muchas de las bacterias causantes de meningitis –y, en particular, *N. meningitidis*– se transmiten 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 facilita 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. En otros casos, como el de *L. monocytogenes*, la vía de entrada puede ser digestiva. Con menor frecuencia, las bacterias alcanzan directamente el SNC tras una sinusitis, otitis media (neumococo), malformaciones, fístulas, traumatismos o lesiones neuroquirúrgicas (neumococo, bacilos Gram negativos y estafilococos).

Los mecanismos por los que los patógenos meníngeos acceden al SNC (esto es, de la sangre al espacio subaracnoideo) han sido ampliamente estudiados, pero aún hoy existe cierto desconocimiento sobre los puntos de acceso. Una meningitis bacteriana se iniciaría con el depósito de las bacterias sobre la superficie de la mucosa o colonización (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 y sus diversos factores de virulencia. La presencia de esas bacterias adheridas al epitelio de las vías aéreas genera el estado de portador asintomático: entre el 10% y el 50% de la población es portadora de micro-

⁴ Las vacunas antineumocócicas conjugadas están disponibles desde el año 2000: inicialmente incluyeron 7 serotipos comunes,

habiéndose comercializado posteriormente vacunas 10- y 13-valentes.

organismos como *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Posteriormente, la célula epitelial debe fagocitar y transportar a las bacterias en su interior mediante fagosomas, las libera en la submucosa y, ocasionalmente, acceden al torrente sanguíneo y consiguen alcanzar el SNC (Figura 2). El paso a sangre y el desarrollo de enfermedad invasiva solo acontece en algunos casos, si las cepas son más virulentas o el huésped tiene el sistema inmunitario comprometido. Además de las rutas intracelulares, se cree que pueden intervenir rutas transcelulares, mediadas por leucocitos o por transporte retrógrado por nervios craneales. Entre las consecuencias de la inflamación meníngea se encuentra el aumento de la per-

meabilidad de la BHE, que conduce a edema cerebral y participa de la producción de hipertensión craneal, uno de los responsables de la gran morbimortalidad de los cuadros meníngeos junto a las alteraciones del riego vascular cerebral.

La cápsula polisacáridica es uno de los principales factores implicados en la virulencia de las bacterias. Entre los mecanismos de defensa del huésped se encuentran la producción de moco y barrido ciliar en las vías respiratorias, la acidez gástrica, la secreción de enzimas y bilis a nivel gastrointestinal, y los anticuerpos anticapsulares, la activación del complemento y los niveles de inmunoglobulina A secretora (Tabla 2).

Tabla 2. Factores implicados en la patogenia de la meningitis bacteriana.

FENÓMENO PATÓGENO	FACTORES BACTERIANOS	FACTORES DEL HUÉSPED
Colonización de la mucosa	Fimbrias, cápsula polisacáridica, producción de proteasa IgA, bacteriocinas	Epitelio de la mucosa, IgA secretora, actividad ciliar, anticuerpos anticapsulares
Supervivencia intravascular	Cápsula polisacáridica	Activación del complemento, anticuerpos específicos del microorganismo
Invasión de las meninges	Fimbrias, asociación con monocitos, iibe10, OmpA, receptores del factor de activación de plaquetas, proteína A de unión a la colina neumocócica	Barrera hematoencefálica
Supervivencia en el espacio subaracnoideo	Cápsula polisacáridica	Escasa actividad de opsonización

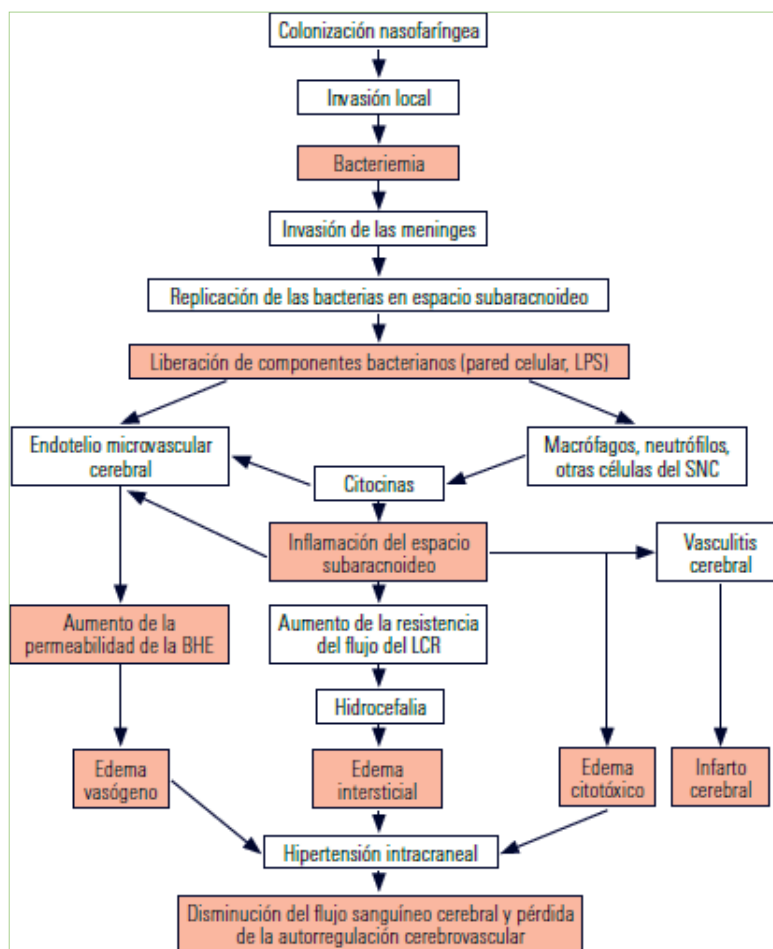


Figura 2. Mecanismos simplificados de patogenia de las meningitis bacterianas, dependientes de la interacción entre los factores de virulencia específicos del patógeno y los mecanismos de defensa del huésped. Tomada de (Merino *et al.*, 2016). BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo; LPS: lipopolisacárido; SNC: sistema nervioso central.

EL CASO DEL MENINGOCOCO

Neisseria meningitidis es un diplococo Gram negativo (Figura 3), oxidasa-positivo y aeróbico, que fue identificado por primera vez en 1887 por Weichselbaum e infecta al ser humano de forma exclusiva, no existiendo reservorios animales. Se encuentra en la nasofaringe del 10-20% de la población a nivel mundial (portadores sanos); esta proporción es variable en función de la edad (aproximadamente un 10% de los adultos y hasta el 25% de adolescentes) y otros factores, como, por ejemplo, las olas epidémicas. Por razones no totalmente esclarecidas, en solo una mínima parte de los portadores –aproximadamente el 1%– puede superar las defensas del organismo y propagarse al cerebro a través del torrente sanguíneo: en esos

casos, los pacientes desarrollarán la **enfermedad meningocócica invasiva** (en adelante, EMI), una de las principales causas de meningitis bacteriana y sepsis en el mundo.



Figura 3. Ejemplos de ilustraciones de *Neisseria meningitidis*.

La infección por *N. meningitidis* afecta fundamentalmente a niños y adolescentes, en los que es el agente etiológico principal, aunque también puede afectar a adultos jóvenes (en adultos la principal causa de meningitis bacteriana invasiva es *S. pneumoniae*). En España, casi hasta la mitad de los casos se producen en niños menores de 5 años y un porcentaje significativo (alrededor del 10-20%) se produce en menores de 1 año. Su relevancia clínica deriva de que es responsable de una tasa de mortalidad elevada (un 10% de las personas afectadas) y de secuelas graves o muy graves (en hasta un 30%).

Se han identificado hasta 13 **serogrupos** diferentes de *N. meningitidis* causantes de enfermedad, seis de los cuales (A, B, C, W, X e Y) pueden causar epidemias según zonas geográficas. Por ejemplo, en África el serogrupo A es endémico, mientras que en Europa y los países desarrollados, los principales causantes de EMI (> 80%) son los serogrupos B y C, y, concretamente en España, más de la mitad de los casos se deben a estos serogrupos. Esta clasificación por serogrupos se ha establecido en base a sus polisacáridos capsulares, cuya **virulencia** varía según 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;
- otras proteínas, como la proteasa de IgA1 y las proteínas Opa y Opc.

En su virulencia influyen también factores propios del huésped que favorecerán la colonización, tales como alteraciones en el estado de salud (personas con déficit de factores del complemento C5-C9, properdina y factores D o H, tratadas con eculizumab, antecedentes de EMI y personas con asplenia anatómica o funcional, incluyendo hemoglobinopatías), coinfecciones víricas (como la gripe) o el tabaquismo.

Cuando 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 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 del déficit relativo de actividad del complemento e inmunoglobulinas.

EPIDEMIOLOGÍA

En términos epidemiológicos también hay claras diferencias entre la meningitis bacteriana y la meningitis vírica. Con independencia de la etiología, se calcula que cada año se producen globalmente 2,5 millones de casos y 300.000 muertes por meningitis microbianas, siendo la primera causa de muerte por infecciones en edad pediátrica. Además, 1 de cada 5 personas afectadas tendrán secuelas cónicas discapacitantes (por ejemplo, retrasos madurativos, convulsiones, pérdidas sensoriales, etc.). No obstante, hay una gran variabilidad en las cifras de casos y muertes por meningitis, que responde al comportamiento cíclico de la enfermedad y a la dificultad para realizar estimaciones mundiales.

Pese al descubrimiento de antibióticos eficaces, a los programas de vacunación infantil (que han modificado sustancialmente la epidemiología) y al importante desarrollo de los sistemas sanitarios, las meningitis bacterianas continúan presentando una importante morbilidad y mortalidad, considerándose de mayor gravedad que las de origen viral. Se estima que, a nivel mundial, se producen hasta 1 millón de casos anuales de meningitis bacteriana invasora aguda, con una letalidad de en torno al 10% a pesar del tratamiento. La OMS reconoce que el meningococo, el neumococo, *H. influenzae* y *S. agalactiae* son responsables de más de la mitad de las muertes por meningitis en todo el mundo, y además causan otras enfermedades graves, como la septicemia y la neumonía.

Centrando el foco sobre la meningitis meningocócica, mayoritaria en adolescentes y adultos jóvenes, esta 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 notifican alrededor de 30.000 casos cada año⁵. En esta zona la mayoría de los brotes epidémicos de meningi-

tis 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 por vía respiratoria se ve facilitada también por el hacinamiento en los hogares y los grandes desplazamientos regionales de población con motivo, por ejemplo, de peregrinaciones. En definitiva, el meningococo produce la forma más conocida de meningitis bacteriana epidémica, sobre todo en África y Asia.

Bien es cierto que el número de casos a nivel mundial se está controlando desde 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 de enfermedad meningocócica en 19 países africanos, 1.146 de los cuales resultaron 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 incidencia del serogrupo A ha disminuido drásticamente.

En España, cada año se diagnostican en torno a 2.000 casos de meningitis bacterianas, habiéndose registrado 18.718 casos de enfermedad meningocócica en nuestro país desde 1996, según cifras de la Asociación Española contra la Meningitis, que también reflejan la incidencia de 283 casos en 2020. Pero es más que probable que esto diste bastante de las cifras epidemiológicas reales que engloban todos los tipos de meningitis, pues no se dispone de datos oficiales, ya que las autoridades sanitarias no están obligadas a declarar los casos. Dicha Asociación indica que aproximadamente unas 12.000 personas se ven afectadas por meningitis al año en España, de las cuales 10.000 tendrían etiología vírica.

En nuestro país la *enfermedad meningocócica* es una enfermedad de *declaración obligatoria* (EDO) desde 2014, para la cual los casos se

⁵ En el cinturón de la meningitis se han alcanzado incidencias anuales de hasta 1.000 casos/100.000 personas, reportándose más de 250.000 casos de meningitis por el serogrupo A durante la epidemia de 1996-1997.

notifican de manera individualizada con periodicidad semanal incluyendo información epidemiológica y microbiológica a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Cabe destacar que la distribución geográfica y el potencial epidémico del meningococo varían según el serogrupo: en la Unión Europea, casi el 54% de los cuadros meningocócicos invasivos son causados por el serogrupo B, especialmente en niños (75% de los casos), y un 16% (8% de los casos en niños) está producido por el serogrupo C.

Según se ha indicado, la incidencia y presentación de la enfermedad en la población española ha sufrido cambios importantes debidos, por un lado, al impacto del uso de la vacuna frente al serogrupo C y, por otro, al descenso en la última década de los casos por serogrupo B, anterior incluso a la existencia y uso de la vacuna frente a dicho serogrupo (comercializada en 2015).

Desde la temporada 2013-2014, cuando se alcanzaron las tasas más bajas de incidencia, se venía produciendo un incremento en el número de casos y tasas notificados con respecto a las temporadas anteriores. Los resultados epidemiológicos en la temporada 2017-2018, la última para la cual se publicó el informe anual⁶, revelan que se notificaron un total de 374 casos, de los que se confirmaron 346 (94%), lo que supone una tasa de incidencia anualizada de 0,75 casos confirmados de enfermedad meningocócica por cada 100.000 habitantes. Esta tasa se incrementó en un 28% respecto a la registrada en la temporada previa y un 76% en relación a la temporada 2013-2014 por lo que se interrumpió la tendencia descendente que se venía observando, si bien la incidencia sigue siendo baja (Figura 4). Los datos definitivos correspondientes al año natural 2018 arrojan conclusiones similares: 409 casos totales de enfermedad meningocócica para una tasa

anualizada de incidencia de 0,86 casos/100.000 habitantes.

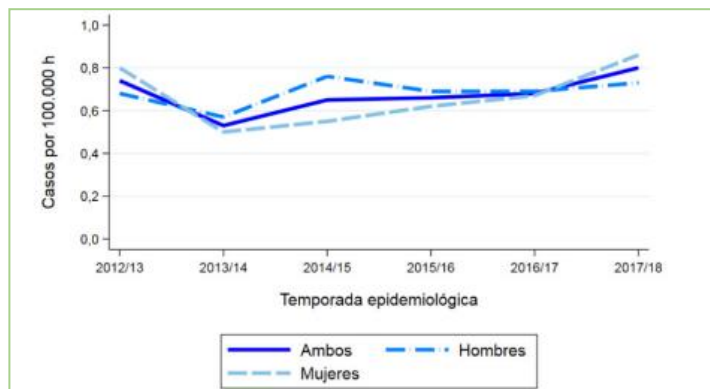


Figura 4. Datos de vigilancia de enfermedad meningocócica de RENAVE entre las temporadas 2012/13 y 2017/18. Tomado del informe del ISCIII.

El serogrupo B de *Neisseria meningitidis* es el responsable del mayor número de casos en España: en la temporada 2017-2018 se notificaron 142 casos (41% del total de casos confirmados) y la tasa de incidencia fue de 0,30 casos por 100.000 habitantes. En segundo lugar se situó el serogrupo W con 48 casos (13,9%) y una tasa de 0,10; seguido en incidencia por el serogrupo C con 40 casos (11,6%) y una tasa de 0,09; y por el serogrupo Y, con 37 casos (10,7%) y tasa de 0,08 casos anuales/100.000 habitantes. Solo 4 casos fueron declarados como debidos a 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 (Tabla 3; Figura 5).

⁶ Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Centro Nacional de Epidemiología. Enfermedad Meningocócica en España. Análisis de la temporada 2017-2018. Disponible en:

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual__2017-2018.pdf.

Tabla 3. Casos de enfermedad meningocócica en la temporada 2017-2018 en España y tasas de incidencia por 100.000 habitantes según grupos de edad para los distintos serogrupos. Tomada del documento “Recomendaciones de Vacunación frente a Enfermedad Meningocócica Invasiva”.⁷

Grupos edad	SGB		SGC		SGW		SGY		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

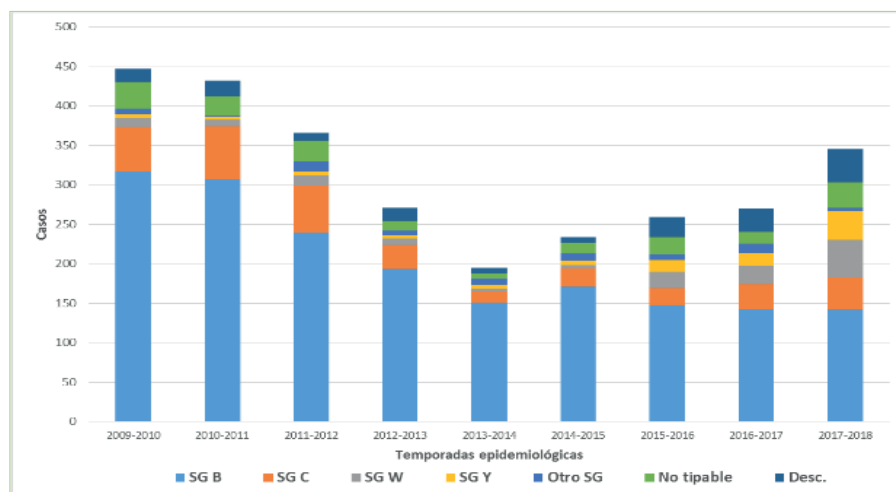


Figura 5. Enfermedad meningocócica en España. Tendencia temporal de los casos declarados según serogrupo. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018. Tomada del documento “Recomendaciones de Vacunación frente a Enfermedad Meningocócica Invasiva”.

⁷ Publicado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf.

Por comunidades autónomas, las 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 meningocócica para los distintos grupos etarios fue diferente según el serogrupo causante (Tabla 3):

- La mayor tasa de incidencia correspondió al serogrupo B y, por edad, a los menores de 1 año seguidos de los niños 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 deberían haber recibido la vacuna: 6 no estaban vacunados (2 eran bebés de 2 meses, un niño tenía 9 años y los otros 3 eran adultos jóvenes de 18-19 años) y los otros 8 casos se consideraron fallos vacunales.
- Para el serogrupo W, desde que en la temporada 2015-2016 se iniciara el aumento de la incidencia, se ha observado cómo la enfermedad afecta a todos los grupos de edad. Las tasas más elevadas en 2017-2018 se produjeron en los menores de 5 años, en los mayores de 65 años y en los adolescentes de 15 a 19 años.
- Para los casos por serogrupo Y también se observó un incremento en las tres últimas temporadas. Los casos se dieron en casi todos los grupos de edad, con mayor incidencia en las edades extremas (< 5 años y > 65 años de edad) y en adolescentes.

La **forma clínica** de la enfermedad en la temporada 2017-2018 se facilitó en el 79% de los casos (274/346): en los casos confirmados predominó la **sepsis** (con o sin meningitis) en un 54% de los casos y en un 25% solo **meningitis**. Entre estos últimos, un tercio de los ca-

sos (28) tenían menos de 5 años de edad, pero también presentaron tal cuadro un importante porcentaje de casos con ≥ 45 años (39%, 34 casos). La presentación como sepsis, con o sin meningitis, fue más frecuente en adultos mayores (≥ 65 años). Los serogrupos W e Y fueron responsables del mayor porcentaje de casos de sepsis (58% y 49%, respectivamente), mientras que los casos por cepas no tipables y los serogrupos B y C provocaron una mayor proporción de cuadros de meningitis (40%, 32% y 33%, respectivamente).

En términos de **mortalidad** por la enfermedad, en la temporada 2017-2018 se produjeron 44 defunciones: la tasa de letalidad alcanzó casi el 13% (44 muertes/346 casos), correspondiendo las más elevadas al serogrupo W (14 defunciones, letalidad del 29%) y al serogrupo C (8 defunciones, letalidad del 20%); en cambio, la letalidad por serogrupo B fue baja (11 defunciones, 7,7%). Afortunadamente, en esa temporada no se produjo ninguna defunción en menores de 1 año, y solo 5 de las muertes se produjeron en los menores de 20 años (3 por serogrupo B y 2 por serogrupo W), reduciéndose la letalidad en ese grupo etario hasta el 3,7% (vs. 19% en mayores de 20 años).

Es previsible que hasta 2020 se mantuviera la misma tendencia, si bien ha habido importantes fluctuaciones desde entonces como consecuencia de la pandemia por COVID-19 y los cambios en los patrones de comportamiento y relaciones sociales. Se ha constatado que el uso de mascarillas, la distancia social y los confinamientos que han tenido lugar en 2020 y 2021 han hecho que la circulación natural y la transmisión de virus y bacterias hayan descendido, teniendo esto como cara negativa de la moneda lo que los expertos llaman “deuda inmunológica”, esto es, un descenso de la inmunidad comunitaria frente a ciertos patógenos que hace que aumente el número de personas susceptibles.

Un ejemplo paradigmático es lo que se ha producido en Reino Unido. La incidencia de enfermedad meningocócica invasiva en Inglaterra disminuyó de 1,93/100.000 en la temporada 2010/11 (1.016 casos) hasta 0,95/100.000 en la de 2018/19 (530 casos) y 0,74/100.000 en 2019/20 (419 casos). Du-

rante el “cierre nacional” por la pandemia entre abril y agosto de 2020, la incidencia fue un 75% más baja que durante el mismo periodo del año anterior. En julio de 2021 se retiraron las medidas de contención de la COVID-19, y colegios, institutos y universidades volvieron a abrir sus puertas. Entre septiembre y noviembre de 2021, los casos de enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B aumentaron en adolescentes y adultos jóvenes superando incluso los niveles previos a la pandemia. El serogrupo y la distribución por edad de estos casos sugiere que los programas de vacunación meningocócica mantienen tasas bajas de enfermedad de los grupos C/W/Y (los adolescentes ingleses se vacunan frente a estos grupos a los 13-14 años); sin embargo, la baja inmunidad contra las cepas del grupo B y la alta transmisión de meningococo entre adolescentes y adultos jóvenes han dado como resultado el regreso de la enfermedad por serogrupo B, particularmente entre estudiantes universitarios (Clark *et al.*, 2021; Subbarao *et al.*, 2021).

FACTORES DE RIESGO

En base a las características epidemiológicas, se ha descrito que 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, los lactantes menores de 1 año tienen mayor riesgo de verse infectados, por ejemplo, durante un ingreso hospitalario o por contagio desde 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 riesgo de contagio.
- > **Los viajes:** especialmente a zonas de importante presencia del meningococo (como regiones epidémicas de África sub-

sahariana, incluyendo los viajes de peregrinación a la Meca) y durante la adolescencia.

- > **Época estacional:** la enfermedad se puede producir durante todo el año, si bien la incidencia aumenta a finales de invierno e inicio de la primavera.
- > **Patologías de base** que afecten al SNC o que debiliten las defensas del organismo y, con ello, los mecanismos generales de defensa del huésped –posible portador nasofaríngeo– frente al meningococo, tales como la producción de moco, el barrido ciliar en las vías respiratorias, la activación del complemento y los niveles de IgA secretora.
- > **Procedimientos quirúrgicos:** el meningococo puede alcanzar directamente el SNC tras fístulas, traumatismos o lesiones neuroquirúrgicas.

En estrecha relación con los anteriores, una serie de determinantes en el estado de la persona pueden facilitar la colonización nasofaríngea por el meningococo, convirtiendo al individuo en portador sano y con un subsiguiente mayor riesgo de EMI:

- > **Factores genéticos:** deficiencia del complemento⁸, sobre todo de los componentes terminales C5-C9 y del factor H, properdina o factor D, así como condiciones de hipogammaglobulinemia y asplenia.
- > **Daño del epitelio nasofaríngeo:** debido tanto a condiciones de la irritación causada por el tabaco como a las secuelas de infecciones respiratorias víricas previas.
- > **El sexo:** más frecuente en hombres que en mujeres

⁸ 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.

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

En base a las características epidemiológicas, se ha descrito que los principales factores de riesgo de padecer una enfermedad meningocócica invasiva incluyen, entre otros, los siguientes:

En líneas generales, 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 –incluso hasta años– y se puede distinguir por la aparición temprana de una disminución de la conciencia, con o sin convulsiones, y con escasos síntomas meníngeos; puede presentarse con síntomas crónicos y persistentes, o bien con 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 **3-4 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.

El **síndrome meníngeo o meningismo** se caracteriza por una serie de síntomas y signos que suelen aparecer conjuntamente en la meningitis aguda, de inicio en más del 85% de los casos. La ausencia de meningismo empeora el pronóstico. La **tríada clásica** consiste en **fiebre** elevada (de inicio en > 90% de los ca-

sos), **rigidez de nuca** y **alteración de la conciencia** (> 80%). El meningismo puede ser sutil, notable o acompañarse de positividad de signos neurológicos focales (10-20%), como el signo de Kernig, el signo de Brudzinski o de ambos, que reflejan la rigidez de nuca producida en el meningismo. La cefalea es también un síntoma inicial destacado (> 90%). Otros síntomas frecuentes suelen ser: mialgias, dolor abdominal y vómitos (35%), convulsiones (30%) y, en algunos casos, fotosensibilidad o confusión. El exantema, cuando aparece, 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 también se encuentra el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), que conduce posiblemente a edema cerebral e hidrocefalia, y es un factor importante en la aparición de hipertensión craneal, uno de los responsables de la gran morbimortalidad 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 30% 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.

Con respecto a la enfermedad meningocócica invasiva, algunos estudios comparativos han sugerido que las manifestaciones varían en función del serogrupo de *N. meningitidis* causante. Por ejemplo, un estudio en Países Bajos, donde ha habido recientes aumentos de casos causados por serogrupo W (en concreto, por la cepa hipervirulenta del complejo clonal CC11), apuntó a que los pacientes infectados por ese serogrupo tuvieron un mayor número de diagnósticos de septicemia (46%) o neumonía (12%), pero menos de meningitis (17%); también presentaron una mayor fre-

cuencia de síntomas respiratorios (45%) y de diarrea sin síntomas específicos de meningitis (16%) en comparación con la EMI causada por otros serogrupos (B, C e Y). Tales diferencias persistieron al ajustar por edad, género y comorbilidades (Loenenbach *et al.*, 2020).

La sintomatología de la **meningitis aséptica** es muy parecida a la bacteriana, aunque la mayoría de los pacientes siguen un curso autolimitado con recuperación completa. Algunos virus producen cuadros más característicos⁹, si bien el diagnóstico diferencial es difícil y raramente se basa exclusivamente en la exploración física.

Las manifestaciones de la meningitis por enterovirus dependen de la edad del huésped y de su estado inmunitario. En neonatos, la fiebre suele ser un dato constante y normalmente se acompaña de una combinación de vómitos, anorexia, exantema y signos y síntomas de las vías respiratorias superiores; el nivel de consciencia puede estar alterado, pero los signos neurológicos focales no son frecuentes. La afectación neurológica puede asociarse a rigidez de nuca, aunque es menos probable que los lactantes menores de 1 año tengan signos meníngeos evidentes. En cuanto a las meningitis provocadas por herpesvirus, el VHS-2 suele producir rigidez cervical, cefalea y fiebre. La faringitis, las adenopatías y la esplenomegalia sugieren infección por el virus de Epstein-Barr. En la meningitis por el virus varicela zóster puede observarse un exantema vesículo-pustuloso difuso. Finalmente, la infección por el VIH puede cursar con síndrome de meningitis aséptica típica –cefalea, fiebre y signos meníngeos– asociada a un síndrome mononucleósico; en algunos pacientes suele ser crónica, tender a recurrir (más que a ser progresiva) e incluir neuropatías craneales (generalmente de los pares craneales V, VII y VIII). Virus transmitidos por artrópodos como el virus del Nilo Occidental

causan cuadros más cercanos a la encefalitis que a la meningitis.

DIAGNÓSTICO

El carácter normalmente agudo y el desarrollo rápido de la meningitis bacteriana, en especial la meningocócica, unido a la común apariencia 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 apuntar 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 minuciosa exploración física y anamnesis (historia clínica de antecedentes personales y familiares y factores de riesgo de infección del SNC que puedan orientar a una etiología concreta). Los datos más importantes que se deben considerar son los antecedentes de traumatismo o manipulación orofacial que indiquen los posibles focos de infección, signos de focalidad neurológica o alteración de la consciencia y la administración previa de antibióticos que puedan negativizar los análisis microbiológicos.

Por ejemplo, el signo de Kernig puede explorarse con el paciente en decúbito supino (boca arriba), 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 (**Figura 6**).

⁹ En los pacientes con parotiditis, los síntomas del SNC, cuando se presentan, generalmente aparecen unos 5 días después del inicio de la infección de las glándulas parótidas. La mayoría tiene signos de meningitis, pero no de disfunción cortical. La manifestación más frecuente es la tríada de fiebre (normalmente alta y de 72-96 h de duración), vómitos y cefalea. La tumefacción de las glándulas salivares solo ocurre en la mitad de casos. Otros hallazgos pueden ser: rigidez de cuello, letargo o somnolencia y dolor abdominal.

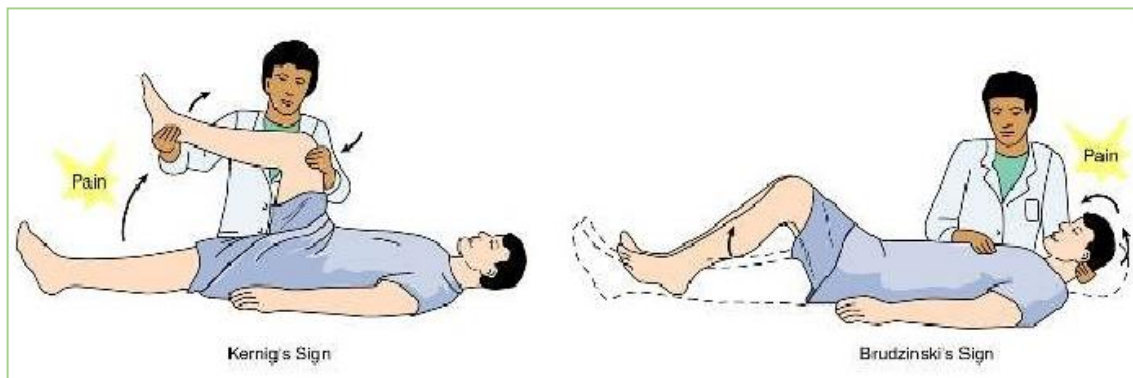


Figura 6. Signo de Kernig: resistencia a la extensión pasiva de la rodilla o dolor en la espalda o zona posterior del muslo. Signo de Brudzinski: la flexión pasiva del cuello desencadena dolor y flexión de caderas y rodillas.

Sea como fuere, el cuadro clínico de la meningitis debe ser completado y confirmado mediante un diagnóstico microbiológico, analítica y bioquímica de sangre y del líquido cefalorraquídeo, que se realiza a través de punción lumbar. Este procedimiento esencial consiste en la extracción del LCR del espacio subaracnoideo mediante la punción del canal raquídeo a nivel de las vértebras L3-L4, donde la médula ya ha dado lugar al conjunto de nervios denominado *cauda equina* o cola de caballo. Se debe recordar que la punción lumbar se ha asociado a complicaciones que oscilan desde un malestar leve cuando se inserta la aguja raquídea, cefalea, infección secundaria o hemorragias locales, raramente graves (pero que pueden ser muy peligrosas en pacientes con alteraciones de la coagulación), hasta otras complicaciones potencialmente mortales, como la herniación cerebral en pacientes con lesiones intracraneales o hipertensión intracraneal, que, si se sospechan, deben descartarse mediante técnicas de neuroimagen (por ejemplo, tomografía axial computarizada o resonancia magnética), útiles también para localizar los procesos infecciosos en el SNC.

El LCR obtenido se envía al laboratorio para su análisis tanto bioquímico como microbiológico, debiéndose analizar varios parámetros generales y específicos según la sospecha clínica (Tabla 4). El aspecto del LCR en un caso de meningitis suele ser purulento, e incluso se puede observar la bacteria en el examen microscópico tras tinción de Gram, que suele ser positiva en el 75-90% de los casos sin tratamiento previo.

Tabla 4. Análisis del líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha de infección del SNC.

Pruebas sistemáticas:

- Recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria
- Recuento de hemáties
- Concentración de glucosa
- Concentración de proteínas
- Tinción de Gram
- Cultivos bacterianos

Pruebas específicas seleccionadas según sospecha clínica:

- Cultivos de virus
- Tinciones y cultivos para bacilos ácido alcohol resistentes
- Preparación con tinta china
- Antígeno polisacárido de *Cryptococcus*
- Cultivos de hongos
- Análisis de anticuerpos (IgM o IgG)
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Citología y citometría de flujo

En pacientes con meningitis bacteriana, incluida la meningitis meningocócica, los hallazgos microscópicos típicos 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 < 40 mg/dl y una concentración de proteínas de 100-500 mg/dl (Tabla 5).

Las técnicas confirmatorias más empleadas suelen ser el cultivo positivo –para meningococo en caso de EMI– 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 per-

mite 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 en una PCR es un fragmento del gen *ctrA*, que codifica para la proteína implicada en el transporte del polisacárido capsular.

Tabla 5. Hallazgos típicos en el LCR de paciente con meningitis infecciosa que orientan sobre su etiología.

ETIOLOGÍA	RECuento DE LEUCOCITOS (células/mm ³)	TIPO CELULAR principal	GLUCOSA (mg/dl)	PROTEÍNAS (mg/dl)
Viral *	50-1.000	Mononuclear	> 45	< 200
Bacteriana	1.000-5.000	Neutrófilo	< 40	100-500
Tuberculosa	50-300	Mononuclear	< 45	50-300
Criptocócica	20-500	Mononuclear	< 40	> 45

* La estación del año puede orientar hacia un tipo de virus en concreto: por ejemplo, es frecuente la aparición de brotes epidémicos periódicos de meningitis por enterovirus, principalmente de los serogrupos D68 y A71.

TRATAMIENTO

La meningitis bacteriana en general y la enfermedad meningocócica en particular pueden ser mortales y deben considerarse siempre como una **urgencia médica**, habida cuenta de la brusquedad de su aparición y la inespecificidad de las manifestaciones, que complican el diagnóstico temprano. 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 de síntomas.

Una vez tomadas las muestras necesarias, se recomienda iniciar **tratamiento antibiótico empírico** lo antes posible (Tabla 6), preferentemente tras la punción lumbar y hasta obtener confirmación microbiológica de la etiología que oriente a un **tratamiento antibacteriano dirigido** (Tabla 7). 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. 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 anti-térmicos.

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) frente a un patógeno sensible concreto, es decir, que la relación entre ambas concentraciones –**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 en el caso de fármacos con alta liposolubilidad, bajo peso molecular, bajo porcentaje de unión a proteínas séricas y bajo grado de ionización a pH fisiológico. Las crecientes tasas de resistencias bacterianas a los antimicrobianos comunes, en especial entre cepas de neumococo y meningococo, ha hecho que se deban ajustar los tratamientos antibióticos empíricos de acuerdo a la epidemiología región-específica en Europa.

Así, por ejemplo, para el tratamiento específico de la meningococemia o la meningitis por *N. meningitidis*, en nuestro medio se recomiendan los siguientes antibióticos, mayoritariamente por **vía intravenosa**:

- Si la CMI es $< 0,1 \mu\text{g/ml}$: **penicilina G o ampicilina**. Como alternativas: cefalosporinas de tercera generación o cloranfenicol.
- Si la CMI está entre $0,1$ y $1,0 \mu\text{g/ml}$: **cefalosporinas de tercera generación**, como ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, etc. Alternativas serían: fluoroquinolonas, meropenem o cloranfenicol. Este caso es el más común en la práctica clínica. Suelen administrarse 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 $200\text{-}300 \text{ mg/kg/día}$ (máximo de 8 g/día) por vía intravenosa en 4 dosis. En condiciones epidémicas en zonas de África con escasos recursos o infraestructura sanitaria defi-

ciente, el fármaco de elección es la ceftriaxona.

Cabe destacar que la **duración** de los tratamientos no está del todo definida, pero se suelen mantener **entre 7 y 14 días** de tratamiento antibiótico. Además, determinados microorganismos requieren medidas auxiliares, como es el caso de *N. meningitidis*, frente al cual se deben establecer precauciones de tipo respiratorio en las primeras 24 h de tratamiento, puede ser necesaria la descolonización nasal del paciente y se buscará a los contactos directos para establecer profilaxis con rifampicina o ciprofloxacino.

Respecto al tratamiento de la **meningitis viral**, actualmente no se dispone de quimioterapia antiviral específica frente a los enterovirus, por lo que el tratamiento es sintomático. En

caso de que la clínica o la epidemiología orienten la etiología al virus herpes se puede iniciar –así se recomienda– una terapia empírica con aciclovir, si bien los pacientes con meningitis por el VHS-2 generalmente se recuperan por completo sin secuelas neurológicas y no está claro si el tratamiento antiviral altera la evolución de la meningitis leve. No existe ningún tratamiento antiviral específico para los arbovirus o el virus de la parotiditis. Otros compuestos se han estudiado frente a meningitis virales, pero no se recomiendan en la práctica habitual: por ejemplo, pleconarilo se ha evaluado frente a infecciones graves por enterovirus, sin mostrar resultados convincentes, y pocapavir se ha estudiado como posible tratamiento para pacientes inmunodeprimidos infectados de forma crónica con poliovirus.

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento empírico ante una meningitis aguda, según edad. Tomada de (Merino *et al.*, 2016).

FACTOR PREDISPONENTE	ETIOLOGÍA MÁS PROBABLE	TRATAMIENTO EMPÍRICO	ALTERNATIVA EN ALÉRGICOS
Edad < 1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxima (300 mg/kg/día en 4-6 dosis) o ceftriaxona (2 g/12 h) + vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h) ± ampicilina (2 g/4 h)	Vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h) + rifampicina (15 mg/kg/día) + moxifloxacino (400 mg/día), o levofloxacino (500 mg/12 h)
Edad 1-23 meses	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>		
Edad 2-50 años	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>		
Edad > 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos Gram negativos (BGN) aerobios		
Fractura craneal basilar	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , estreptococo beta-hemolítico del grupo A	Meropenem o cefepima o ceftazidima (2 g/8 h) + linezolid (600 mg/8-12 h) o vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h)	<ul style="list-style-type: none"> • Aztreonam (2 g/8 h) + linezolid (600 mg/8-12 h) o daptomicina (10-12 mg/kg/día) • Vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h) + rifampicina (15 mg/kg/día)
Traumatismo penetrante	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , BGN (<i>P. aeruginosa</i>)		
Neurocirugía previa	BGN (<i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>		
Inmunodepresión	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , BGN (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem (2 g/8 h) + ampicilina (2 g/4 h) + linezolid (600 mg/8-12 h) o vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h)	Aztreonam (2 g/8 h) + cotrimoxazol (15-20 mg/kg/día en 4 dosis) + linezolid (600 mg/8-12 h) o vancomicina (15-20 mg/kg/8-12 h)

Tabla 7. Recomendaciones de tratamiento dirigido tras confirmación microbiológica de una meningitis bacteriana. Tomada de (Merino *et al.*, 2016).

MICROORGANISMO Y SUSCEPTIBILIDAD	TERAPIA DIRIGIDA	TERAPIA ALTERNATIVA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
CMI a penicilina $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$	Penicilina G o ampicilina	Cefalosporinas de 3ª generación, cloranfenicol
CMI a la penicilina $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$	Cefalosporinas de 3ª generación	
CMI < 1 a cefalosporinas de 3ª generación	Cefalosporinas de 3ª generación	Cefepima, meropenem
CMI ≥ 1 a cefalosporinas de 3ª generación	Vancomicina + cefalosporinas de 3ª generación	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria meningitidis</i>		
CMI < 0,1 $\mu\text{g/ml}$	Penicilina G o ampicilina	Cefalosporinas de 3ª generación, cloranfenicol
CMI 0,1-1,0 $\mu\text{g/ml}$	Cefalosporinas de 3ª generación	Fluoroquinolonas, meropenem, cloranfenicol
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina o penicilina G	Cotrimoxazol
Enterobacterias (incluyendo <i>E. coli</i>)	Cefalosporinas de 3ª generación	Aztreonam, fluoroquinolonas, meropenem, cotrimoxazol, ampicilina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepima o ceftazidima	Aztreonam, ciprofloxacino, meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistina o polimixina B
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina o penicilina G	Cefalosporinas de 3ª generación
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Beta-lactamasa negativo	Ampicilina	Cefalosporinas de 3ª generación, cefepima, fluoroquinolonas, aztreonam, cloranfenicol
Beta-lactamasa positivo	Cefalosporinas de 3ª generación	Cefepima, fluoroquinolonas, aztreonam, cloranfenicol
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Meticilin sensible	Oxacilina	Vancomicina, meropenem, linezolid, daptomicina
Meticilin resistente	Vancomicina	Cotrimoxazol
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina	Linezolid
<i>Enterococcus spp.</i>		
Ampicilina sensible	Ampicilina + gentamicina	
Ampicilina resistente	Vancomicina + gentamicina	
Ampicilina y vancomicina resistente	Linezolid	

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Habiéndose tratado en el Punto Farmacológico nº 138 las posibilidades de inmunoprevención frente al neumococo (*Streptococcus pneumoniae*), el presente apartado se centra

únicamente en las medidas preventivas disponibles frente al meningococo (*Neisseria meningitidis*).

QUIMIOPROFILAXIS

El principal factor de riesgo para desarrollar una infección bacteriana sistémica, como es el caso de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), 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 o convivientes) 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, es decir, erradicar la bacteria de la nasofaringe de las personas que han estado en contacto con el enfermo. Se estima que, entre los contactos, una quimioprofilaxis adecuada

implementada puede reducir el riesgo de EMI en casi un 90% (McNamara *et al.*, 2018).

Las pautas recomendadas incluyen la administración de **ceftriaxona** por vía intramuscular (monodosis de 250 mg, o bien 125 mg en niños menores 15 años), **ciprofloxacino** por vía oral (monodosis de 500 mg) o **rifampicina** por vía oral (600 mg/12 h), generalmente durante 48 horas. En el 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. Es aconsejable que el propio enfermo también reciba quimioprofilaxis antes de salir del hospital si el tratamiento no erradica el estado de portador, hecho que puede ocurrir en pacientes tratados con penicilina o ampicilina durante la hospitalización.

VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

La inicial introducción de las vacunas conjugadas en Europa frente a *H. influenzae* tipo B resultó en su virtual desaparición, del mismo modo que las vacunas antineumocócicas y antimeningocócicas han permitido reducir sustancialmente la carga sociosanitaria de las meningitis bacterianas y modificar la epidemiología de las enfermedades. Como consecuencia, en la actualidad, la meningitis adquirida en la comunidad afecta más a adultos que a niños. La posible frecuencia de complicaciones en adultos redonda en la conveniencia de la vacunación por su probado beneficio.

Unos años atrás, la vacunación antimeningocócica solo era empleada para el control de brotes y en las poblaciones cerradas cuando se sospechaba de 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 inmunitaria.

La mejora de la farmacotecnia de las vacunas conjugadas con proteínas 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 sistemática en 2001. Las vacunas específicas para serogrupos se usan ahora para la prevención (inmunización de rutina) y en respuesta a brotes (vacunación reactiva inmediata).

A modo de resumen, en la actualidad se dispone en Europa y en España de vacunas frente al serogrupo C conjugadas con toxoide diftérico (Meningitec® y Menjugate®) o con toxoide tetánico (NeisVac C®), vacunas tetravalentes combinadas frente a los principales serogrupos implicados en cuadros invasivos meningocócicos con la excepción del B –A, C, W-135 e Y– (Menveo® y Nimenrix®) y vacunas multicomponente frente a meningococo B (Bexsero® y Trumenba®).

Las **vacunas frente al meningococo tipo C** (Tabla 8) 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 polisacarídica. Así, se puede asumir que los individuos asplénicos y aquellos con deficiencias del complemento pueden tener una respuesta inmunitaria adecuada a las vacunas conjugadas frente a meningococo C; sin embargo, no se conoce el grado de protección conferido. Tampoco hay datos sobre la intercambiabilidad de diferentes vacunas conjugadas frente al meningococo C, por lo que, siempre que sea posible, debería utilizarse la misma vacuna. En cuanto a su seguridad, la mayoría de las reacciones adversas son leves y autolimitadas; destacan las reacciones en el lugar de inyección, trastornos gastrointestinales y otras alteraciones inespecíficas como fiebre, cefalea, etc.

La expansión de las coberturas vacunales frente al serogrupo C hizo que otros serogrupos hasta entonces menos habituales, como el W y el Y, tomaran el relevo como causa de infección en nuestro medio. Ello motivó el desarrollo e introducción en los calendarios de vacunación –más reciente– de las vacunas tetravalentes contra los serogrupos ACWY, para su uso en adolescentes a los 12 años y, como rescate, hasta los 18 años.

Las **vacunas antimeningocócicas conjugadas frente a los serogrupos A + C + W + Y** (Menveo®, Menquadfi® y Nimenrix®) están indicadas en pautas monodosis en la prevención de la infección meningocócica invasiva por estos serogrupos en pacientes mayores de 2 años, 12 meses y 6 semanas de edad, respectivamente. Su administración está específicamente recomendada como dosis de recuerdo de la primovacunación anti-meningococo C a los 12 años, y como dosis única en adolescentes hasta los 18 años no vacunados después de los 10 años de edad.

La profilaxis con estas vacunas polivalentes se debe considerar para todos los **viajeros a zonas endémicas** donde hay brotes de meningitis A, C, Y o W (debiendo realizarse la recomendación personalizada de la vacuna en un Centro de Vacunación Internacional), especialmente si van a mantener un contacto estrecho con la población y en los países de la zona subsahariana en la época seca. También se recomienda en **pacientes inmunodeprimidos**, tales como personas con déficit del sistema complemento –incluyendo tratamiento con eculizumab o ravulizumab–, asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes), infección por el VIH y personal de laboratorio.

Las tres vacunas son muy similares en composición (Tabla 9), al contener los oligo- o polisacáridos capsulares de los cuatro serogrupos frente a los que aportan protección, conjugados con toxoide tetánico como proteína transportadora, en el caso de Nimenrix® y Menquadfi® (esta última la más reciente, autorizada a finales de 2020), y con 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; también se ha descrito somnolencia, cefalea, irritabilidad y fiebre en niños pequeños, y mialgias y náuseas en adultos mayores.

Tabla 8. Características principales de las vacunas frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C a partir de la información recogida en las fichas técnicas autorizadas por la AEMPS.

	Meningitec®	Menjugate®	NeisVac C®
Composición	Oligosacárido del grupo C de <i>Neisseria meningitidis</i> (cepa C11) (10 µg) conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (15 µg) y adsorbido sobre fosfato de aluminio (0,125 mg de Al ³⁺).	Oligosacárido de <i>N. meningitidis</i> del grupo C (cepa C11) (10 µg) conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (12,5 a 25,0 µg) adsorbido sobre hidróxido de aluminio (0,3-0,4 mg de Al ³⁺).	Polisacárido (de-O-acetilado) de <i>N. meningitidis</i> grupo C (cepa C11) (10 µg) conjugado con toxoide tetánico ³ (10-20 µg) 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 a la vez en el mismo niño, 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>N. meningitidis</i> del serogrupo C. El uso de estas vacunas deberá determinarse en base a las recomendaciones oficiales.		
Posología	<p><i>Primovacunación:</i> <i>Niños de 2 a 12¹ meses:</i> dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo entre ambas de ≥ 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.</p> <p><i>Dosis de recuerdo:</i> Una dosis de recuerdo tras la primovacunación en niños menores de 1 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.</p>		<p><i>Primovacunación:</i> <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.</p> <p><i>Dosis de recuerdo:</i> <i>Niños de 2-12² meses de edad:</i> administrar una dosis en torno a los 12-13 meses de edad, 6 meses tras la última dosis de la primovacunación. No se ha establecido aún la necesidad de dosis de recuerdo en sujetos primovacunados a los 12 meses o mayores.</p>
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> * 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 (≥ 1/100) y de al menos 38°C en niños de 0 a 2 años y muy frecuente (≥ 1/10) en niños en edad preescolar, pero normalmente no sobrepasa los 39°C, especialmente en los niños de mayor edad. Mialgia: frecuente (≥ 1/100) en adultos. Somnolencia: muy frecuente (≥ 1/10) en niños de 0 a 2 años y frecuente (≥ 1/100) en niños de entre 3,5 y 6 años. Cefalea: frecuente (≥ 1/10) en niños de entre 3,5 y 6 años y muy frecuente (≥ 1/10) en adultos.		
<p>¹ No se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad en niños por debajo de 2 meses de edad.</p> <p>² Existen datos limitados sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en la población adulta, no hay datos sobre su utilización en personas de ≥ 65 años de edad.</p> <p>³ No sustituye a la vacunación antitetánica.</p>			

Tabla 9. Características de las vacunas tetravalentes frente a *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y, a partir de la información recogida en las fichas técnicas autorizadas por la AEMPS.

	Menveo®	Menquadfi®	Nimenrix®
Composición	Oligosacárido meningocócico del serogrupo A (10 µg), oligosacárido del serogrupo C (5 µg), oligosacárido del serogrupo W (5 µg) y oligosacárido del serogrupo Y (5 µg). Todos ellos 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 µg, respectivamente).	Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo A (10 µg), polisacárido del serogrupo C (10 µg), polisacárido del serogrupo W (10 µg) y polisacárido del serogrupo Y (10 µg). Todos ellos van conjugados con 55 µg de toxoide tetánico ¹ .	Polisacárido de <i>N. meningitidis</i> del serogrupo A (5 µg), polisacárido del serogrupo C (5 µg), polisacárido del serogrupo W (5 µg) y polisacárido del serogrupo Y (5 µg). Todos ellos van conjugados con 44 µg de toxoide tetánico ¹ .
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable en vial (1 dosis = 0,5 ml)	Solución inyectable en viales (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 en individuos a partir de los 12 meses de edad.	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. <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primovacunación</i> en niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos: una dosis única (0,5 ml). Para garantizar una protección óptima, el calendario de la vacunación primaria debe finalizar 1 mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W e Y de <i>N. 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 de > 65 años. - <i>Dosis de refuerzo</i>: se puede administrar 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 ya vacunados con Menveo® se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país. 	Vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea o anterolateral del muslo dependiendo de la edad y masa muscular del receptor. <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primovacunación</i>: Individuos a partir de 12 meses de edad: una dosis única (0,5 ml). - <i>Dosis de recuerdo</i>: Se puede administrar una dosis única (0,5 ml) en aquellos sujetos que han recibido previamente una vacuna meningocócica que contenga los mismos serogrupos, si bien no hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de recuerdo. 	Vía intramuscular, preferentemente, y sobre todo en lactantes, en la cara anterolateral del muslo (en niños de > 1 año también se puede valorar el músculo deltoides). <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primovacunación</i>: Lactantes entre las 6 semanas y < 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. - <i>Dosis de refuerzo</i> 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	<p>Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento.</p> <p>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.</p> <p>Nunca deben administrarse por vía intravenosa.</p>		
Precauciones	<p>Inmunodeficiencia que pudiera reducir la eficacia de la vacunación (por ejemplo, inmunosupresión farmacológica, infección por VIH o asplenia funcional o anatómica).</p> <p>Sujetos con deficiencias hereditarias del complemento (de C3 o C5) o en tratamiento que inhiba la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab o ravulizumab): mayor riesgo de enfermedad invasiva por cualquiera de los 4 serogrupos de meningococo a pesar de la vacunación.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Valorar la relación riesgo/beneficio en situaciones en que se desaconseja la administración por vía intramuscular (trombocitopenia, alteraciones de la coagulación o tratamiento anticoagulante).</p>		
Reacciones adversas	<p>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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$.</p> <p>Adolescentes (> 11 años) y adultos: dolor y otras reacciones en el punto de inyección, cefalea, mareos, náusea, erupción cutánea, mialgia, artralgia, escalofríos y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.</p> <p>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).</p>	<p>Las más frecuentes tras una dosis única en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad fueron: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de la inyección, pérdida del apetito, somnolencia y llanto anormal.</p> <p>Niños de ≥ 2 años: dolor en el lugar de la inyección y mialgia; también fueron muy frecuentes: cefalea y malestar.</p> <p>Las tasas de reacciones adversas después de una dosis de recuerdo en adolescentes y adultos de ≥ 15 años fueron comparables a las observadas con la primovacunación.</p> <p>Adultos de edad avanzada (≥ 56 años) y más jóvenes (18-55 años): se observaron las mismas reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas sistémicas, pero con menor frecuencia (excepto prurito).</p>	<p>Las más frecuentes fueron: pérdida de apetito, irritabilidad, adormecimiento, fiebre, reacciones en el punto de inyección (inflamación, dolor, enrojecimiento o hematoma), fatiga, diarrea, vómitos y náuseas.</p> <p>Con una frecuencia no conocida, se ha descrito hinchazón extensa de la extremidad en el lugar de inyección, frecuentemente asociada con eritema, algunas veces afectando a la articulación adyacente o hinchazón en toda la extremidad donde se administra la vacuna.</p>
<p>¹ A pesar de que se ha observado un incremento de la concentración de anticuerpos anti-toxoide tetánico tras la vacunación, ni Menquadfi® ni Nimenrix® son sustitutos de la inmunización antitetánica. Las fichas técnicas expresamente indican que el uso de estas vacunas se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.</p>			

El reciente *Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida* recomendado para el año 2022 por el Ministerio de Sanidad, tras su consenso y aprobación en la Comisión de Salud Pública en el seno del Consejo Interterritorial del SNS el 17 de febrero 2022 (Figura 7), recomienda de forma gene-

ral la administración de una o dos dosis de vacuna anti-meningococo C, a los 4 meses; según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con 1 dosis (4 meses) o 2 dosis (2 y 4 meses de edad). Se administrará una dosis de refuerzo de la vacuna anti-meningococo C a los 12 meses.

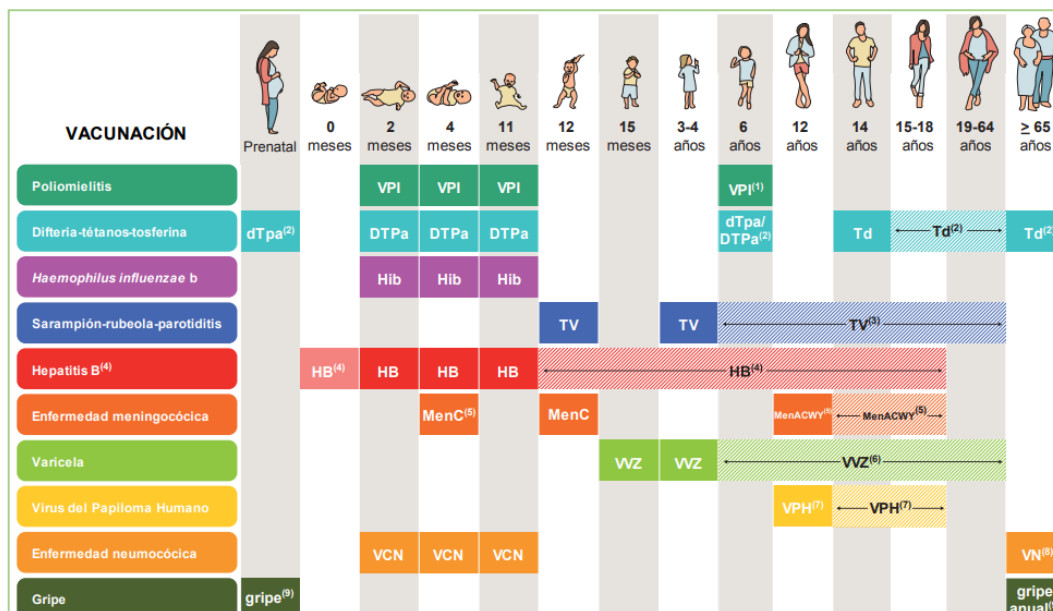


Figura 7. Calendario de vacunación común para toda la vida aprobado para el año 2022 por el Ministerio de Sanidad.

Además, desde 2019, el citado *Calendario* establece que a los 12 años se administrará 1 dosis de la vacuna tetravalente ACWY a los adolescentes de 12 años de edad que no hayan recibido una dosis de dicha vacunación después de los 10 años de edad. Para los adolescentes no pre-vacunados después de los 12 y hasta los 18 años, su captación activa y su vacunación se realizará de manera progresiva, siguiendo, por ejemplo, las campañas específicas del Ministerio de Sanidad¹⁰.

Finalmente, en la última década se han incorporado al arsenal terapéutico las **vacunas antimeningocócicas frente al meningococo del serogrupo B** (Tabla 10), que han supuesto un avance farmacotécnico notable

en las estrategias de obtención de vacunas, y han abierto nuevas líneas de investigación para el desarrollo de medicamentos profílacticos frente a otros microorganismos patológicamente relevantes para los que a día de hoy no disponemos de vacunas.

Hasta hace poco no había sido posible el desarrollo de una vacuna frente al serogrupo B siguiendo las líneas marcadas para el resto de serogrupos de meningococo, a pesar de ser el más frecuente en países desarrollados. 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 cual 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.

¹⁰ Véase la siguiente dirección: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPr omo- cion/vacunaciones/programasDeVacunacion/adolescentes- meningococo/home.htm>.

La primera vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B –Bexsero® (comercializada en 2014)– 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 compuesta por varias proteínas o antígenos (Figura 8):

- 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 del meningococo. 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 natural es promover la adhesión e invasión de las células epiteliales del huésped.

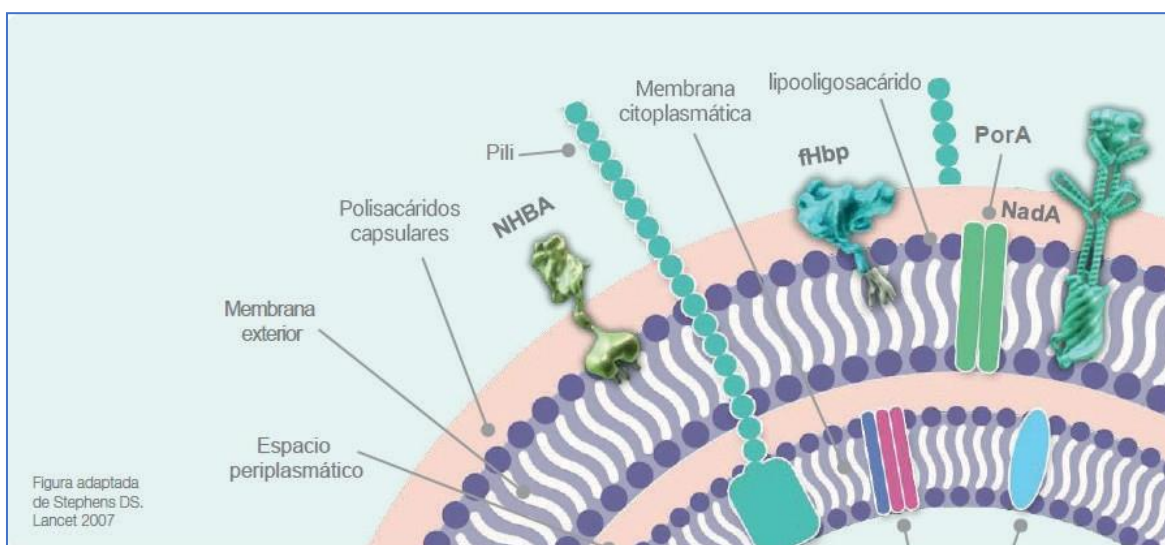


Figura 8. Proteínas incluidas en la vacuna multicomponente frente al serogrupo B.

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.

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 respecto a cuando se administran solas, por lo que se recomienda separar su administración unos 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 una eficaz respuesta inmunitaria (si bien ésta fue ligeramente inferior a la detectada en sujetos sanos). Los resultados serológicos sobre la capacidad inmunogénica de la nueva vacuna parecen contundentes, con porcentajes de sujetos con títulos preventivos de anticuerpos por encima del 98% tras 1 mes desde la última dosis.

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 (PorA P1.4 y NHBA) podrían declinar rápidamente con el tiempo (6 meses después de la primovacunación y 12 después de la dosis de recuerdo). 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 realizó una serie de **recomendaciones oficiales sobre la vacunación frente al meningococo B**. 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 o ravulizumab).
- ✓ 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 con infección por 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 de < 4 semanas.
- ✓ En brotes comunitarios producidos en un ámbito definido y en un periodo de < 3 meses.
- ✓ En situaciones de hiperendemia.
- ✓ En otras situaciones en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.

Ante la posible 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. Las fichas técnicas de las vacunas frente al serogrupo B recogen que el impacto de EMI en diferentes

grupos de edad, así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas B en diferentes áreas geográficas, debe tenerse en cuenta en la vacunación.

Dado que son las distintas Comunidades Autónomas quienes adaptan el *Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida* para su aplicación en su territorio, a pesar de que este no incluye originalmente la vacunación frente al serogrupo B del meningococo, actualmente estas vacunas se administran dentro del Sistema Nacional de Salud en determinados pacientes de riesgo y en los lactantes de Castilla y León, Canarias y, desde 2021, también en Andalucía y Cataluña. Por ejemplo, la instrucción de la Consejería de Salud de Andalucía señalaba que no es necesaria la profilaxis con antitérmicos (paracetamol o ibuprofeno) antes o justo después de la vacunación, si bien éstos se pueden administrar si aparecen fiebre o dolor (llanto) que interfiere con actividades habituales de lactante como el sueño o la alimentación. Además, indica que Bexsero® se puede coadministrar el mismo día, si está indicado, con otras vacunas como gripe (en niños de > 6 meses), meningococo ACWY y rotavirus.

En las Autonomías en las que no está financiada, está disponible en farmacias con prescripción médica. Es previsible que un crecimiento de las coberturas vacunales frente al serogrupo B cambie la epidemiología de la enfermedad en los próximos años, como ocurrió con el resto de serogrupos. En esa línea, este mismo año 2022 se ha presentado en el

Congreso de los Diputados una Proposición No de Ley (PNL) para su debate ante la Comisión de Sanidad y Consumo por la que se insta al Gobierno a financiar a las CCAA la compra de la vacuna contra la meningitis B.

Por último, es preciso subrayar que los genes que codifican para los antígenos de fHbp pueden estar presentes y expresados en otros serogrupos de *N. meningitidis*, lo que sugiere un impacto potencial de las vacunas antimeningococo B frente otros serogrupos diferentes al B. En este sentido, algunos estudios han explorado el impacto potencial de la vacuna contra la EMI no-B en Australia, Europa y Brasil, y los resultados mostraron que sueros de sujetos inmunizados con meningococo B inducían citotoxicidad mediada por complemento frente a los serogrupos C, W e Y en un rango del 45% a 90%. En todo caso, esto no es suficiente para eludir el papel de las vacunas tetravalentes para cerrar el círculo de protección frente a la meningitis ya que, a la luz de los resultados actuales, son las que aseguran protección frente a estos serogrupos patogénicos no-B.

Además, conviene recordar que la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* está estrechamente relacionada con el meningococo (comparte una alta proporción de secuencias antigénicas con el meningococo B), por lo que, teóricamente, un alto nivel de anticuerpos antigonocócicos generados por las vacunas frente al meningococo B puede resultar en una protección cruzada adicional frente a la gonorrea.

Tabla 10. Características de las vacunas monovalentes frente a *N. meningitidis* del serogrupo B, a partir de la información recogida en las fichas técnicas autorizadas por la AEMPS.

	Bexsero®	Trumenba®
Composición	Antígenos de <i>Neisseria meningitidis</i> tipo B (50 µg de NHBA, 50 µg de NadA, 50 µg de fHbp, 25 µg de OMV de la cepa NZ98/254 –medidos como PorA P1.4–) adsorbidos en hidróxido de aluminio (0,5 mg de Al ³⁺).	Antígenos de <i>N. meningitidis</i> tipo B (60 µg de fHbp de la subfamilia A y de la subfamilia B) adsorbidos en fosfato de aluminio (0,25 mg de Al ³⁺).
Presentación	Jeringa precargada de 0,5 ml (= 1 dosis).	Jeringa precargada de 0,5 ml (= 1 dosis).
Indicaciones	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva por <i>N. meningitidis</i> tipo B a partir de los 2 meses de edad.	Inmunización activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva por <i>N. meningitidis</i> tipo B a partir de los 10 años de edad.
Posología	Vía intramuscular. <p>- <i>Lactantes de 2 a 5 meses</i>: 3 dosis de 0,5 ml separadas por 1 mes y dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad; intervalo de ≥ 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo.</p> <p>Pauta alternativa: 2 dosis separadas por ≥ 2 meses y dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad, también separada al menos 6 meses desde la primovacunación.</p> <p>- <i>Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad</i>: 2 dosis separadas por al menos 2 meses, y 1 dosis de recuerdo durante el segundo año de vida, al menos 2 meses después de la última dosis.</p> <p>- <i>Niños de 12 a 23 meses no vacunados</i>: 2 dosis separadas por al menos 2 meses, con 1 dosis de recuerdo 12-23 meses después de la última.</p> <p>- <i>Niños de 2 a 10 años, adolescentes y adultos (≥ 11 años)</i>: 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, sin que se haya establecido la conveniencia de una dosis de recuerdo.</p> <p>- <i>Adolescentes y adultos (≥11 años)</i>: 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, debiéndose considerar una dosis de recuerdo en individuos con riesgo continuado de exposición a EMI. No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.</p>	Vía intramuscular. <p>- <i>Niños (≥10 años), adolescentes y adultos</i>:</p> <p>Serie primaria de 2 dosis: 2 dosis separadas por un intervalo de 6 meses.</p> <p>Serie primaria de 3 dosis: 2 dosis separadas por ≥ 1 mes, seguidas de una 3ª dosis al menos 4 meses después de la 2ª dosis.</p> <p>Se debe valorar la administración de una dosis de recuerdo –con cualquiera de las dos pautas posológicas– en individuos con riesgo continuado de EMI.</p>
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.	
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 su uso 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 (≥ 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).

A modo de resumen, la **Tabla 11** recoge todas las presentaciones autorizadas en España de medicamentos indicados en inmunización

activa frente a la enfermedad meningocócica invasiva.

Tabla 11. Vacunas antimeningocócicas comercializadas en España en 2022.

Código Nacional	Nombre®
701257	BEXSERO (SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML)
659966	MENINGITEC (SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML - CON AGUJA)
602687	MENINGITEC (SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 JERINGAS PRECARGADAS 0,5 ML - SIN AGUJA)
706479	MENJUGATE (SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML)
729825	MENQUADFI (SOLUCIÓN INYECTABLE 1 VIAL 0,5 ML)
732101	MENQUADFI (SOLUCIÓN INYECTABLE 5 VIALES 0,5 ML)
677725	MENVEO (1 VIAL POLVO PARA SOLUCIÓN + 1 VIAL DISOLVENTE 0,5 ML)
933788	NEISVAC C (SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML)
632141	NEISVAC C (SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 JERINGAS PRECARGADAS 0,5 ML)
690375	NIMENRIX (1 VIAL POLVO PARA SOLUCIÓN + 1 JERINGA DISOLVENTE 0,5 ML)
605879	NIMENRIX (10 VIALES POLVO PARA SOLUCIÓN + 10 JERINGAS DISOLVENTE 0,5 ML)
716598	TRUMENBA (SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML)

Perfil beneficio-riesgo

La **efectividad** de las vacunas polisacarídicas anti-meningococo ha sido ampliamente probada, pero no se consideran efectivas en los niños menores de 18 meses, teniendo una respuesta generalmente pobre en menores de 2 años. Ese inconveniente llevó al desarrollo de las vacunas conjugadas (monovalentes o tetravalentes), que son las más utilizadas en la actualidad en nuestro medio. Tres características de las vacunas conjugadas justifican su importante efectividad: la memoria inmunitaria (capacidad del sistema inmunitario de responder ante una nueva exposición a un antígeno), la inmunidad de grupo y los anticuerpos circulantes.

En un estudio de seroprevalencia desarrollado en España durante 2010-2012 para hacer seguimiento de la persistencia de anticuerpos 10-12 años después de la inmunización contra el meningococo C con pautas diferentes, se observó que solo un tercio de los vacunados presenta seroprotección tras ese periodo, por lo que resulta imprescindible la identificación de las cohortes susceptibles para adecuar las políticas vacunales a la epidemiología de la enfermedad. Diversos trabajos han puesto de manifiesto que, pese a los resultados varia-

bles según la vacuna usada, los títulos de anticuerpos persistentes con el tiempo son mayores con vacunas que tienen como transportador el toxoide tetánico.

Una evidencia robusta respalda la efectividad de las vacunas conjugadas tetravalentes, que en los primeros 4 años tras su administración en la adolescencia es del 80% al 85%; se ha observado que la efectividad desciende a lo largo del tiempo, lo que motivó que las autoridades sanitarias internacionales recomienden las dosis de recuerdo. Aún no se han generado datos sólidos de efectividad a nivel poblacional para las vacunas de comercialización más reciente, que han sido autorizadas basándose en estudios de inmunogenicidad y seguridad. También se han publicado datos de efectividad del 83% con la vacuna Bexsero® frente a todos los casos de EMI por serogrupo B en lactantes vacunados con 2 dosis, lo cual equivale a una efectividad de la vacuna del 94% frente a la máxima cobertura de cepas de dicho serogrupo; ese mismo estudio observó una reducción del 50% de la incidencia de EMI por serogrupo B en la cohorte elegible para la vacunación (AEP, 2018).

En términos de **seguridad**, como se ha indicado anteriormente, las vacunas antimeningo-

cócicas son bien toleradas. En líneas generales, las vacunas conjugadas monovalentes tienen como efectos adversos más frecuentes reacciones leves, entre las que se incluyen reacciones en el punto de inyección (enrojecimiento e hinchazón) hasta en el 50% de los vacunados; la irritabilidad se puede observar en hasta el 80% de los lactantes, y la fiebre, hasta en el 9% cuando se coadministran con otras vacunas. Es relativamente frecuente observar malestar general y dolor de cabeza en hasta el 10% de los adolescentes y adultos, si bien todas estas reacciones son autolimitadas y de pocos días de duración.

Igualmente, las vacunas tetravalentes conjugadas tienen como reacciones adversas más frecuentes las del punto de inyección (en casi 60% de los vacunados), reacciones generales como malestar y dolor de cabeza ($\approx 60\%$) y fiebre ($\approx 5\%$). Para la vacuna frente al meningococo B (Bexsero®) se recogieron datos de seguridad en sus diferentes ensayos clínicos, incluyendo sensibilidad en el punto de inyección, induración, somnolencia e irritabilidad; se han descrito mayores tasas de fiebre cuando la vacuna se coadministra con otras del calendario infantil, por lo que se ha propuesto el uso de paracetamol profiláctico o separar su administración de la de las vacunas sistémicas.

Los últimos estudios que han analizado la tolerabilidad de las vacunas antimeningocócicas no demuestran que haya nuevos signos de seguridad preocupantes asociados a las vacunas. Por ejemplo, utilizando la base de datos del *Kaiser Permanente Southern California* (KPSC), un grupo de investigadores (Becerra-Culqui *et al.*, 2020) analizó mediante un estudio observacional la seguridad de la vacuna tetravalente conjugada con toxoide diftérico (proteína CRM197) en niños de 2 a 23 meses que recibieron al menos una dosis entre julio de 2014 y junio 2017; la mayoría de los vacunados tenía una condición subyacente de riesgo (asplenia anatómica o funcional, sín-

drome de di George) o indicación por viaje al extranjero (42% y 54%, respectivamente). La incidencia de consultas en urgencias tras la vacunación fue de 0,6/personas-año y la de hospitalización, de 0,4/personas-año. En conjunto, el 29% de los vacunados tuvo un diagnóstico en urgencias u hospital, pero los más frecuentes fueron enfermedades del aparato respiratorio y fiebre, la mayoría en niños con patologías de alto riesgo.

De modo interesante, en los últimos años se está investigando el perfil beneficio-riesgo de la administración concomitante de la vacuna de proteínas frente al serogrupo B con la vacuna tetravalente conjugada con toxoide diftérico frente a los serogrupos A, C, W e Y, a fin de conseguir una protección potencialmente universal frente a la mayoría de casos de EMI. Dos recientes estudios de fase 2b aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos, han evaluado adicionalmente la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de recuerdo a los 2 años de la vacunación, respecto a la vacuna frente al serotipo B sola. La edad de los participantes estaba entre los 10 y los 18 años, y recibieron la vacuna anti-B en esquema de 0 y 2 meses o la vacunación pentavalente en esquema 0-2, 0-6, 0-2-6, 0-1 o 0-11 meses; todos recibieron 5 inyecciones a los meses 0, 1, 2, 6 y 12, bien con la pauta a estudiar o con un placebo (vacuna frente a hepatitis A). Los resultados revelan que la vacuna pentavalente fue inmunógena frente a las cepas de meningococo B. Los anticuerpos persistieron hasta 2 años tras la recepción de la vacuna pentavalente mientras que una dosis de refuerzo indujo una respuesta anamnésica, pues se observaron títulos altos en los estudios de extensión, comparables a la respuesta tras la primera dosis en los participantes *naïve*. El perfil de seguridad de la vacunación pentavalente fue aceptable y comparable al observado para la vacuna anti-B (Vesikari *et al.*, 2021).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

En el contexto de la lucha por alcanzar la erradicación de la meningitis –bacteriana– y la evitación de su alto impacto sociosanitario a nivel mundial, que la OMS ha fijado como objetivo para el año 2030¹¹, son amplios y muy relevantes los campos de actuación del farmacéutico en sus distintos ámbitos de competencias. Así, por ejemplo, son claves su labor en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos –antibióticos y vacunas– en centros académicos e industria farmacéutica, en las campañas de salud pública impulsadas desde las administraciones sanitarias, el papel del especialista a nivel hospitalario en la optimización de la farmacoterapia de casos de enfermedad invasiva aguda y otras complicaciones asociadas, o el acto de dispensación de vacunas y otros medicamentos relacionados a nivel de la farmacia comunitaria; de igual modo, los farmacéuticos en la distribución aseguran la plena disponibilidad de vacunas y antibióticos tanto a nivel hospitalario como comunitario.

No obstante, habida cuenta de las amplias posibilidades de prevención comentadas frente al meningococo (también frente al neumococo), quizás la labor más valiosa del farmacéutico como profesional sanitario, con independencia de su ámbito de actuación profesional, es la **educación sanitaria orientada a la prevención**. En otras palabras: reforzar la **promoción de la vacunación** antimeningocócica de niños pequeños y adolescentes. Para ello, la amplia red de más de 22.000 farmacias españolas, por sus características de ubicuidad, accesibilidad y cercanía a los ciudadanos, constituye un útil elemento en la lucha frente a la meningitis (en particular, la meningocócica) por ser en muchas ocasiones el primer punto de acceso de los pacientes al sistema sanitario y donde pueden acceder a una información con rigor científico.

En España, según datos del Ministerio de Sanidad¹², la cobertura media de vacunación en 2020 frente al meningococo C era del 97,8% para la primovacunación; porcentaje muy positivo que se ha mantenido estable desde 2010. Esa cobertura descendía hasta el 92% para la primera dosis de refuerzo en población infantil de 1-2 años (era del 94,6% en 2019) y hasta el 66% para el recuerdo en población adolescente de la cohorte de 2007 (con una reducción desde el 89,3% en 2016 para la cohorte de 2004). El Ministerio señala que el análisis de las coberturas vacunales contra la meningitis en España es complejo por el reciente cambio en las recomendaciones, debiéndose tener en cuenta que se está realizando una actualización activa y muchos adolescentes recibirán ambas vacunas (monovalente frente a meningococo C y tetravalente). Los datos publicados también reflejan diferencias notables entre territorios: por ejemplo, se alcanza el 100% de cobertura en la primovacunación en Madrid, pero no supera el 88% en Ceuta (cohorte de 2019).

Ante el riesgo de que la pandemia por COVID-19 aún vigente afecte negativamente a esas tasas¹³, emerge la necesidad de que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre la efectividad y seguridad de la vacunación y refuercen los mensajes positivos al respecto, con el objetivo de mejorar su aceptación y conseguir incentivar el enfoque profiláctico en países en vías de desarrollo, a fin de reducir la carga mundial de la enfermedad. Es fundamental la promoción del conocimiento sobre las vacunas disponibles, mediante la sensibilización de la población y la difusión de información veraz sobre ellas. Para ello, además de conocer qué

¹² Datos disponibles en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>.

¹³ Durante los primeros meses de confinamiento en 2020, las asociaciones de pediatras advirtieron de un descenso temporal de las tasas de vacunación infantil que, a día de hoy, ya se ha recuperado en casi todas las vacunas incluidas en el calendario oficial (financiadas). Sin embargo, las vacunas no financiadas y las destinadas a proteger a los adolescentes y jóvenes frente a la enfermedad meningocócica todavía no han recuperado los niveles de cobertura prepandémicos.

¹¹ La OMS lanzó en 2021 su “Hoja de Ruta para derrotar a la meningitis en 2030” bajo el lema #DerrotarMeningitis, que busca reducir para el final de esta década los casos de meningitis bacteriana prevenible en un 50% y las muertes asociadas en un 70%.

son y cómo se fabrican, será clave mantenerse actualizado respecto a todas las vacunas comercializadas, las condiciones de conservación y almacenamiento, así como sobre los cambios en las recomendaciones de vacunación¹⁴ –constantes, en base a las evidencias científicas que van surgiendo– para poder proporcionar a los ciudadanos, cuando se requiera, un adecuado Servicio de Dispensación.

De las 12 presentaciones comerciales de vacunas antimeningocócicas autorizadas en España (derivadas de los 8 medicamentos citados en el presente informe), ninguna de ellas está calificada como de Uso Hospitalario por la AEMPS, de modo que, en base a la legislación vigente, son medicamentos dispensables en farmacias comunitarias, calificados bien como de Diagnóstico Hospitalario o como sujetos a Receta Médica normal. Si bien las incluidas en los calendarios vacunales de cada Comunidad Autónoma se administrarán en los centros de salud de forma gratuita para los ciudadanos (financiadas), 5 de las 12 tienen asignadas condiciones especiales de financiación pública en nuestro país, de modo que se han establecido reservas singulares para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud: se encuentran financiadas en su dispensación por los servicios de farmacia de hospitales (sin cupón precinto) cuando se usen siguiendo las recomendaciones oficiales de vacunación. Por tanto, en esos casos, será el farmacéutico hospitalario el que con más frecuencia afronte su dispensación.

Una encuesta¹⁵ realizada en 2019 por la Asociación Española de Pediatría a población general reveló que una de cada tres personas no sabe que la meningitis es prevenible mediante vacunación, lo cual pone en relieve la necesidad de perseverar en la educación sani-

taria. Quizás uno de los primeros puntos a reforzar sobre la enfermedad meningocócica invasiva sea el relativo a su epidemiología: se contagia esencialmente por secreciones respiratorias, y los casos de curso agudo tienen una mortalidad elevada (de casi el 10%) incluso en presencia del adecuado tratamiento antibiótico empírico y dirigido.

Por otra parte, la farmacia comunitaria puede actuar como centro de detección de los pacientes de mayor riesgo de exposición al meningococo o de desarrollo de EMI aguda, aconsejando la vacunación en el caso de vacunas que no están incluidas en el calendario vacunal –y sobre cuyas ventajas el paciente/usuario puede no ser consciente– e impulsando el cumplimiento de los calendarios oficialmente recomendados. En este sentido, la colaboración de los farmacéuticos con el resto de profesionales y autoridades sanitarias es primordial para apuntalar las altas tasas de cobertura vacunal, las cuales suelen ser muy elevadas en la población infantil pero descienden de forma generalizada en aquellas vacunas que requieren dosis de refuerzo o primovacunación en la edad adolescente o adulta. En ese campo, la implicación de los farmacéuticos, como los sanitarios más accesibles y cercanos a la población, es fundamental.

El rol del farmacéutico es también valioso en la **detección precoz** de posibles casos de meningitis a través del conocimiento de las características de su agente etiológico y manifestaciones clínicas. Esto cobra mayor importancia en el caso de la EMI por la usual rapidez de su evolución, pese a que el periodo de incubación de la enfermedad pueda ser de 3-4 días (llega a oscilar entre 2 a 10 días). La identificación de los signos y síntomas de alerta más frecuentes (fiebre, cefalea intensa, rigidez de nuca, náuseas, vómitos en escopetazo, incluso fotosensibilidad y confusión del paciente) puede activar la ruta asistencial y facilitar un diagnóstico temprano. En cualquier caso, por la inespecificidad de las manifestaciones clínicas, ante un cuadro brusco de fiebre en picos sin foco evidente, llanto agudo acompañado de pérdida de apetito, rigidez o artralgias, rechazo a andar y erupción cutánea (precedido o no de un episodio catarral con molestias de garganta), especialmente en

¹⁴ La relevancia de que el farmacéutico conozca el contenido actualizado del Calendario Común de Vacunación del Consejo Interterritorial del SNS que publica anualmente el Ministerio de Sanidad radica en su disposición para realizar una correcta educación sanitaria de las vacunas incluidas. Deberá prestar especial atención a aquellas vacunas no financiadas, ya que serán mayoritariamente las dispensadas en farmacia comunitaria: en este caso, las vacunas multicomponente frente al meningococo B.

¹⁵ Disponible en: https://meningitis.aeped.es/wp-content/uploads/2019/04/ENCUESTA-MENINGITIS-AEP_RESULTADOS.pdf.

niños pequeños, se recomienda siempre una derivación rápida del paciente al médico para descartar o confirmar el diagnóstico. En caso de confirmación de meningitis, el paciente será tratado con antibioterapia empírica de manera urgente.

La actuación del farmacéutico como agente centinela no solo debe enfocarse al paciente sino también a los contactos íntimos de un enfermo si se confirma el diagnóstico, quienes tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en los primeros 7-10 días. Éstos deben recibir –a poder ser, en las primeras 24 h– quimioprofilaxis con rifampicina o ciprofloxacino durante 48 horas. La excepción a este supuesto lo constituyen mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, en cuyo caso se realiza la profilaxis posexposición con ceftriaxona.

En el caso de contactos de riesgo que se sometan a tratamiento profiláctico con **rifampicina**, hay que tener en cuenta sobre este fármaco que:

- Clásicamente reconocido como inductor enzimático (sobre todo, de isoenzimas metabolizadoras del citocromo P-450 hepático), interacciona con anticonceptivos orales, por lo que las mujeres en tratamiento deberán sustituirlos por un método no hormonal de anticoncepción ante el riesgo de embarazo.
- Está contraindicada en insuficiencia hepática grave.
- Se debe tomar el medicamento con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de la comida o 2 h después de ella.
- Deberá derivarse al médico en caso de aparición de astenia, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia o síntomas gripales (fiebre, escalofríos, cefaleas, mareo y dolor óseo).
- Puede teñir de rojo orina, heces, saliva, sudor, lágrimas y las lentes de contacto blandas.

La utilización de tratamientos antibióticos eficaces y el manejo adecuado en UCI ha reducido significativamente la mortalidad de la enfermedad meningocócica, pero no hay que olvidar que a veces es fulminante en cuestión

de horas. Por tanto, la inmunización mediante vacunación pasa por ser la solución más apropiada para el control de la enfermedad. Una patología que también deja importante secuelas neurológicas en una fracción no desdeñable de casos; a esos pacientes –y sus familias–, quienes pueden requerir de cuidados específicos tras superar una meningitis, es conveniente dirigirlos a asociaciones de pacientes especializadas, como es el caso en nuestro país de la Asociación Española contra la Meningitis (<https://contralameningitis.org/>), que forma parte de la Confederación de Organizaciones de Meningitis a nivel mundial.

En resumen, actualmente se dispone en España de vacunas frente al serogrupo C conjugadas con toxoide diftérico (Meningitec® y Menjugate®) o toxoide tetánico (NeisVac C®), vacunas combinadas frente a los principales serogrupos implicados en cuadros invasivos meningocócicos con la excepción del B –A, C, W e Y– (Menveo®, Menquadfi® y Nimenrix®) y vacunas multicomponente frente a meningococo B (Bexsero® y Trumenba®). Durante su dispensación, el farmacéutico debe evaluar que la prescripción del medicamento se corresponda con las necesidades del paciente, verificando que no existen condiciones para su no dispensación. Se terminará el Servicio ofreciendo al paciente información necesaria sobre condiciones de conservación o posibles efectos adversos de la misma.

Para terminar, se recogen a continuación algunos puntos que, en relación con la meningitis meningocócica y su **vacunación**, deben ser tenidos en cuenta por el farmacéutico en su función asistencial para con los pacientes y ciudadanos:

- ✓ El mayor riesgo se encuentra en viajes a zonas de alta endemia (África subsahariana) y donde se hayan registrado brotes epidémicos, como el sudeste asiático (India, Nepal) y Oriente Medio. El riesgo es mayor si existe un contacto prolongado con la población local y durante la estación seca, de diciembre a junio en el hemisferio sur; en tales casos se indicaría la vacunación, preferentemente con vacuna tetravalente (A, C, W e Y).

- ✓ La vacunación es obligatoria con una vacuna tetravalente para viajeros a La Meca durante los periodos de peregrinación. Es necesario tener un certificado con una fecha de vacunación válida: mínimo de tiempo transcurrido 10 días y máximo 3 años en caso de estar vacunado con una vacuna tetravalente de polisacáridos y 8 años con una vacuna tetravalente conjugada.
- ✓ Es altamente recomendable que las personas esplenectomizadas o con asplenia funcional se vacunen con 2 dosis de vacuna conjugada tetravalente, separadas entre ellas 2 meses. Los niños menores de 12 meses recibirán la pauta de vacunación en función de su edad, y los mayores de 12 meses y los adultos que hayan sido vacunados con anterioridad recibirán una única dosis. Se valorará la administración de una dosis de recuerdo cada 5 años. Este grupo recibirá igualmente la vacuna frente al serogrupo B con la pauta vacunal en función de su edad y la ficha técnica de cada vacuna.
- ✓ Las personas en tratamiento con eculizumab (Soliris®), o también ravulizumab (Ultomiris®), seguirán las mismas pautas de vacunación anteriormente descritas.
- ✓ Las vacunas antimeningocócicas no son intercambiables, por lo que las pautas deben completarse con el mismo medicamento.
- ✓ Todas ellas deben conservarse en nevera (2-8°C), asegurando el mantenimiento de la cadena de frío en todo momento.
- ✓ Se puede posponer la vacunación ante la existencia de una enfermedad aguda moderada o grave (esperando hasta el restablecimiento); en caso de embarazo es necesario evaluar adecuadamente la situación, pudiéndose vacunar a la gestante previa valoración individualizada del riesgo-beneficio. Las personas con cuadros patológicos leves pueden ser vacunadas.
- ✓ Las fichas técnicas de las vacunas antimeningococo B no recogen expresamente su compatibilidad con las vacunas frente a rotavirus en niños pequeños. No obstante, en la información que proporciona el Ministerio de Sanidad de Reino Unido (*Public Health England*, PHE) a sus profesionales se asume que existe compatibilidad, al recomendar la administración de ambas a las 8 semanas de vida.
- ✓ En el caso de adolescentes que recibieron la dosis de recuerdo de la vacuna antimeningococo C a los 11-12 años y ahora hayan sido captados para recibir la vacuna tetravalente ACYW, el mismo PHE no considera necesario respetar ningún intervalo, si bien parece una medida prudente la de esperar al menos 1 mes entre ambas inyecciones.

BIBLIOGRAFÍA

- **AEP (Asociación Española de Vacunología)**. Enfermedad meningocócica. Efectividad. 2018. Disponible en: <https://www.vacunas.org/efectividad-meningococo/> (consultado a marzo de 2022).
- **Becerra-Culqui TA, Sy LS, Ackerson BK, Slezak JM, Luo Y, Fischetti CA et al.** Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in infants and toddlers 2 to 23-months old. *Vaccine*. 2020; 38(2): 228-34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.024.
- **Clark S, Campbell H, Mensah A, Lekshmi A, Walker A, Ribeiro S et al.** An Increase in Group B Invasive Meningococcal Disease Among Adolescents and Young Adults in England Following Easing of COVID-19 Containment Measures. *SSRN Electronic Journal*. 2021.
- **Feavers IM, Maiden MCJ.** Recent Progress in the Prevention of Serogroup B Meningococcal Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2017; 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; 205-69.
- **Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromo-cion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf (consultado a marzo de 2022).
- **Loenenbach AD, van der Ende A, de Melker HE, Sanders EAM, Knol MJ.** The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015-2018. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(10): 2036-44. DOI: 10.1093/cid/ciz578.
- **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; 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.** Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromo-cion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf (consultado a marzo de 2022).
- **Ministerio de Sanidad.** 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/prevPromo-cion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_Prof_Sanitarios.pdf (consultado a marzo de 2022).
- **Ministerio de Sanidad.** Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromo-cion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Meningitis meningocócica. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> (consultado a marzo de 2022).
- **Putz K, Hayani K, Zar FA.** Meningitis. *Prim Care*. 2013; 40(3): 707-26. DOI: 10.1016/j.pop.2013.06.001.
- **Subbarao S, Campbell H, Ribeiro S, Clark SA, Lucidarme J, Ramsay M et al.** Invasive Meningococcal Disease, 2011-2020, and Impact of the COVID-19 Pandemic, England. *Emerging Infectious Diseases*. 2021; 27(9): 2495-7. DOI: 10.3201/eid2709.204866.
- **van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al.** ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 Suppl 3: S37-62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
- **van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer MC.** Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(9): 601-6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.019.
- **Vesikari T, Brzostek J, Ahonen A, Paasilta M, Majda-Stanislawski E, Szenborn L et al.** Immunogenicity and safety of different schedules of the meningococcal ABCWY vaccine, with assessment of long-term antibody persistence and booster responses - results from two phase 2b randomized trials in adolescents. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(11): 4689-00. DOI: 10.1080/21645515.2021.1968214.