



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

***Neisseria meningitidis* Y SU IMPORTANCIA EN LA  
ACTUALIDAD**

Autor: María Sáez Mateos

Tutor: M<sup>a</sup> Rosa Cenamor Jerez

Convocatoria: Febrero 2018

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. OBJETIVOS .....	3
3. METODOLOGÍA .....	3
4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	5
Microbiología .....	5
Patogénesis y manifestaciones clínicas .....	7
Epidemiología .....	9
Factores de riesgo .....	11
Diagnóstico .....	12
Tratamiento y quimioprofilaxis .....	13
Control de la enfermedad meningocócica .....	13
Debate sobre Bexsero® .....	16
6. CONCLUSIONES .....	18
7. BIBLIOGRAFÍA .....	18

## 1. RESUMEN

*Neisseria meningitidis*, también conocida como meningococo, es un patógeno muy importante ya que puede causar la enfermedad meningocócica invasiva, que puede afectar a niños y jóvenes. Aparte de *N. meningitidis*, la meningitis también puede ser producida por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y fundamentalmente por virus, como los enterovirus y el virus del herpes simple. La importancia clínica del meningococo se debe a la rapidez en la difusión, que puede a su vez dificultar el diagnóstico; y su letalidad, siendo por ello necesario el desarrollo de vacunas para prevenir la enfermedad.

Uno de los factores de virulencia más importantes de esta bacteria es la presencia de una cápsula polisacáridica, siendo en estos polisacáridos capsulares en los que se basan las distintas vacunas actualmente utilizadas. Aun así, la dificultad de obtener una vacuna varía según el serogrupo contra el cual protege, siendo la vacuna contra el serogrupo B la que ha sido más difícil de conseguir. Actualmente la vacuna incluida en el calendario de vacunación infantil en España solo previene la infección frente al serogrupo C, siendo actualmente el serogrupo B la causa más frecuente de meningitis bacteriana. La vacunación frente al serogrupo B solo se lleva a cabo en grupos de riesgo específicos. Los primeros meses del 2017 hubo un fuerte desabastecimiento en las oficinas de farmacia de la vacuna, así como un debate en torno a dicha vacuna al no estar incluida en el calendario de vacunación infantil y, por tanto, el coste de la misma está soportado íntegramente por los padres.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es desarrollar una revisión bibliográfica acerca de *Neisseria meningitidis*, para lo cual se describen las características del organismo y la patología asociada, así como temas de actualidad como su epidemiología, el riesgo de las personas dependiendo de su edad y localización geográfica. Por último, se hace referencia al tratamiento al que los pacientes se tienen que enfrentar y a la profilaxis, haciendo hincapié en la nueva vacuna Bexsero®.

## 3. METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando bases de datos generales on-line como Google Académico, profundizando la búsqueda en revistas científicas y artículos a través de bases de datos específicas como PubMed y ScienceDirect, así

como en informes de organismos oficiales: OMS, CDC, Ministerio de Sanidad, y en diversos libros sobre Microbiología clínica y vacunación.

#### 4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Weichselbaum fue la primera persona en aislar *Neisseria meningitidis* del fluido cerebrospinal proveniente de pacientes con meningitis, en 1887. A principios del siglo XIX, aun sin saber el agente etiológico que producía la enfermedad, se describieron por primera vez epidemias de meningitis: en 1805 Vieusseux describió una epidemia en Génova; en 1806, Danielson y Mann la describieron en Massachusetts; y a principios de 1900, se describió en el cinturón africano.<sup>1</sup> Antes de la década de 1920, la enfermedad meningocócica era letal en el 70-80% de los casos, si bien el uso de una terapia de soporte con suero y el descubrimiento de sulfonamidas y otros agentes antimicrobianos produjeron un declive en la letalidad. Pese al correcto tratamiento de esta enfermedad, el número de casos mortales se ha mantenido relativamente estable durante los últimos años siendo alrededor de un 10%.<sup>2</sup>

La enfermedad meningocócica se conoce como cualquiera de las presentaciones clínicas de la infección causada por *Neisseria meningitidis*. Esta enfermedad, siendo endémica en prácticamente todos los países y surgiendo periódicamente epidemias y casos esporádicos, tiene una alta morbilidad y mortalidad en niños y jóvenes en diversas partes del mundo. *Neisseria meningitidis* es el patógeno responsable de la meningitis cerebrospinal, siendo esta bacteria la más frecuente después de virus como los enterovirus. *N. meningitidis* produce meningitis aguda purulenta, aunque también puede provocar otras infecciones como septicemia o conjuntivitis.<sup>1</sup> Las epidemias son especialmente importantes en el África subsahariana, produciéndose cada 5 a 10 años, con incidencias de hasta 1.000 pacientes por cada 100.000 habitantes; sin embargo en América del Norte y Europa no ha habido epidemias desde 1940<sup>3</sup>, aunque en España la enfermedad alcanzó proporciones epidémicas en la década de los 70 con una incidencia de 17,87 casos por 100.000 habitantes; y en los últimos años la incidencia a nivel mundial como enfermedad endémica ha bajado hasta los 0,3 casos por cada 100.000 habitantes. El índice de casos de muerte debidos a la enfermedad meningocócica antes de la llegada de los antibióticos era de entre 70% y 85% y actualmente, a pesar de los continuos avances, la mortalidad sigue siendo de entre el 10% y el 15% durante las primeras 24-48 horas, pudiendo producir daños cerebrales, dificultad de aprendizaje o sordera en un 10-20% de las personas supervivientes.<sup>3</sup>

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Microbiología

*Neisseria meningitidis* es un diplococo aeróbico Gram negativo, miembro de la familia de *Neisseriaceae*, inmóvil, oxidasa y glucosa positivo, que infecta solo a los humanos. Además, muchas de las cepas están encapsuladas, aunque no todas.<sup>4</sup> El crecimiento óptimo del microorganismo ocurre a 35 – 37°C<sup>1</sup>, en una atmósfera con 5-10% de dióxido de carbono.<sup>3</sup> Es nutricionalmente exigente, por lo que generalmente se cultiva en agar chocolate<sup>1,2</sup>, en agar sangre<sup>1</sup> o en medios Mueller-Hinton<sup>1,3</sup>, aunque lo más común es cultivarlo en el medio Thayer-Martin, ya que este es selectivo para los patógenos de la familia *Neisseria* debido a la incorporación de, además de agar chocolate y suplementos, diversos antibióticos.<sup>5</sup>

Todas las bacterias Gram negativas tienen una pared celular consistente en una membrana externa y una delgada capa de peptidoglicano. La membrana externa tiene dos capas, una compuesta principalmente por lipooligosacáridos y proteínas; y una capa interna compuesta de fosfolípidos, que a su vez contienen proteínas responsables de la regulación del flujo de nutrientes y productos metabólicos.<sup>1</sup> Además, *N. meningitidis* presenta pili que se extiende desde la membrana citoplasmática hasta la membrana externa, e intervienen en la colonización de la nasofaringe y la transferencia de material genético. La expresión de estos pili está asociado a la virulencia, pues intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas y proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófilos.<sup>4</sup> *N. meningitidis* puede estar encapsulada o no encapsulada. La cápsula es uno de los factores de virulencia más importante, siendo esencial para la supervivencia del microorganismo en la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

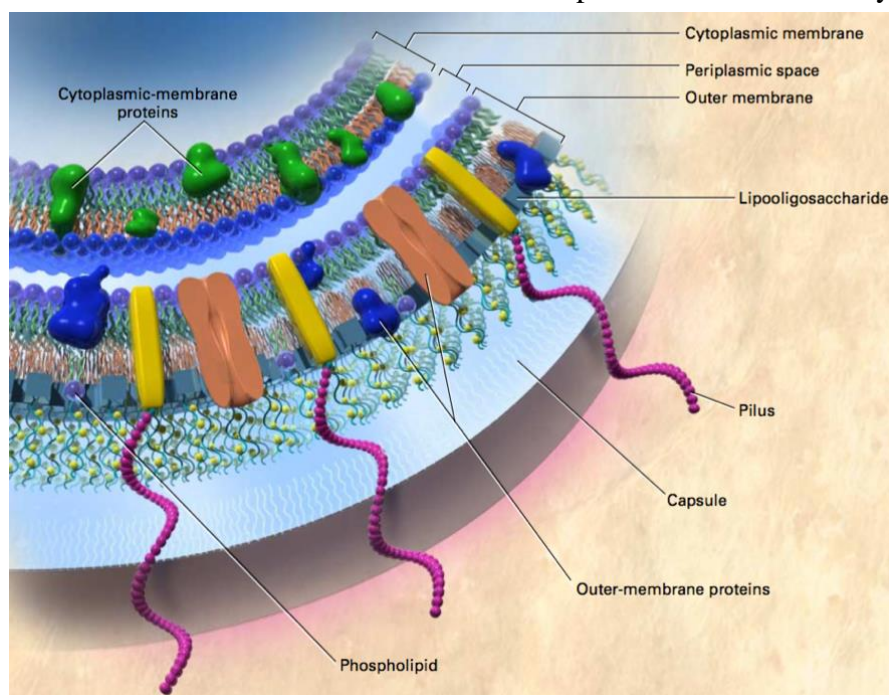


Figura 1: Vista transversal de las estructuras exteriores del meningococo. (Copyright© 2001 Massachusetts Medical Society)

sangre, ya que inhibe su fagocitosis e interfiere con la acción lítica del complemento sobre la bacteria. De forma natural, se encuentran cepas no encapsuladas colonizando la nasofaringe en portadores asintomáticos, pero dichas cepas raramente son causantes de la enfermedad meningocócica invasiva.<sup>6</sup>

La virulencia de *Neisseria meningitidis* está influida por muchos factores: además de lo ya comentado del papel de los pili y de la cápsula, hay que tener en cuenta la expresión de proteínas de superficie (proteínas de la membrana externa, proteínas porinas PorA y PorB [relacionadas con el paso de iones], y moléculas de adhesión Opa y Opc), pili, moléculas secuestradoras de hierro, y endotoxinas (lipooligosacáridos, LOS).<sup>1</sup>

*N. Meningitidis* se clasifica en 12 serogrupos según los polisacáridos de la cápsula, que son la base de las vacunas contra esta enfermedad.<sup>2</sup> Los serogrupos de las distintas cepas de *N. meningitidis* están determinados por la composición bioquímica del polisacárido de la cápsula.<sup>6</sup> De los 12 serogrupos descritos, cinco de ellos – A, B, C, W135 e Y – son responsables de casi todos los casos de la enfermedad meningocócica invasiva.<sup>9</sup> Además, las cepas correspondientes al serogrupo X en la actualidad causan enfermedades en algunas zonas de África y, de forma excepcional, en otras regiones del mundo.<sup>6</sup> Después, el serotipado en detalle se basa en proteínas de membrana externa clase 1 (PorA), proteínas de membrana externa clases 2 o 3 (PorB), y lipooligosacáridos (LOS).<sup>7</sup>

Los polisacáridos capsulares de los distintos serogrupos asociados con enfermedad invasiva, que constituyen uno de los principales factores de virulencia, están compuestos por derivados del ácido siálico, excepto la cápsula del serogrupo A, que consiste en unidades repetidas de N-acetilmanosamina-1-fosfato. En los serogrupos B y C la cápsula está compuesta por un homopolímero de ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), con uniones alpha 2-8 y alpha 2-9 respectivamente. El ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) es la forma más común de ácido siálico en humanos y es muy importante en el reconocimiento intercelular e intermolecular. A diferencia de las células de mamíferos, se sintetiza desde la N-acetilmanosamina (ManNAc) y fosfoenolpiruvato sin intermediarios fosforilados. Que haya ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) en las cápsulas del meningococo provoca que, debido al mimetismo molecular, dicho microorganismo sea menos visible al sistema inmune del hospedador. De hecho, el polisacárido del serogrupo B, al tener una estructura idéntica al ácido polisialico de células neuronales humanas, es muy poco inmunogénico (mimetismo antigénico).<sup>1</sup>

Es importante resaltar que los meningococos tienen la capacidad de cambiar su fenotipo mediante recombinación genética, pudiendo aparecer nuevas cepas virulentas con diferente composición antigénica tanto en polisacáridos capsulares como en antígenos no capsulares (proteína Opa, pilina, LOS), que le permite evadir la respuesta inmunitaria<sup>6</sup>.

## **Patogénesis y manifestaciones clínicas**

La enfermedad meningocócica invasiva depende de la interacción de factores microbianos, que influyen en la virulencia del microorganismo; condiciones ambientales, que facilitan su exposición y adquisición; y factores que afectan a la susceptibilidad del hospedador para su adquisición, colonización, invasión y supervivencia. *Neisseria meningitidis* se adapta a la superficie de la mucosa e invade al hospedador.<sup>1</sup> Los humanos son el único reservorio natural de *N. meningitidis*, y la nasofaringe es el sitio desde el cual los meningococos son transmitidos a través de secreciones nasales y faríngeas tras un contacto estrecho.<sup>5</sup> Los meningococos superan las defensas del hospedador y se unen o colonizan las células de la mucosa de la nasofaringe, donde se multiplican. Del cinco al 10 por ciento de los adultos son portadores asintomáticos, y solo en un pequeño número de personas *N. meningitidis* penetra en la mucosa y llega al torrente sanguíneo, pudiendo causar una enfermedad invasiva.<sup>2</sup>

Para colonizar el cuerpo humano, *Neisseria meningitidis* primero se adhiere a la nasofaringe mediante pili a las células epiteliales no ciliadas, formándose en primer lugar unas microcolonias para posteriormente dispersarse por la superficie de la célula y adherirse de una manera más íntima gracias a las proteínas Opa y Opc, lo cual induce la endocitosis de la bacteria mediante la célula epitelial. Entonces la bacteria podría atravesar las superficies mucosas y llegar al torrente sanguíneo, donde producirían una enfermedad sistémica. Una vez en el torrente sanguíneo, la cápsula sería el principal factor de supervivencia y *N. meningitidis* se multiplicará muy rápidamente. El patógeno podría traslocarse (cruzar la barrera hematoencefálica), infectar la meninge y causar meningitis. En la sangre, los meningococos producen una respuesta inflamatoria intensa con activación del complemento y la cascada de coagulación. Los lipooligosacáridos (LOS) son la llave para inducir la respuesta inflamatoria, esencial para provocar la enfermedad meningocócica.<sup>7</sup>

Los rasgos clínicos dominantes de la enfermedad meningocócica invasiva son signos y síntomas a menudo inespecíficos y por tanto difíciles de distinguir de otras infecciones, con un comienzo rápido de fiebre. De hecho, muchos casos serios de esta enfermedad son al principio

erróneamente diagnosticados, lo cual podría tener consecuencias directas debido a la rápida progresión de la enfermedad, que puede ser letal en unas horas.<sup>3</sup> La infección meningocócica de las meninges resultante de la difusión hematológica ocurre en el 50% de los pacientes (la bacteriemia no es controlada por las defensas del hospedador), con un inicio repentino de fuerte dolor de cabeza, fiebre elevada y rigidez del cuello, a veces acompañado de náuseas, vómitos, fotofobia y una alteración del estado mental (confusión).<sup>2</sup> El periodo de incubación varía entre 2 y 10 días, siendo lo más habitual entre 3-4 días después de la infección.<sup>20</sup>

En niños, la infección meningocócica puede tener un comienzo más lento<sup>3</sup>, la rigidez de la nuca no tiene por qué aparecer, y se produce un comienzo de fiebre más gradual, alimentación deficiente, irritabilidad y letargia; y se produce un abultamiento de la fontanela como signo de que hay afectación del Sistema Nervioso Central.<sup>2</sup>

Las convulsiones ocurren en aproximadamente un 20% de los pacientes. También hay alteraciones de la consciencia (hiperactividad o letargia).<sup>3</sup> Una característica de septicemia producida por *N. meningitidis* es una hemorragia que da origen a petequias o lesiones púrpuras normalmente en pecho, brazos y axilas) que no se blanquean al ser presionadas.<sup>7</sup> También son comunes las erupciones maculopapulares y podrían ocurrir en ausencia de petequias.<sup>3</sup>

Entre el 10% y el 20% de los pacientes tienen una enfermedad conocida como púrpura fulminante, y que sería una sepsis severa o meningococemia. Aunque la meningitis a veces está ausente, el microorganismo está ampliamente diseminado en el torrente sanguíneo y en multitud de órganos.<sup>3</sup> La progresión de la enfermedad es rápida, con un comienzo de hipotensión asociado a una hemorragia adrenal aguda (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y fallo multiorgánico, en muchos casos mortal.<sup>2,3</sup> El número de leucocitos polimorfonucleares está aumentado en el LCR, por lo que en el momento del diagnóstico este se vería turbio.<sup>8</sup>

En el 15% de los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva aparece neumonía. Si no hubiese sarpullido ni bacteriemia, la causa de neumonía podría ser irreconocible debido a que en el laboratorio podría no haberse reportado que se hubiese aislado *N. meningitidis* del esputo, ya que la presencia de ese microorganismo es considerada normal. Otras manifestaciones menos comunes, aparte de meningitis y septicemia, son miocarditis, endocarditis o pericarditis; artritis; conjuntivitis; uretritis; faringitis; y cervicitis. En la mayoría de los casos, el índice de mortalidad de meningococemia es del 40%. Es más común que el



curso de la enfermedad sea menos fulminante, y que las intervenciones terapéuticas con antibióticos y tratamientos de soporte tengan éxito.<sup>3</sup>

La mayoría de casos de meningitis y/o septicemia son fatales si no son tratados (aproximadamente el 50%),<sup>7</sup> y aun si lo son, aproximadamente el 10% de los pacientes mueren 24-48 horas después del comienzo de los síntomas.<sup>6</sup> De los pacientes que sobreviven a la enfermedad, aproximadamente del 10% al 20% tienen secuelas permanentes como retraso mental, sordera, epilepsia, u otros desórdenes neurológicos.<sup>7</sup> Los pacientes con meningitis meningocócica que no desarrollan shock séptico tienen menos probabilidades de morir o tener estas secuelas (<10%), pero están en riesgo de desarrollar pérdida auditiva neurosensorial, déficits cognitivos leves a moderados o trastornos convulsivos. El riesgo de complicaciones neurológicas con la meningitis meningocócica es generalmente menor que el de los pacientes con meningitis causada por *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.<sup>3</sup>

## Epidemiología

Cada año, *Neisseria meningitidis* causa 500.000 casos de septicemia y meningitis en todo el mundo.<sup>7</sup> La infección meningocócica es un problema global, aunque no ocurre de forma uniforme.<sup>1</sup> Como la mayoría de las enfermedades infecciosas, la enfermedad meningocócica invasiva sigue tendencias seculares, con periodos de alta o baja actividad ya que nuevas cepas meningocócicas son introducidas en la población, y otras desaparecen de forma natural o debido a los programas de vacunación.<sup>10</sup> La epidemiología de la enfermedad meningocócica varía según la edad y el área geográfica donde se encuentra<sup>6</sup>, y puede ocurrir como casos esporádicos, como brotes, y como largas epidemias.<sup>1</sup> Pese a la limitación de datos de algunas regiones del mundo y del constante cambio, actualmente la epidemiología de la meningitis se puede resumir por región<sup>6</sup>. Los serogrupos A, B y C son causantes de la mayoría de los casos de meningitis en todo el mundo, siendo los serogrupos B y C



Figura 2: Cinturón de la meningitis en el África Subsahariana. Los países en amarillo experimentan epidemias explosivas de la enfermedad meningocócica cada 5 a 10 años, normalmente causados por *N. meningitidis* serogrupo A (OMS)

responsables de la mayoría de casos en Europa y América, y los serogrupos A, B y C predominantes en Asia.<sup>2</sup> La mayor incidencia anual de la enfermedad se registra en el llamado «cinturón de la meningitis» en África subsahariana, que va desde el Senegal al oeste hasta Etiopía al este,<sup>10</sup> siendo el serogrupo A la causa más importante de la enfermedad, aunque también se han producido brotes producidos por el serogrupo C y W-135 y, más recientemente, por el serogrupo X.<sup>7</sup>

Como ya se ha comentado, la mayoría de casos de meningitis están causados por seis serogrupos (A, B, C, Y, W-135 y recientemente, en el África subsahariana, X). El serogrupo A ha sido responsable del brote más largo y devastador en el África subsahariana<sup>1</sup>, aunque desde las campañas preventivas de vacunación colectiva, la proporción de este serogrupo ha disminuido drásticamente.<sup>10</sup> El serogrupo B está típicamente asociado con una incidencia de la enfermedad más baja en comparación con los serogrupos A y C, pero brotes prolongados producidos por el serogrupo B producen una mortalidad y morbilidad significativa. Actualmente, el serogrupo B es la causa más importante de la enfermedad endémica en países desarrollados<sup>1</sup> desde la introducción de la vacuna conjugada contra el serogrupo C<sup>7</sup> en el calendario de vacunación infantil,<sup>11</sup> aunque este serogrupo suele causar ondas epidémicas de ciclo largo y actualmente estamos asistiendo a la incidencia más baja de los últimos 20 años. Esta naturaleza cíclica obliga a mantener una vigilancia estricta, que permita generar datos para la utilización potencial de vacunas.<sup>22</sup> En cuanto al serogrupo W-135, desde 2015 se ha producido un incremento de la enfermedad causada por este serogrupo.<sup>11</sup>

En España, los casos de enfermedad meningocócica son de declaración obligatoria (EDO), existiendo registros desde 1901. Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal, incluyendo información epidemiológica y microbiológica al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).<sup>12</sup> En el periodo 2014-2015 se ha producido el último análisis de la enfermedad, en el cual se registró la tasa más baja de la enfermedad, pues la introducción de la vacuna conjugada contra el meningococo C hizo que disminuyesen los casos producidos por dicha bacteria. Los casos declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) durante la temporada 2014-2015 fue de 302, de los que se confirmaron 235, lo que se traduce en una incidencia de 0,51 por 100.000 habitantes, tanto del serogrupo B como del C. De estos, el 73% se debieron al serogrupo B. La incidencia aumentó ligeramente con respecto a la temporada anterior, aunque del serogrupo B el número de casos es similar al año previo.<sup>12</sup>

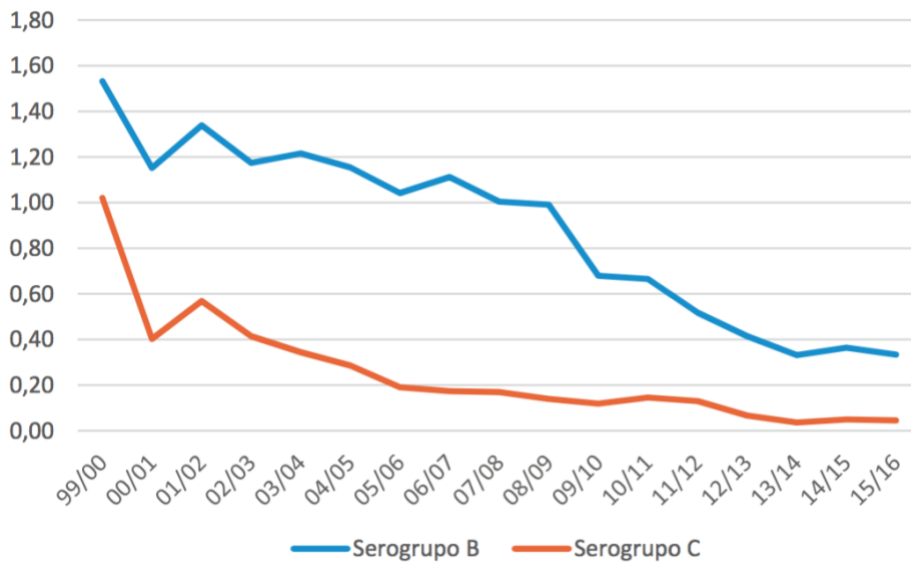


Figura 3: Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2015-2016.<sup>12</sup>

### Factores de riesgo

La bacteria se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias.<sup>10</sup> Hay determinadas personas que tienen mayor riesgo de contraer la meningitis bacteriana, ya sea debido a factores individuales, ambientales o sociales. Dentro de los factores individuales se encontraría la edad, pues, aunque cualquier persona puede contraer meningitis bacteriana,<sup>13</sup> los niños menores de cinco años y adolescentes tienen más probabilidades de padecerla.<sup>11</sup> La prevalencia de portadores aumenta durante la infancia desde el 4,5% en niños hasta un pico de 23,7% a los 19 años y, posteriormente, disminuye en adultos hasta un 7,8% a los 50 años.<sup>23</sup> También los pacientes con defectos en los últimos factores del complemento son personas más susceptibles a contraer esta enfermedad, y el haber tenido infecciones víricas previas.<sup>4</sup>

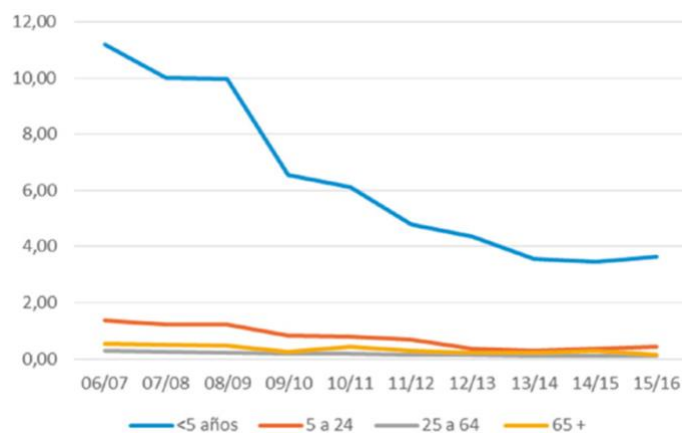


Figura 4: Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Tasas de incidencia por grupos de edad. Temporada 2006-2007 a 2015-2016.<sup>12</sup>

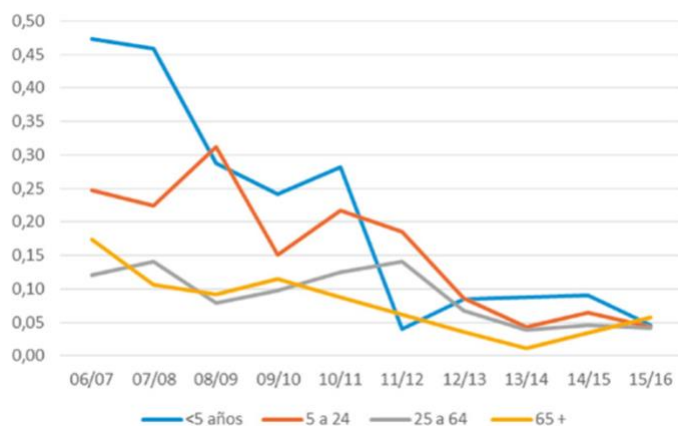


Figura 5: Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Temporada 2006-2007 a 2015-2016.<sup>12</sup>

En cuanto a los factores ambientales, habría que tener en cuenta los cambios estacionales<sup>4</sup>, siendo en Europa, América del Norte y China más frecuente en enero y febrero; en el cinturón de meningitis africano, más frecuente de febrero a marzo, durante la estación seca; y en América del Sur, Oceanía y Sudáfrica, más frecuente en junio y julio (invierno);<sup>14</sup> la convivencia en determinadas comunidades como internados o campus universitarios, ya que las enfermedades infecciosas se dispersan más fácilmente en ambientes donde hay muchas personas reunidas;<sup>13</sup> y las personas que trabajen con patógenos causantes de la meningitis.<sup>13</sup>

Por último, los factores sociales considerados factores de riesgo son cualquier situación que altere la mucosa como fumar (activo o pasivo)<sup>4</sup>, el contacto íntimo<sup>4</sup> o frecuentar lugares muy concurridos.<sup>4</sup>

## Diagnóstico

Una vez hay sospecha que existe meningitis y después de una exploración física, se recopilan muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) y se mandan al laboratorio para ser analizados.<sup>13</sup> El diagnóstico debe ser rápido ya que en 48 horas puede producirse la muerte, por lo que es importante establecer un tratamiento rápido (incluso antes de los resultados del laboratorio) y una quimioprofilaxis a los contactos íntimos. A veces se observan las bacterias en el examen microscópico del sedimento del LCR, donde se detectan abundantes leucocitos polimorfonucleares,<sup>8</sup> y después el diagnóstico debe ser confirmado mediante pruebas rápidas, como aglutinación con látex, inmunocromatografía o PCR, o mediante el cultivo de la sangre o LCR y las pruebas de aglutinación. Desde el punto de vista epidemiológico es importante la identificación de los distintos serogrupos es produce mediante aglutinación o PCR (Polymerase Chain Reaction).<sup>1</sup>

## Tratamiento y quimioprofilaxis

En el caso en el que se contrajese la enfermedad, se administrará un tratamiento empírico a la espera de un antibiograma. El tratamiento empírico es un antibiótico de amplio espectro: cefalosporinas de 3ª generación, penicilina G (posibles resistencias). En condiciones epidémicas en zonas de África con escasos recursos o infraestructura sanitaria deficiente, el fármaco de elección es la ceftriaxona.<sup>10</sup>

También habría que administrar una quimioprofilaxis en los contactos íntimos con personas aquejadas de la enfermedad, que consiste en la administración de rifampicina, ciprofloxacino o ceftriaxona.<sup>4</sup>

## Control de la enfermedad meningocócica

Ya que no es efectiva la erradicación de *N. meningitidis* con antibióticos en portadores sanos, la prevención de la enfermedad se centra en la administración de vacunas para reforzar la inmunidad, pues para combatir la enfermedad meningocócica y proporcionar una protección total es fundamental la presencia de anticuerpos específicos. En neonatos, la inmunidad contra la infección meningocócica sistémica se realiza gracias a la transferencia de IgG de la madre al feto. En la infancia, se produce un pico de incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva debido a que el título de anticuerpos contra la meningitis es bajo (la mayor incidencia de infección es en edades de entre 6 meses y dos años, precisamente cuando han desaparecido los anticuerpos maternos y aún no se han generado los propios), y en la edad adulta la disminución de la incidencia de la enfermedad está relacionada con un incremento en el título de dichos anticuerpos.<sup>15</sup>

La vacunación sistemática de poblaciones de alto riesgo es la estrategia de salud pública más eficaz para controlar la enfermedad meningocócica ya que, además de proteger al individuo, producen también inmunidad de grupo.<sup>9</sup> En Europa, los serogrupos que más comúnmente han causado meningitis han sido los serogrupos B y C, pero recientemente se ha producido un aumento en la incidencia de la enfermedad causada por los grupos W-135 e Y. Además, aunque las enfermedades causadas por los serogrupos A y W-135 siguen siendo menos comunes en Europa, estos son responsables de brotes en otras partes del mundo y podrían ser importados por viajeros. Debido a eso, la administración de vacunas meningocócicas de todos estos serogrupos a bebés y niños reduciría el número de enfermos de

forma considerable.<sup>15</sup>

En los años noventa se empezaron a comercializar vacunas monovalentes contra el serogrupo A y C, que estaban fabricadas con polisacáridos de la cápsula bacteriana. Al no tener proteínas, no inducen la respuesta T-dependiente, por lo que no inducen memoria inmunológica y su eficacia era escasa, sobre todo en niños pequeños, siendo a estas edades cuando la enfermedad es más frecuente.<sup>5, 21</sup>

Actualmente, son tres los tipos de vacunas disponibles a base de polisacáridos capsulares, tanto bivalentes (serogrupos A y C), trivalentes (serogrupos A, C y W-135), como tetravalentes (serogrupos A, C, W-135 e Y). Estas vacunas no son efectivas en niños menores de dos años, no inducen memoria inmunológica y su protección dura solamente tres años<sup>10</sup>. Estos tres problemas se resolvieron obteniendo vacunas conjugadas a una proteína, como el toxoide diftérico o el toxoide tetánico. En la actualidad están disponibles vacunas monovalentes conjugadas frente el serogrupo A y el serogrupo C, así como tetravalentes conjugadas frente los serogrupos A, C, W-135 e Y (aprobada en 2005 para su uso en niños y adultos en Canadá, Estados Unidos y Europa)<sup>10</sup>.

Existen tres características de las vacunas conjugadas que son importantes para establecer una protección a largo plazo y que influyen en su efectividad: la memoria inmunológica, la protección de grupo, y los anticuerpos circulantes.<sup>16</sup> Todas estas vacunas deben conservarse entre +2 y +8°C, no congelar y preservarse de la luz.<sup>16</sup>

En el año 2000 se introdujo en el calendario de vacunación infantil en España la vacuna conjugada frente al serogrupo C de *N. meningitidis*, con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Después, en 2007, se cambió esta pauta por 2 y 4 meses y la dosis de recuerdo a los 15-18 meses. En 2013 se actualiza la pauta de vacunación y se implanta dicha vacuna con tres dosis: a los 4 meses, 12 meses y 12 años, la cual se usa actualmente. Si bien según la vacuna utilizada, y según se indica en el calendario de vacunación del SNS de 2017 y 2018, puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad), después una dosis a los 12 meses y otra de recuerdo a los 12 años<sup>12</sup>. Esta vacuna sí induce la respuesta T-dependiente, la cual se encarga de generar la memoria inmunológica. Gracias a esto la mayoría de la población presenta anticuerpos protectores, aunque el título de anticuerpos disminuye a lo largo del tiempo<sup>6</sup>. Si el niño fue vacunado antes del primer año de vida, el título de anticuerpos habrá disminuido en mayor proporción que si se hubiese vacunado después, debido

a lo cual es conveniente la dosis de recuerdo en la adolescencia, ya que disminuye el número de portadores y, de forma indirecta, la transmisión de la enfermedad. En España, gracias a la vacunación, se ha disminuido la incidencia de la enfermedad<sup>12</sup>. Todas las vacunas conjugadas contra esta bacteria son completamente seguras y, aunque puede producirse enrojecimiento, inflamación y dolor en el lugar de la inyección que dura de 1 a 3 días, ninguna ha sido asociada con reacciones adversas serias<sup>7</sup>. En individuos jóvenes, las vacunas conjugadas ofrecen ventajas con respecto a las polisacáridicas en cuanto a la duración de la protección y la inducción de los efectos sobre el sistema inmune en la reducción de los portadores de meningococos en la nasofaringe<sup>6</sup>.

El desarrollo de una vacuna contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo B es bastante complicado debido a que, como ya se ha comentado, su cápsula es un homopolímero del ácido siálico muy parecida a las encontradas en el tejido nervioso humano por lo que son poco inmunogénicos (mimetismo antigénico).<sup>1</sup> Debido a este parecido, para la creación de esta vacuna se utilizó una técnica llamada vacunología inversa, con la cual fue posible la identificación de los diferentes componentes usados en la preparación de la vacuna contra este serogrupo<sup>17</sup>

Contra el serogrupo B existe una vacuna recombinante llamada Bexsero® (GlaxoSmithKline), que fue aprobada en el año 2013 por la Comisión Europea y que está producida con cuatro componentes (4CMenB), los cuales son antígenos no capsulares de *N. meningitidis* serogrupo B. Tres componentes son proteínas de *N. meningitidis* serogrupo B recombinantes producidas en *Escherichia coli* y el cuarto componente son vesículas derivadas de la membrana externa. Las proteínas recombinantes son: antígenos de unión a heparina (NHBA) fusionada con la proteína GNA1030 para potenciar la respuesta inmunitaria,<sup>18</sup> pues esta proteína se expresa en el 60% de las cepas y cuyo papel reside en la unión a la heparina en el torrente sanguíneo; proteínas de adhesión A (NadA) presente en un 23-50% de las cepas, y cuya función es permitir al meningococo adherirse a la nasofaringe para posteriormente invadir el torrente sanguíneo;<sup>18</sup> y por último una proteína de unión al factor H del complemento humano (fHbp), una lipoproteína de membrana fusionada con la proteína accesoria GNA2091 para aumentar su inmunogenicidad.<sup>16, 18</sup> Además, también se añade una vesícula de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254, que contiene la porina PorA.<sup>16, 18</sup> Como ya se ha mencionado, la expresión de estos antígenos varía de unas cepas a otras por lo que no se puede asegurar que proporcione protección frente a todas las cepas del

serogrupo B. Esta vacuna está indicada para la inmunización activa de personas de dos meses de edad en adelante frente a la enfermedad invasiva producida por el serogrupo B. Aun así, su utilización se hace de acuerdo a las recomendaciones médicas.<sup>18</sup>

Además de Bexsero®, hay otra nueva vacuna bivalente contra el serogrupo B llamada Trumenba® (Pfizer), que ha sido aprobada por la Comisión Europea en mayo de 2017 (por la FDA en los EE.UU. en octubre de 2014) para su uso en adolescentes y adultos jóvenes. Esta vacuna está compuesta por dos proteínas recombinantes de dos variantes antigénicas diferentes de la proteína fHBP, que estimulan la respuesta inmune bactericida frente a diferentes cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B<sup>19</sup>.

No hay ninguna vacuna que proteja contra la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo X.<sup>7</sup>

### **Debate sobre Bexsero®**

Ha existido hasta hace poco bastante controversia en el tema relacionado con la vacuna contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B ya que, por un lado, en España no está incluida en el calendario de vacunación siendo la meningitis una enfermedad muy grave y, por otro, ha existido durante los primeros meses de 2017 una falta de suministro por parte del laboratorio a las oficinas de farmacia, lo cual ha generado una alarma social. En algunos países de Europa esta vacuna está siendo financiada, en otros no, y en otros ha sido reducida.

Ya que existe una gran diversidad de cepas, no se puede asegurar que los anticuerpos inducidos por la vacuna Bexsero® sean eficaces frente a todas las cepas del serogrupo B circulantes. El potencial impacto de Bexsero® fue estimado usando MATS (Meningococcal Antigen Typing System), un ensayo ELISA que mide la expresión antigénica y la diversidad de cada cepa. Según este ensayo, que usó un total de 300 cepas de meningococo B invasivas recibidas de España y que fueron aisladas del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la sangre, la cobertura de Bexsero® en España es del 68,67% (95% CI: 47,77–84,59%), bastante menos que en el resto de Europa (Inglaterra y Gales 73%, Francia 85%, Alemania 82%, Noruega 85%, Italia 87%, Grecia 89%, República Checa 74%), lo cual se podría deber a que no tenemos las mismas cepas que en el resto de Europa, siendo nuestras cepas más parecidas a las sudamericanas.<sup>17</sup>

Para su utilización en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos



Sanitarios (AEMPS) en un principio clasificó la vacuna como medicamento de uso hospitalario, debido a sus características farmacológicas y a su novedad. Posteriormente, habiendo hecho una nueva evaluación de seguridad, pasó a ser un medicamento sujeto a prescripción médica y a estar disponible en las oficinas de farmacia (octubre 2015).<sup>20</sup>

La inclusión de todas las vacunas en el calendario de vacunación infantil y su consiguiente financiación es evaluada por la Comisión de Salud Pública y el Sistema Nacional de Salud, que establecen ciertos criterios para aprobar cualquier vacuna, alguno de los cuales siguen pendientes. Uno de ellos hace referencia a la carga de la enfermedad: la incidencia del meningococo B, uno de los serotipos más comunes en Europa junto con el C, ha ido disminuyendo durante los últimos años, como se ve reflejado en la Figura 3, en todos los grupos de edad y en todo el territorio,<sup>18</sup> por lo que según este criterio no está justificada la inclusión de la vacuna en el calendario. Por otro lado, hay otros aspectos también importantes a tener en cuenta para su inclusión en el calendario, y que en este caso tampoco cumplen la vacuna analizada: primero, hay un desconocimiento sobre la efectividad de la vacunación, más concretamente sobre su efectividad a nivel poblacional, pues no se sabe cuánto dura la inmunización; tampoco hay datos sobre la inmunogenicidad o seguridad de la vacuna en grupos poblacionales vulnerables, como inmunodeprimidos y estados asplénicos; ni tampoco se sabe si una utilización de la vacuna por parte de la población puede inferir en el transporte nasofaríngeo de la bacteria, aspecto que podría también beneficiar la protección. Además, existen ciertas reacciones adversas en la población infantil en el momento de la inyección, particularmente fiebre mayor o igual de 38°C y reacciones locales;<sup>20</sup> y su inclusión en el calendario de vacunación infantil podría modificar el esquema actual de vacunación del lactante para no hacerla coincidir con las vacunas ya existentes (ficha técnica Bexsero®). Por último, no hay suficiente información acerca de su compatibilidad con otras vacunas ya incluidas en el calendario de vacunación en el primer año de vida, como con las vacunas antimeningocócicas conjugadas frente al serogrupo C con toxoide antitetánico.<sup>20</sup> Todos estos datos hacen que, de momento, siempre que no se observe un incremento significativo en la incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva, no se recomiende la vacunación sistemática en un programa poblacional, aunque en personas que tengan un alto riesgo de contraer la enfermedad y en grupos con situaciones especiales sí se recomiende la vacunación.

Los pediatras, tanto de los centros privados como de los públicos, han estado recomendando a los padres la vacunación de los niños, siendo el coste de la vacuna abonado de

forma íntegra por los padres,<sup>20</sup> aunque la situación epidemiológica actual indique que el riesgo de ser contagiado por el serogrupo B de *N. meningitidis* sea muy bajo. Esto, junto con la prensa, que tiende a exagerar bastante cualquier situación, ha hecho que se haya producido una alarma social en torno a la vacunación de los niños, haciendo que los padres reclamen su vacunación. GSK, después de haberle comprado a Novartis la vacuna, no fue capaz de predecir cuánta demanda iba a haber, por lo que no produjeron la cantidad de Bexsero® suficiente debido a que su fabricación es un proceso complejo que dura hasta dos años, lo cual produjo un desabastecimiento en las oficinas de farmacia sobre todo en los primeros meses de 2017, con largas listas de espera para su obtención. Este desabastecimiento ha sido noticia en diversos periódicos, lo que ha aumentado aún más la alarma social, que está injustificada ya que la situación epidemiológica actual es de descenso para los casos de meningitis debido a este serogrupo. Aun así, aunque el suministro en farmacias es bastante limitado, está garantizado en los hospitales y centros sanitarios que atienden a pacientes con mayor riesgo de sufrir la enfermedad meningocócica, así como para cubrir una posible demanda adicional derivada de un brote.<sup>20</sup> De todos modos, en personas que ya hayan recibido alguna dosis de esta vacuna, habría que intentar completar la pauta de vacunación.<sup>20</sup>

## 6. CONCLUSIONES

1. La enfermedad meningocócica está causada por *N. meningitidis*. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la meningitis y la septicemia.
2. Cinco de los 12 serogrupos identificados (A, B, C, W-135 e Y) son causantes de la mayoría de los casos (90% de todas las enfermedades meningocócicas invasivas), siendo los serogrupos B y C los aislados con más frecuencia en España.
3. La enfermedad meningocócica invasiva es una enfermedad de progresión rápida e impredecible, causando brotes o epidemias que dependen de variaciones geográficas y estacionales.
4. Los factores de riesgo son muy variados, y se agrupan principalmente en individuales, ambientales y sociales.
5. La vacunación es la medida de prevención más efectiva para ayudar a reducir el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el meningococo. Por ello, en España la vacuna conjugada frente al serogrupo C está incluida en el Calendario de Vacunación Infantil.

6. El desarrollo de la vacuna contra el serogrupo B ha sido un gran avance en cuanto a salud pública se refiere, aunque ahora mismo no supera los criterios para su inclusión en el Calendario de Vacunación Infantil en España.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Roupael, N., Stephens, D. *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology. *Methods in Molecular Biology*. 2012;799: 1-20.
2. Rosenstein, N. *et al.* Meningococcal disease. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(18): 1378-1388.
3. Granoff D.M. *et al.* Meningococcal vaccines. In: Plotkin (ed). *Vaccines*: Elsevier (2008). 5ª Edición.
4. Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M. *Microbiología médica*. Elsevier Saunders (2012).
5. Prats Pastor, G. *Microbiología y parasitología médicas*. Editorial Médica Panamericana (2013).
6. Harrison, L. *et al.* Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccines*: 2009;27S: B51-B64.
7. Weekly epidemiological record. *World Health Organization*. 2011; 86(47): 521-540. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647/en/>
8. Anglada, R. *Microbiología sanitaria y clínica*. Editorial Síntesis (1997).
9. Lucidarme, J. *et al.* Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *Journal of Infection*. 2015;71(1): 544-552.
10. OMS: WhoInt. Organización Mundial de la Salud. [Online]. Accesible desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/> [Acceso el 1 de diciembre del 2017].
11. RIVM. Meningococcal disease in the Netherlands. [Online]. Accesible desde: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0031.pdf> [Acceso el 1 de diciembre del 2017].
12. ISCIII. Instituto de Salud Carlos III [Online]. Accesible desde: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=12/12/2017-05863fc4dd> [Acceso el 26 de enero del 2018].

13. CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Online]. Accesible desde: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html> [Acceso el 1 de diciembre del 2017].
14. Paireau, J. *et al.* Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis. *The Lancet Global Health*, 4(6), pp. e370-e377.
15. Merino arribas, J. *et al.* Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(4): e98-e107.
16. AEP. Asociación Española de Pediatría [Online]. Accesible desde: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30> [Acceso el 1 de diciembre del 2017].
17. Abad, R. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *Plos One*. 2016;11(3): e0150721.
18. Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
19. Gandhi, A., Balmer, P. and York, L. (2016). Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgraduate Medicine*, 128(6), pp.548-556.
20. AEP. Asociación Española de Pediatría [Online]. Accesible desde: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/enfermedad\\_meningococica\\_profesionales\\_sanitarios\\_abr2016.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/enfermedad_meningococica_profesionales_sanitarios_abr2016.pdf) [Acceso el 1 de diciembre del 2017].
21. Marín Olmos, J. *Vacunaciones sistemáticas en cuestión*. Editorial Icaria (2009).
22. AEP. Asociación Española de Pediatría [Online]. Accesible desde: <http://www.analesdepediatría.org/es/pdf/S1695403314004287/S300/> [Acceso el 5 de diciembre del 2017].
23. Christensen, H. *et al.* Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 853-61.