

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

Meningitis meningocócica en España en el Horizonte 2030: un documento de opinión

COMITÉ CIENTÍFICO SOBRE COVID-19
Y PATÓGENOS EMERGENTES DEL
ICOMEM



Ilustre Colegio
Oficial de Médicos
de Madrid



Composición del Comité Científico



Dr. Emilio Bouza Santiago

Presidente del Comité Científico del COVID 19 del ICOMEM.
Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense.
CIBERES. Cíber de Enfermedades Respiratorias. Madrid.



Dr. Fernando Rodríguez Artalejo

Director del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad Autónoma. Madrid.



Dr. Juan González del Castillo

Jefe Clínico del Servicio de Urgencias. Hospital Clínico
Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.



Dr. Julián Ruiz Galiana

Jefe de Equipo de Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber
Internacional. Madrid.



Dra. María Cruz Martín Delgado

Jefa del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Universidad Francisco de Vitoria. Universidad Complutense. Madrid.



Dr. Rafael Cantón Moreno

Jefe del Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y
Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). CIBER de Enfermedades Infecciosas
(CIBERINFEC). Madrid.



Dr. Francisco Javier Martín Sánchez

Facultativo Especialista del Área del Servicio de Urgencias. Hospital Clínico
Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.



Dra. Pilar de Lucas Ramos

Emérito. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Universidad Complutense. Madrid.



Dr. Manuel Martínez-Sellés

Jefe Clínico del Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid. Presidente del ICOMEM



Dra. Alejandra García Botella

Facultativo especialista de Área del Servicio de Cirugía General. Hospital
Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.



Dr. José María Molero García

Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.



Dr. Alberto García Lledó

Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Príncipe de
Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid.



Dr. Santiago Moreno Guillén

Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y
Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. CIBER de Enfermedades
Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.



Dra. Teresa Hernández-Sampelayo

Jefa de Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Universidad Complutense. Madrid



Dr. Javier Gómez Pavón

Jefe del Servicio de Geriátrica. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad
Alfonso X el Sabio. Madrid.



Dra. Elena Andradás

Directora General de Salud Pública. Comunidad de Madrid.



Dr. Luis Carlos Blesa-Baviera

Presidente de la Asociación Española de Pediatría. Pediatría AP CS
Serranía II de Valencia.



Dra. Elena Moya

Vicepresidenta. Asociación Española contra la Meningitis.
Coordinadora Europea de "Confederation of Meningitis
Organisations



Dr. Fernando Moraga-Llop

Expresidente de la Sociedad Catalana de Pediatría.
Asociación Española de Vacunología. Barcelona.



Dr. Julio Vázquez

Director del laboratorio Nacional de Referencia de
Meningococos. Instituto de Salud Carlos III. Profesor de
Investigación.



Dr. Federico Martínón-Torres

Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional. Hospital Clínico
Universitario. Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de
Compostela, La Coruña.



Dr. Antoni Trilla

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clinic.
Barcelona. Catedrático de Medicina (Salud Pública). Universidad de
Barcelona.



Dr. Rodolfo Javier Villena

Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Dr. Exequiel
González Cortés. Santiago, Chile.

Resumen

Meningitis meningocócica en España en el Horizonte 2030: Un documento de opinión.

La meningitis meningocócica (MM) y la enfermedad meningocócica invasora continúan siendo un problema importante de salud pública que genera una enorme alarma social. Está causada por *Neisseria meningitidis*, un diplococo Gram negativo con enorme capacidad de producir una enfermedad aguda, rápidamente evolutiva, con carácter tanto episódico como epidémico, cuya evolución se influye mucho por un diagnóstico y tratamiento precoz.

Incide en cualquier edad, pero preferentemente en niños y en personas con y sin enfermedades de base previas. Pese a los progresos en la reducción de la incidencia se estimó que en 2017 que se produjeron en el mundo unos 5 millones de nuevos casos de MM que causaron aproximadamente 290.000 defunciones y una pérdida de unos 20.000.000 años de vida sana acumulados.

En España, en la temporada 2021/22 se comunicaron 108 casos de MM con confirmación microbiológica, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 0,23 casos por cada 100.000 habitantes.

Se trata de una enfermedad que se puede curar y, sobre todo, que se puede prevenir con vacunas, para la que la Organización Mundial de la Salud ha elaborado una hoja de ruta destinada a reducir su mortalidad y sus secuelas para el año 2030.

Por todo ello, el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM) y los Colegios de Médicos de otras 7 provincias de España, han preparado este documento de opinión sobre la situación de la MM en España y los recursos y preparación de la lucha contra ella en nuestro país. El Comité de COVID-19 y Patógenos Emergentes del ICOMEM ha invitado a expertos de este tema procedentes de distintas disciplinas y les ha formulado una serie de preguntas cuyas respuestas han sido debatidas en el Horizonte 2030 y que se relatan a continuación.

Palabras clave para el índice: Meningitis, meningococo, meningitis meningocócica, *Neisseria meningitidis*, vacunas, prevención, epidemias, tratamiento antimicrobiano, quimioprofilaxis.

Summary

Meningococcal meningitis in Spain on the 2030 horizon: A position paper.

Meningococcal meningitis (MM) and invasive meningococcal disease continue to be a major public health problem that generates enormous social alarm. It is caused by *Neisseria meningitidis*, a Gram-negative diplococcus with an enormous capacity to produce an acute, rapidly evolving disease, both episodic and epidemic in nature, whose evolution is greatly influenced by early diagnosis and treatment.

It occurs at any age, but preferably in children and in people with and without previous underlying diseases. Despite progress in reducing the incidence, it was estimated that in 2017 that there were about 5 million new cases of MM worldwide causing approximately 290,000 deaths and a loss of about 20,000,000 years of accumulated healthy life.

In Spain, in the 2021/22 season, 108 cases of MM with microbiological confirmation were reported, which corresponds to an incidence rate of 0.23 cases per 100,000 inhabitants.

This is a disease that can be cured and, above all, that can be prevented with vaccines, for which the World Health Organization has drawn up a roadmap aimed at reducing its mortality and sequelae by 2030.

For all these reasons, the Illustrious Official College of Physicians of Madrid (ICOMEM) and the Medical Associations of 7 other provinces of Spain, have prepared this opinion document on the situation of MM in Spain and the resources and preparation for the fight against it in our country. The COVID-19 and Emerging Pathogens Committee of ICOMEM has invited experts on this subject from different disciplines and has asked them a series of questions whose answers have been discussed in Horizon 2030 and are reported below.

Index keywords: Meningitis, meningococcus, meningococcal meningitis, *Neisseria meningitidis*, vaccines, prevention, epidemics, antimicrobial treatment, chemoprophylaxis.

Introducción

La meningitis meningocócica (MM) y la enfermedad meningocócica invasora (EMI), continúan siendo un problema importante de salud pública y motivo de alarma social, ya que puede producir la muerte en pocas horas, en especial en niños y jóvenes, que por lo general están previamente sanos, con la aparición de manifestaciones clínicas fulminantes, y cuyo impacto económico es elevado. Las razones de la alarma social que genera son varias y se pueden resumir en que la enfermedad tiene una distribución mundial con un potencial epidémico, su letalidad todavía es alta, conlleva una gran morbilidad con complicaciones en su curso y un elevado porcentaje de los supervivientes sufren secuelas (1-3).

El diagnóstico precoz y el manejo durante la primera hora de la meningitis con sepsis meningocócica determinan el éxito del tratamiento y el control de su progresión. La categorización del paciente y la valoración de su estado, la monitorización y la oportunidad terapéutica, adecuando el tratamiento a la gravedad del cuadro, son fundamentales.

La confirmación microbiológica con la determinación del serogrupo del meningococo es crucial para la vigilancia epidemiológica, la profilaxis post-exposición de los contactos y el seguimiento de los posibles fallos vacunales. El cultivo de sangre y de líquido cefalorraquídeo continúa siendo el método de referencia para el diagnóstico microbiológico, pero las pruebas moleculares tienen una gran utilidad en los pacientes tratados previamente con antibióticos y además son rápidas a la hora de obtener resultados. Disponer de la cepa permitirá realizar un antibiograma y seguir la evolución de las resistencias de *Neisseria meningitidis*, así como llevar a cabo otros estudios de secuenciación de interés bacteriológico y epidemiológico (4).

La prevención mediante la vacunación se ha realizado desde los años 70 del pasado siglo con vacunas polisacarídicas primero, posteriormente con vacunas dirigidas a la membrana externa y, a partir del año 2000, con las vacunas antimeningocócicas conjugadas (Figura 1). Son las vacunas conjugadas frente a los serogrupos A,C,W,Y, las monovalentes A y C (la A comercializada para África), y la vacuna tetravalente. En 2013 se autorizó la primera vacuna frente al serogrupo B, que ha completado el amplio espectro de la prevención mundial de la enfermedad meningocócica por los cinco serogrupos más frecuentes de los 12 existentes.

Desde 2023, la infección por el serogrupo X, que en los últimos años ha emergido en algunos países del «cinturón de la meningitis», también es inmunoprevenible mediante una vacuna pentavalente (ACWXY) que ha sido precalificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su uso en esos países. Una segunda vacuna pentavalente (la primera ABCWY), que es una combinación de la tetravalente y la antimeningocócica B, fue autorizada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) en octubre de 2023 para su uso desde los 10 hasta los 25 años de edad.

Para finalizar, cabe recordar que en noviembre de 2020, la 73.^a Sesión de la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS aprobó la hoja de ruta hacia la derrota de la meningitis para 2030 (Defeating meningitis by 2030) en todo el mundo (5).

Por todos estos motivos, el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM) y otros 7 colegios de médicos de España, han decidido organizar una jornada de discusión sobre la situación de la enfermedad meningocócica en el mundo y en España y las perspectivas para el cumplimiento de la hoja de ruta de la OMS. El formato ha sido de dos mesas redondas en las que se respondió

a una serie de preguntas sobre este tema, previamente formuladas. El documento que sigue es el resultado de las deliberaciones de dicha jornada.

¿Cuál es la posición de la OMS para eliminar la meningitis meningocócica en el año 2030? ¿Qué papel jugarían las vacunas?

Anualmente más de 2,5 millones de personas de todas las edades y de cualquier país del mundo presentan una meningitis bacteriana, de las cuales al menos un 10% puede fallecer. Entre los supervivientes, un 20% podría presentar al menos una o más secuelas a largo plazo, lo que supone un enorme impacto familiar, social, sanitario y económico. Los sistemas de salud, a pesar de las estrategias actualmente implementadas, no han logrado disminuir el número de casos de la misma forma que ha ocurrido en otras enfermedades inmunoprevenibles como el tétanos o el sarampión (5) (6).

Por ello, la OMS elaboró una hoja de ruta mediante una serie de reuniones consultivas en las que participaron representantes de gobiernos, organismos de salud pública, instituciones académicas, el sector privado y la sociedad civil. Esta hoja de ruta fue refrendada por el Grupo Consultivo Estratégico y Técnico sobre Peligros Infecciosos y el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización durante el 2019, aprobándose en la 73ª Asamblea Mundial de la Salud en noviembre de 2020 (5) (7). El trabajo desarrollado tiene como objetivos establecer un plan para hacer frente a las principales causas de la meningitis bacteriana aguda (meningococo, neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus agalactiae*, enfocándose en tres objetivos visionarios que incluyen eliminar las epidemias de meningitis bacteriana; reducir el número de casos de meningitis bacteriana inmunoprevenibles en un 50% y las defunciones en un 70%; y finalmente, reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes de meningitis, independiente de su etiología.

Para poder cumplir esto, existen actividades esenciales e hitos, que se resumen en cinco pilares que se entrelazan: prevención y control de epidemias; vigilancia de enfermedades; diagnóstico y tratamiento; apoyo y atención para las personas afectadas por meningitis; y finalmente, promoción y compromiso de difundir la importancia de este tema a nivel global, sumando a los distintos actores en un esfuerzo conjunto (5).

El papel que jugarían las vacunas se describe principalmente en el pilar de la prevención y control de epidemias, e incluye un mayor y mejor acceso a vacunas contra meningococo, neumococo y *H. influenzae* tipo b, mayor cobertura vacunal en las poblaciones diana, desarrollar nuevas vacunas contra estos agentes para aumentar su inmunogenicidad y espectro de cobertura, incluyendo una vacuna contra *Streptococcus agalactiae*; mejorar las estrategias de prevención y asegurar una respuesta oportuna y eficaz a las epidemias de meningitis; todo lo cual debe ajustarse a los contextos regionales y locales (5).

Actualmente, diversos países han implementado diferentes estrategias de vacunación, considerando las distintas propiedades de conferir protección directa e indirecta que poseen las vacunas antimeningocócicas (Tabla 1), que han demostrado ser exitosas en distintas partes del mundo, acorde a los datos provenientes de su implementación en el mundo real (8) (9, 10, 11). En estos momentos, se dispone de vacunas polisacáridas conjugadas y recombinantes en formulaciones mono y polivalentes que pueden conferir protección contra los serogrupos A, B, C, W, X e Y (Figura 1). Recientemente, la OMS promulgó su recomendación para el uso de vacuna pentavalente contra los serogrupos ACWXY en el cinturón de la meningitis en África, tanto a nivel programático como para campañas, esperándose para el 2025 la actualización de las recomendaciones para los demás países del mundo (12).

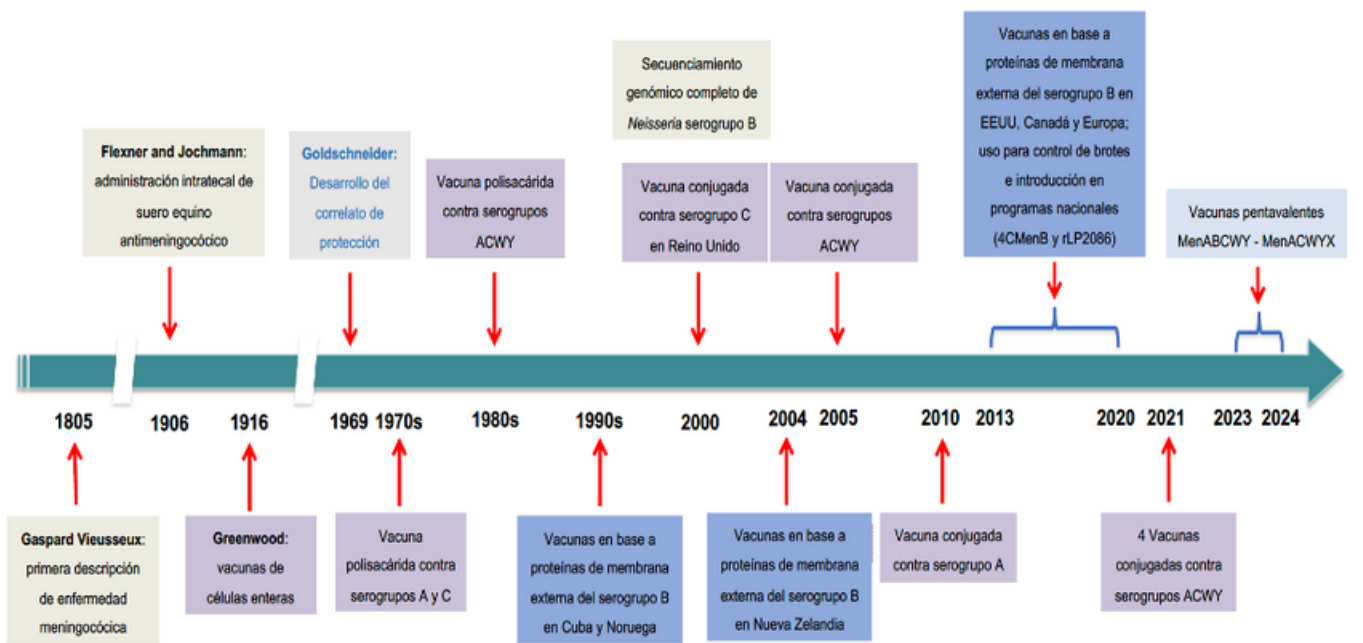
Tabla 1. Características comparativas de las vacunas meningocócicas según plataformas polisacáridas, conjugadas y recombinantes basadas en proteínas de membrana externa

Características	Polisacáridas	Conjugadas	MenB recombinantes
Efectiva en lactantes	X	✓	✓
Inducción de células de memoria inmune	X	✓	✓
Hipo-respuesta con dosis de refuerzo	✓	X	X
Prevención en la adquisición de portación nasofaríngea de <i>N. meningitidis</i>	X	✓	X
Protección Directa / Indirecta	✓ / X	✓ / ✓	✓ / X
Protección cruzada	X	X	✓

X: ausencia de la característica descrita; ✓ : presencia de la característica descrita;
MenB recombinantes: vacunas recombinantes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B.

Adaptado desde Villena R en “Enfermedad meningocócica en la adolescencia”, Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, disponible en: <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2022/04/Publicacion-meningococo.pdf>

Figura 1. Hitos en el control y prevención de la enfermedad meningocócica.



¿Cuál es la dimensión de la enfermedad meningocócica en el mundo?

La meningitis sigue siendo un problema de salud pública de primer nivel mundial. Es una enfermedad endémica en todo el mundo y produce epidemias ocasionales en lugares distintos y con especial incidencia en África subsahariana.

Si bien la MM afecta a personas de todas las edades, los niños pequeños son los más expuestos por lo que la mitad de los casos y de las defunciones se producen en niños menores de cinco años.

Además, una de cada cinco supervivientes a una meningitis bacteriana puede tener secuelas de larga duración: pérdida de audición, problemas de la visión, habla, lenguaje, memoria y comunicación, convulsiones, paraparesia, deformidades cicatriciales y amputaciones de extremidades. Todo ello supone una carga de enfermedad, discapacidad y reducción de la esperanza de vida en buena salud muy importante. Muchos casos se podrían prevenir mediante vacunación.

En las Figuras 2 y 3 (14), se muestra la incidencia y la mortalidad, respectivamente, de meningitis por 100.000 habitantes y año. Como puede comprobarse, las tasas son diferentes de unos a otros países.

Figura 2: Incidencia de meningitis por 100.000 habitantes y año en niños de menos de 5 años (2019). Referencia(15)

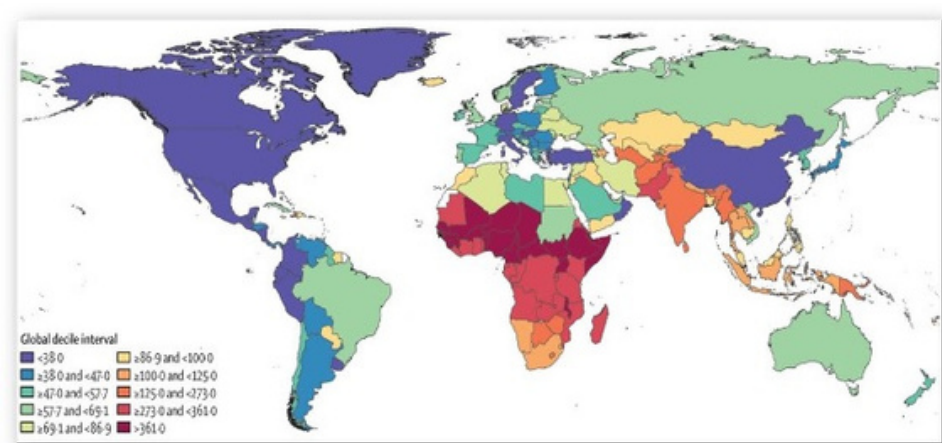
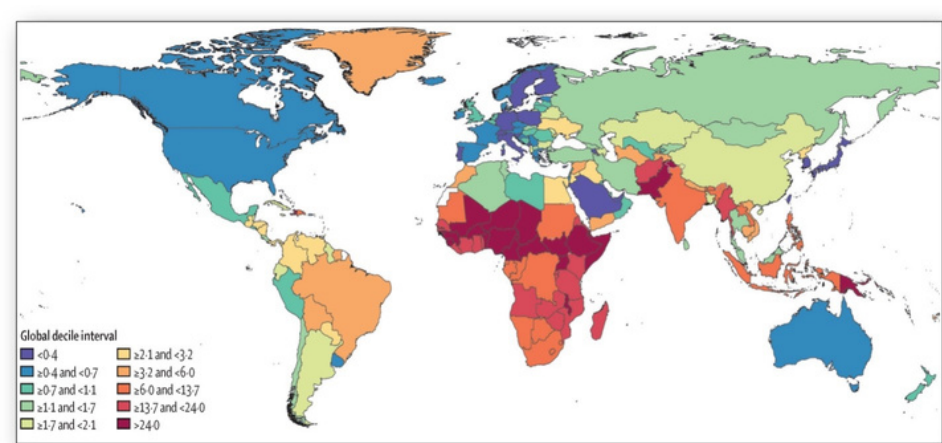


Figura 3: Mortalidad de meningitis por 100.000 habitantes y año en niños de menos de 5 años (2019). Referencia (15).



Las epidemias de meningitis meningocócica se extienden por África en el denominado “cinturón de la meningitis” que va desde Gambia y Senegal en el oeste, hasta Etiopía en el este y tiene una población en riesgo de aproximadamente 450 millones de personas en 26 países. Las epidemias son cíclicas y suelen coincidir con el inicio de la estación seca y un fuerte viento seco denominado “harmattan: un viento malo que trae enfermedad” (16). Es la zona del mundo que soporta la mayor carga de enfermedad. En este cinturón africano, el meningococo del serogrupo A representaba más del 80% de los casos durante las epidemias de meningitis antes de la introducción de una vacuna conjugada contra el meningococo A en campañas preventivas masivas (desde 2010) y programas de vacunación sistemática (desde 2016). Tres años después la incidencia de esta meningitis había disminuido un 95% en las áreas vacunadas y de hecho se ha eliminado prácticamente en esta zona (17). En la actualidad está previsto utilizar la primera vacuna pentavalente conjugada precalificada por la OMS (MenFive) frente a los cinco serogrupos predominantes en África (A, C, W, Y y X) (18).

Como se ha mencionado, la OMS puso en marcha la hoja de ruta mundial “Acabar con la Meningitis para 2030”, que se aprobó en 2020 (5) y ha pedido el establecimiento de una Asociación Mundial sobre el Genoma de la Meningitis que vincule recursos para: *N. meningitidis* (Nm), *S. pneumoniae* (Sp), *H. influenzae* (Hi) y *S. agalactiae* (Sa) para mejorar la coordinación mundial en la identificación y el seguimiento de las cepas optimizando recursos.

Las recomendaciones de vacunación se establecen en dos grandes grupos: 1) para los países con tasas endémicas elevadas (>10 casos/100.000 hab/año) o intermedias (2-10 casos/100.000 hab/año) y/o epidemias frecuentes de enfermedad meningocócica invasiva, la recomendación es la de establecer programas de vacunación antimeningocócica a gran escala, y 2) para los países con tasas endémicas bajas (< 2 casos/100.000 hab/año) la recomendación es la vacunación antimeningocócica para grupos de riesgo definidos.

¿Cuáles son las cifras de enfermedad meningocócica invasora en España y de su evolución en años recientes?

La enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria en España desde 1901. En la actualidad, los datos están recogidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) gestionada por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) integrado en el Instituto de Salud Carlos III. El último informe RENAVE que recoge datos acumulados de la enfermedad meningocócica invasiva es de la temporada 2021/22 fue publicado en el primer trimestre de 2023 en el Boletín Epidemiológico Semanal (BES) (19). No obstante, todas las semanas se recogen datos provisionales desagregados por Comunidades Autónomas (CCAA) que se publican igualmente en el BES.

En España, en la temporada 2021/22 se comunicaron 108 casos de meningitis meningocócica con confirmación microbiológica. La tasa de incidencia corresponde a 0,23 casos por cada 100.000 habitantes con una afectación ligeramente superior en los hombres (54,6%), siendo el grupo de menor edad el más afectado (tasa de incidencia de 5,16 en menores de 1 año y 1,08 en el rango de 1 a 4 años). Entre los serogrupos descritos, el B fue el mayoritario, causando el 48,1% (n=45, incidencia 0,11) de los casos. Este serogrupo fue seguido por 6 casos del W, 5 del Y y 3 del C. Es de destacar que un 34,3% (n=37) de los casos se asociaron con serogrupos no tipables o desconocidos.

En la temporada 2021/2022, la tasa de incidencia de MM se redujo drásticamente (0,14/100.000 habitantes), siendo el confinamiento por la pandemia de COVID-19 la causa más probable. Los datos de 2021/22 son hasta un 72,6% inferiores a lo que acontecía con anterioridad a la pandemia (2018/19). En 2021/22 los casos siguieron un patrón típico estacional con mayor número de casos documentados en el mes de enero.

Por Comunidades Autónomas (CCAA) el mayor número de casos por 100.000 habitantes en 2021/22 se produjo en el País Vasco (incidencia 0,60), Cantabria (0,34), Castilla la Mancha (0,34), Andalucía (0,33) y Asturias (0,30) y la ciudad autónoma de Ceuta (1,22) y hubo CCAA que no notificaron ningún caso (Aragón, Extremadura, La Rioja y la ciudad autónoma de Melilla).

Los datos preliminares de 2022/23 indican una clara tendencia al aumento, con 226 casos (incidencia de 0,47) (20). Al igual que en 2021/2022, el mayoritario fue el serogrupo B (105 casos, 46,5%, incidencia 0,22) seguido del W (25 casos, 11,1%, incidencia 0,05), Y (18 casos, 8,0%, incidencia 0,04) y C (3 casos, 1,3%, incidencia 0,01).

¿Qué características tiene el microorganismo en España y su relación con la epidemiología de la enfermedad meningocócica?

La epidemiología de la MM, tanto en España como de forma global, ha sido siempre impredecible por la naturaleza cambiante del microorganismo causal, *N. meningitidis*, lo que provoca ondas epidémicas y periodos inter-epidémicos generalmente asociadas a la circulación de determinadas cepas hipervirulentas (21). Esta imagen clásica de la EMI se ha visto alterada en gran medida con la utilización de vacunas con las que en algunos casos se obtiene no solo una protección individual y también una inmunidad de grupo con enorme impacto en la salud pública. Esta capacidad de producir inmunidad de grupo solo se asocia con vacunas conjugadas de polisacárido (A, C, Y y W) pero no se consigue con la utilización de vacunas de formulación proteica (B).

En este contexto, y hasta el año 2019 la situación en España era de un aumento lento pero sostenido de los serogrupos W e Y, que en dicho año alcanzaron en su conjunto un 45% del total de casos confirmados recibidos en el Laboratorio de Referencia, siendo los casos de serogrupo B (el mayoritario históricamente en España), un 44,2% ,

con una tasa global de EMI recogida por la RENAVE de 0.83 casos por cada 100.000 habitantes, lo que venía a confirmar una tendencia creciente observada en los 4 años anteriores. Es reseñable que el elevado porcentaje de aislados no tipables o con serogrupos desconocidos que se comentaron en la pregunta anterior son seguramente un artificio al no incluirse el dato en el momento de la declaración, por lo que la distribución por serogrupos probablemente se recoge mejor tomando como fuente los datos procedentes del Laboratorio de Referencia de meningococos del ISCIII.

Con la llegada de la pandemia de COVID-19 en el año 2020, y asociado a las medidas de contención para disminuir la transmisión del virus SARS-COV-2, en España, al igual que en otros países en todo el mundo, se observó un marcado descenso de la incidencia no sólo de la EMI si no también de *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tal y como reflejan los datos del Consorcio Internacional "Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS)" en el que colabora activamente el Laboratorio de Referencia de España. Este descenso se puede observar muy especialmente en el año 2021, con una tasa de incidencia de tan sólo 0.14×10^5 en el año 2021, con un número tan reducido de casos que hace imposible tener conclusiones con significación estadística. A medida que se han ido relajando las medidas de contención relacionadas con la pandemia, el número de casos ha ido incrementándose lentamente de forma que en año 2023, el número de casos es ligeramente superior al que se observaba en 2020, y la distribución de serogrupos vuelve a mostrar valores semejantes.

Hay otros factores que podrían haber tenido un impacto en el descenso global de los casos de la EMI, que probablemente son más difícilmente evaluables, tales como la utilización en pediatría privada de vacuna frente a serogrupo B de formulación proteica en niños fuera de calendario de vacunación (no financiada) hasta el año 2022,

la introducción de esta vacuna en calendario (financiada) a partir de 2023, sin olvidar una saturación por la pandemia de los servicios de vigilancia que podría ser responsable de una limitada y difícilmente cuantificable, pérdida de casos registrados.

No se observan diferencias significativas en los complejos clonales circulantes antes y después de la pandemia y tampoco en la distribución de antígenos incluidos en las vacunas disponibles frente a serogrupo B en las cepas aisladas de procesos invasivos (11, 13).

¿Cuál es el papel de las nuevas herramientas en el diagnóstico de la enfermedad meningocócica invasora? ¿Están influyendo en el registro?

El diagnóstico microbiológico de la EMI ha cambiado radicalmente en los últimos años con la introducción de las denominadas técnicas moleculares basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos ganando con ello mayor sensibilidad (22) (Tabla 2). Con anterioridad este diagnóstico se basaba en exclusividad en la tinción de muestra directa, esencialmente la tinción de Gram, y el cultivo microbiológico del líquido cefalorraquídeo, de los hemocultivos o de algunos tejidos que presentan una sensibilidad muy variable dependiendo del microorganismo y la carga bacteriana (10-95%). Asimismo, se empleaban técnicas inmunológicas rápidas basadas en la aglutinación con partículas de látex o de inmunocromatografía, también con una sensibilidad muy variable (23).

Tabla 2. Técnicas microbiológicas empleadas en el diagnóstico de la meningitis meningocócica y de la EMI. Estudio de *Neisseria meningitidis*.

Técnicas	Comentario
Diagnóstico convencional	
Tinción de Gram	Resultado rápido, sensibilidad dependiente del operador y carga bacteriana
Aglutinación con látex	En desuso por su escasa sensibilidad
Cultivo	Sensibilidad variable dependiendo de la carga bacteriana, Necesario para estudios posteriores de sensibilidad y tipado (serogrupo)
Estudio de sensibilidad	Dificultades en medio de cultivo
Tipado de aislados	Seroaglutinación frente a antígenos de la cápsula polisacáridica. Imprescindible su estudio en diseño de vacunas y seguimiento de posibles escapes vacunales
Diagnóstico molecular	
Paneles sindrómicos	Versátil (detección de varios patógenos), escasa manipulación, rapidez
Secuenciación de genoma completo (WGS)	Análisis regiones variables de proteínas (PorA, PorB, FetA), coreMLST (cMLST), core gene SNVs (cgSNVs) Conocimiento del resistoma

Actualmente, los métodos más eficaces en el diagnóstico de la EMI son los denominados paneles sindrómicos que realizan una amplificación de varias dianas que cubren diferentes patógenos, incluyendo bacterias, hongos y virus e incluso marcadores de resistencia. Tienen además como ventaja frente al cultivo la obtención de resultados en un corto espacio de tiempo (menos de 90 minutos). Los más difundidos se basan en la PCR en tiempo real (RT-PCT) o en la amplificación isotérmica (LAMP). A pesar de su sensibilidad y elevado valor predictivo negativo, no están exentos de resultados falsos positivos, aunque no suelen producirse con *N. meningitidis* (23, 24).

La introducción de estas técnicas moleculares ha mejorado el diagnóstico microbiológico transformando casos probables y sospechosos en casos confirmados (con diagnóstico microbiológico). No obstante, el cultivo microbiológico continúa siendo referencia en el diagnóstico de la EMI ya que permite la recuperación de la cepa y el estudio posterior de sensibilidad.

El tipado de los serogrupos se realiza de manera tradicional mediante test de aglutinación en porta con sueros que contienen anticuerpos frente a los diferentes antígenos capsulares. En España, la determinación del serogrupo la realiza el propio laboratorio de microbiología o el Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococos del Instituto de Salud Carlos III.

La notificación de los resultados microbiológicos a las instancias de Salud Pública se produce casi en tiempo real a partir de los sistemas informáticos de los laboratorios y Servicios de Microbiología. Dada la importancia de la EMI, esta rapidez en la transmisión de los resultados debe estar precedida por la disponibilidad de laboratorios de microbiología con atención continuada (también denominados 24/7) que aseguren el diagnóstico microbiológico tanto con el cultivo como con las técnicas moleculares (25).

Actualmente, al conocimiento del serogrupo también se añaden otras técnicas de tipado entre las que se incluye la amplificación de secuencias específicas de regiones variables (PorA, PorB, FetA) en conjunción con esquemas de MLST (multilocus sequence typing)(26). La introducción de las técnicas de secuenciación de genomas completos (WGS), incluso a partir de muestra directa, permitirá conocer mejor la epidemiología de *N. meningitidis* y su dispersión (27). Un trabajo reciente analizó cerca de 70.000 secuencias de *N. meningitidis* depositadas en bases de datos de libre acceso, evidenciando la utilidad de estos estudios en el conocimiento de la epidemiología global de este patógeno, la identificación de clones epidémicos y su dispersión temporal, así como posibles trayectorias evolutivas (28).

¿Es posible resumir los factores que aumentan el riesgo de padecer una meningitis meningocócica?

La mayor incidencia ocurre en menores de 5 años (especialmente menores de un año), con un segundo pico entre los adolescentes y adultos jóvenes que, además, son los principales portadores y transmisores de la enfermedad. El meningococo tiene especial predilección por las edades extremas de la vida, siendo las personas mayores de 64 años el siguiente grupo etario en importancia.

En cuanto a enfermedades predisponentes, cabría citar las siguientes: la asplenia anatómica o funcional, el déficit de factores del complemento., los tratamientos con eculizumab o ravulizumab, los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, los pacientes con infección por VIH, los enfermos con episodios previos de EMI por cualquier serogrupo y los contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A,B, C, W o Y (29).

Otro factor de riesgo son los viajes a países con elevada incidencia, que son, especialmente, los países del África subsahariana o la peregrinación a La Meca.

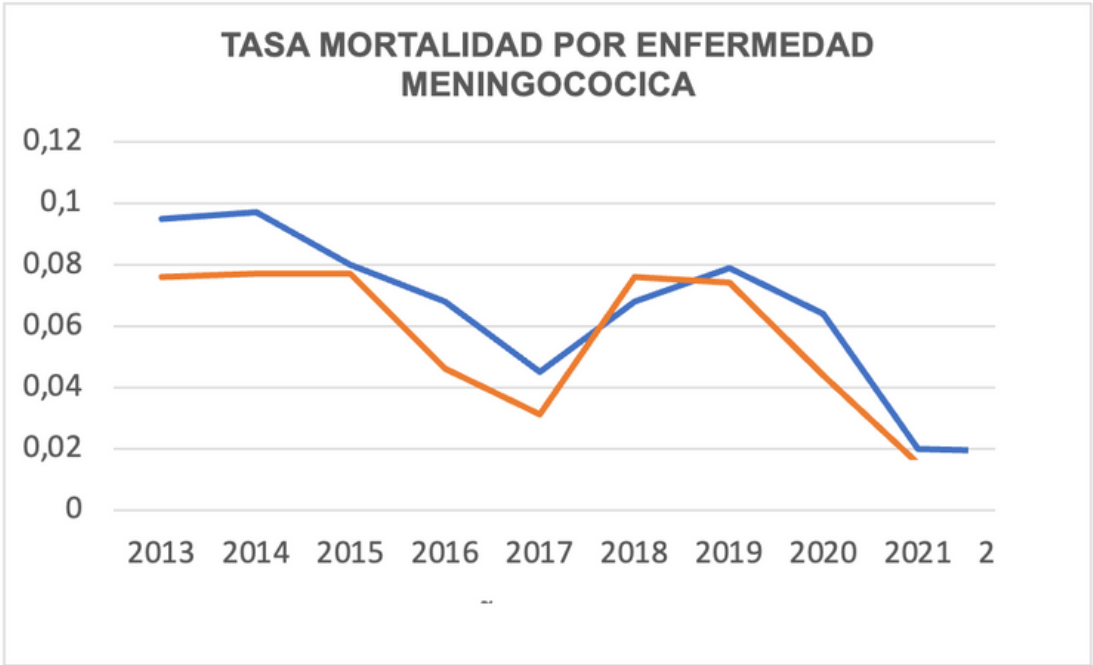
¿Cuál es la tasa de mortalidad de la meningitis meningocócica y de sus secuelas en nuestro medio?

Analizando el periodo 2019-2023, la incidencia de EMI en la Comunidad de Madrid (CM) ha presentado un notable descenso, similar al resto de España, parcialmente explicado por la aplicación de las medidas de contención del SARS-CoV-2 (a partir de marzo de 2020), lo que tuvo como consecuencia

una disminución de la incidencia de las enfermedades infecciosas de transmisión respiratoria, además de, por la inclusión en el calendario de vacunación de la vacuna Men ACWY en adolescentes.

La tasa de mortalidad (nº muertes por cien mil habitantes) por esta rúbrica es baja, tanto en la Comunidad de Madrid como en el conjunto de España (Figura 4).

Figura 4. Tasa de muertes por 100.000 habitantes causada por Enfermedad Meningocócica Invasora en España. Elaborada por la Dirección General de Salud Pública de la CM.



En esta enfermedad, dada la gravedad, es importante analizar los datos de letalidad (fallecidos por enfermedad meningocócica/casos EMI), que en el último quinquenio (2019-2023) oscila entre 8-15% en la Comunidad de Madrid. La letalidad puede verse de forma global en la Tabla 3:

Tabla 3. Letalidad Enfermedad Meningocócica. Temporadas 2012-13 a 2022-23*.

Año	España (%)
2012-13	10,5
2013-14	10,2
2014-15	10,6
2015-16	10,1
2016-17	10,7
2017-18	12,1
2018-19	10,1
2019-20	12,0
2020-21	6,1
2021-22	7,0
2022-23*	6,0

Fuente: elaboración propia a partir del Boletín epidemiológico semanal ISCIII. 14-26.Vol 31.nº2:71-80- *Datos provisionales.

Del total de casos notificados de MM en la temporada 2022-2023 se notificaron 6 defunciones, 3 causadas por el serogrupo B, 1 por otros serogrupos, 1 por serogrupo desconocido y 1 no tipable.

Durante las temporadas 2019-20 y 2020-2021 el grupo de edad con mayor letalidad fue el de mayores de 84 años (26,7% y 28,57% respectivamente) y el grupo de menor letalidad el de 1-4 años (5,56%). Durante la temporada 2021-22 el grupo de edad con letalidad mas elevada fue el grupo de 45-64 años (20%). En los grupos de edad de menores de 1 año, de 1-4 años, y 10-14 años la letalidad fue del 0%.

En el quinquenio 2019-2023 en la Comunidad de Madrid la evolución de la mayoría de los casos ha sido favorable, aunque un 10% de los casos presentaron secuelas en los cinco años de seguimiento del estudio. Las secuelas en estos casos fueron las siguientes: en un 43% (6) de los casos hipoacusia, 4 casos en mayores de 65 años; un 28% (4 casos) amputaciones parciales de miembros inferiores (2 casos), amputación total de un pie (1 caso), amputación zona distal dedos manos (1 caso), hidrocefalia (1 caso), insuficiencia renal (2 casos) y, miopatía subaguda (1 caso).

¿Podría ser la edad un determinante a la hora de producir un retraso en el diagnóstico?

Durante el quinquenio 2019-2023 no se ha podido constatar un retraso importante en el diagnóstico en ningún grupo de edad. Todos los casos notificados a la Comunidad de Madrid, han requerido ingreso en un centro hospitalario. Para valorar el retraso se analiza la diferencia entre la fecha declarada de inicio de síntomas y la fecha de ingreso hospitalario. La media fue de 1,6 días y la mediana de 1 día.

No obstante, está descrita la presentación atípica de la EMI en adultos mayores de 55 años, a menudo vinculada a una condición comórbida, incluyendo miocarditis/endocarditis y artritis. Inicialmente en estos casos no se sospechó EMI y la *N. meningitidis* se detectó una vez los pacientes fueron ingresados en el hospital (30).

La presentación atípica de EMI puede resultar en un retraso diagnóstico. La revisión exhaustiva realizada por Guedes et al. (30), encontró evidencia que la EMI en adultos mayores es causada principalmente por los serogrupos que generalmente no son cepas circulantes predominantes (W e Y), y tienen mayor tasa de letalidad además de más probabilidades de presentar síntomas atípicos.

¿Cuáles son las características más importantes del tratamiento antimicrobiano de la meningitis meningocócica? ¿Es la resistencia antimicrobiana un problema?

Es bien conocido que el retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento antibiótico está relacionado directamente con un aumento de la mortalidad en la MM (31). Por ello, no se debe retrasar su administración y debe iniciarse lo antes posible tras la extracción de las muestras para microbiología, incluso antes de realizar una tomografía computerizada de cráneo y la punción lumbar si éstas van a retrasar el inicio del antibiótico.

En este sentido, hay que tener presente que tan solo el 40% de los casos de MM se presentan con la triada clásica de fiebre, cefalea y rigidez de nuca, lo que puede dificultar el diagnóstico de los pacientes y retrasar el inicio del tratamiento antibiótico (31). Una revisión de la literatura mostró que la asociación entre el retraso en la administración del antimicrobiano y el pronóstico del paciente dependía fundamentalmente de la presentación clínica, de tal manera que esta relación se perdía cuando el paciente no presentaba alteración de la conciencia o la triada clínica clásica (32). La acentuación de la cefalea con maniobras exploratorias, se considera positiva si el dolor de cabeza se exagera al girar la cabeza horizontalmente dos o tres veces por segundo. La maniobra pretende descartar la meningitis sin necesidad de realizar una punción lumbar (33).

La elección del tratamiento antibiótico para la infección invasora por *N. meningitidis* se basa, como para cualquier enfermedad grave, en la elección de un antimicrobiano potente, con gran capacidad bactericida, con una baja tasa de resistencias en la comunidad para este microorganismo, a la espera de conocer el antibiograma, y en su capacidad para difundir al foco infeccioso.

En relación con la sensibilidad, la resistencia a los antibióticos utilizados en el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad meningocócica es relativamente rara en España. El antibiótico con más porcentaje de resistencia es la penicilina, en torno al 10%. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación se notifica pocas veces. No obstante, en alrededor del 1% de los casos se han observado cepas con sensibilidad reducida tanto a la cefotaxima como a la ceftriaxona (34, 35). Por último, reseñar que se ha informado de resistencia a la rifampicina entre meningococos, principalmente después de la profilaxis, y de resistencia a ciprofloxacino, aunque es poco frecuente (36).

En relación con la difusión al foco, en el caso de la meningitis hay que tener presente la dificultad de algunos antibióticos para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanzar concentraciones suficientes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La penetración del antibiótico dependerá de su tamaño molecular (a menor masa molecular, mayor facilidad para la difusión), de la liposolubilidad (que favorece la difusión), la unión a proteínas plasmáticas (a menor unión más fármaco libre para alcanzar el LCR) y a su afinidad por las proteínas transportadoras de la BHE, que expulsan el antibiótico a modo de bombas de eflujo. No obstante, la MM es un cuadro inflamatorio que favorece la perfusión del antibiótico a las meninges debido al borramiento del sellado intercelular del endotelio, la reducción moderada de la producción y reabsorción del LCR y la disminución de actividad de las proteínas transportadoras, que se inhiben por la presencia de citoquinas inflamatorias (37).

Los betalactámicos son moléculas de baja masa molecular, con una unión variable a proteínas plasmáticas, una liposolubilidad baja y con afinidad variable por las bombas de expulsión. En ausencia de inflamación meníngea su penetración es relativamente escasa, del 10-20%, pero la concentración que alcanzan en LCR en situación de inflamación meníngea, es suficiente para superar la CMI de patógenos sensibles. Además, los β -lactámicos presentan una toxicidad relativamente baja, por lo que la dosis administradas se puede aumentar para garantizar concentraciones altas en LCR sin asumir un alto riesgo de efectos adversos (37). En base a lo mencionado previamente, el tratamiento antibiótico de elección para una meningitis meningocócica es la administración de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona 2g/12h o cefotaxima 2-4 g/4-6h intravenosa en el adulto). La alternativa en pacientes alérgicos a cefalosporinas sería aztreonam 2g/6h intravenoso. Las quinolonas son moléculas pequeñas, moderadamente liposolubles y con baja unión a proteínas plasmáticas. Las concentraciones en LCR pueden alcanzar el 40% para ciprofloxacino y el 80% para levofloxacino y moxifloxacino (37). *N. meningitidis* es muy sensible a ciprofloxacino y levofloxacino y estos fármacos constituyen una alternativa en pacientes alérgicos a betalactámicos.

La MM puede acompañarse de un cuadro de sepsis que requiera un manejo específico (38, 39). En estos casos, los pacientes deben ser monitorizados, asegurar una adecuada oxigenación, siendo precisa en ocasiones la intubación, administrar fluidoterapia o fármacos vasoactivos para mantener una adecuada perfusión tisular y tratar las complicaciones que puedan surgir, como hipoglucemia, alteraciones iónicas, crisis comiciales o hipertensión intracraneal.

Por último, cabe reseñar que la administración de dexametasona disminuye la tasa de complicaciones, e incluso la mortalidad, en pacientes con meningitis por *H. influenzae*, neumococo o tuberculosis cuando se administra antes de la primera dosis de antibiótico o no más tarde de una hora después de su administración. Sin embargo, no ha mostrado beneficios en la MM (35).

¿Cuál debe ser la profilaxis antimicrobiana de los convivientes y asistentes de enfermos con meningitis meningocócica?

El objetivo de la quimioprofilaxis frente al meningococo es eliminar la posible situación de portador nasofaríngeo del contacto y romper la cadena de transmisión, así como proteger al individuo de padecer la enfermedad. Se estima que disminuye el riesgo de padecer la enfermedad meningocócica en un 90% (40).

Deber realizarse en niños y adultos que hayan convivido con el caso índice durante los 7 días antes de la aparición de los síntomas y hasta 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico apropiado. Su administración debe realizarse lo antes posible y siempre que no hayan transcurrido 10 días o más desde el contacto.

Solo los convivientes o contactos íntimos deben recibir la quimioprofilaxis, considerando estos a aquellos que han tenido un contacto prolongado (más de 8 horas) con el paciente, cerca (menos de 3 metros) o que han estado directamente expuestos a las secreciones orales del paciente (40) (35, 41). En el caso de personal sanitario quedan excluidos los contactos transitorios breves, no íntimos, salvo que se haya participado en maniobras de reanimación cardiopulmonar, intubación endotraqueal o aspiración de secreciones respiratorias.

La quimioprofilaxis se resumen en la Tabla 4. El antibiótico de elección es la rifampicina en todos los grupos de edad, que reduce la tasa de portadores hasta en un 96% . Una alternativa en adultos es el ciprofloxacino, pero no se recomienda durante el embarazo, la lactancia ni en niños y adolescentes en crecimiento. La ventaja frente a la rifampicina es que se administra en una sola dosis por vía oral. Por este motivo, puede utilizarse como primera opción en grupos de adultos donde sean previsibles dificultades en la administración o en el seguimiento. Por último, la ceftriaxona es otra alternativa, especialmente en caso de embarazo y lactancia, si se ha decidido administrar la quimioprofilaxis.

Tabla 4. Quimioprofilaxis de contactos de pacientes con meningitis meningocócica.

Rifampicina (1)	Adulto: 600mg cada 12 h vía oral, durante 2 días Niños 1 mes a 12 años: 10 mg/kg/12 h oral, durante 2 días Niños < 1 mes: 5 mg/kg/12 h oral, durante 2 días
Ciprofloxacino (2)	Adulto: 1 dosis de 500 mg vía oral
Ceftriaxona (3)	Adulto: 1 dosis de 250 mg vía intramuscular Niños < 12 años: 1 dosis de 125 mg vía intramuscular

(1) No recomendado en embarazo y lactancia. Contraindicado en insuficiencia hepática grave. Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales.
(2) Ciprofloxacino está contraindicado en embarazadas, lactancia y en < de 18 años.
(3) Útil en el embarazo y lactancia

¿De qué vacunas disponemos frente a la Enfermedad Meningocócica Invasora? ¿Quién deber recibirlas? ¿Con qué pautas?

En este momento en España se encuentran disponibles ocho vacunas antimeningocócicas. Seis de ellas son polisacáridas conjugadas y las otras dos frente al serogrupo B son preparados a partir de proteínas subcapsulares (42) (43, 44) (Tabla 5). En las conjugadas, el oligo o polisacárido capsular de los diferentes serogrupos se une a una proteína transportadora que puede ser el toxoide tetánico o un mutante del toxoide diftérico (CRM197). Entre ellas, hay tres que son monovalentes frente al serogrupo C (MenC): Menjugate, Meningitec y NeisVac-C y tres tetravalentes frente a los serogrupos A, C, W e Y (MenACWY): MenQuadfi, Menveo y Nimenrix.

El componente “C” de estas vacunas tetravalentes genera una inmunidad similar a la de las vacunas monovalentes contra ese serogrupo y puede sustituirlas en pautas vacunales en las que se empleen. Tanto Meningitec como Menjugate están actualmente en desuso en nuestro país, en favor de NeisVac-C, única vacuna frente al MenC que permite la administración de una sola dosis durante el primer año de vida. Existen dos vacunas autorizadas frente al meningococo B, una a partir de los 2 meses de edad (Bexsero) y otra a partir de los 10 años de edad (Trumenba). (Tabla 5).

Tabla 5. Vacunas disponibles en España frente a Meningococo

Nombre comercial (Laboratorio)	Serogrupos	Principio activo	Proteína transportadora	Adyuvante	Edad mínima de uso
Menjugate (GSK)	C	10 µg oligosacárido capsular del grupo C	12,5-25 µg CRM197	0,3 a 0,4 mg de hidróxido de aluminio	2 meses
Meningitec (Nuron Biotech)	C	10 µg oligosacárido capsular del grupo C	15 µg CRM197	0,125 mg de fosfato de aluminio	2 meses
NeisVac-C (Pfizer)	C	10 µg polisacárido capsular (de- O-acetilado) del grupo C	10-20 µg toxoide tetánico	0,5 mg de hidróxido de aluminio hidratado	2 meses
MenQuadfi (Sanofi Pasteur)	A, C, W, Y	10 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	55 µg toxoide tetánico	-	12 meses
Menveo (GSK)	A, C, W, Y	10 µg oligosacárido capsular del grupo A y 5 µg oligosacárido del grupo C, W e Y	16,7-33 µg CRM197 (A)7,1-12,5 µg CRM197 (C)3,3-8,3 µg CRM197 (W)5,6-10 µg CRM197 (Y)	-	2 años
Nimenrix (Pfizer)	A, C, W, Y	5 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	44 µg toxoide tetánico	-	6 semanas
Bexsero (GSK)	B	50 µg proteína recombinante de fusión NHBA\50 µg proteína recombinante NadA\ 50 µg proteína recombinante de fusión fHbp\25 µg OMV Neisseria meningitidis B (PorA P1.4)	-	0,5 mg de hidróxido de aluminio	2 meses
Trumenba (Pfizer)	B	60 µg fHbp lipídada subfamilia A (A05) de Neisseria meningitidis B\60 µg fHbp lipídada subfamilia B (B01) de Neisseria meningitidis B	-	0,25 mg de fosfato de aluminio	10 años

La posología, indicaciones y edades de utilización de estas vacunas pueden sufrir cambios inminentes en función de estudios actualmente en marcha y revisiones del EPAR por parte de la Agencia Europea del Medicamento. La primera vacuna pentavalente anti-meningocócica ABCWY (Pfizer), ha sido recientemente aprobada por la FDA americana pero todavía no está disponible en nuestro medio. Esta vacuna está autorizada únicamente para personas de 10 a 25 años de edad.

El consejo interterritorial español incluye en su recomendación actual de vacunación antimeningocócica la vacunación sistemática frente a meningococo C en el lactante a los 4 y 12 meses, frente a meningococo ACWY a los 12 años, y frente a meningococo B en lactantes a los 2,4 y 12 meses de edad. Fuera de estas edades la vacunación solo estaría indicada en grupos de riesgo específico, que listamos anteriormente, en concreto B y ACWY en asplenia, deficiencias complemento y tratamiento con eculizumab, trasplante de progenitores hematopoyéticos, antecedente personal de enfermedad meningocócica invasora y personal de laboratorio expuesto a meningococo, y ACWY en VIH.

¿Cuál sería el calendario vacunal ideal?

No es sencillo establecer cuál es el calendario de vacunación antimeningocócico ideal, y sólo en Europa la variedad es amplia, sin que las diferencias se puedan explicar por criterios epidemiológicos o lógicos. En opinión de alguno de los autores de este manuscrito, el mejor es el más completo, y debería cubrir tanto el serogrupo B como el ACWY, e incluir al menos tanto lactantes como adolescentes (Figura 5). La vacunación de los adolescentes frente a ACWY se sabe que a medio plazo puede funcionar, en base a los efectos de clase de las vacunas conjugadas sobre portadores, y también los resultados objetivos positivos de esta estrategia en el Reino Unido. Sin embargo, con las coberturas actuales no es posible contar con la protección indirecta de sujetos no vacunados, excepto del serogrupo C.

Una vez alcanzada la protección indirecta en la comunidad a través de la cobertura elevada y mantenida en la cohorte de adolescentes con ACWY, se podrían llegar a obviar las dosis del lactante.

En el caso del meningococo B, al no existir impacto sobre portadores, la protección sería siempre directa. No hay datos objetivos que confirmen que sea necesaria una dosis de recuerdo de meningococo B en el niño mayor o adolescente correctamente primovacunado como lactante, ni que una única dosis a esta edad sea suficiente para mantener la protección o para obtener los beneficios potenciales de protección cruzada descritos en la literatura para este grupo de edad. No obstante, la vacunación del adolescente frente a meningococo B es importante por su protección como segundo grupo con mayor incidencia de enfermedad meningocócica, y además, es posible que a través de la protección cruzada que esta vacunas proteicas pueden generar, se logre cierto grado de protección clínica frente a la gonorrea, una enfermedad en franco ascenso y para la que no existen vacunas específicas.

Los adultos mayores enfrentan las tasas de mortalidad más altas asociadas con la enfermedad meningocócica invasora, lo cual podría atribuirse a múltiples factores, incluyendo la presencia de comorbilidades y la manifestación de síntomas clínicos atípicos que complican el diagnóstico y el tratamiento temprano. Aunque las tasas de incidencia sean más bajas que en la infancia, el aumento de la enfermedad meningocócica invasora en adultos mayores es objetivo y particularmente preocupantes debido al aumento progresivo de la población de edad avanzada a nivel mundial, por lo que se requiere más investigación para determinar las estrategias más efectivas y eficientes de vacunación y proporcionar bases sólidas para que las autoridades sanitarias decidan sobre la expansión de los programas nacionales de inmunización para proteger a este grupo de edad.

En cualquier caso, y aun existiendo información limitada sobre la protección a largo plazo de las vacunas frente a meningococo disponibles (30, 45), la vacunación del adulto frente a meningococo debería considerarse como parte de un programa de erradicación de la enfermedad meningocócica (46-48) (1).

La MM es sólo una, pero causada por distintos serogrupos, y hoy existen vacunas seguras y efectivas que cubren la práctica totalidad de los casos que se producen en nuestro país. En opinión de alguno de los autores de este trabajo, si de verdad se quiere controlar la enfermedad meningocócica, y trabajar decididamente en el camino hacia un mundo libre de meningitis en el año 2030, el calendario oficial debería avanzar en la dirección de esta propuesta más amplia, dando cobertura frente a todos los serogrupos posibles, y protegiendo tanto a lactantes como adolescentes. En este momento el calendario vacunal antimeningocócico más cercano al “ideal” en el territorio español, en opinión de algunos de los autores de este trabajo, es el de la comunidad autónoma de Galicia, que incluye la vacunación frente a ACWY a los 4 meses, 12 meses y 12 años, frente a B a los 2, 4 y 12 meses, y sólo tendría que incluir la vacunación de meningococo B en el adolescente para completarlo (opinión no unánime) (2) (Figura 5).

Figura 5. Calendario vacunal anti-meningocócico más completo en función de las vacunas actualmente disponibles. La aplicación de este calendario está supeditada a las fichas técnicas de las vacunas según la edad en la que se administran, así como al contexto epidemiológico (adaptado de referencia 45).

Vacuna	Lactantes 2 meses – 4 meses	Lactantes 11-12 meses	Adolescentes 12-14 años	Adultos [#]
ACYW	 *			
B	 			

* De acuerdo a las fichas técnicas vigentes la vacunación en el lactante de menos de 6 meses requiere al menos dos dosis de primovacunación. Sustituir la actual dosis monovalente de C de los 4 meses por ACWY sería suficiente para la protección frente al serogrupo C. Se han comunicado recientemente los resultados de un ensayo clínico evaluando la pauta 1+1 con ACWY-TT (Nimenrix) a los 3 y 12 meses de edad, mostrando su seguridad y su inmunogenicidad. Se podría plantear el prescindir progresivamente de las dosis de lactantes frente a ACWY, una vez alcanzada la protección indirecta en la comunidad a través de la cobertura elevada y mantenida en la cohorte de adolescentes con ACWY, y tal como se hizo en su día con las dosis de vacuna monovalente frente a C en el lactante.

& La segunda dosis de meningococo B podría administrarse ya a los 3 meses de edad en las pautas con 3 dosis de primovacunación. En las pautas de 2 dosis el intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas de acuerdo a la ficha técnica.

\$ Esta dosis podría administrarse a los 12 o 14 años aprovechando otras visitas de vacunación. No disponemos de datos aun que justifiquen la necesidad de una dosis de refuerzo de meningococo B en niños correctamente primovacunados, ni que una dosis a esta edad sea suficiente para mantener los niveles de protección adecuados u obtener los beneficios potenciales de protección cruzada descritos en la literatura para este grupo de edad.

La información sobre la vacunación antimeningocócica en el adulto es limitada, y restringida a su utilización en grupos de riesgo específico. Desconocemos la persistencia de la protección de la primovacunación en la infancia en edades adultas. Son necesarios más datos para justificar la vacunación sistemática del adulto como parte de un calendario de vacunación.

¿Puede esperarse una protección frente a otros patógenos derivada de la vacunación frente al meningococo?

Como ya se ha comentado anteriormente, las vacunas conjugadas de polisacárido A, C, Y y W, obtienen no sólo una protección individual, sino también una protección indirecta (49) que tiene un enorme impacto en la salud pública. La inmunidad de grupo no se consigue con la utilización de vacunas de formulación proteica, como es el caso de las dirigidas frente al meningococo B (50). Sin embargo, los antígenos subcapsulares contenidos en la vacuna 4CMenB están presentes en mayor o menor medida en otros serogrupos de *N. meningitidis*, por lo que es posible que la vacuna pudiera ofrecer algún grado de protección frente a la EMI por serogrupos distintos al B (51).

Por otro lado, la vacuna 4CMenB podría ofrecer un cierto grado de protección cruzada frente al gonococo basado en que *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* son muy similares en términos genéticos y antigénicos, con una identidad de nucleótidos del 80-90 % en el genoma. De las 22 proteínas principales de las vesículas de membrana externa (OMV) del meningococo, 20 tienen homólogos en el gonococo. Además, el antígeno NHBA del meningococo tiene un homólogo expuesto en la superficie y altamente conservado en cepas de gonococo, con un 67 % de identidad. Diversos estudios (52-54) han mostrado cierta protección contra gonococia de las vacunas antimeningocócicas con OMV en su composición. Los resultados de estos estudios respaldan los ensayos controlados aleatorizados en curso (55, 56) sobre la eficacia de 4CMenB frente a la gonococia.

¿Cuál es el papel de las asociaciones de pacientes en España?

La Asociación Española frente a la Meningitis (AEM) es la única en España que lucha contra la Meningitis como principal misión. El papel de la AEM está alineado con el plan mundial de la OMS, es decir,

trabajar para reducir la enfermedad en el 2030. De hecho como miembros de CoMO (Confederation of meningitis Organizations) la AEM fue invitada en 2018 a redactar en Londres, los principales pilares para lograr dicho fin.

El comité científico de la AEM está coordinado por el doctor Federico Martin Torres, y sus mensajes llegan a la población en general con información veraz y basada en la ciencia sobre los signos y los síntomas de esta enfermedad y sobre los beneficios de la vacunación para prevenirla.

Se dispone, además, de una red de voluntarios que incluye familias afectadas que lideran en su región o comunidad la representatividad de la AEM, así como un equipo de profesionales de la salud mental como psiquiatras, psicólogos, terapeutas, ocupacionales que ofrecen de forma totalmente gratuita apoyo a las familias afectadas, tanto individual como colectivamente.

Es importante resaltar la diversidad de la financiación que recibe la AEM, ya que gracias a los eventos solidarios y al apoyo de empresas de diferentes sectores tanto públicas como privadas, puede llegar a familias necesitadas con becas que por ejemplo en el 2023 alcanzaron los 20.000 €.

La AEM es, por tanto una entidad sin ánimo de lucro, cuya misión es apoyar la investigación y las familias afectadas por esta enfermedad. Pronto cumplirá ocho años con una gran presencia en medios y redes sociales llegando a miles de personas. El ser la única asociación de pacientes que difunde los beneficios de la prevención a través de las vacunas sitúa a la AEM en un altísimo primer nivel, que no impide ser conscientes de la responsabilidad de esta situación.

La AEM cumple, además, un papel fundamental y muy nuevo en las asociaciones de pacientes: el "Advocacy" o relaciones institucionales. Hasta ahora la capacitación para llegar a los políticos y a las autoridades sanitarias estaba limitada, pero gracias a una gran formación y ayuda de los homólogos ingleses, la AEM ha logrado entender el lenguaje, el momento y la forma de presentar peticiones a los políticos. Prueba de ello es la foto de las escalinatas del parlamento de Cataluña en noviembre 2022, donde logramos que el conseller entendiera la gravedad de las secuelas de esta enfermedad y decidiera a los pocos meses vacunar a los lactantes nacidos en Cataluña contra uno de los serogrupos más frecuentes del meningococo.

Referencias

1. Moraga-Llop FA, M. C-M. Prevención de la enfermedad meningocócica invasiva en España. Vacunación antimeningocócica del adulto. . Vacunas. 2019;20:43-5.
2. Hidalgo Vicario MI, De Montalvo Jääskeläinen F, Martín-Torres F, Moraga-Llop F, Cilleruelo Ortega MJ, Montes-deoca Melián A, et al. - Calendario de vacunaciones del adolescente. Documento de consenso. Madrid: Undergraf. Available at: <https://wwwadolescenciasemaorg/calendario-de-vacunaciones-del-adolescente/> . 2021.
3. Moraga-Llop F, (eds). M-TF. - La enfermedad meningocócica: pasado, presente y futuro. . Girona: Editorial Gráficos Montseny. 2013.
4. Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2021;39(8):403-10. 10.1016/j.eimce.2020.03.008
5. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407>. 2021.
6. Foundation. MR. Keeping meningitis in mind. Spotting symptoms to save lives. Available at: <https://www.meningitis.org>. Consulted January 2024.
7. O.M.S. Asamblea Mundial de la Salud Actas oficiales de la 73ª Asamblea Mundial de la Salud (documento WHA73/2020/REC/1, anexo 4. . Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73-REC1/A73_REC1-sppdf. 2020.
8. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. Expert Rev Vaccines. 2009;8(7):851-61. 10.1586/erv.09.48 PMC3988355.
9. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. Lancet. 2014;383(9911):40-7. 10.1016/s0140-6736(13)61612-8 PMC3898950.
10. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. Vaccine. 2019;37(46):6915-21. 10.1016/j.vaccine.2019.09.050.
11. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. N Engl J Med. 2023;388(5):427-38. 10.1056/NEJMoa2206433.
12. O.M.S. Recomendaciones de uso de vacunas MenACWXY en el Cinturón de la meningitis africana. . Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375623/WER9901_02-eng-frepdf?sequence=1.
13. Villena R, Safadi MAP, Valenzuela MT, Torres JP, Finn A, O'Ryan M. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1042-57. 10.1080/21645515.2018.1458175 PMC5989912.
14. Anonymous. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2023;22(8):685-711. 10.1016/s1474-4422(23)00195-3.
15. Subbarao S, Ribeiro S, Campbell H, Okike I, Ramsay ME, Ladhani SN. Trends in laboratory-confirmed bacterial meningitis (2012-2019): national observational study, England. Lancet Reg Health Eur. 2023;32:100692. 10.1016/j.lanepe.2023.100692 PMC10393823.
16. Roberts L. Infectious disease. An ill wind, bringing meningitis. Science. 2008;320(5884):1710-5. 10.1126/science.320.5884.1710.
17. Butler D. Vaccine offers meningitis hope. Nature. 2010;468(7321):143. 10.1038/468143a.
18. Hausdorff B, Regan K. A new vaccine could stop meningitis epidemics in Africa—for good. Available at <https://www.path.org/articles/a-new-vaccine-could-stop-meningitis-epidemics-in-africa-for-good/> 2023.

19. Soler-Soneira M, Amillategui-Dos-Santos R, González-Viadero M, Granero-Melcón B, Cabezas-Villa C, R. C-P. Enfermedad meningocócica invasiva. Temporada 2021-2022. . Boletín Epidemiológico Semanal. 2023; 31. : 71-82.
20. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Meningitis meningocócica. Disponible en : https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/Boletines%20en%20Red%202023/IS_N%C2%BA24-20230613_WEBpdfBoletín 2023.
21. Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e57. 10.1017/s0950268823000328 PMC10126893.
22. Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020. 10.1016/j.eimc.2020.03.001.
23. López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, et al. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection.* 2023. 10.1007/s15010-023-02076-x.
24. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;44:101275. 10.1016/j.eclinm.2022.101275 PMC8851290.
25. Bou G, Calbo E, Crespo M, Cantón R, Álvarez de Luna FF, García Rodríguez J, et al. Justification for 24/7 clinical microbiology services. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(1):1-4. 10.1016/j.eimc.2021.08.014.
26. Hollingshead S, Tang CM. An Overview of Neisseria meningitidis. *Methods Mol Biol.* 2019;1969:1-16. 10.1007/978-1-4939-9202-7_1.
27. Caugant DA, Brynildsrud OB. Neisseria meningitidis: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(2):84-96. 10.1038/s41579-019-0282-6.
28. Zhong L, Zhang M, Sun L, Yang Y, Wang B, Yang H, et al. Distributed genotyping and clustering of Neisseria strains reveal continual emergence of epidemic meningococcus over a century. *Nat Commun.* 2023;14(1):7706. 10.1038/s41467-023-43528-0 PMC10673917.
29. Asociación Española de Pediatría. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2024. Available at: https://vacunasaeporg/sites/vacunasaeporg/files/cav-aep_calendario-2024_finalpdf. 2024.
30. Guedes S, Bertrand-Gerentes I, Evans K, Coste F, Oster P. Invasive meningococcal disease in older adults in North America and Europe: is this the time for action? A review of the literature. *BMC Public Health.* 2022;22(1):380. 10.1186/s12889-022-12795-9 PMC8864456.
31. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdsicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354(1):44-53. 10.1056/NEJMra052116.
32. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. [Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(3):173-80. 10.1016/j.eimc.2012.01.025.
33. Iguchi M, Noguchi Y, Yamamoto S, Tanaka Y, Ssss H. Diagnostic test accuracy of jolt accentuation for headache in acute meningitis in the emergency setting. *Emergencias.* 2022;34(2):139-40.
34. Generalidad de Cataluña, Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública, Cataluña. Sdnmgd. Epidemiología y perfil de resistencia antibiótica de Neisseria meningitidis. Cataluña, 2016-2019. . Consultado el 21 de Enero de 2024 Available at: https://scientiasalutgencatcat/bitstream/handle/11351/9251/epidemiologia_perfil_resistencia_antibiotica_neisseria_meningitidis_cat_alunya_2016_2019_2023_caspdf?sequence=11&isAllowed=y. 2023.
35. Sanchíz Cárdenas S, Collado Caparrós JF, Téllez García C, BS. RDn. Meningitis bacteriana aguda. . *Protoc diagn ter pediatri* 2021;1:611-25.

36. Willerton L, Lucidarme J, Walker A, Lekshmi A, Clark SA, Walsh L, et al. Antibiotic resistance among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (2010/11 to 2018/19). *PLoS One*. 2021;16(11):e0260677. 10.1371/journal.pone.0260677.
37. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. [Antibiotic diffusion to central nervous system]. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):1-12. PMC6159365.
38. Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Armando Santillán-Santos D, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. The Guadalajara Declaration on sepsis: emergency physicians' constructive comments on the Surviving Sepsis Campaign's 2021 updated guidelines. *Emergencias*. 2023;35(1):53-64.
39. Julián-Jiménez A, Eduardo García D, González Del Castillo J, López Tapia JD. From the 2021 update of the international guidelines of Surviving Sepsis Campaign to new future guidelines proposed by emergency physicians to detect and treat serious infections and prevent progression to sepsis. *Emergencias*. 2022;34(6):471-3.
40. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de la enfermedad meningocócica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. . Consultado el 21 de Enero de 2024 Available at: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningocócica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningocócica.pdf.
41. Servicio Madrileño de Salud. Red de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de actuación frente a enfermedad meningocócica. . Consultado el 21 de Enero de 2024 Available at: https://www.comunidadmadrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/protocolo_actuacion_casos_enfmeningococica_cm_mayo2011.pdf.
42. Asociación Española de Pediatría. 1.- Meningococo. Manual de inmunizaciones en línea. Disponible en : <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30> (ultima consulta 6-ene-2024).
43. Ministerio de Sanidad. CIMA-MPS. Encuentra tu medicamento. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Buscado el 6 de enero de 2024.
44. Ministerio de Sanidad. Vacunación antimeningocócica. . Available at: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/enfMeningococicaInvasiva.htm>. Buscado el 6 de enero 2024.
45. Martín-Torres F. Do we really want to end meningococcal disease (and current inequity)? . *Anales de Pediatría* 2022;97:224–6.
46. Martín-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karahagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, et al. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2022;116(2):85-98. 10.1080/20477724.2021.1972663 PMC8933022.
47. Rivero-Calle I, Raguindin PF, Pardo-Seco J, Martín-Torres F. Risk Analysis by Age on the Burden of Meningococcal Disease in Spain. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4). 10.3390/vaccines10040592 PMC9026321.
48. Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, Taha MK, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):130. 10.1038/s41541-021-00388-3.
49. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal *Neisseria meningitidis* Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e609-e19. 10.1093/cid/ciaa1733.
50. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med*. 2020;382(4):318-27. 10.1056/NEJMoa1900236.
51. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1661-e8. 10.1093/cid/ciaa1244.

52. Paynter J, Goodyear-Smith F, Morgan J, Saxton P, Black S, Petousis-Harris H. Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhea in New Zealand: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(1). 10.3390/vaccines7010005 PMC6466174.
53. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1021-9. 10.1016/s1473-3099(21)00812-4 PMC10227473.
54. Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1341-e9. 10.1093/cid/ciac436.
55. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1011-20. 10.1016/s1473-3099(21)00754-4.
56. UK Department of Health & Social Care (UKDHSC). Independent report. JCVI advice on the use of meningococcal B vaccination for the prevention of gonorrhoea. . [consultado 31/dic/2023] Available at <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea-jcvi-advice-10-november/jcvi-advice-on-the-use-of-meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea10> 2023.

COMITÉ CIENTÍFICO SOBRE COVID-19
Y PATÓGENOS EMERGENTES



Ilustre Colegio
Oficial de Médicos
de Madrid

