

# PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

## DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

### Introducción

La enfermedad meningocócica es una enfermedad producida por *Neisseria meningitidis*. Se presenta de forma aguda con manifestaciones clínicas que pueden ser muy variadas, las más comunes son la meningitis y la sepsis. Otras presentaciones menos frecuentes son la neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. Suele tener un comienzo brusco, con fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, rigidez de nuca. La infección meningocócica puede limitarse a la nasofaringe, produciendo síntomas locales, o puede progresar a enfermedad invasora y producir un cuadro de púrpura fulminante con postración súbita y shock. Es la primera causa de meningitis bacteriana en los niños y la segunda en adultos. Las tasas de incidencia más elevadas se dan en los menores de 5 años, en especial en los niños de 6 a 24 meses, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos transferidos pasivamente desde la madre. El siguiente grupo con mayor incidencia el de 5 a 9 años. Es una enfermedad con una tasa de letalidad global cercana al 10% y es mayor en casos producidos por el serogrupo C. Un 10-20% de los casos presentan secuelas tras padecer la enfermedad. Las más frecuentes son el retraso mental, la sordera y la pérdida de funcionalidad o amputación de la extremidad afectada. La enfermedad presenta una distribución mundial con un claro patrón estacional que en Europa se corresponde con los meses finales del invierno y principios de la primavera. Los casos pueden aparecer de forma esporádica, o también como pequeñas agrupaciones e incluso brotes epidémicos.

En los países occidentales la mayoría de los casos de enfermedad invasora están producidos por los serogrupos B y C. Los serogrupos Y y W son menos frecuentes aunque hay diferencias en la incidencia en distintos países europeos. La incidencia por serogrupo Y ha aumentado recientemente en países del norte del continente. El serogrupo B es el responsable de los niveles de endemia y el serogrupo C suele estar implicado en ondas de corta duración. Ambos pueden producir brotes. El serogrupo W135 se ha asociado a casos y brotes después de viajar a la Meca.

### Agente

La enfermedad meningocócica es una enfermedad de origen bacteriano producida por *Neisseria meningitidis*, un diplococo aerobio Gram negativo inmóvil y capsulado. Se han identificado 12 serogrupos en función de la reactividad inmunológica de los polisacáridos capsulares.

### Reservorio

El único reservorio conocido es el ser humano.

## Modo de transmisión

El meningococo se transmite de forma directa de persona a persona por secreciones de la vía respiratoria y tras un contacto estrecho y prolongado.

## Periodo de incubación

Varía entre 2 y 10 días, pero habitualmente es de 3-4 días.

## Periodo de transmisibilidad

El riesgo de transmisión persiste mientras permanezcan los meningococos en la nasofaringe. Éstos desaparecen en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico adecuado. El estado de portador puede prolongarse durante semanas o meses y presentarse de forma intermitente. La transmisión se produce con el contacto cercano y prolongado con personas infectadas, los portadores asintomáticos, y con personas enfermas.

## Susceptibilidad

El riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo y disminuye al aumentar la edad. Existe una elevada proporción de portadores en relación con el número de enfermos. La presencia de portadores asintomáticos podría situarse en torno al 10% en la población general (5-11% entre los adultos y más del 25% entre los adolescentes), pero menos de 1% de las personas colonizadas progresan a enfermedad invasora. La adquisición reciente del estado de portador es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad meningocócica, sin embargo, transcurridos de 7 a 10 días desde la colonización nasofaríngea, si no se produce la enfermedad, el estado de portador protege, en cierta medida, de desarrollar la enfermedad. Las personas con asplenia anatómica o funcional y aquellas con deficiencia de properdina o de los componentes terminales del complemento son más susceptibles a padecer la enfermedad. Además de la edad, se han descrito como factores de riesgo la exposición al humo del tabaco, la infección gripal previa y el hacinamiento. Después de la infección, así como tras el estado de portador, se produce inmunidad específica de grupo de duración desconocida.

## VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

### Objetivos

1. Detectar los casos lo antes posible para llevar a cabo las medidas de salud pública y control de la enfermedad en el entorno del caso con el fin de evitar la aparición de casos secundarios.
2. Conocer la distribución, presentación y evolución de la enfermedad en la población.
3. Conocer la descripción microbiológica del agente según el genosubtipo.
4. Conocer el impacto del uso de la vacuna en la población, así como los fallos de la vacuna.

## Definición de caso

### Criterio clínico

La enfermedad meningocócica puede presentarse como meningitis y/o meningococemia que puede progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. Las formas meníngeas suelen tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, vómitos, rigidez de nuca y eventualmente petequias.

### Criterio de laboratorio

Al menos uno de los cuatro siguientes:

- Aislamiento de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias.
- Detección del ácido nucleico de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias.
- Detección de antígeno de *N. meningitidis* en LCR.
- Visualización de diplococos Gram negativos en LCR.

### Criterio epidemiológico

Persona que ha tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio.

## Clasificación de los casos

*Caso sospechoso:* Persona que cumple los criterios clínicos de la enfermedad y presenta alguna prueba bioquímica compatible con la enfermedad.

*Caso probable:* Persona que cumple los criterios clínicos de la enfermedad y el criterio epidemiológico.

*Caso confirmado:* Persona que cumple los criterios clínicos de la enfermedad y alguno de los criterios diagnósticos de laboratorio.

## Otras definiciones para la investigación epidemiológica

Caso primario es el que ocurre sin que se pueda constatar un contacto cercano previo con otro paciente. Caso secundario es el que se da entre los contactos cercanos de un caso primario 24 horas después de que el caso primario iniciara los síntomas. Se consideran casos co-primarios a aquellos que ocurren en un grupo de contactos cercanos y que inician los síntomas de la enfermedad en un periodo de tiempo inferior a 24 horas.

- Para el estudio epidemiológico se considerará contacto cercano:
  - a. A las personas que convivan con el caso índice.
  - b. A las personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso los 10 días anteriores a su hospitalización.
  - c. Al personal sanitario y a las personas que hayan tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo (maniobras de reanimación, intubación traqueal, etc.).

- En guarderías y escuelas infantiles (hasta 6 años de edad):
  - a. Todos los niños y personal del aula. Las autoridades sanitarias realizarán una evaluación del riesgo en la guardería o escuela infantil para valorar la duración y la cercanía del contacto con el caso que oriente la toma de decisiones para prevenir nuevos casos.
  - b. Si varias aulas del mismo centro tuviesen actividades en común, se valorará considerar contactos a todos. En general, no se considerarán como contactos cercanos los compañeros de autobús, recreos o actividades limitadas en el tiempo, pero las autoridades de Salud Pública valorarán cada caso.
  - c. Si aparece otro caso en otra aula se considerará como contactos cercanos a todos los niños y personal de la guardería o de preescolar.
- En centros de estudio de primaria, secundaria, bachillerato, etc.:
  - Si aparece un caso en el centro se considerarán contactos cercanos a los compañeros que tengan un contacto frecuente y continuado con el enfermo como los compañeros de pupitre, de juego, de mesa en el comedor y como máximo a todos los compañeros que compartan la misma aula.
  - Si aparecen dos casos en el mismo centro, se considerarán contactos cercanos todos los alumnos de las aulas de donde proceden los casos y a sus profesores.
  - Si aparecen tres o más casos en el plazo de un mes, en al menos dos aulas, se considerará como contactos cercanos a todos los alumnos y personal del centro.
  - En los internados se considerará como contactos cercanos a los vecinos de cama del caso.
- Las autoridades de Salud Pública valorarán los contactos que hayan tenido lugar como resultado de actividades sociales, recreativas y deportivas.

**Definición de fallo vacunal:** Si una persona vacunada con vacuna conjugada frente a serogrupo C desarrolla enfermedad meningocócica por este serogrupo, se considera que presenta un fallo de la vacunación, que puede clasificarse como:

- Confirmado: paciente que ha recibido la pauta completa de vacunación para su edad al menos 15 días antes del inicio de síntomas de dicha enfermedad.
- Probable: paciente que ha recibido la pauta completa de vacunación para su edad, que presenta síntomas antes de que hayan transcurrido 15 días de la administración de la última dosis. También se considera fallo vacunal probable cuando el inicio de síntomas se presenta antes de que la primovacunación se haya completado.

**Definición de brote en una institución o en un grupo:** Se define como la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica producida por el mismo serogrupo en personas en una misma institución u organización en un intervalo de tiempo de cuatro semanas. La verificación del brote deberá realizarse lo antes posible mediante genosubtipado de las cepas en el Centro Nacional de Microbiología.

**Definición de brote comunitario:** Se define como la aparición de tres o más casos confirmados producidos por el mismo serogrupo que tienen lugar en un



intervalo de tiempo de tres meses en un ámbito comunitario definido (municipio, barrio). La verificación del brote deberá realizarse lo antes posible mediante genosubtipado de las cepas en el Centro Nacional de Microbiología. Para definir la población en riesgo, se usan, demarcaciones geográficas que permitan establecer lo más posible el lugar de riesgo para la mayor parte de los casos del brote. Sin embargo, durante la investigación del brote habrá que considerar que dichas demarcaciones no determinan los factores de riesgo que producen aumento de enfermedad meningocócica en la comunidad, de tal forma que la identificación de la población en riesgo no debería verse limitada rígidamente por estas demarcaciones geográficas.

## **MODO DE VIGILANCIA**

La comunidad autónoma notificará los casos sospechosos, probables y confirmados de forma individualizada al CNE a través de la RENAVE y enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con periodicidad semanal. La comunidad autónoma completará los datos de los casos durante el primer trimestre del año siguiente. La información de la enfermedad se consolidará una vez al año.

Se recomienda que se realice la identificación microbiológica del microorganismo aislado y, posteriormente, se envíe al laboratorio de referencia para confirmación y realizar el genosubtipado. Si el resultado del cultivo fuera negativo se enviarán muestras, preferiblemente de LCR, pero también sangre o suero al laboratorio de referencia para caracterización de la cepa mediante técnicas moleculares.

En caso de brote el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma enviará el informe final del brote al CNE en un periodo de tiempo no superior a tres meses después de que haya finalizado su investigación. Además, se enviarán las encuestas epidemiológicas de los casos implicados al CNE.

Si se sospecha un brote supracomunitario o cuando la magnitud del brote o el patrón de difusión requieran medidas de coordinación nacional, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma informará de forma urgente al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

## **MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA**

### **Medidas preventivas**

Las medidas preventivas son la vacunación, la administración de quimioprofilaxis a los contactos próximos de los casos, medidas generales para el control de la transmisión respiratoria e información ante la aparición de uno o varios casos que se adecue a las circunstancias. El 97% de los casos son esporádicos. Aunque el riesgo de contraer la enfermedad es bajo para los contactos, el riesgo más alto es para las personas que conviven con el paciente de enfermedad meningocócica. El riesgo es elevado durante los primeros diez días tras la aparición de los primeros síntomas en el caso y disminuye rápidamente en las semanas siguientes.

### **Vacunación**

Hace más de 30 años que se dispone de vacunas que protegen frente a la enfermedad meningocócica, pero todavía no hay vacunas que ofrezcan protección

frente a todos los serogrupos. El tiempo medio necesario para que se produzca una respuesta de anticuerpos protectores desde la vacunación completa es de 2 semanas.

En España están disponibles vacunas de polisacáridos frente a los serogrupos A y C, vacunas conjugadas y polisacáridas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, W e Y, vacunas conjugadas frente al serogrupo C y finalmente, la vacuna frente al serogrupo B desarrollada mediante ingeniería genética. En el año 2000 se incorporó al calendario de vacunación infantil la vacuna conjugada frente al meningococo C. Además de la protección individual, la vacunación frente al meningococo C produce inmunidad de grupo al reducir la tasa de portadores nasofaríngeos. Ésta vacuna induce memoria inmunológica y es altamente efectiva (88-96%) con una pauta de vacunación adecuada. La vacunación en ningún caso sustituye a la quimioprofilaxis, es una medida complementaria. Ambas medidas son necesarias para evitar la aparición de casos secundarios.

Las vacunas frente a los serogrupos A, C, W e Y están indicadas como profilaxis preexposición en viajeros a países donde la enfermedad se presenta de forma epidémica o hiperendémica. Las vacunas frente a los serogrupos C y B están indicadas para la profilaxis de determinados grupos de riesgo como las personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes), deficiencia de properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento, etc.

### **Quimioprofilaxis**

Rifampicina, ciprofloxacino y ceftriaxona están recomendados en la prevención de casos secundarios, aunque la rifampicina es el único antibiótico que presenta esta indicación en su ficha técnica.

#### **Rifampicina**

Se recomienda para cualquier grupo de edad.

- Adultos: 10 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg, cada 12 horas durante 2 días.
- Niños de 1 mes a 12 años: 10 mg/kg, cada 12 horas durante 2 días.
- Niños menores de 1 mes: 5 mg/kg cada 12 horas durante 2 días. Las dosis estimadas de acuerdo a la media del peso según la edad son: 0 a 2 meses 20 mg; 3 a 11 meses 40 mg.
- *Contraindicaciones:* insuficiencia hepática grave e hipersensibilidad a la rifampicina. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.
- *Precauciones:* Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales. Las secreciones pueden adquirir una coloración rojiza (orina sudor, lágrimas, evitar si se utilizan lentes de contacto).

#### **Ciprofloxacino**

Se recomienda como alternativa a la rifampicina en adultos.

- Adultos: 500 mg, en 1 dosis vía oral.
- *Contraindicaciones:* Hipersensibilidad a las quinolonas. No se recomienda en embarazo ni en mujeres durante la lactancia. No se recomienda su uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Se recomienda cuando hay que administrar quimioprofilaxis a un elevado número de contactos y puede utilizarse como primera elección en colectivos de adultos en los

que se prevea dificultades de administración o seguimiento (grupos marginales, albergues, etc.). No interfiere con los anticonceptivos orales.

### **Ceftriaxona**

Puede utilizarse en embarazo y en lactancia. Puede utilizarse como primera elección en colectivos pediátricos en los que se prevea dificultades de administración o seguimiento (grupos marginales, etc.).

- Adultos: 250 mg en dosis única intramuscular.
- Niños menores de 15 años: 125 mg en dosis única intramuscular.
- *Contraindicaciones:* En personas con una historia de hipersensibilidad al medicamento u otras cefalosporinas.

### **Medidas ante un caso y sus contactos**

El factor de riesgo para desarrollar una infección sistémica no es el estado de portador sino la adquisición reciente de dicho estado. La primera medida es administrar quimioprofilaxis antibiótica a los contactos cercanos con el objetivo de romper la cadena de transmisión y reducir el riesgo de padecer enfermedad invasora y el estado de portador en estos contactos cercanos del caso.

Se estima que la quimioprofilaxis reduce el riesgo de enfermedad meningocócica invasora en los contactos en un 89% (IC 95%, 42%-98%).

Se recomienda la administración de quimioprofilaxis lo antes posible tras el diagnóstico del caso, en las primeras 24 horas, siendo dudosa su utilidad después de 10 días. **El propio enfermo debe recibir quimioprofilaxis** antes de salir del hospital, si el tratamiento recibido no erradica el estado de portador (ej. penicilina).

Se debe de mantener la vigilancia clínica de los contactos cercanos del enfermo al menos durante los 10 días siguientes al diagnóstico del caso, sobre todo en colectivos e instituciones cerrados en los que conviven personas susceptibles.

La vacunación con vacuna conjugada frente al serogrupo C está indicada como profilaxis postexposición en los contactos cercanos de un caso confirmado que no estuvieran previamente inmunizados. Sin embargo, no se recomienda usar la vacuna disponible en la actualidad frente al serogrupo B después de un caso esporádico (excepto si los contactos cercanos presentan alguno de los factores de riesgo mencionados antes) ni en el ámbito familiar ni en el escolar. La razón es que no es probable que confiera la necesaria protección de una manera lo suficientemente rápida después de la primera dosis (especialmente en niños pequeños que son los que tienen mayor riesgo).

Las precauciones y contraindicaciones para el uso de las vacunas son las generales. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas, pero al tratarse de vacunas inactivadas, el riesgo se considera bajo. El haber padecido enfermedad previa por el serogrupo C no es una contraindicación para recibir la vacuna conjugada frente a dicho serogrupo. La respuesta inmune que produce la enfermedad natural podría ser menor que la que confiere las vacunas conjugadas, especialmente en niños pequeños.

### **Medidas ante un brote**

Los brotes de enfermedad meningocócica provocan altos niveles de alarma en la sociedad. A ello contribuye la imposibilidad de predecir su aparición y magnitud. La rapidez de intervención de las autoridades sanitarias es muy importante. Las estrategias

de comunicación a la población son esenciales para evitar situaciones de crisis. En general, una política de comunicación debe de identificar a la población a la que se debe de dirigir la información (personal docente en escuelas, familias de los niños, población general, prensa en caso de agrupaciones de casos, etc.). Además, hay que seleccionar la información necesaria y adecuar la forma de transmitirla al receptor. Establecer por adelantado una estrategia de comunicación orientada a realizar una intervención rápida en la comunidad es crucial.

**En una institución u otra organización o grupo**, después del segundo caso el riesgo de aparición de un tercer caso puede estar entre el 30%-50%. La principal decisión de las autoridades sanitarias es si administrar o no quimioprofilaxis y a quién. Al tomar esta decisión, se definirá el grupo que está en riesgo de adquirir la enfermedad y se establecerá el grupo diana sobre el que se debe de actuar para disminuir el riesgo. Este grupo se definirá a partir de las características epidemiológicas que presenten los casos.

Si **el brote** tiene lugar en **una escuela infantil o guardería**, el personal educativo se incluirá en el grupo diana de la intervención. Si la agrupación de casos se presenta en **otro colectivo escolar** (colegio, instituto, universidad) o **de otro tipo** (centro laboral, de ocio, etc.) y se puede establecer un subgrupo al que pertenezcan los casos, la intervención se efectuará en dicho subgrupo. Si no podemos definir este subgrupo, las autoridades de salud pública valorarán la posibilidad de ofrecer la profilaxis a toda la institución. Esta decisión dependerá del tamaño de la población, el intervalo de tiempo y la diferencia de edad entre los casos.

Cuando el brote se deba a un serogrupo del que exista vacuna, se ofrecerá la vacuna conjugada o la disponible frente a dicho serogrupo, a todos los individuos que no estuvieran vacunados previamente y a los que se administró quimioprofilaxis.

Se considera **brote comunitario** cuando se produce un incremento en el número de casos en el ámbito de una población. No siempre podemos establecer la relación entre ellos o un lugar común de exposición. Cuando se produzca una agregación de casos se extremará la vigilancia, recabando la máxima información de cada caso, se definirá el grupo de población con un riesgo más elevado de adquirir la infección y de desarrollar la enfermedad. Se considera información relevante para el estudio de los brotes en la comunidad la información microbiológica (casos confirmados y probables, información sobre genotipado en el laboratorio de referencia de las cepas aisladas de los casos) y epidemiológica como la edad, sexo, fecha de inicio de síntomas, relaciones entre los casos (lugar de residencia, lugar de trabajo o colectivo escolar, otras actividades realizadas, etc.) tamaño de la población en la que han aparecido los casos y cobertura de la vacunación si estuviera indicado.

Una de las mayores dificultades para orientar la intervención en la comunidad es decidir la población de riesgo y delimitarla. La principal medida de intervención sería la vacunación (en caso de que exista vacuna para el serogrupo causante). Aunque los umbrales para la intervención poblacional no están claramente definidos, para tomar una decisión se tendrá en cuenta:

- Para el cálculo de la tasa de ataque se deberán incluir sólo los casos del mismo serogrupo. Se excluirán del numerador aquellos casos con una cepa diferente a la que ha causado el brote. Se contabilizarán en el numerador como un solo caso aquellos que se den en el mismo domicilio o institución.



- Habría que considerar la intervención si la tasa específica por edad durante un período de tiempo determinado (en algunos países este periodo se ha establecido en tres meses) multiplica los niveles de endemia basal.
- Se definirá la población expuesta como la menor población geográficamente contigua que incluya todos o la mayoría de los casos. Por ejemplo, si los casos se han producido fundamentalmente entre niños, el denominador se basará en los niños en esos rangos de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tunkel AR, Scheld WM. Meningitis aguda. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6.ª ed. Madrid, 2006.
2. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann, editor. Decimoctava edición. Washington, D.C: OMS, 2008.
3. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, provisional-2008. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/surveys/mening08.pdf>.
5. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23:4097-4100.
6. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27(2):20-29.
7. Public Health Agency of Canada. Guidelines for the Prevention and Control of Meningococcal Disease. *CCDR* 2005; 31SI:1-20.
8. Health Protection Agency. Guidance for Public Health Management of Meningococcal Disease in de UK. Health Protection Agency Meningococcus Forum. Updated August 2006. <http://www.hpa.org.uk>.
9. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(No. RR-7).
10. Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg PT. Vacunas conjugadas para la prevención de la meningitis y septicemia por meningococo C (Revisión Cochrane). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford. <http://www.update-software.com>.
11. Fraser A, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibióticos para la prevención de infecciones meningocócicas (Revisión Cochrane). La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford. <http://www.update-software.com>.
12. WHO. Documento de posición de la OMS. Vacunas antimeningocócicas: Vacunas de polisacáridos y conjugadas de polisacáridos. Octubre 2002.
13. [http://www.who.int/immunization/Meningitis\\_spanish.pdf](http://www.who.int/immunization/Meningitis_spanish.pdf).
14. Jolley K A, Brehony C, Maiden MCJ. Internet-based sequence-typing databases for bacterial molecular epidemiology. *FEMS Micro Rev.* 2007;31:89-96.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm; 2010.
16. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, Corton C, Care R, Poolman JT, Zollinger WD, Frasch CE, Stephens DS, Feavers J, Frosch M, Parkhill J, Vogel U, Quail MA, Bentley SD, Maiden MCJ. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *Emerging Infectious Diseases.* 2013; 19 (4):567-573.
17. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, Campbell H, Borrow R, Ramsay M. Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B disease: benefits of offering vaccination in addition to antibiotic chemoprophylaxis to close contacts of cases in the household, in educational settings, clusters and the wider community. *Public Health England*, 13 December 2013. Disponible en: [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317140499501](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140499501)