

INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

Introducción

Se define como enfermedad meningocócica a un grupo de síndromes clínicos ocasionados por la bacteria *Neisseria meningitidis*. Este microorganismo generalmente se transmite de persona a persona por vía aérea. El 5-11% de los adultos y el 25% de los adolescentes son portadores en su nasofaringe de forma asintomática. Por el contrario, no es frecuente que los lactantes y niños pequeños sean portadores. Se desconoce cuáles son los desencadenantes de la enfermedad en las personas susceptibles.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en todas las edades, pero los niños menores de 5 años son los que tienen las tasas de incidencia mayores, debido probablemente a la falta de anticuerpos circulantes y a la ausencia de estímulos antigénicos previos. En situaciones epidémicas también los niños y adolescentes son los grupos más afectados. En recién nacidos, debido a la presencia de anticuerpos maternos, la enfermedad es muy rara.

¿En qué consiste la enfermedad meningocócica?

La enfermedad meningocócica engloba un importante grupo de enfermedades causadas por *N. meningitidis* de gravedad variable, pudiendo variar desde un proceso febril sin foco, con buen estado general (bacteriemia oculta) a un cuadro de sepsis fulminante con elevadas tasas de morbimortalidad. Tiene una distribución universal, presentándose de modo habitual como casos esporádicos con incremento de las tasas de incidencia cada 8-12 años. Los meningococos se clasifican en serogrupos, serotipos y subtipos en función de las diferencias antigénicas de sus polisacáridos capsulares (serogrupos) y de las proteínas de la membrana externa (serotipos y subtipos). En el transcurso de unos pocos años, los clones del meningococo pueden cambiar de serotipo o subtipo como consecuencia de frecuente intercambio de material genético entre ellos. Aunque se conocen 13 serogrupos, la mayoría de las cepas responsables de enfermedad

invasora pertenecen a cinco serogrupos: A, B, C, W135 e Y.

Los serogrupos A, B y C son los responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica. El serogrupo B suele aparecer en forma de casos esporádicos y el C se asocia a brotes y ocasionalmente, epidemias, mientras que el A produce habitualmente epidemias. El serogrupo A predomina en el llamado «cinturón de la meningitis» que corresponde fundamentalmente a la zona del África subsahariana del Sahel que se extiende desde el Mar Rojo al Atlántico, en la que se dan cada año miles de casos de meningitis meningocócica con una elevada mortalidad. El serogrupo B predomina en Europa, Norteamérica y Australia. El serogrupo C prevalece en América del Sur, aunque ha experimentado un notable crecimiento, a principios de la década de los 90, el serogrupo C se observó con más frecuencia en brotes comunitarios de Estados Unidos y Canadá, asociado a un nuevo clon (el serotipo 2º tipo electroforético ET-15), que afectaba particularmente a jóvenes. En la provincia de Quebec la situación fue considerada lo suficientemente grave como para justificar una campaña de vacunación sistemática de 1,6 millones de niños. Diferentes países de Europa (Inglaterra, Gales, Escocia, República de Irlanda, Grecia y España) también durante la década de los

90, experimentaron un aumento de la incidencia asociado al incremento de aislamientos del serogrupo C (en Inglaterra y Gales se trataba del mismo clon que Norteamérica), que también finalizaron con la inmunización de amplios grupos poblacionales.

¿Dónde reside y cómo se transmite el meningococo?

La nasofaringe humana es el único reservorio natural conocido del meningococo.

Mecanismo de transmisión. La transmisión ocurre mediante la exposición a un portador asintomático o, menos frecuentemente, a un enfermo. La infección se contrae por contacto directo y próximo con secreciones nasofaríngeas, dado que el meningococo es un organismo con escasa capacidad de supervivencia fuera del ser humano muy lábil a temperatura ambiente. El riesgo de enfermedad tras exposición a un caso índice es mayor durante los diez días posteriores al contacto y luego decrece. Los contactos estrechos de los casos de enfermedad meningocócica presentan un mayor riesgo –entre 500-800 veces mayor– de desarrollar la enfermedad.

Periodo de transmisión. Persiste hasta que los meningococos desaparecen de la nariz y de la boca. A las

24 horas del inicio de la quimioprofilaxis antibiótica efectiva de los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe, debiéndose tener en cuenta que la penicilina (terapia antibiótica habitual del tratamiento) suprime temporalmente los meningococos, pero no los erradica de la boca y la nasofaringe.

Periodo de incubación. El periodo de incubación de la enfermedad no se ha precisado, pero se piensa que puede ser de 1 a 3 días.

¿Cuál es la incidencia de enfermedad meningocócica en España?

En España se dispone de datos de incidencia de enfermedad de meningocócica a través de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1901, aunque se basaban en el criterio de sospecha clínica hasta 1997, año en el que se adoptan las definiciones de caso de todas las enfermedades sometidas a vigilancia.

La evolución de las tasas de incidencia muestra sobre un nivel de endemia en torno a los 3 casos por cada 100.000 habitantes y año ondas epidémicas multianuales, siendo las más importantes las de 1962-65, 1971-72 y, sobre todo, la de 1979, año en el que se alcanzó una tasa de 17,9 casos por 100.000 habitantes. Según el Sistema de Información Microbiológica

del Centro Nacional de Microbiología, el serogrupo B ocasionaba la mayor parte de los casos, siendo raros los aislamientos de serogrupos A y C.

Del informe del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre «Vacunas conjugadas frente a meningitis C» se desprende que desde el inicio de los 90 se observó una tendencia creciente de las cepas del serogrupo C en regiones del oeste del país, sin elevación de la incidencia global de la enfermedad meningocócica. A partir de la temporada 1995-96 se observó en regiones del noroeste del país además de un predominio del serogrupo C, un marcado aumento de la enfermedad, de forma que la tasa de incidencia la temporada 1996-97 subió hasta 5,8 casos por 100.000 habitantes y el serogrupo C pasó a representar el 73% de los casos confirmados en el país, con la consiguiente alarma social. La inexistencia de un criterio claro de vacunación condujo finalmente a la realización de campañas de inmunización activas de la población de 18 meses a 19 años con la vacuna bivalente de polisacáridos A y C por la mayoría de las CC.AA. de España.

Durante el año que siguió a la intervención se observó un descenso global de la enfermedad meningocócica del 45%, siendo el descenso de casos debido al serogrupo C del 76% y aunque disminuyó en todos los

grupos de edad, la reducción más importante se produjo en el grupo de 2 a 19 años. En ese mismo año las defunciones debidas al serogrupo C se redujeron en un 67%.

¿Qué medidas preventivas podemos aplicar frente a la enfermedad meningocócica?

Las medidas que se pueden aplicar para prevenir el desarrollo de la enfermedad meningocócica son la quimioprofilaxis y la vacunación.

La quimioprofilaxis desempeña un importante papel en la prevención tras la exposición a la infección, mientras que la vacunación requiere un período de 2 semanas para generar respuesta inmune.

La quimioprofilaxis frente a la enfermedad meningocócica se debe realizar en los contactos íntimos o directos de los enfermos independientemente del serogrupo de meningococo, siendo eficaz en todos ellos. No está justificada en las personas que no son contactos directos del caso.

¿En qué personas habrá que hacer la profilaxis y cómo debemos comportarnos tras un caso declarado de infección meningocócica?

Todo paciente en el que se sospeche una infección meningocócica

debe ser ingresado en el centro hospitalario correspondiente y seguidamente se hará la declaración urgente (vía telefónica o fax) al *Servicio de Vigilancia Epidemiológica* de la Autonomía. En caso de conocerse el serogrupo se comunicará a fin de que, en caso necesario, se pueda aplicar sin pérdida de tiempo la pauta de vacunación.

La quimioprofilaxis se debe aplicar a:

- todas las personas que conviven en el domicilio con el caso índice;
- todas las personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice o que hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 10 días previos a su hospitalización;
- en guarderías y centros preescolares:
 - todos los niños y personal del aula a la que acudía el caso índice;
 - todos los niños de distintas aulas que han tenido actividades en común con el caso índice. No se considerarán como contactos a los compañeros de autobús escolar, recreos u otras actividades limitadas en el tiempo;

- si aparece otro caso en un aula distinta, se considerarán como contactos a todos los niños y el personal de la guardería;
- en centros de ESO y Enseñanzas medias:
- sólo si aparece más de un caso en la misma aula se considerarán como contactos todos los alumnos de la misma;
 - si aparecen 3 o más casos en el plazo de un mes, en al menos dos aulas, serán considerados contactos todo el personal del centro;
 - en los internados se considerarán contactos los vecinos de cama del enfermo.

También deben recibir quimioprofilaxis los pacientes que han sufrido enfermedad meningocócica en caso de que el antibiótico utilizado no haya sido una Cefalosporina.

En la **tabla I** se esquematiza la actitud a seguir respecto a la profilaxis de la infección meningocócica, según las distintas circunstancias.

¿Con qué antibióticos se debe hacer la profilaxis de la infección meningocócica?

Aunque se han propuesto distintos antibióticos para llevar a cabo la

quimioprofilaxis antimeningocócica, en la actualidad se utiliza: Rifampicina a las siguientes dosis:

- adultos: 600 mg cada 12 horas, durante 2 días;
- niños de 1 mes – 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.

Está contraindicada la profilaxis con Rifampicina en:

- mujeres embarazadas o que utilicen contraceptivos orales;
- personas con insuficiencia hepática grave;
- personas con hipersensibilidad a la Rifampicina.

El paciente debe ser advertido que este antibiótico puede teñir de rojo la orina, lágrimas, esputo y heces, sin que esto tenga ningún peligro e incluso puede colorear de forma permanente las lentes de contacto.

En caso de no utilizarse Rifampicina se recurrirá a Ceftriaxona, 1 dosis por vía intramuscular, de 250 mg, a los adultos, y de 125 mg a los niños menores de 15 años.

En el adulto la quimioprofilaxis antimeningocócica también puede realizarse con Ciprofloxacino por vía oral, en dosis única de 500 mgrs.

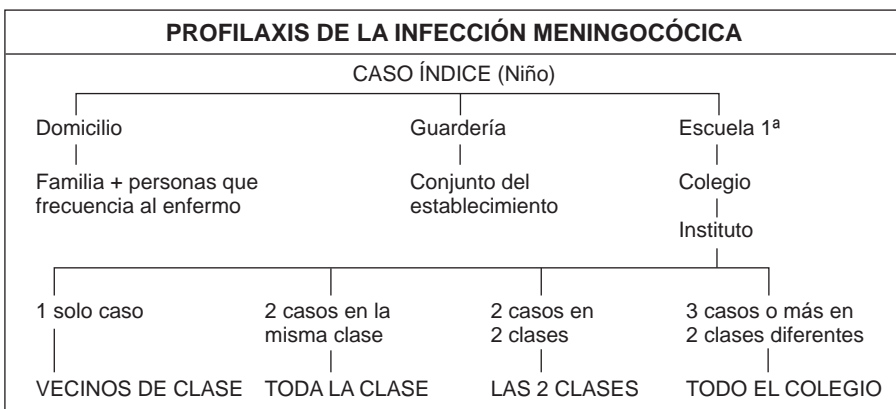


Tabla I.

¿Cómo se lleva a cabo la profilaxis vacunal de la infección meningocócica?

La inmunoprofilaxis contra *N. meningitidis* se realiza con vacunas de polisacáridos capsulares, específicas para cada serogrupo. No existen vacunas contra todos ellos. De hecho no disponemos, por el momento, de ninguna vacuna eficaz contra uno de los serogrupos más prevalentes en nuestro medio, el serogrupo B, vacuna que está siendo investigada actualmente. En cambio, sí disponemos en la actualidad de vacunas contra *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y (tetraivalente). Estas vacunas de polisacáridos bacterianos capsulares purificados tienen unas tasas de seroconversión global del 85-95%, dependiendo de la edad, disminuyendo la eficacia a partir de los tres años desde su aplicación. La respuesta inmune es baja en menores

de 2 años, por tratarse de una vacuna polisacárida, con antígeno timo independiente que no estimula a las células T y no produce memoria inmunológica. Tras su administración se produce una elevación de anticuerpos humorales, alcanzándose niveles protectores hacia el 15º día, con descenso progresivo posterior variable principalmente con la edad. Cuanto mayor es la edad, mayor es la inmunogenicidad de la vacuna. En niños de 2 años, la concentración de anticuerpos frente a meningococo C es alrededor del 10% de la de adultos jóvenes. Sólo un 50-60% de los niños menores de 4 años desarrollan anticuerpos bactericidas. En niños mayores y adultos jóvenes esta proporción aumenta hasta cifras superiores al 90%. En niños menores de 4 años los títulos bactericidas desaparecen en poco más de 1 o 2 años,

persistiendo hasta 3 ó 5 años en niños mayores y adultos jóvenes.

Los estudios de efectividad vacunal en el año posterior a la vacunación la sitúan entre el 76-99%, según los grupos de edad.

¿En qué consiste y qué ventajas aporta la vacuna conjugada de polisacáridos capsulares frente a meningococo C?

Recientemente se ha desarrollado una nueva vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C. El primer país que ha autorizado su comercialización y ha aplicado esta vacuna ampliamente en la población ha sido el Reino Unido, con la finalidad de controlar la situación epidémica ocasionada por este microorganismo.

Esta vacuna ofrece varias ventajas que subsanan las limitaciones de la vacuna frente al meningococo A y C en los niños, fundamentalmente la capacidad de inducir respuesta inmune ya a partir de los 2 meses de vida y generar una memoria inmunológica en los vacunados.

¿Qué características tiene la vacuna conjugada contra el meningococo del serogrupo C?

Las vacunas conjugadas contra el meningococo C son vacunas que

utilizan como antígeno un oligosacárido de la cápsula del meningococo C al que se une de forma covalente una fracción proteica (proteína transportadora) para aumentar su capacidad inmunógena. Esta unión transforma el comportamiento timoindependiente del polisacárido en timodependiente, permitiendo una elevada respuesta inmunogénica ya a partir de los 2 meses de edad. Estas vacunas generan memoria inmunológica, produciéndose respuesta anamnésica ante dosis de refuerzo y la protección es prolongada.

Estas características suponen una mejora sustancial en la prevención y el control de la enfermedad meningocócica por meningococo serogrupo C en nuestro medio, ya que permiten proteger a la población más vulnerable a la enfermedad, los menores de 18 meses, en los que la vacuna de polisacáridos disponible hasta el momento no era eficaz. La vacuna conjugada produce una inmunidad superior y una protección más prolongada que la vacuna polisacárida en la infancia, especialmente en los menores de 6 años. Estos factores, junto con la observación de que la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna son similares cuando se administra sola o con las otras vacunas sistemáticas, permiten la inclusión de esta vacuna en el ca-

lendario de vacunaciones sistemáticas infantiles.

¿Qué vacunas conjugadas frente a meningococo C tenemos disponibles en la actualidad?

Disponemos de tres vacunas, *Meningitec*[®], *Menjugate*[®] y *Neisvac*[®] fabricadas respectivamente por los laboratorios Wyeth Farma, Chiron (distribuidas en España por Laboratorios Dr. Esteve) y Baxter.

Todas contienen 10 microgramos de oligosacáridos capsulares del meningococo C unidos a una proteína transportadora (proteína CMR 197, mutante no tóxica de difteria en las dos primeras y proteína TT, toxoide tetánico, en la tercera). Se presentan en dosis de 0,5 ml de solución salina, teniendo como adyuvante sales de aluminio.

¿Qué eficacia tienen estas vacunas conjugadas?

En el Reino Unido, los estudios que han llevado a cabo los servicios de Salud Pública en niños pequeños y escolares para conocer el funcionamiento y utilidad de la vacuna conjugada han demostrado su eficacia en todos los grupos de edad.

El Departamento de Salud británico, que inició en otoño de 1999 la

vacunación de la población infantil y adolescente con vacuna conjugada, ha estimado que en el período de diciembre de 1999 a marzo de 2000 se ha producido una reducción del 77% respecto a los casos esperados de enfermedad meningocócica C en la población de 15 a 17 años y del 73% en los menores de un año.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado controlado ha demostrado la alta inmunogenicidad y protección de la vacuna, en función de respuesta de anticuerpos bactericidas y de niveles generados de anticuerpos séricos IgG antimeningococo C (medidos por ELISA): tras la vacunación a los 2, 3 y 4 meses de edad, los vacunados alcanzaron un título de anticuerpos bactericidas de 1:8 (considerado protector) en el 56% tras la 1ª dosis, en el 98% tras la 2ª y en el 100% tras la 3ª dosis, persistiendo este título al año en el 75%. Los títulos de anticuerpos séricos alcanzados fueron progresivamente más altos que en los controles. También se ha observado la generación de memoria inmunológica tras la dosis de refuerzo aplicada a los 12 meses.

En las tres vacunas se especifica que una sola dosis vacunal en mayores de 12 meses es inmunógena.

Respecto a la duración de la protección, la correlación entre los niveles de anticuerpos postvacunales y

la protección a largo plazo frente a la enfermedad invasora no está bien definida y se plantea si los títulos de anticuerpos bactericidas son la medida de protección contra enfermedad invasora tras la vacunación con vacuna conjugada o si con presencia de títulos bajos puede haber protección en presencia de memoria inmunológica. Parece que la duración de la protección depende más de la memoria inmunológica que de los títulos séricos de anticuerpos.

¿Qué efectos adversos pueden provocar estas vacunas conjugadas?

Los estudios llevados a cabo por los Servicios de Salud Pública británicos han demostrado que la vacuna ha sido bien tolerada en todos los grupos de edad y no se han observado efectos adversos graves.

Las reacciones más frecuentes son enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre leve, irritabilidad y cefalea. Los porcentajes de reacciones leves y sistémicas declarados son similares a los encontrados tras la vacunación con otro tipo de vacuna conjugada, como es la usada frente al *Haemophilus influenzae* tipo *b*. La tasa de reacciones generales observada al incorporar la vacuna conjugada frente a meningococo C no ha sido más alta que la ya observada para las vacunas siste-

máticas administradas en esas edades. La frecuencia de reacciones locales más comunes como enrojecimiento e hinchazón parecen aumentar con la edad (se ha observado enrojecimiento en el 2-4% de los lactantes y en el 26-29% de escolares y adolescentes).

Un ensayo clínico aleatorio controlado reciente concluye que la vacuna conjugada fue bien tolerada. No se encontraron diferencias significativas en las reacciones locales y sistémicas con el grupo control en la primovacunación. Las reacciones generales fueron similares a las encontradas administrando sólo las vacunaciones sistemáticas. Se administró una dosis de refuerzo al año con vacuna conjugada en unos casos y con vacuna polisacárida en otros, encontrándose una diferencia significativa con menor dolor local, irritabilidad general y alteraciones del apetito en los niños vacunados con la vacuna conjugada.

¿Qué indicaciones tiene la vacuna antimeningococo C conjugada?

Esta vacuna está indicada para la prevención de las infecciones por meningococo C, sin que exista protección cruzada frente a otros serogrupos del meningococo, desde la edad de 2 meses.

¿Cuáles son las indicaciones actuales de la vacunación antimeningocócica?

Además de la administración sistemática de la vacuna antimeningocócica conjugada en todos los niños a partir de los dos meses de edad, las indicaciones actuales de la vacunación antimeningocócica, ya sea conjugada o polisacárida bivalente (A + C) o tetravalente (A + C + W135 + Y), según la edad del individuo, son las siguientes:

- *vacunación de los grupos de riesgo*, entre los que se incluyen:
 - déficit de properdina y de las fracciones finales del complemento (C5-C9);
 - asplenia anatómica o funcional;
 - enfermedad de Hodgkin y otras hemoblastosis;
 - inmunodeficiencias primarias (humorales o combinadas);
- *vacunación de los contactos en casos de brotes*:
 - en caso de que el serotipo productor del caso primario esté incluido en la vacuna, ésta se debe administrar a las mismas personas a las que se les aplica la quimioprofilaxis;
- *vacunaciones en situación de epidemia*:
 - se debe aplicar la vacuna si la epidemia está producida por un serotipo en la vacuna;

– *viajeros a zonas epidémicas o de alta endemicidad*:

- países comprendidos en el «cinturón meningítico africano». Comprende un conjunto de países que se extienden a lo ancho del continente africano de Kenia a Senegambia entre el Océano Pacífico y el Atlántico. También se recomienda a los peregrinos que visitan la Meca.

¿Cuáles son las contraindicaciones y precauciones?

La única contraindicación absoluta de la vacuna es la existencia de antecedentes previos de reacciones alérgicas graves ante cualquiera de sus componentes.

La existencia de una enfermedad febril aguda sólo obliga a posponer la vacunación hasta que la fiebre lo permita.

La vacuna conjugada frente al meningococo C puede ser administrada en personas que han recibido previamente vacuna polisacárida antimeningococo A y C. Sin embargo, es conveniente dejar transcurrir un intervalo de 6 meses para asegurar una buena respuesta, salvo en los casos en que existe alto riesgo en niños menores de 5 años de edad, en los cuales es menos probable una

buena respuesta al componente C de la vacuna polisacárida. A estos niños puede administrarse la vacuna conjugada 2 semanas después de haber recibido la vacuna polisacárida frente a meningococos A y C.

Cuando la vacuna se administra a personas inmunodeprimidas, puede resultar menos efectiva que en pacientes sanos.

No existen datos suficientes como para garantizar la inocuidad de la vacuna durante el embarazo. No debe administrarse en estos casos la vacuna, salvo que se valore que hay un alto riesgo individual de desarrollar enfermedad meningocócica. Tampoco se recomienda la vacunación rutinaria en mujeres durante la lactancia materna.

Si bien no existen datos definitivos sobre el efecto de la vacuna en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esta situación no es una contraindicación para la vacunación, independientemente de que existan o no síntomas de enfermedad.

¿Cuál es su posología y vías de administración?

La pauta de vacunación correcta para las dos vacunas conjugadas con proteína CMR 197 (*Meningitec*[®] y *Menjugate*[®]) y para la vacuna conju-

gada con Toxoide Tetánico (*Neis-Vac-C*[®]) consiste en la administración de, a partir de los dos meses de vida:

- 3 dosis, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes, en los niños/as de hasta 12 meses de edad inclusive.
- 1 dosis en los niños/as de 1 año de edad en adelante.

La incorporación de esta vacuna en el calendario vacunal infantil sistemático se realizará, administrándola con la siguiente pauta: 2-4-6 meses.

La posología de ambas vacunas conjugadas frente al meningococo C es de 0,5 ml, vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo en los niños más pequeños y en el deltoide en los niños mayores. No debe administrarse de forma intravenosa.

¿Es compatible con otras vacunas?

La vacuna de nombre comercial *Meningitec*[®], según consta en su ficha técnica, puede administrarse al mismo tiempo, pero en lugares de inyección separados, con las siguientes vacunas incluidas en el calendario oficial: Vacuna antipoliomielítica oral (VPO), antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna de Hepatitis B (HB), vacunas de dif-

teria y tétanos solas (D o T) o en combinación (DT o dT, DTPa), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) sola o en combinación con otros antígenos y vacuna combinada de sarampión, rubéola y parotiditis (SRP). No hay datos disponibles sobre la administración concomitante de esta vacuna y la conjugada heptavalente frente a neumococo.

La vacuna de nombre comercial *Menjugate*[®], en su apartado de interacciones de su ficha técnica, no contempla la posibilidad de utilización concomitante con la vacuna frente a Hepatitis B y la vacuna heptavalente conjugada frente a neumococo de manera rutinaria. Sí puede administrarse al mismo tiempo con el resto de vacunas incluidas en el calendario oficial.

La vacuna de nombre comercial *NeisVac-C*[®], en su apartado de interacciones de su ficha técnica, no contempla la posibilidad de utilización concomitante con la vacuna frente a la Hepatitis B, la vacuna conjugada heptavalente frente a neumococo y la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) de manera rutinaria.

Por el momento, todas ellas son compatibles con el resto de vacunas del calendario oficial, salvo en el caso de la administración conjunta

con la vacuna de Hepatitis B y con la vacuna conjugada heptavalente frente a neumococo. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para confirmar la seguridad de la administración simultánea de dichas vacunas. De momento, cuando en el mismo acto vacunal se deba de administrar la vacuna de la Hepatitis B se aconseja la utilización de la vacuna denominada *Meningitec*[®].

Todas y cada una de ellas deben inyectarse en puntos diferentes si se utilizan en un mismo acto vacunal, no siendo posible tampoco la mezcla con otras vacunas.

¿De qué forma hay que realizar la conservación y el transporte de la vacuna antimeningocócica?

Deben conservarse refrigeradas entre 2 y 8 °C. y descartarse si se han congelado o si se han expuesto a temperaturas menores a 2 °C.

No deben ser expuestas a fuentes directas de calor (radiadores, etc.) y deben protegerse de la luz solar directa.

En el caso de utilizar viales multidosis, una vez reconstituida la vacuna debe utilizarse dentro de las siguientes 4 horas.