



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

HOSPEDEROS DE *NEISSERIA MENINGITIDIS*, CARACTERIZACIÓN
GENÉTICA Y CONTAGIO

VELEZ SANCHEZ ANGELA MELISSA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

HOSPEDEROS DE *NEISSERIA MENINGITIDIS*,
CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y CONTAGIO

VELEZ SANCHEZ ANGELA MELISSA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

HOSPEDEROS DE *NEISSERIA MENINGITIDIS*, CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y
CONTAGIO

VELEZ SANCHEZ ANGELA MELISSA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

SILVERIO CALDERON CARMEN ELIZABETH

MACHALA, 26 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
26 de agosto de 2022

HOSPEDEROS DE Neisseria meningitidis, CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y CONTAGIO

por Angela Melissa Vélez Sánchez

Fecha de entrega: 15-ago-2022 11:50a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1882854571

Nombre del archivo: VELEZ_SANCHEZ_ANGELA_MELISSA_PT.docx (20.89K)

Total de palabras: 2083

Total de caracteres: 11236

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, VELEZ SANCHEZ ANGELA MELISSA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado HOSPEDEROS DE *Neisseria meningitidis*, CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y CONTAGIO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

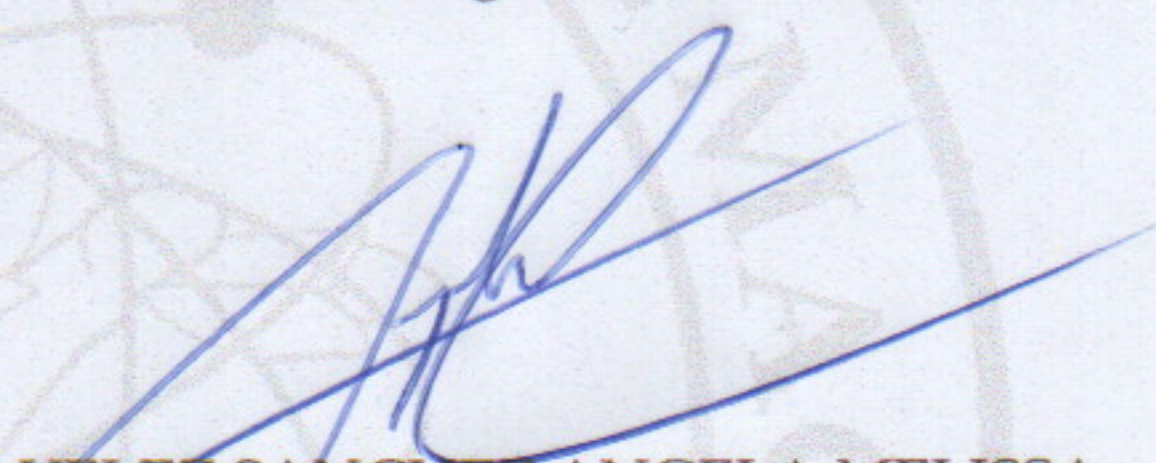
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de agosto de 2022



VELEZ SANCHEZ ANGELA MELISSA
0706578234

DEDICATORIA

Con mucha nostalgia y a la vez entusiasmo el presente trabajo está dedicado a las personas que me cuidan desde el cielo, mi abuelito Isidro Sanchez, mi tío Jorge Sanchez y a una gran persona que dejó huella en mí, que con su sabiduría plasmó uno de los más sabios consejos y hoy quiero dedicarle este logro cumplido a mi madrina Graciela Gonzales.

También le quiero dedicar este escrito a mi querido hermano Boris Vélez porque de la misma manera quiero ver mi nombre escrito en su trabajo final para la obtención de su título profesional.

Agradezco lo que hiciste por mí, jamás lo olvidaré.

AGRADECIMIENTO

Agradecida con Dios por haberme dado la vida, la sabiduría y la valentía para poder cumplir un objetivo, el proceso no fue fácil pero en el camino encontré personas que me motivaron a seguir; Mis padres en especial a mi madre Mayuri Sánchez que ha sido mi inspiración a ser una profesional, y que con sus consejos y oraciones han hecho eco para lograr la culminación de mis estudios universitarios. A mi hijo Andrei Cortéz que es una de las personas más importantes en mi vida, con este logro le quiero demostrar que los obstáculos son para vencerlos y que solo los valientes podemos llegar a la cima; a mi pareja Cristhiam Cortéz que con el esfuerzo de su trabajo apostó en mí para hoy verme culminar con mi carrera y aunque sus nombres no se plasmen en este escrito, agradezco a todas las personas que participaron de mil maneras en el transcurso de este proceso académico y con un profundo sentimiento de alegría agradezco todos los momentos vividos que la universidad Técnica de Machala me los otorgó.

Resumen

Neisseria meningitidis es una bacteria diplocócica, que se aloja en la nasofaringe del ser humano adhiriéndose a proteínas para ingresar a las células epiteliales causando la enfermedad meningocócica, de acuerdo a la OMS se reporta 250.000 muertes al año, lo que hace que sea un problema de salud pública a nivel mundial, la población en riesgo son los niños y jóvenes. Su genética está basada en diferencias estructurales del polisacárido capsulares, lipooligosacárido (LOS) y proteínas de la membrana externa, complementándose con el genoma de tipificación de secuencias (ST). **Objetivo:** Investigar la patogenia de *Neisseria meningitidis*, características genéticas y su relación con los seres vivos mediante la revisión de artículos científicos como aporte a la prevención de enfermedades infecciosas. **Métodos:** Para la elaboración del presente trabajo de investigación bibliográfica se utilizó el método analítico aplicado a la información recopilada en las bases de datos certificadas como, PubMed, Scielo, Web of Science, al igual que en organismos oficiales como la OMS y Ministerio de Salud Pública, en la búsqueda de temas con relación a la bacteria de *Neisseria meningitidis* con la finalidad de que esta investigación sea de aporte a la comunidad científica. **Conclusión:** el meningococo ha desarrollado múltiples mecanismos para poder transmitir, adaptarse y colonizar las superficies mucosas del tracto respiratorio superior. Ciertos grupos clonales de esta bacteria han desarrollado la capacidad de replicarse de manera inmediata debido a la expresión de sus polisacáridos capsulares para causar la enfermedad invasiva meningocócica. Los serogrupos B, A, C, Y y W135, son los predominantes en causar la enfermedad sistémica invasiva causada por el patógeno de *Neisseria meningitidis*.

Palabras claves: *Neisseria meningitidis*, características genéticas, transmisión.

Abstract

Neisseria meningitidis is a diplococcal bacterium, which lives in the nasopharynx of the human being adhering to proteins to enter epithelial cells causing meningococcal disease, according to the WHO 250,000 deaths per year are reported, which makes it a problem of worldwide public health, the population at risk are children and young people. Its genetics is based on structural differences in the capsular polysaccharide, lipooligosaccharide (LOS) and outer membrane proteins, complemented by genome sequence typing (ST). **Objective:** To investigate the pathogenesis of *Neisseria meningitidis*, genetic characteristics and its relationship with living beings through the review of scientific articles as a contribution to the prevention of infectious diseases. **Methods:** For the elaboration of this bibliographic research work, the analytical method applied to the information collected in certified databases such as PubMed, Scielo, Web of Science, as well as in official organizations such as the WHO and Ministerio de Salud Pública, in the search for topics related to the *Neisseria meningitidis* bacterium with the purpose that this research is a contribution to the scientific community. **Conclusion:** Meningococcus has developed multiple mechanisms to be able to transmit, adapt and colonize the mucosal surfaces of the upper respiratory tract. Certain clonal groups of this bacterium have increased the ability to replicate immediately, due to the expression of their capsular polysaccharides (serogroups B, A, C, Y and W135) causing invasive meningococcal disease.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, genetic characteristics, transmission.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo general	7
2.2 Objetivos específicos	7
3. DESARROLLO	8
Marco Teórico	8
3.1 Caracterización de Neisseria meningitidis	8
3.2 Posición Taxonómica	9
3.3 Genética	9
3.4 Regulación del complemento CD46 en relación al Pili	9
3.5 Vías y formas de transmisión	10
3.6 Factores de Riesgo	10
4. METODOLOGÍA	11
4.1 Situación del problema	11
4.2 Análisis del caso	11
5. CONCLUSIÓN	13
6. BIBLIOGRAFÍA	14

1. INTRODUCCIÓN

La *Neisseria meningitidis* es el microorganismo causante de la enfermedad meningocócica¹. Esta bacteria fue aislada en el año de 1887 por primera vez gracias al estudio de Anton Weichselbaum en líquido cefalorraquídeo de un paciente infectado de meningitis ². Grandes epidemias ocurrieron en el siglo XX, en la Primera y Segunda Guerra Mundial. En la Región Subsahariana perteneciente al continente africano; se reportaron epidemias del meningococo a principios del mismo siglo ³.

La *Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo, con apariencia de grano de café, cuenta con una cápsula que es complicada de visualizar con la tinción de Gram ⁴, la cual es útil para diferenciar los 13 serogrupos que posee esta bacteria; tomando en cuenta que los implicados en el desarrollo de la meningitis son: A, B, C, Y y W-135 ⁵. En América Latina, B y C son los más comunes ⁶. En Ecuador durante el año 2021 el laboratorio del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) notificó 8 casos por *Neisseria meningitidis*. Los serogrupos del estudio por el (INSPI) fueron B y C reportando 4 casos en cada uno. En el 2018 el instituto reportó un caso de meningitis meningocócica del serogrupo C; en 2013 y 2017 se reporta un caso por cada año de meningitis meningocócica por el serogrupo B ⁷. La *Neisseria meningitidis* tiene una población estructural dinámica debido a su genética y a la caracterización genotípica que ha permitido una mejor comprensión de su epidemiología y biología de la población del meningococo ¹.

Los niños y adultos jóvenes son las personas más afectadas, este grupo presenta una morbilidad elevada ⁸. El reservorio natural de *Neisseria meningitidis* es el tracto respiratorio superior del ser humano, también puede invadir el torrente sanguíneo considerando una de las causas de la meningitis en un 30%-60% de casos; y en un 20% a 30% meningococemia¹. De Acuerdo a la OMS se reportan 250.000 muertes al año por este microorganismo provocando una epidemia.

Esta investigación proporcionará información valiosa para el estudio de un patógeno que se direcciona a una sociedad susceptible. El objetivo propuesto en el presente trabajo de titulación es investigar la patogenia de *Neisseria meningitidis*, características genéticas y su relación con los seres vivos mediante la revisión de artículos científicos como aporte a la prevención de enfermedades infecciosas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Investigar la patogenia de *Neisseria meningitidis*, características genéticas y su relación con los seres vivos mediante la revisión de artículos científicos como aporte a la prevención de enfermedades infecciosas.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar las características genéticas de *Neisseria meningitidis* relacionadas con los seres vivos mediante la revisión de artículos científicos como aporte a la investigación.
- Determinar las vías y formas de transmisión de *Neisseria meningitidis* mediante el análisis de sus características genéticas para la prevención de enfermedades infecciosas.

3. DESARROLLO

Marco Teórico

3.1 Caracterización de *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis es una bacteria diplocócica Gram negativa, aeróbica, inmóvil y no esporulada, de forma arriñonada, mide aproximadamente 0,6 X 0,8 um⁹. Es inestable a temperatura ambiente, se autolisa inmediatamente y en sus condiciones de crecimiento suele ser exigente. El crecimiento ideal de este microorganismo se da con una temperatura de 35 a 37°C, en una atmósfera humidificada, enriquecida con dióxido de carbono al 5%⁸. Su medio de cultivo idóneo es agar sangre, agar Muller-Hilton y agar chocolate¹⁰. Sus colonias son de color gris en medio sólidos, de borde entero y lisas, miden de 1-5mm y 14 de diámetro, de forma convexa, no se pigmentan y no provocan hemólisis⁹.

La *Neisseria meningitidis* cuenta con una cápsula de polisacáridos en su superficie que la diferencia entre sus cepas y serogrupos. Consta de 13 serogrupo A, B, C, E-29, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z y Z'¹¹. de los cuales A, B, C, W135 y Y¹⁰. Son los más importantes en el estudio de la enfermedad invasiva causada por el meningococo; a nivel mundial la mayor incidencia de enfermedades meningocócicas se producen por los serogrupo A ,B y C, siendo efectiva la vacuna de los polisacáridos, el serogrupo B cuenta con un polisacárido débilmente inmunogénico, debido a su contenido de ácido polisiálico que se puede encontrar en las células neuronales de fetos humanos³.

La infección de este patógeno está influenciada por varios factores como:

- Expresión de la cápsula de polisacáridos
- Expresión de proteínas adhesinas de superficie (Proteínas de membrana externa):
 - Pili tipo IV
 - Porinas (PorA Y PorB)
 - Moléculas de Adhesión (Opa y Opc)
- Proteasa de IgA1
- Componentes de la pared Celular
 - Lipooligosacaridos (LOS)
 - Lipopolisacarido (LPS)

3.2 Posición Taxonómica

Neisseria meningitidis es un microorganismo patógeno el cual pertenece al reino de las bacterias, del filo Proteobacteria, en la clase las Betaproteobacteria del orden Enterobacteriales, admitida en la familia Neisseriaceae perteneciente en el género *Neisseria*, posteriormente la taxonomía le adjudicó en la especie de *Neisseria meningitidis*.

3.3 Genética

Neisseria meningitidis posee dos locus con la misma nominación IHT pero con diferente numeración que los caracteriza A1 es el único locus donde los genes codifican la cápsula, A2 codifica un transportador ABC, existiendo un tercer locus con la misma nominación pero identificado con la letra C codifica 30 marcos abiertos de lectura que son homólogos de toxinas, es un bacteriófago de potencial virulencia ¹¹.

Secuencias del genoma de las cepas con mayor relevancia en el estudio de *Neisseria meningitidis*: MC58 (serogrupo B, ST-32); Z2491 (serogrupo A, ST-4); FAM18 (serogrupo C, ST-11); NMB CDC (serogrupo B, ST-8). De acuerdo con la secuencia del genoma, el cromosoma cuenta con un tamaño de 2,0 a 2,2 megabases y contiene alrededor de 2000 genes ¹¹. La cepa MC58 del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* es el agente causal de las enfermedades como: la septicemia y meningitis ¹⁰.

Los serogrupo B, C, Y y W135 el locus se comparte en tres diferentes regiones: La región A cumple la función de codificar enzimas para sintetizar ácido sialico esto lo hace con la ayuda de tres genes conservados: syn A, syn B y syn C; la polimerización del polisacárido lo hace a través de un cuarto gen específico del serogrupo syn D. La región B compuesta por ctrE y ctrF y la región C por ctrA-D, envuelven los genes codificantes de las proteínas del complejo de transporte de transmembrana, la cual permite la translocación del polisacárido que va desde el citoplasma hasta la superficie ¹².

En los serogrupos B y C la cápsula está compuesta por un homopolímero de ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), con uniones alpha 2-8 y alpha 2-9 respectivamente. El ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) el ácido siálico en humanos es importante porque participa en reconocimiento intermolecular e intercelular de la bacteria ¹³.

3.4 Regulación del complemento CD46 en relación al Pili

El receptor CD46 se une a las adhesinas del Pili en que se da un contacto inicial a la proteína que se encuentra presente como cofactor en la membrana de *Neisseria meningitidis* ³.

En humanos, CD46 se expresa en las principales isoformas; BC1, BC2, C1 y C2 de acuerdo al empalme alternativo de la región que codifica un dominio extracelular y la elección entre una de las dos colas citoplásmicas, Cyt-1 y Cyt-2. La unión al receptor activa la transducción de señales de la célula huésped, lo que hace un contacto cercano entre los componentes de la membrana bacteriana y los receptores de la superficie de la célula huésped. CD46 regula las respuestas inflamatorias mediadas por células T y la reacción de hipersensibilidad de contacto, con diferentes efectos dependiendo de la naturaleza de su cola citoplasmática: el compromiso de Cyt1 suprime la inflamación, mientras que Cyt-2 la aumenta. Debido a que Cyt-2 se expresa preferentemente en el tejido cerebral y es fosforilado en tirosina, es posible que la abundancia de Cyt-2 en el cerebro facilite la meningitis bacteriana, aumenta las respuestas inflamatorias ¹⁴.

3. 5 Vías y formas de transmisión

Se coloniza en la nasofaringe humana, donde permanece sin producir síntomas ni signos clínicos ¹¹. Se transmite de una persona portadora a través del contacto directo con secreciones respiratorias y en actividades como besar, toser y compartir utensilios para comer o beber ⁶. Tiene un periodo de incubación de 2 a 10 días y es transmisible hasta 24 hrs luego de haber iniciado el tratamiento farmacológico con antibióticos ¹⁵.

3. 6 Factores de Riesgo

Se encuentran factores que predominan el riesgo de la colonización y la diseminación de esta bacteria, personas que carecen del complemento C3,C5,C9 tienen una estrecha susceptibilidad de padecer esta infección ⁶; en los casos más frecuentes se relaciona con desnutrición, hacinamientos, escuelas, guarderías, personal sanitario, personas inmunodeprimidas o cuando existen otras infecciones respiratorias ¹⁵; también en la exposición al humo del tabaco ³.

4. METODOLOGÍA

4.1 Situación del problema

La meningitis (N. meningitidis) es un problema de salud pública, el meningococo mundialmente ha presentado un alto porcentaje de víctimas razón por la cual su detección es de suma importancia.

Los factores de riesgo que están relacionado con el contagio son diversos como: los desplazamientos, hacinamiento, factores como el clima y la virulencia de las diferentes cepas que circulan en el medio aunque estas circunstancias están claramente definidas.

4.2 Análisis del caso

El caso presenta a una mujer de 18 años que vacaciona en Arica, ciudad perteneciente a Chile durante este viaje presenta síntomas como: mareo, fiebre de 39°C, molestia abdominal y lesiones orofaciales. Ingresa a la sala de UCI presentando parámetros inflamatorios y provocando un shock refractario. Se procede a realizar un cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y hemocultivo que luego de 48 horas resultaron negativos. Se le realiza examen físico presentando Dermatitis purpúrica pigmentaria en ambos pies. En el TAC demuestra una hemorragia subaracnoidea bilateral. Se le realiza un conjunto de cultivos y urucultivos para hongos, PCR, antígeno y serología (*Legionella*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia*, VIH, Hepatitis A, B y C). Mediante la repetición de análisis en muestras de líquido cefalorraquídeo se confirma el diagnóstico de meningococemia.

Preguntas a resolver

¿*Neisseria meningitidis* puede alojarse en animales y/o vegetales?

¿Cuáles son las características genéticas de *N. meningitidis* y su forma de transmisión?

¿*Neisseria meningitidis* puede alojarse en animales y/o vegetales?

No se aloja en animales ni vegetales. Es una infección causada por un patógeno exclusivamente humano, debido a que este microorganismo se aísla en la nasofaringe y requiere de la ayuda de complementos humanos para ingresar a la epidermis y causar la infección; estos complementos son: C5, C9, factor B, el factor D o properdina y CD46, estas son proteínas susceptibles ante la enfermedad causada por *Neisseria meningitidis*.

¿Cuáles son las características genéticas de *Neisseria meningitidis*?

El meningococo consta de polisacáridos capsulares que determinan las bases genéticas para agrupar a este patógeno. Los genes capsulares están ubicados en un solo locus *cps* dentro de la isla de virulencia IHT-A1. El locus IHT-A1 contiene los genes para la biosíntesis y el transporte de la cápsula, se prevé que el locus IHT-A2 codifique un transportador ABC y una proteína secretada y se prevé que el locus IHT-C codifique 30 marcos de lectura abiertos, incluidos homólogos de toxinas, que lo hace potencialmente virulento para el ser humano.

¿Forma de transmisión?

La adquisición de meningococos a través de la exposición a las secreciones respiratorias y la unión a las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores humanas por parte de *Neisseria meningitidis* son los primeros pasos para establecer un estado del portador humano y una enfermedad meningocócica invasiva.

5. CONCLUSIÓN

- Concluyendo con la siguiente investigación se determina que *Neisseria meningitidis* se coloniza en las vías respiratorias superiores del ser humano, pueden existir otras clases de neisseria que se alojen en animales o vegetales pero debido a los receptores que posee *Neisseria meningitidis* se adhiere en la mucosa de la nasofaringe, las adhesinas que se unen con los diferentes receptores humanos son el Pili y proteínas Opa y Opc que pertenecen a la membrana externa las cuales son secretadas en mayor cantidad. Estas proteínas facilitan el primer contacto del meningococo con las células epiteliales y las células del endotelio, uniéndose la proteína Opc al receptor CD46 que ayuda a la colonización de las células y posteriormente ingresando a circulación sanguínea. La cápsula de polisacáridos protege a la bacteria de la respuesta inflamatoria del hospedero, como la activación del complemento y la muerte mediada por fagocitosis.
- El meningococo no resiste mucho tiempo en el ambiente por lo que requiere de vehículos para su transmisión entre individuos, las secreciones respiratorias y el contacto cercano con personas portadoras son formas de contagio del meningococo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moreno, J.; Alarcon, Z.; Parra, E.; Duarte, C.; Sanabria, O.; Prada, D.; Gabastou, J. M. Molecular Characterization of Neisseria Meningitidis Isolates Recovered from Patients with Invasive Meningococcal Disease in Colombia from 2013 to 2016. *PLoS One* **2020**, *15* (7 July), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234475>.
- (2) León, M. E.; Kawabata, A.; Nagai, M.; Rojas, L. Aislados de Pacientes Con Enfermedad Meningocócica En Paraguay , 1996 – 2015. **2019**, No. 2, 1–8.
- (3) Almeida-González, L.; Franco-Paredes, C.; Pérez, L. F.; Santos-Preciado, J. I. Enfermedad Por Meningococo, Neisseria Meningitidis: Perspectiva Epidemiológica, Clínica y Preventiva. *Salud Publica Mex.* **2004**, *46* (5), 438–450. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342004000500010>.
- (4) Antonio, J.; Salcedo, F.; Díaz, S. H.; Javier, F.; Madera, M.; Gabriela, M.; Araiza, G. Meningitis Por Neisseria Meningitidis . Una Enfermedad Emergente En México : Un Estudio Epidemiológico. **2004**, *37* (4), 156–161.
- (5) Consejo Editorial. Diagnóstico y Tratamiento de La Meningitis Bacteriana Aguda Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Sinergia* **2020**, *5* (6).
- (6) Crum-Cianflone, N.; Sullivan, E. Meningococcal Vaccinations. *Infect. Dis. Ther.* **2016**, *5* (2), 89–112. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0107-0>.
- (7) Epidemiológica, D. N. V. ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES SE 13 ECUADOR 2021. **2021**.
- (8) Núñez, N.; Martínez, I.; Izquierdo, L.; Álvarez, N.; López, O. Portadores de Neisseria Meningitidis y Neisseria Lactamica En Tres Grupos de Edades Diferentes. **2007**, No. 19805, 1–6.
- (9) Tabuenca Oliver, J. M. Meningitis Meningocócica. *Pediatrিকা* **1981**, *1* (6), 26–34.
- (10) Medina, A.; Díaz, B.; Sandoval, D.; Chávez, M. Neisseria Meningitidis: Caso Clínico Con Afección a Múltiples Órganos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* **2017**, *55* (3), 388–393.

- (11) Roupshael, N. G.; Stephens, D. S. Neisseria Meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology. *Methods Mol. Biol.* **2012**, 799 (3), 1–20.
https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1.
- (12) Tejada, A. G. Descripción de Enfermedad Meningocócica En Niños de 0 a 14 Años En La Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Badajoz (1997-2013). Evaluación de La Eficacia y Seguridad de Las Vacunas Frente a La Enfermedad Ocasionada Por Meningococo B. *Revisión Sist.* **2016**.
- (13) Sáez Mateos, M. Neisseria meningitidis y su Importancia en la actualidad. **2018**, 1–20.
- (14) Johansson, L.; Rytönen, A.; Bergman, P.; Albiger, B.; Källström, H.; Hökfelt, T.; Agerberth, B.; Cattaneo, R.; Jonsson, A. B. CD46 in Meningococcal Disease. *Science (80-)*. **2003**, 301 (5631), 373–375.
<https://doi.org/10.1126/science.1086476>.
- (15) Sevilla, E.; Manuel Ramírez Rodríguez, J.; Villarreal Hernández, L.; Mata, E.; Trujillo López, J.; meningitidis, N. Informe de Un Caso de Meningitis Complicado Con Artritis Séptica. *Rev Mex Patol Clin Col. Indep. Guadalajara, Jal* **2007**, 54 (44340333), 10–58.