



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SECRETARIA DE SALUD

**EL POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES TOLL LIKE COMO FACTOR
DE RIESGO PARA SEPSIS**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA

EN:

INFECTOLOGIA

PRESENTA

DRA. LILIA ESCAMILLA RAMIREZ

TUTORES DE TESIS

DRA. MERCEDES MACIAS PARRA

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

MEXICO

MMVIII



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EL POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES TOLL LIKE COMO FACTOR
DE RIESGO PARA SEPSIS**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

**DR JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSGRADO**

**DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDANA
PROFESOR TITULAR**

**DRA. MERCEDES MACIAS PARRA
TUTOR DE TESIS**

**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLOGICO**

INDICE

Agradecimientos	4
Dedicatoria	5
Resumen	6
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	13
Pregunta de Investigación	14
Justificación	14
Objetivo	15
Criterios para la valoración de los estudios	16
Estrategia de Búsqueda	16
Descripción de los estudios	16
Estudios excluidos	17
Estudios incluidos	18
Resultados	19
Discusión	23
Conclusión	24
Bibliografía	25
Anexos	28

AGRADECIMIENTO

A mi tutora de tesis y maestra, por la cual siento una gran admiración y respeto, mi modelo a seguir, que en esta etapa que convive con ella permitió conocerla y reafirmar que es un gran ser humano, Gracias nuevamente Dra. Macias, pero también quiero hacer un especial reconocimiento a todos mis maestros que también participaron en mi formación con sus conocimientos, experiencia, llamadas de atención cuando fueron necesarias, consejos, Dr. Napoleón Gonzales Saldaña, Dra. Patricia Saltigeral Simental, Dr. Marte Hernández Porras, Dr. Francisco Otero, Dra. Hilda Hernández, y también a todas las enfermeras que nos apoyaron en todo momento, así como también a las Instituciones que nos acogieron durante nuestra rotación externa y nombrar a cada una de ellas sería difícil. También un especial agradecimiento a las Secretarias Alma Serna, Lety, Laura y un especial reconocimiento a Dora y Mary nuestras enfermeras de batalla del servicio de Infectología. Gracias Dr. Mora por su tiempo y conocimiento, así como amistad compartida conmigo.

DEDICATORIA

Termina una etapa mas en mi vida y también una incertidumbre del futuro, pero con un gran sabor de boca y un conocimiento enorme adquirido, antes que nada quiero dar gracias a dios y a mi familia por estar siempre conmigo apoyándome, a mis padres, hermanos, sobrinos y a mis abuelitas, así como también me permitió convivir y conocer a amigos como Israel Cárdenas Monteverde gracias por tu amistad y tus bromas que con ellas hicieron el trabajo mas a meno, así como de Honduras a Elham Mandegari, Joselito Hernández Pichardo, Azarell Anzures mi compañera de viajes , y muchas gracias a mis amigos de siempre. Durante este camino pude realizar algunas otras actividades diferentes a la medicina, que me enriquecieron como ser humano y me permitieron crecer, así como conocer a dos grandes amigas Sandra Chávez Gómez y Perla Barba Robles, gracias por su amistad.

RESUMEN

EL POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES TOLL LIKE COMO FACTOR DE RIESGO PARA SEPSIS

La sepsis es la primera causa de muerte en países subdesarrollados. Se estima que afecta a 18 millones de personas en el mundo cada año y mueren 1,400,000 cada año. En Estados Unidos se reportan 750,000 casos anualmente. La mayoría es resultado de una infección bacteriana, con un incremento en la proporción de los casos por bacterias grampositivas. Anualmente se reporta en los Estados Unidos que las bacterias grampositivas se presentan en un 52.1% casos en los pacientes que ingresan por sepsis, en contraste con el 37.6% de bacterias gramnegativas. Se incluyeron todos los estudios, de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados en los que se estudiaron niños de 0 a 18 años de edad, en los que se determinó el polimorfismo de los receptores Toll like y a quienes se les diagnóstico sepsis o sepsis grave. Se realizó la búsqueda en Pubmed utilizando los siguientes términos Mesh o palabras de texto: (Toll-like receptor and sepsis) and (sepsis or septicemia) and (toll like receptor and sepsis) and (polymorphisms and toll like and sepsis). Los receptores Toll Like y el polimorfismo a nivel del nucleótido que puede resultar en una alteración en la susceptibilidad a infecciones o enfermedad inflamatoria. El TLR4 (Asp299Gly y Thr399Ile) que reconoce a bacterias gramnegativas predispone a que los individuos presenten un cuadro de sepsis o sepsis grave; a nivel del polimorfismo de TLR2 encontrado en (Arg677Trp) que se asocia con Lepra en pacientes coreanos y con una susceptibilidad para Tuberculosis en Túnez, así como una mayor predisposición para infecciones por bacterias grampositivas. Se incluyeron todos los estudios de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados.

Medidas de resultado primario

- 1.- Identificación del polimorfismo a nivel de TLR2
- 2.- Identificación de polimorfismo en TLR4

Medidas de resultado secundario

- 1.- Identificación del polimorfismo en TLR2 y TLR4 en pacientes con sepsis

Se realizó la búsqueda en Pubmed utilizando los siguientes términos Mesh o palabra de texto: (toll-like receptor and sepsis) and (Sepsis or septicemia) and

(toll like receptor and sepsis) and (polymorphisms and toll like and sepsis). No se aplicara restricción en cuanto al idioma, así como edad y año. También se buscaron los artículos relevantes en Medline, Biblioteca Cochrane y EMBASE.

De un total de 42 artículos encontrados de acuerdo a la estrategia de búsqueda, fueron aprobados 5 artículos para su revisión. Se reclutaron un total de 1150 pacientes, límite de edad de los 19 a 84 años de edad y un promedio de 52 años.

De los 5 artículos encontrados, en el estudio de Lorenz se encuentra la participación del polimorfismo de TLR4 como un factor de riesgo para sepsis con una p significativa ($p < 0.05$) en el estudio de Sutherland se informa que el polimorfismo en TLR2 tiene una asociación causal de sepsis y con infecciones por microorganismos grampositivos. En los otros estudios los resultados no son significativos.

La susceptibilidad a las infecciones letales, así como sepsis o sepsis grave puede ser significativamente dependiente de los factores genéticos, tal como el polimorfismo, sin embargo sigue siendo controversial el papel que juega el polimorfismo en los receptores Toll Like principalmente a nivel de TLR4 y TLR2 en la susceptibilidad a infecciones.

Se requieren más estudios que identifiquen los factores que participan para que un paciente tenga el riesgo de evolucionar a sepsis o sepsis grave, y que no solo el polimorfismo de los Toll Like que es un factor importante, existen otros factores que pueden llevar a un paciente a presentar un cuadro grave de infección.

ANTECEDENTES

Los humanos estamos constantemente expuestos a una gran variedad de microorganismos que pueden causar una infección mortal. La capacidad del huésped en cuanto a la invasión por organismos patógenos y una respuesta apropiada en el control de la infección es primordial para la supervivencia. El retraso en la detección de los patógenos contribuye a no detectar la infección y una respuesta sistémica exagerada; y a la producción del daño al tejido, disfunción orgánica múltiple y muerte. El papel de los factores genéticos del huésped en la determinación de la susceptibilidad a la infección puede ser más evidente en algunas personas y tiene mayor predisposición a infecciones, y en otros resultar protector. Se tendrá un mejor conocimiento del proceso de enfermedad estudiando la respuesta inmune y los marcadores genéticos en cuanto a la susceptibilidad o resistencia de las personas.

La sepsis es la primera causa de muerte en países subdesarrollados. Se estima que afecta a 18 millones de personas en el mundo anualmente y mueren 1,400,000. En Estados Unidos de Norteamérica se reportan 750,000 casos anualmente. La incidencia de sepsis se incrementa en la población con mayor riesgo de co-morbilidad significativa (quimioterapia, catéteres internos y trasplante de órganos) con incremento en la mortalidad atribuida a sepsis en alrededor de 215,000 casos por año. Los sitios más comunes de infecciones son el pulmón, cavidad abdominal, tracto urinario y bacteriemia. Sin tratamiento los pacientes sépticos pueden desarrollar una falla respiratoria aguda o renal, disfunción multiorgánica, shock y muerte.^{1,2}

La etiología de la sepsis ha cambiado. La mayoría de los casos continúan siendo resultado de una infección bacteriana, con incremento en la proporción de los casos por bacterias grampositivas. Se reporta cada año en los Estados Unidos de Norteamérica que las bacterias grampositivas se presentan en un 52.1% casos en los pacientes que ingresan por sepsis por 2000, en contraste con 37.6% de bacterias gramnegativas. La mortalidad por sepsis relacionada con bacterias gramnegativas ha disminuido, y las infecciones por bacterias grampositivas sigue sin cambios. El incremento en la emergencia de multiresistencia, como es el caso de *S.aureus* metilino resistente, es de

particular interés, y asociado a su vez con incremento en las complicaciones posoperatorias, larga estancia en la unidad de cuidados intensivos, tratamiento costoso y mortalidad.¹

Se ha subestimado la participación de virus y parásitos en casos de sepsis, cuya frecuencia se estima entre el 2 y 4%.¹ La patogénesis del choque es secundaria a una estimulación excesiva de las células del huésped por los componentes microbianos, los cuales son potentes activadores de la inflamación y síntesis de citocinas, la activación de esta cascada es importante en la respuesta inmune innata ante la infección, el factor de necrosis tumoral como mediador endógeno entre otros, son responsables de una hipotensión irreversible y daño orgánico asociado con la letalidad del choque séptico.³

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa para infecciones microbianas (macrófagos, células NK, neutrófilos y la activación de la vía alterna del complemento), existiendo una respuesta temprana y rápida del sistema inmune a la invasión de los microorganismos. Las acciones en contra de los patógenos invasivos es directa (fagocitosis y muerte), e indirecta a través de las citocinas u otras moléculas estimuladas, la cual es el blanco del sistema inmune adaptativo por la activación de células B y T.^{4,5}

Los receptores toll like (TLR) juegan un papel importante en la respuesta inmune estos fueron inicialmente identificados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, se debe su nombre a que tienen una semejanza con las proteínas transmembrana presentes en los embriones de las moscas *Drosophila* que les permiten mantener la polaridad dorso-ventral. Cuando un ligando impacta en el receptor activa un sistema de quinasas citoplasmáticas que activan un factor de transcripción en el citoplasma. Este factor pasa al núcleo donde regula la transcripción de genes específicos. Los mecanismos o vías de transducción del sistema toll de la *Drosophila* muestran una similitud remarcable con la vía de la IL-1 en los mamíferos. El dominio intracitoplasmático del receptor toll y del receptor de IL-1 en mamíferos es muy parecido, por lo que se habla de dominio Toll/IL-1 receptor (TIR). Las moscas de la fruta con mutaciones en algunos genes de la vía toll son sumamente

susceptibles a la infección por hongos y ciertas bacterias. Las proteínas transmembrana con un dominio extracelular rico en leucina y un sector intracelular muy similar al presente en el receptor de la IL-1 (TIR). Ver figura 1 6,7

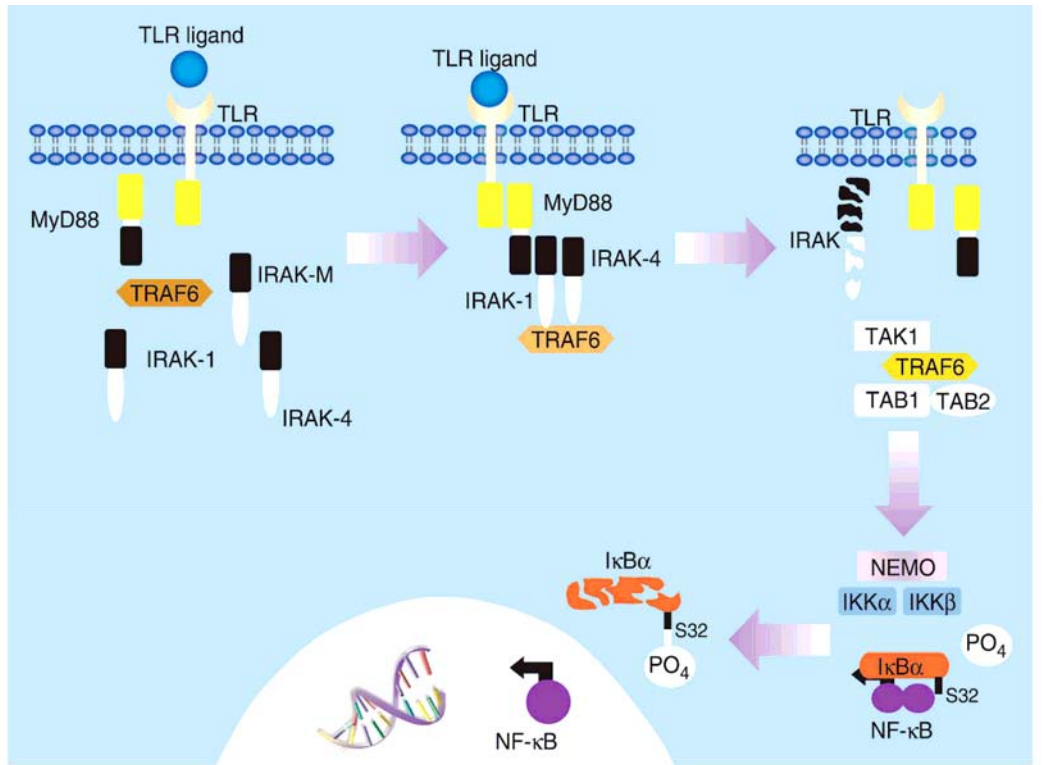


Figura 1. Función de los receptores Toll-like. Con autorización de Donal N Cook.

Los TLRs son una familia de receptores de proteínas presentes en la superficie celular de numerosas células con diferentes funciones en los mamíferos que participan en el reconocimiento de los modelos moleculares asociado a patógenos (PAMPs). Ejemplo de estos modelos son: glucanos, lipopolisacárido, peptidoglucano, ácido lipoteicoico, mananos, DNA bacteriano y RNA de cadena doble, entre otros. Esta información es crucial (en los microbios que están presentes en el cuerpo) es transmitida a través de la membrana celular, y la señal resultante es eventualmente transmitida dentro del núcleo, también estos genes específicos pueden ser activados por una respuesta inicial apropiada.^{7,8}

El grupo de los receptores Toll Like se compone de al menos de diez miembros, la secuencia de aminoácidos y la estructura química permite la clasificación en 5 subfamilias: TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 y TLR9. El TLR3 es el

único codificado por 5 exones, en tanto los otros sólo por uno o dos. Algunos receptores trabajan en forma cooperativa con TLR2. El TLR2 puede formar heterodímeros con TLR6 y TLR1. El heterodímero TLR2/TLR6 es necesario para reconocer peptidoglucano, pero el TLR2 por sí mismo, puede detectar lipopéptidos bacterianos. Ver cuadro 1 ⁷.

Los ligandos activan una serie de procesos intracelulares que culmina con la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB). En esta vía actúa un adaptador de proteínas MyD88 que activa una quinasa asociada con el receptor de interleucina 1 (IRAK) el que a su vez se asocia con TRAF 6, activando 2 vías de señalización: la mencionada NFy JNK. Existe otra vía independiente de MyD88, que activa regiones de interferón. ⁷

El TLR4 es requerido para la respuesta inmune innata y responde con LPS de las bacterias gramnegativas, varios grupos han investigado la posible asociación entre el polimorfismo a nivel Asp299Gly y sepsis. ¹² Las mutaciones en el TLR4 son asociados con una disminución en la respuesta de los LPS, este polimorfismo es asociado con un incremento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas graves y a sepsis por bacterias gram-negativas. El polimorfismo también es descrito en los TLR2. En un estudio de pacientes con lepra lepromatosa fueron comúnmente encontrados con una sola mutación en el aminoácido de los TLR2 comparado con los de la lepra tuberculosa y en los controles. Los TLR2 resultan en una disminución del FNT alfa produciendo una respuesta de la *M.tuberculosis* y *M.leprae*. ⁹

Cuadro 1. Familia de los receptores Toll-like (Abreu MT)

TLR	Ligandos conocidos	Especie
TLR-1/TLR2	Lipopéptidos triacilados	Bacterias y micobacterias
TLR-2	LTA (Acido lipoteicoico)	-Bacterias gram-positivas, ej: S.aureus, S.pneumoniae,etc.
	LPS atípico	-Bacterias gram-negativas, ej: P.gingivalis
	Porinas	-Bacterias gram-negativas, ej:Shigella sp., H. influenzae
		-Bacterias gram-positivas y gram-

	Peptidoglucano Lipoarabinomanano	negativas -Micobacteria
TLR-3		RNA de doble cadena de los virus
TLR2/TLR6	Lipopéptidos diacilados LTA (Acido lipoteicoico)	Mycoplasma S. del grupo B.
TLR-4	Lipopolisacáridos (LPS). Los LPS también son reconocidos por el CD14	Bacterias gram-negativas.
TLR-5	Flagelina	Bacterias gram-positivas y gram-negativas con flagelos
TLR-6	---	
TLR-7	Inmunomoduladores sintéticos tópicos: Imidazoquinolinas, como imiquimod	
TLR-8	---	
TLR-9	CpG	Bacterias gram-positivas, gram-negativas y micobacterias.
TLR-10	----	

Recientemente se han descrito en humanos los cambios en los pares de bases de los genes tanto para CD14 y TLR4. Arbou y colaboradores demostraron dos mutaciones cosegregadas ausentes en el dominio extracelular de los receptores Toll like en humanos. La primera es una sustitución de A-G en el nucleótido 896 en el inicio del codón del gen TL4, lo cual resulta en una sustitución de ácido aspártico a glicina en la posición 299 de la secuencia del aminoácido (Asp299Gly). Una mutación puntual que resulta en la sustitución de treonina a Isoleucina en la posición 399 de la secuencia del aminoácido (Thr399Ile). Estas mutaciones son asociadas con cambios funcionales que se demuestran por una disminución de la respuesta de las vías aéreas después de la estimulación con LPS. Un polimorfismo en la región promotora del gen CD14 también se describe. El polimorfismo de un solo nucleótido identificado en el cuarto exón de los TLR4 resulta en el reemplazo del ácido Aspartico conservado en el residuo del aminoácido 299 por Glicina. Este nucleótido es un enlace en el segundo nucleótido del aminoácido 399 que es cambiado por treonina por una isoleucina, la mutación del (Asp299Gly) y (Thr399Ile) en el dominio extracelular del receptor TLR4 del receptor co-segregados con el

Asp299Gly fue substituido en más del 95% de la población caucásica, este polimorfismo contribuye a una hipo-respuesta en la endotoxina en los humanos.^{10,11}

La disminución en la respuesta en la variante de los TLR4 esta frecuentemente en la población general y sugiere que puede ser asociada con infección por gram-negativos o sepsis y mortalidad por una respuesta inflamatoria sistémica.^{2,10}

El rol del polimorfismo de los TLR en varias infecciones comunes aun no se sabe pero continúa en investigación.⁹

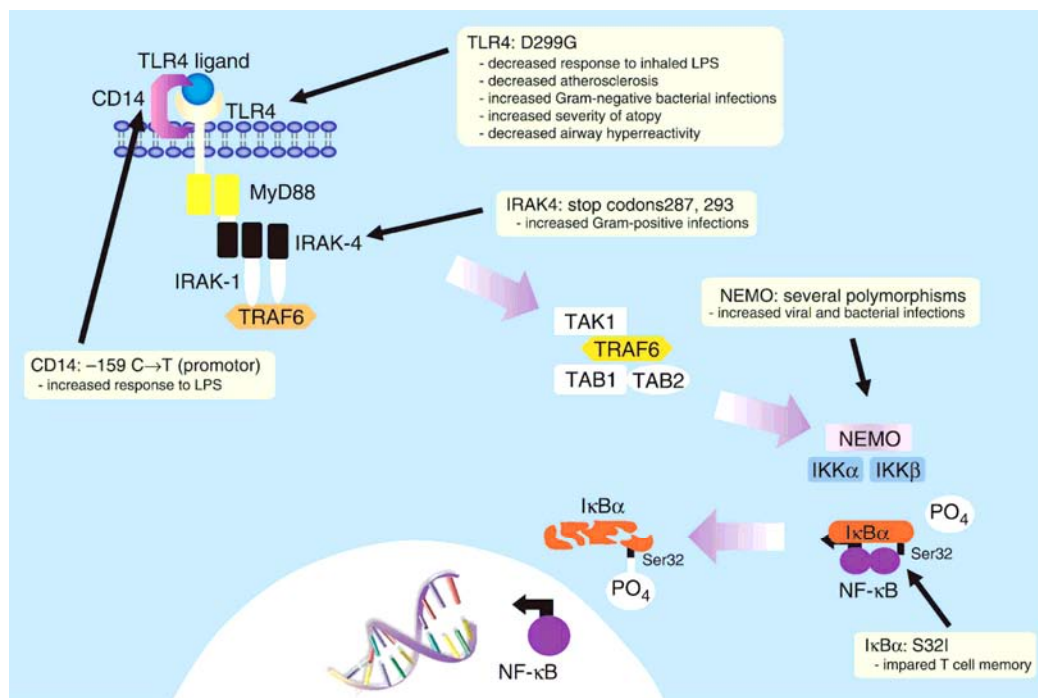


Figura 2: Otros mediadores que participan en la respuesta inmune. (Autorización por Donal N Cook)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los receptores toll like y el polimorfismo a nivel del nucleótido puede condicionar una alteración en la susceptibilidad a infecciones o enfermedad inflamatoria. El TLR4 (Asp299Gly y Thr399Ile) que reconoce a bacterias gram-negativas y predispone a que los pacientes presenten un cuadro de sepsis o sepsis grave, a nivel de los TLR2 el polimorfismo encontrado es el Arg677Trp que se asocia con Lepra en Corea y con susceptibilidad para Tuberculosis en

Túnez, así como mayor predisposición para infecciones por bacterias grampositivas.

En México no existe información al respecto, así como no hay un estudio que concluya la significancia del polimorfismo como factor de riesgo para presentar sepsis y también son muy pocos los estudios analizados en pacientes pediátricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El polimorfismo en los receptores toll like TLR 2 y TLR 4 es un factor de riesgo para que los pacientes presenten sepsis o sepsis grave?

Estructura de la pregunta PECO

Población	Pacientes con Sepsis Grave, Sepsis, Choque séptico o Respuesta Inflamatoria Sistémica
Exposición	Polimorfismos en los receptores TLR2 y TLR4
Comparación	Comparar sin Polimorfismo
Resultados	Riesgo para que los pacientes presenten un cuadro de sepsis o sepsis grave.

JUSTIFICACION

El reconocimiento del polimorfismo de los receptores toll-like, principalmente en los TL2 y TLR 4 se ha reportado en la literatura como un factor de riesgo para que se presente un cuadro de sepsis o sepsis grave. Dependiendo del tipo de polimorfismo se presenta cierto tipo de agentes infecciosos.

El determinar el polimorfismo en pacientes con infecciones por microorganismos gramnegativos y/o grampositivos permitirá identificarlos en forma temprana y poder establecer medidas terapéuticas que puedan modificar la evolución grave del padecimiento. Teniendo en cuenta que en México no existe información al respecto la revisión de la literatura permitirá sentar las bases para el desarrollo de protocolos de investigación

Esto se traducirá en beneficios para el paciente y la sociedad, al disminuir la estancia hospitalaria, complicaciones y letalidad.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de polimorfismo como factor de riesgo para sepsis o sepsis grave en la literatura mundial.

Polimorfismo codificado en el gen 6 en TLR4 (Asp299Gly) y (Th399Ile), se asocia a infecciones por bacterias gramnegativas y Polimorfismo en TLR2 (Arg677Trp) se encuentra en toda la población y se asocia solo a Tuberculosis o Lepra o solamente se encuentra en cierto tipo de población.

CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS EN ESTA REVISION

TIPO DE ESTUDIOS

Se incluirán todos los estudios, de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Se incluirán todos los estudios en los cuales se determine el polimorfismo de los receptores Toll like y que presenten un cuadro de sepsis o sepsis grave.

TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADOS

Medidas de resultado primarias

- 1.- Identificación del polimorfismo a nivel de TLR2
- 2.- Identificación de polimorfismo en TLR4

Medidas de resultado secundario

- 1.- Identificación del polimorfismo en TLR2 y TLR4 y presenten sepsis.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica: SRIS esta determinado por la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento anormal de leucocitos:

- Temperatura central >38.5 o $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia (FC promedio o >2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad) en ausencia de estímulo externo, uso crónico de

fármacos o dolor crónico, o elevación persistente no explicada por otras causas durante un periodo de media hora a 4 horas.

- Taquipnea: Frecuencia respiratoria promedio >2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo que no está relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente ni con anestesia general.

Sepsis: Se define como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica cuando se sospecha o se demuestra la presencia de infección, o bien no es consecuencia de esta.

Sepsis Grave: Sepsis mas disfunción cardiovascular o Síndrome de dificultad respiratoria aguda o sepsis mas insuficiencia de dos o mas órganos.

Shock séptico: Se define como sepsis (SRIS cuando se sospecha o se demuestra la presencia de infección o bien cuando es consecuencia de ésta o disfunción cardiovascular pese a la administración intravenosa de bolos de líquidos isotónicos >40 ml/kg en una hora.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS

Se realizara la búsqueda en Pubmed utilizando los siguientes términos Mesh o palabras de texto: (Toll-like receptor and sepsis) and (sepsis or septicemia) and (toll like receptor and sepsis) and (polymorphisms and toll like and sepsis). No se aplicara restricción en cuanto al idioma así como en cuanto a la edad y en años. Así como también se buscaron los artículos relevantes en Medline, Biblioteca Cochrane y EMBASE.

METODOS DE LA REVISION

Selección de estudios

Se realizó la identificación del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la obtención de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se evaluaron cada uno de los artículos en forma independiente para determinar si el estudio era

incluido de acuerdo a los criterios de selección por 3 revisores. Los desacuerdos fueron solucionados por consenso.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

En la búsqueda realizada se encontraron en pacientes pediátricos solo 3 estudios para ser incluidos en el análisis, sin embargo por contar aun con poca información sobre el tema se decidió realizar la búsqueda aumentando el rango de edad, todos los estudios están en Ingles, se encontraron un total de 42 estudios , de los cuales solo 11 cumplieron los criterios de, sin embargo solo 5 estudios fueron incluidos para el análisis.

ESTUDIOS EXCLUIDOS

Se realizo la revisión de acuerdo a los términos y criterios establecidos

1.- Constantin JM-2006 Fue excluido por tratarse de la presentación de un caso clínico.

2.- Los siguientes artículos fueron rechazados por tratarse de revisión de la literaturara:

Dahmer 2005;6:S61-73.

Emonts M, 2003;3(9):565-77.

Texereau J, 2005 15;41 Suppl 7:S408-15.

. 2007;212(9-10):715-22.

Schwartz DA,. 2005 15;41 Suppl 7:S403-7.

Holmes CL, 2003;124(3):1103-15.

3.- Los siguientes estudios fueron excluidos por ser específicos para ciertos tipos de agentes y polimorfismos en otros receptores y no incluye a los Toll-Like:

Everett B,. 2007; 8:699-702.

Van der Graaf CA,. 2006;17:29-34.

2000 Nov;68(11):6398-401.

4.- Szebeni B, 2006;42:27-21. El estudio se rechazo por tratarse de una patología específica y no cumple con los criterios de inclusión.

5.- Hubacek JA, 2006;12:47-53. Este artículo fue rechazado por tratarse de un artículo que no trataba del polimorfismo de los receptores toll like.

ESTUDIOS INCLUIDOS

Para el análisis del estudio se incluyeron un total de 5 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. En estos artículos incluidos solo se reportan audltos

- 1.- Lorenz E, 2002; 162:1028-1032.
- 2.- Agnese DM, 2002;186:1522-5.
- 3.- Jessen MK.2007;7:1-7.
- 4.- Sutherland AM 2005;33:638-644.
- 5.- Yoon HJ, 2006;21:979-82.

De acuerdo a la revisión realizada no se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado, de los 5 estudios incluidos para su análisis se reporta que 4 estudios son de cohorte, se llevaron a cabo en Francia, New Jersey, Dinamarca, Canadá, y Seúl. El periodo de estudio fue 1990 al 2004.

El objetivo general fue evaluar la participación del polimorfismo de los receptores toll like como factor de riesgo para la presencia de sepsis, choque séptico, o incremento en la prevalencia de infecciones por bacterias grampositivas o gramnegativas, así como en algunos otros valorar la mortalidad y evolución de los pacientes, sin embargo este último punto no es objetivo de este trabajo

Los criterios de inclusión para la mayoría de los pacientes fueron ≥ 2 criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (infección clínica evidente, hipertermia $\geq 38^{\circ}\text{C}$, hipotermia $\leq 36^{\circ}\text{C}$, taquicardia $\geq 90\text{x}'$, taquipnea $\geq 20\text{x}'$, leucocitosis $\geq 12,000$ o leucopenia ≤ 4000) , así como choque séptico definido por la presencia de sepsis e hipotensión (presión sistólica $\leq 90\text{mmHg}$ o el uso de vasopresores) o cultivo positivo.

El DNA fue extraído por el método de QIAamp Kit (QIAGEN), el análisis del polimorfismo en los receptores fue llevado a cabo por los primers de los CD14 por el Termociclador de Perkin Elmer 9600. Así como por PCR (RFLP) Nol para

Asp299Gly Hinf1 para Thr399Ile 3%, NuSieve gel BioWhittalev Molecular, por el sistema Applied Biosistem PCR ampliaciones por QIAquick Gel Kit, Qiagen, Hilden Germany).

El análisis estadístico de los estudios se llevo a cabo por medio de χ^2 , t exacta de Fisher, la prueba de Mann Whitney para las variables continuas, con significancia de $p \leq 0.05$, y con el programa SPSS 11,5 y en algunos de ellos no se reporta el valor de p , pero si el IC al 95%.

RESULTADOS

De un total de 42 artículos encontrados de acuerdo a la estrategia de búsqueda, de los cuales como posibles se seleccionaron 11, a los que se reviso el texto completo; quedando un total de 7 artículos, posterior se descartaron 2 artículos porque al realizar el análisis de los resultados no se incluía la participación de los receptores toll like quedando un total de 5 artículos para su revisión. Se reclutaron 1150 pacientes los cuales tenían los criterios de inclusión de respuesta inflamatoria sistémica sepsis, sepsis graveo bien ingresaron a terapia intensiva por choque séptico y la presencia de cultivo positivo.

En cuanto a los estudios incluidos todos fueron de adultos, ya que el estudio que se había realizado en niños fue excluido por no cubrir con los criterios de inclusión. En los incluidos se reporta un límite de edad de los 19 a 84 años con promedio de 52 años.

El DNA en los estudios se realizo por el método de fenol/cloroformo y precipitación con etanol, por el QIAamp Kit (QIAGEN), la mutaciones analizadas fueron las siguientes en CD14 por el método de PCR con el Termociclador de Perkin Elmer 9600, la mutación en TLR 4 en Asp299 Gly Hinf1 para Thr399Ile NuSieve gel de BioWhittalev molecura Qiagen gel kit (Applied Biosystems), el polimorfismo de TLR2-16933AA por PCR co el SSP-PCR,

también se identificó el polimorfismo de TLR2 a nivel Arg753Gln, Arg677Trp por el método de PCR AmpliTaq (Applied Biosystems), así como también el polimorfismo en TLR4 Asp299Gly/Thr399Ile por PCR y los otros polimorfismos por medio del (Applied Biosystems, Foster City, USA), Applied Biosystems PCR ampliaciones por Qiagen, Hilden, Germany .

En el estudio de Sutherland se reporta un total 237 pacientes que fueron exitosamente genotipificados para el polimorfismo de TLR2 T-16933A. Se encontró que el genotipo TLR2 -16933AA fue asociado con un incremento significativo en la presencia de sepsis al ingreso a UCI ($p < 0.03$) y especialmente con un incremento en la prevalencia de infecciones por microorganismos grampositivos ($p < 0.04$) el polimorfismo en TLR2 -16933AA no fue asociado con un incremento en la prevalencia de cultivos bacterianos positivos o choque séptico al ingreso a UCI o con una significancia diferente en la supervivencia al día 28.

En el estudio de Yoon los pacientes con bacteriemia, los sitios primarios fueron: urinario 31(20.1%), herida 18(11.7%), pulmón 9(5.8%) catéter 7(4.5%) absceso 5(3.3%) y no se sabe 72(46.8%) estos fueron 79(51.3%) infecciones por grampositivas, 65 (42.2%) infecciones por gramnegativas, 2(1.3%) infecciones por anaerobios y 8(5.2%) infecciones por hongos. Comparado con el control positivo la PCR-RFLP el patrón fue Asp299Gly (223bp) los cuales tienen un sitio de restricción por NcoI, la banda de todos los especímenes de estudio aparecieron en 249 pb de los cuales representan para el tipo normal. Por lo tanto no fue el polimorfismo en Asp299Gly pero si otros polimorfismos TLR4, Thr399Ile, fueron presentes, esto debe ser restringido por HinfI y la banda debe estar presente en 378 pb. Por lo tanto, la banda aparece en 410 pb la cual representa para el tipo normal también. En este estudio no se encontró ningún polimorfismo asociado a sepsis a nivel TLR4 Asp299Gly. Las limitaciones que se reportan en el estudio son las siguientes, que solo se cuenta con un solo control por cada caso para Asp299Gly y no para otros, no se examinó toda la secuencia de TLR2 y TLR4 solo se analizó la secuencia más frecuente, la muestra fue pequeña.

En el estudio de Lorenz se estudiaron un total 91 pacientes con choque séptico y 73 sujetos controles sanos. Se reportaron 11 pacientes (12%) y 8 controles (11%) con la mutación 299 y la 399 en TLR4. La mutación de TLR4 (Asp 299Gly/Thr399Ile) se observó una prevalencia similar de la mutación doble de Asp299Gly/Thr399Ile en pacientes con choque séptico y el grupo control. Por lo tanto, la mutación TLR4 Asp299Gly en la ausencia de la segregación en el residuo 399 fue reportada que ocurre solo en el grupo con choque séptico. En 5 paciente con choque séptico (5.5%) tienen la mutación TLR4 Asp299Gly, mientras que no se encuentra en ninguno sujeto control ($p=0.05$)

La meningitis ocurre más frecuentemente en los pacientes con la mutación de TLR4 tanto en Asp299Gly y en Thr399Ile, el número de sujetos de estudio fue pequeño, y sin una p significativa.

En el estudio de Jessen se estudiaron 6 polimorfismos a nivel de la inmunidad, en un total de 319 pacientes de los cuales el foco urinario primario se encontró a nivel del tracto urinario en el 83% de los pacientes y el agente que con mas frecuencia se aisló fue E.coli (69%) , a nivel del TLR4 para sepsis se reporta 223 casos , para sepsis grave un total de 57, y en choque séptico 23 casos, con un valor de p 0.57.

En el estudio de Agnese se reportan un total de 14 mutaciones a nivel TLR4 de los cuales 6 estaban localizadas al pulmón, 2 a nivel urinario, 2 en sangre, 1 en otros sitios y una mas fue múltiple, con un valor de p no significativa.

En el estudio de Yoon no se encontró ningún polimorfismo asociado a sepsis a nivel de Asp299Gly.

En el estudio de Jessen en el cual se reportan pacientes con sepsis o sepsis grave y choque séptico para la mutación en el FNT- α , se reporta una p 0.92.

En el estudio de Lorenz se incluyeron un total de 91 casos y 73 controles. Fue un estudio multicentrico, en el que se describen los criterios de inclusión y exclusión, el análisis estadístico fue diseñado por las mutaciones específicas en TLR4. Se usó la prueba exacta de Fisher a una cola. La prueba de Mann-

Whitney fue usada para analizar las variables continuas, se encontró significancia estadística y una asociación con el polimorfismo de TLR4 en Asp299Gly y Thr399Ile con la presencia de choque séptico e infecciones por gramnegativas. La mutación de TLR4 se detecto por PCR y por PCR amplificada con el Kit (Gel Qiagen, Valencia), con una secuencia automática del DNA por el Kit (Elmer Perkin Norwalk Conn).

En el estudio de Sutherland se incluyeron solo pacientes caucásicos, se estudio mas de un polimorfismo y solo se incluyo el polimorfismo a nivel de TLR2 16933AA, en el cual se concluye que este polimorfismo se asocia a un incremento en la incidencia de sepsis y predisposición a infecciones por bacterias grampositivas. Se mencionan los criterios de inclusión y no se especifican los de exclusión, se incluyeron un total de 252 pacientes y se realizo la genotipificación y se incluyo el día de evolución, al día 28 de estancia en la UCI. El análisis estadístico se llevo acabo por medio de variables dicotómicas usando χ^2 , para las variables continuas se utilizo el análisis de varianza. Se reporto el intervalo de confianza al 95%. La significancia estadística fue tomada con una $p < 0.05$.

En el estudio de Yoon no menciona como se realizo el análisis estadístico. Se comentas las limitaciones que tiene su estudio. Solo los casos cuentan con un control positivo para Asp299Gly. No se examinó la secuencia de los TLR2 y TLR4, solo la secuencia del gen especifico del locus del polimorfismo que se sabe que ocurre más frecuentemente, y el tamaño de la muestra es pequeña: 154 casos y 179 controles.

En el estudio de Agnese se incluyeron un total de 77 casos y 39 controles, con criterios de inclusión bien definidos y los de exclusión no se especifican en forma clara, para el análisis estadístico uso la prueba exacta de Fisher a dos colas, con una significancia estadística con valor de $p < 0.01$

En el estudio de Jessen la distribución del genotipo se realizo por medio de la χ^2 , el riesgo relativo para la sepsis de (1) para sepsis grave de (1.25) y para choque séptico (1.70) y el intervalo de confianza al 95% para sepsis grave (0.65-2.39) y para choque séptico de (0.48-7.42)

DISCUSION

La susceptibilidad a las infecciones letales puede ser significativamente dependiente de los factores genéticos tal como el polimorfismo, es controversial el papel que juega el polimorfismos de los Toll like principalmente TLR4 y TLR2 en la susceptibilidad a infecciones.

De acuerdo al análisis que se realizo en este estudio sobre el papel que juega el polimorfismo de los receptores toll like como factor de riesgo para sepsis, encontramos que no hay nada publicado en niños y que la información que se encuentra es en adultos. Hay 2 estudios en los cuales se incluyeron exclusivamente caucásicos y en otro solo coreanos y esto también probablemente refleje la participación de los factores genéticos, ambientales, raza, etc., que predisponga a un factor de riesgo adicional y que no solo el polimorfismo de los receptores toll like sea un factor determinante, sino muchos otros.^{23,25-27,29}

De los 5 artículos encontrados, solo en el estudio realizado por Lorenz se encuentra la participación del polimorfismo de los toll-like 4 como factor de riesgo para sepsis con una p significativa (0.05), en el estudio de Sutherland también se informa que el polimorfismo en TLR2 tiene una asociación causal de sepsis y la asociación de infecciones por microorganismos grampositivas. En los otros estudios los resultados no son significativos.^{23,27}

En el estudio de Sutherland se encontró que el polimorfismo de TLR2, incrementa la prevalencia de infección en la UCI, pero no de choque séptico o de supervivencia en los pacientes críticamente enfermos, así como también se encontró que el polimorfismo a nivel de TLR2 incrementa la participación de infección por bacterias grampositivas y sepsis, sin embargo en este mismo estudio se encuentra la participación de otros polimorfismos a nivel de los nucleótidos como es el de CD14, receptores de unión a la lecitina y manosa.²⁷

En los otros estudios se concluye que el polimorfismo de los receptores Toll Like no es el único factor de riesgo para sepsis, así como tampoco se encuentra una asociación causa-efecto.^{25,26,29}

Sin embargo sabemos de la participación de estos receptores toll like en la identificación del peptidoglicano en los TLR2 y la participación de los TLR4 en el reconocimiento del lipopolisacárido de las gramnegativas, ya esta descrito, aun falta saber si hay otros factores que participen en forma importante para el reconocimiento de dichas estructuras y esto predisponer al riesgo de presentar sepsis o choque séptico, sin embargo faltan muchos estudios por realizar principalmente en la edad pediátrica, también si se identifican los factores de riesgo que puedan permitir el reconocimiento oportuno en los pacientes susceptibles de alto riesgo incluyendo pacientes con cáncer, inmunocomprometidos u otros factores y permitir la participación de las vacunas para evitar el riesgo de internamiento por sepsis o hospitalizaciones prolongadas, o proponer indicaciones de profilaxis en dichos pacientes

CONCLUSION

Se requieren de más estudios que identifiquen los factores que participan para que un paciente tenga el riesgo de evolucionar un a sepsis o sepsis grave, y que no solo el polimorfismo de los toll like se ve implicado, es importante pero también hay otros factores que pueden llevar a un paciente presentar un cuadro grave de infección.

Así como también es importante mencionar que se requieren estudios en niños, un paso a seguir es el estudio del polimorfismo a nivel de los toll like en niños con sepsis o en aquellos niños que presentan varicela, neumonía complicadas entre otros.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Leaver SK, Finney SJ, Burke-Gaffney AB, Evans TW. Sepsis since the discovery of toll-like receptor: Disease concepts and therapeutic opportunities. *Crit Care Med*, 2007;35:1404-10.
- 2.- Villar J, Maca-MN, Perez ML, Flores C. Bench-to-bedside review: Understanding genetic predisposition to sepsis. *Critical Care* 2004;8:180-189.
- 3.- Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2000;28:30:S1-S11.
- 4.- Schröder NWJ, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis*. 2006;5:156-64.
- 5.- Opal SM, Huber CE. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Critical Care* 2002;6:125-136.
- 6.- Albiger B, Dahlberg S, Henriques-Normark B, Normark S. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: focus on the Toll-like receptor. *J Inter Med*, 2007;511-528.
- 7.- Kolliker R, Label M. Receptores Toll-like (TLRs): receptores tipo peaje. *Rev del Hospital JM Ramos Mejía*. 2005. 10:1-10.
- 8.- Shaw WH. Toll like receptors. *Crit Care Med*. 2005;33:S457-459.
- 9.- Abreu MT, Arditi M. Innate immunity and toll-like receptors: Clinical implications of basic science research. *J Pediatr*. 2004;421-429.
- 10.- Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MV. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr crit care med*. 2005;6:S61-S73.
- 11.- Marsik C, Jilma B, Joukhadar C, Mannhalter C, Wagner O, Endler G. The toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms Influence the late inflammatory response in human endotoxemia. *Clinical Chemistry* 2005. 51:2178-80.
- 12.- Constantin JM, Mira JP, Guerin R, Cayot-Constantin S, Lesens O, Gourdon F, Romaszko JP, Linval P, Laurichesse H, Bazin JE. Lemierre's syndrome and genetic polymorphisms: a case report. *BMC Infect Dis*. 2006;6:115.
- 13.- Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphism in sepsis. *Pediatric Crit Care Med*. 2005;6:S61-73.
- 14.- Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PW. Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(9):565-77.

- 15.- Texereau J, Chiche JD, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira JP. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis*. 2005 15;41 Suppl 7:S408-15.
- 16.- Weighardt H, Holzmann B. Role of Toll-like receptor responses for sepsis pathogenesis. *Immunobiology*. 2007;212(9-10):715-22.
- 17.- Schwartz DA, Cook DN. Polymorphisms of the Toll-like receptors and human disease. *Clin Infect Dis*. 2005 15;41 Suppl 7:S403-7.
- 18.- Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest*. 2003;124(3):1103-15.
- 19.- Everett B, Cameron B, Li H, Vollmer-Conna, Davenport T, Hickie L I, Wankefield D, Vernon S, Reeves WC, Lloyd AR. Polymorphism in Toll-like receptors-2 and-4 are not associated with disease manifestations in acute Q fever. *Genes Immun*. 2007; 8:699-702.
- 20.- Van der Graaf CA, Netea MG, Morré SA, Den Heijer M, Verweoj PE, Van de Meer Jw, Kullberg BJ. Toll-like receptor 4 Asp299Gly/ThrIle polymorphisms are risk factor for *Candida* bloodstream infection. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:29-34.
- 21.- Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun*. 2000 Nov;68(11):6398-401.
- 22.- Szebeni B, Szekeres R, Rusai K, Vannay A, Veres G, Treszl A, Arato A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic polymorphism of CD14, toll-like receptor 4, and caspase-recruitment domain 15 are not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:27-21
- 23.- Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1028-1032.

- 24.- Hubacek JA, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Rothe G, Schmitz G. The common functional C(-159)T polymorphism within the promoter region of the lipopolysaccharide receptor CD14 is not associated with sepsis development or mortality. *Genes Immun* 2000;1:405-7.
- 25.- Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, Lowry SF. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis.* 2002;186:1522-5.
- 26.- Jessen MK, Lindboe SB, Petersen AL, Eugen-Olsen J, Benfield T. Common TNF- α , IL-1 β , PAI-1, uPA, CD14 and TLR4 polymorphisms are not associated with disease severity or outcome from Gram negative sepsis. *BMC Infect Dis.*2007;7:1-7.
- 27.- Sutherland AM, Walley KR, Rusell JA. Polymorphism in CD14, mannose –binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33:638-644.
- 28.- Sipahi T, Pöcan H, Akan N. Effect of various genetic polymorphisms on the incidence and outcome of severe sepsis. *Clinn Appl Thromb Haemost.* 2006;12:47-53.
- 29.- Yoon HJ, Choi JY, Kim CHO, Park YS, Kim MS, Kim YK, Shin SY, Kim JM, Song YG. Lack of toll-like receptor 4 and 2 polymorphism in Korean patients with bacteremia. *J Korean Med Sci.* 2006;21:979-82.

ANEXO 1 RESUMEN DE LA LITERATURA

Año/Título	Objetivo	Tipo de Estudio	Hospital o lugar de realización del estudio	Periodo de Estudio
2002/Agnese DM	Asociación entre las mutaciones de hTLR y CD14 en el polimorfismo como resultado de intervención quirúrgica en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos	Cohorte	Rober Wood Johnson hospital Universitario	No indicado
2002/Lorenz	El Polimorfismo en los receptores toll like 4 (TLR4) es asociado con una baja respuesta a la endotoxina inhalada o al Lipopolisacarido en humanos	Cohorte	7 Hospitales en la Unidad de Cuidados intensivos en adultos (Francia)	1 Marzo 1990 al 30 de Noviembre de 1997
2005/Sutherland	El polimorfismo en los genes de los receptores del sistema inmune innato(CD14, MBL y TLR2) son asociados con un incremento en la prevalencia de los cultivos por positivas a bacterias y sepsis , el tipo de bacteria		Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital St. Paul's	No indicado

	(grampositivas, gramnegativas u otras) y la prevalencia de choque séptico y la supervivencia de 28 días en los pacientes críticamente enfermos con respuesta inflamatoria sistémica			
2006/Yoon HJ	Describir la prevalencia de las variaciones genéticas de los TLR4(hTLR) en Asp299Gly/Thr399Ile TLR2 Arg753 Gln, Arg677Trp en los pacientes con bacteriemia y voluntario sanos en Corea	Cohorte	Yongdond Severance Hospital Seoul Corea..	Marzo 2003 a Septiembre 2004
2007/Jessen MK	Estudio del polimorfismo en los nucleótidos de FNT- α , IL-1 β , PAI-1 y CD14 pueden ser asociados con un diagnostico de sepsis. El polimorfismo en TLR4 y CD14 es asociado con un		Hospital de Huidovre	Junio 2000 a Mayo del 2002

	incremento en la susceptibilidad a infecciones.			
--	---	--	--	--

Año/Autor	No. De casos	Criterios de inclusión	Rango de edad	Sexo
2002/Agnese	77 pacientes con cultivo positivo	La presencia de ≥ 2 criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	19 a 90 años	53 hombres 24 mujeres
2002/Lorenz	91 pacientes ingresados en la UCI con choque séptico	Criterios de choque 12 hrs de iniciado: 1.- Infección clínica evidente 2.- Hipertermia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 3.- Hipotermia $\leq 35.6^{\circ}\text{C}$ 4.- Taquicardia $\text{FC} > 90 \times'$ 5.- Taquipnea $120 \times'$ 6.- Uso de vasopresores	Promedio 57.7 años	63 hombres 28 mujeres
2005/Sutherland	Pacientes	Se incluyeron	No	No indicado

	Caucásicos 252 pacientes	aquellos pacientes que tenían ≥ 2 a 4 criterios para SRIS 1.- Fiebre >38oC o hipotermia <36oC 2.- Taquicardia >90x´ 3.- Taquipnea >20x´ 4.- Leucocitosis >12,000 mm ³ o leucopenia <4000 mm ³ El choque séptico fue definido por la presencia de sepsis mas hipotensión (presión sistólica <90mmHg o la necesidad de vasopresores	especificado	
2006/Yoon HJ	154 pacientes con bacteriemia	No especificado	58.7±17.2	84 hombres 70 mujeres
2007/Jessen MK	427 pacientes 452 episodios por infecciones por	Cultivo positivo e infección por gramnegativo La presencia	76años (61-84)	172 (54%) mujeres 147 (46%) hombres

	gramnegativos 319 un primer episodio de infección	de sepsis, sepsis grave o choque séptico de acuerdo a la clasificación de las guías internacionales		
--	--	---	--	--

Año/Autor	Controles	Rango de Edad	Sexo	Sitio de infección
2002/Agnese	39 sanos en el mismo periodo	19-51 años	27 hombres 12 mujeres	No especificado
2002/Lorenz	73 adultos	Promedio 36.9 años	No especificado	N=80 Respiratorio 32(40) GI 17 (21.2) Cutaneo/Piel 2 (2.5) Tracto urinario 2 (2.5) Meningitis 3 (3.8) Otro 9 (11.2) No se sabe 7(8.8)
2005/Sutherland	No incluidos	No incluido	No incluido	No indicado
2006/Yoon HJ	179 sanos	47±14 años	102 hombres 77 mujeres	Urinario 31(20.1%) Herida 18 (11.7%) Pulmón 9(5.8%) Cateter 7(4.5%)

				Absceso 5(3.3%) Bilis 3 (1.9%) Liquido peritoneal 2(1.9%) Traquea 2 (1.9%) Otros 5(3.3%) No se sabe 72(46.8%)
2007/Jessen MK	No aplica	No aplica	No aplica	83% infección del tracto urinario 69% por <i>E.coli</i> 11% <i>K.pneumoniae</i> 20% por otras enterobacterias

Año /Autor	DNA extraído porque método	Análisis de polimorfismo en receptores	Otros tipos de mutaciones estudiadas	Análisis Estadístico
2002/Agnese	DNA extraído por el método de fenol/cloroformo, precipitación de etanol	Por PCR (RFPL) Nol para Asp299Gly Hinf1 para Thr399Ile 3% NuSieve gel BioWhittaLev Molecular Qiagen gel Kit (Applied Biosystems)	CD14 bp 159 Ava II por PCR Tecnica de RFLP Enzimas de restricción	No indicado
2002/Lorenz	DNA amplificado con primers PCR	Genotipo de TLR4 (299 y 399) TLR 4	No	De una sola cola con la t exacta de

	amplificados, gel purificado, Kit Qiagen Valencia ,CA) DNa (Modelo 377 Perkin Elmer)	Asp299Gly/THr399Ile		Fisher Prueba de Mann Whitney para las variables continuas
2005/Sutherland	DNA fue extraído por Qiagen DNA sangre del Mini Kit	TLR2 fue seleccionado el promotor de la región, el cual fue amplificado por PCR con SSP-PCR diseñada acordando con las secuencias publicadas , y la PCR fue corrida en gel 2% de agarosa	CD14 genotipo descrito como C-159T CD14 el promotor fue amplificado por la PCR usando las secuencias publicadas, La PCR fue llevada a cabo en el análisis del polimorfismo a lo largo de los fragmentos de restricción (RFLP) MBL (Enlaces lecitina-Manosa) PCR	Comparación del genotipo se utilizó la x2 Para las diferencias de las variables continuas como edad, escala de APACHE II y entre genotipos se utilizo el análisis de varianza. IC 95%, significancia estadística p<0.05 Los datos se analizaron .SPSS 11.5 de Windows (SPSS, Chicago, IL).
2006/Yoon	DNA (QIAamp) estudiado en sangre por el Mini Kit (Qiagen,	TLR 4 (Applied Biosystem,taster city CA,USA), volume de 50µL	No	No referido

	Hilden, Germany) RNA-asa libre y DNA-asa de digestión.	Reacciones corrigas Gene Amp PCR Sistem 2004 (Applied Biosystem) PCR ampliaciones por QIAquick Gel Kit (Qiagen, Hilden, Germany)		
2007/Jesse MK	DNA extraído QIAamp (Qiagen, Hilden, Germany)	TLR4 y CD14 por PCR	FNT- α analizado con el ciclador lighth (Roche, Basel, Switzerland) IL-1 β PCR (RFLP) PAI-1 Alelo por PCR uPA, Cuminex Corporation, Austin, Texas PCR Qiagen multiplex PCR kit Qiagen.	Para el genotipo se utilizo χ^2 RR con IC 95% Mortalidad asociada con genotipo y otras variables fueron estimadas usando Cox proporcional con regresión hazards y una $p < 0.01$ Sobrevida con el método de Kaplan-Meyer SPSS 11.5 Chicago, IL, con un poder de precisión 2.00 (Biostat E)

Año/Autor	No. Pacientes con la mutación a nivel de los receptores y otros polimorfismos con sepsis casos	Valor de p	No. De pacientes con la mutación a nivel de los receptores con sepsis controles	Valor de p
2002/Lorenz	Mutación a nivel TLR4 No. 11 Respiratorio 4 (36.4) Gastrointestinal 2 (18.2) Sangre 1 (9.1) Piel 1 (9.1) Tracto urinario 1 (9.1) Meningitis 2 (18.2) Otro 0	<0.05	No indicado	No aplica
2005/Sutherland	N=247 CD14 (C-159) CC 31% mujeres 69% hombres CT 39% mujeres 61% hombres TT 31% mujeres 69% hombres MBL n=222 Alta 37% mujeres 63% hombres Baja 32% mujeres 68% hombres TLR2 n=237 AA 37% mujeres 63% hombres	NS	No indicado	No aplica

Año/Autor	Mortalidad por infección y polimorfismo	Mortalidad por infección en pacientes sin el polimorfismo	Conclusion
2002/Agnese	5/11 (43%)	5/14 (36% ⁹)	La habilidad para identificar subgrupos en los pacientes con riesgo para desarrollo de la infección puede ser críticamente un factor importante en el cual mejora en el manejo de la infección en el grupo de pacientes con riesgo. Por lo que constantemente la alta mortalidad asociada con una infección grave por gramnegativas en pacientes críticamente enfermos, mayor conciencia en factores pre disponente genético como medidas de vigilancia y preventivas.
2002/Lorenz	No se estudio	No se estudio	El potencial de riesgo de las mutaciones en los receptores TLR4 y choque séptico, se encontró una significancia estadística , se encontró que los TLR4 se asociaron con un riesgo incrementado de choque séptico una prevalencia elevada de infecciones por gramnegativos
2005/Sutherland			El polimorfismo de los 3 genes que participantes en la inmunidad innata el MBL, CD14 y TLR2, fueron asociados con un incremento en la prevalencia de la infección en admisión de la unidad de cuidados intensivos pero no con choque séptico o de sobrevida en los pacientes adultos críticamente enfermos. Se encontró que el polimorfismo en CD14 y TLR2 son asociados con un incremento en

			la prevalencia de bacterias gramnegativas y grampositivas respectivamente.
--	--	--	--