



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RECEPTORES TLR2 Y SU IMPLICACIÓN CON
ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

FABIOLA RAMÍREZ CORREA

TUTORA: DRA. GLORIA GUTIÉRREZ VENEGAS

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



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.

Dedicatoria

A mi madre Camerina Correa Mejía, quien con su ejemplo y cariño forjo las bases inquebrantables de mi futuro, siendo el amor más grande de mi vida, a mi padre Agustín Ramírez Peñarroja que sin su apoyo y confianza en mí, este logro sería en vano, a mis hermanas Ivonne, Verónica y Jazmín que han sido mi pilar de fuerza y por enseñarme el camino correcto.

A mis amigas:

C.D. Ana Laura Maya Fuentes.

C.D. Karen Cedillo Gil.

Biol. Susana Cristabel Aguilar.

Que siempre han estado apoyándome y haciendo de la Universidad una aventura increíble. Las amo mucho.

Agradecimientos

A la Psicóloga Ma. Teresa G. Merlo Pastrana por su ayuda en mi desarrollo como profesional y por su ejemplo de mujer incansable.

Al C.D. Antonio Zárate Merlo por confiar en mí y ser mi mentor en momentos difíciles, gracias por el excelente ser humano que es.

Al C.D. Casildo Aguirre Vélez por confiar en mí, siendo un ejemplo de éxito y compromiso social.

Al Ing. Sergio Manuel Pérez Zaballa porque con tu apoyo y ejemplo de trabajo, hace cada día invaluable, gracias por los bellos momentos compartidos.

A la Dra. Gloria Gutiérrez Venegas por su tolerancia y compromiso académico.

A D.G. Jonathan Emmanuel Valenzuela Lozada por la gran calidez humana, gracias por compartir y darme valiosas experiencias de vida.

A mi Universidad, la máxima casa de estudios.

A los honorables miembros del jurado, con todo respeto.

A esa energía suprema que me dio luz e hizo que todos estén en mi vida y mi camino.

A todos los amo mucho. Muchas gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2.OBJETIVOS.....	6
3. ANTECEDENTES.....	7
3.1 Receptores TLR	7
4. VÍA DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES TLRS	10
5. TIPOS DE RECEPTORES TLRS	11
5.1 Descripción de los diferentes TLRs. (tabla 1)	11
6. ENDOCARDITIS INFECCIOSA	15
6.1 Definición	15
6.2 Clasificación de la endocarditis infecciosa	16
6.3 Criterios de Duke para el diagnóstico de E.I.	17
6.4 Patogenia	20
6.5 Factores hemodinámicos	22
6.6 virulencia del germen infectante	22
6.7 Bacteremia transitoria	23
6.8 Mediadores de la adherencia bacteriana	25
6.9 Proliferación de las bacterias en la vegetación	26
7. HOSPEDERO.....	29
7.1 Peptidoglucanos.....	31
8. RECEPTORES TLR2 ASOCIADOS A ENDOCARDITIS INFECCIOSA ..	32
9. CONCLUSIONES	37
10. GLOSARIO	38
11. REFERENCIAS	45

1. INTRODUCCIÓN

Los TLR son glucoproteínas transmembranales de tipo I localizadas en la membrana celular y endosómica. Estos receptores tienen un dominio rico en repetidos de leucina (LRR), encargado de reconocer las estructuras moleculares asociadas a patógenos (PAMPs), por lo cual se les considera como receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) presentes en protozoarios, hongos, bacterias y virus. ⁽¹⁾

Así mismo la endocarditis infecciosa (EI) se define como la invasión microbiana del endocardio que reviste las válvulas y las cámaras del corazón. En realidad es una infección intravascular y por tanto una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos y sistemas. La lesión del endocardio característica de la EI es la vegetación que es un proceso inflamatorio caracterizado por la presencia de microorganismos, agregados de plaquetas, fibrina y células inflamatorias. ⁽²⁾

La incidencia anual de endocarditis oscila entre 15 y 60 casos por millón de habitantes. El pronóstico es malo y no ha cambiado en las últimas cuatro décadas. Incluso con tratamiento antibiótico, la tasa de mortalidad es superior al 30% en la mayor parte de los estudios y puede llegar a ser de un 70% en determinados grupos de población de alto riesgo. El mecanismo patogénico a través del cual se produce la infección del endocardio es multifactorial. Sin embargo, los factores hereditarios e inmunitarios pueden contribuir también a su desarrollo y han sido poco estudiados. ^(4, 5,6)

2. OBJETIVO

Establecer la relación entre receptores TLR2 en la endocarditis infecciosa.

Explicar que es un receptor TLR2 y su función.

Conocer la implicación de la endocarditis infecciosa y su relación a nivel sistémico.

3. ANTECEDENTES

3.1 Receptores TLR

En 1996 Jules Hoffman demostró que el receptor Toll de *Drosophila melanogaster*, descubierto por Christiane Nusslein-Volhard, participaba tanto en el desarrollo embrionario como en la inmunidad del insecto contra infecciones por hongos. Un año después, en 1997, Ruslan Medzhitov y Charles Janeway Jr. De la Universidad de Yale reportaron que los seres humanos tenían receptores parecidos a Toll. El primero de estos receptores tipo Toll (TLR) identificado fue TLR4. ⁽³⁾

Cronología:

- 1988. Se descubre IL-1R. El tallo citoplásmico no se parece a nada conocido.
- 1991. Parte de la proteína Toll es semejante al dominio interno del receptor humano para la IL-1.
- 1996. Las moscas del vinagre se sirven de Toll para defenderse de las infecciones fúngicas.
- 1997. Se identifica la primera proteína Toll humana. En 6 meses se descubren 5 y se denominan TLR.
- 1998. Las mutaciones de TLR4 protegen a los ratones frente al LPS 1998.
- 2000. Los TLR reconocen moléculas que son básicas para la supervivencia de los patógenos. ⁽³⁾

Los toll-like receptors (TLR) intervienen en el sistema inmunitario innato. Hasta la fecha, se han identificado 11 tipos de TLR que reconocen diferentes componentes antigénicos de los patógenos que se han conservado evolutivamente en clases específicas de microorganismos. Estos antígenos incluyen componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas (lipoproteínas y ácidos lipoteicoicos, detectados por TLR2) y Gram-negativas

(lipopolisacarido [LPS], detectado por TLR4). En la identificación del LPS interviene el complejo del receptor de LPS del cual CD14 y TLR4 son componentes fundamentales. ⁽⁷⁾

Los receptores tipo Toll (TLR) se conocen clásicamente por su expresión en las células presentadoras de antígeno (APC) donde participan en el reconocimiento de estructuras moleculares asociadas a los patógenos (PAMP) que no están presentes en las células del hospedero. Sin embargo, como lo demuestran varios estudios recientes, los TLR tienen una distribución tisular mucho más amplia, pueden reconocer moléculas derivadas de los tejidos lesionados del hospedero y desencadenan respuestas no solo inmunes sino también metabólicas y de comportamiento propias de los estados de enfermedad. De acuerdo con estas observaciones es posible considerar a los TLR como receptores de señales de peligro tanto exógenas como endógenas, y por tanto como un puente entre la teoría del reconocimiento de lo no propio infeccioso y la teoría del peligro, lo cual plantea una serie de repercusiones que van más allá de la respuesta inmune. ⁽⁷⁾

La expresión del mRNA de todos los TLR (TLR1-TLR10) se ha detectado tanto en células de epitelio respiratorio normal como en la línea celular BEAS-2B mediante RT-PCR y PCR en tiempo real. ⁽²³⁾ En cuanto a compartimentalización, se ha observado que TLR2 se expresa específicamente en la porción apical de las células, lo cual permite que después de la estimulación, las moléculas se agreguen en microdominios lipídicos de la membrana celular (raft) para desencadenar señales que son capaces de iniciar la defensa del hospedero en las vías aéreas. ⁽²⁴⁾ Diferentes bacterias y PAMP se han utilizado para estimular células del epitelio respiratorio.

Las investigaciones recientes han evidenciado expresión de TLR en muchas células no solo del sistema inmune sino también en los tejidos epitelial, adiposo y muscular entre otros. En cada uno de estos tejidos, los TLR son susceptibles de activación por sus ligandos respectivos y desencadenan respuestas diferentes que en general pueden verse como mecanismos de defensa del hospedero frente al peligro. De esta manera, es posible considerar a los TLR y a otros receptores aún desconocidos como un puente que permite expandir el modelo del peligro más allá de las fronteras del sistema inmune.

Estructura de los TLRs

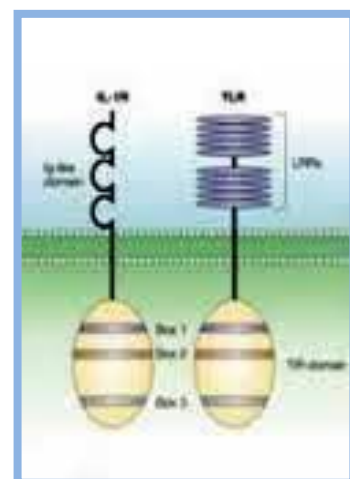
A su vez los TLRs son proteínas transmembrana tipo I, que contienen un dominio intracelular y un dominio extracelular:

El dominio intracelular tiene homología con el de los receptores para IL1 (Interleucina-1) y se denomina TIR (Toll-IL-1R). Está formado por tres regiones altamente homólogas, que se denominan box 1, 2 y 3 (fig.1): ⁽⁶¹⁾

Este dominio TIR se asocia a proteínas adaptadoras con un elevado grado de homología como es la proteína MyD88. ⁽⁶⁰⁾

Por el contrario, los dominios extracelulares difieren marcadamente de los de IL-1. Los TLRs poseen repeticiones en tandem de regiones ricas en leucina conocidas como LRR ⁽⁶¹⁾ y presentan una estructura muy conservada entre insectos y humanos. ⁽⁵⁹⁾

Figura 1. Estructura de los TLRs. Observamos las diferencias y similitudes existentes entre el receptor TLR y el de IL-1. Torres Merino R. TLR2 y asociación con estenosis aórtica degenerativa. uva.esp.



4. VÍA DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES TLRs

Un papel fundamental en la activación de los diferentes TLRs es que esta puede ser independiente o dependiente de MyD88 (respuesta de diferenciación mieloide primaria gen88). La vía independiente, utiliza como molécula adaptadora a TRIF (dominio TIR que contiene proteínas adaptadoras que inducen interferón β). En ambos casos se activan señales de comunicación intracelular en la que participan el NF-KB (factor de transcripción nucleolar potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas) y la cascada de la MAPK (Mitogen-activated protein Kinases o Proteín kinasas activadas por mitógenos), que dan lugar a la expresión de citocinas pro- inflamatorias.⁽⁵⁹⁾

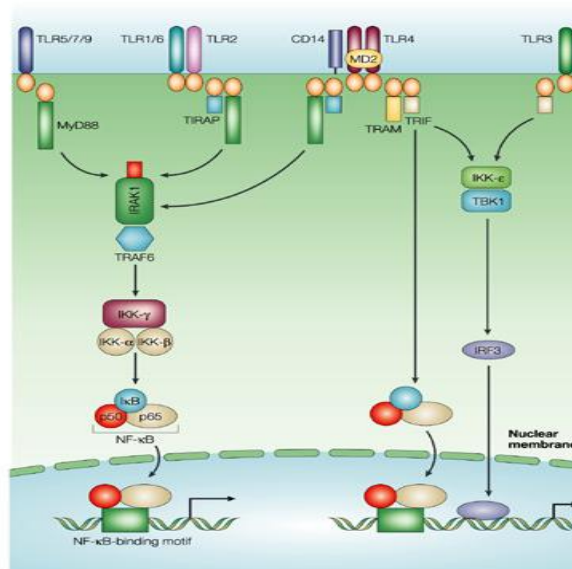


Figura 2: Vía de activación de los receptores TLRs. Se observa la activación de la cascada de señalización dependiente de MyD88 producida por el reconocimiento de lipoproteínas y liposacáridos (LPS) que son reconocidos en la superficie celular por un heterodímero formado por TLR 1/6 y TLR2 y también vemos la vía desencadenada por el complejo TLR4/MD2. Torres Merino R. TLR2 y asociación con estenosis aórtica degenerativa.uva.esp.

5. TIPOS DE RECEPTORES TLR

5.1 Descripción de los diferentes TLRs. (tabla 1).

TLR1: Receptor que se encuentra en la membrana plasmática y reconoce peptidoglicanos y lipoproteínas de bacterias. Funcionalmente se asocia con TLR2 y tiene una alta homología con TLR6. ⁽⁸⁾

TLR2: Receptor localizado en la membrana plasmática y que reconoce diferentes componentes de virus, hongos, micoplasmas y bacterias como son lipoarabinomano, peptidoglicano (PGN), diversos glicolípidos y glicofosfatidilinositoles. TLR2 no actúa como un receptor monomérico, sino que su actividad requiere interacciones heterodiméricas con TLR1 o TLR6. ⁽¹²⁾ El complejo TLR2/TLR6 no es activado por lipoproteína triacetiladas y si por lipoproteínas diacetiladas, mientras que por el contrario el complejo TLR2/TLR1 es activado por lipoproteínas triacetiladas, pero no por diacetiladas. ⁽⁸⁾

TLR3: Es un receptor endosomal que reconoce ARN vírico de doble cadena. ⁽²⁾ El RNA vírico es un potente inductor de la producción de interferón tipo 1 (IFN- α e INF- β) ejerciendo un efecto antiviral e inmunoestimulador a través de la maduración de las células dendríticas. ⁽¹⁰⁾

TLR4: Receptor que se encuentra en la membrana plasmática y reconoce lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, un componente integral de la membrana externa de bacterias Gram negativas, formado por un núcleo de oligosacáridos, una cadena O específica, compuesta por secuencias repetidas de polisacáridos hidrofílicos, y un dominio hidrofóbico llamado lípido A que es el responsable de la actividad biológica.

TLR5: Receptor que se encuentra en la membrana plasmática y reconoce la flagelina bacteriana. ⁽⁸⁾

TLR6: Receptor que se encuentra en la membrana plasmática y reconoce lipoproteínas diacetiladas procedentes de bacterias y virus. ⁽⁸⁾

TLR7: Es un receptor endosomal que reconoce RNAs de virus, bacterias y ácidos nucleicos de patógenos endógenos. ⁽⁸⁾

TLR8: Es un receptor que pertenece a la subfamilia del TLR9 y junto con TLR7 también reconoce compuestos antivirales. Reconoce RNAs de algunos virus y del propio hospedador. ⁽⁸⁾

TLR9: Receptor endosomal que reconoce ácidos nucleicos de bacterias, virus y de patógenos endógenos. Reconoce secuencias CpG no metiladas de DNA bacteriano. ⁽⁸⁾

TLR10: Receptor endosomal. Es el último TLR descubierto, todavía se desconoce cuál es el ligando de este receptor. ^(8, 11)

RECEPTORES DE PEAJE (TOLL) LIGANDOS, LOCALIZACIÓN CELULAR Y ESPECIES ESTUDIADAS. (Tabla 1)⁽³⁵⁾

Receptor	Ligando	Tipos celulares	Localización de las células	Especies
TLR1	Triacillipopeptido	Macrófagos, otros tipos celulares	Superficie celular	Humana, ratón
TLR2	Peptidoglicanos	Células presentadoras de antígenos	Superficie celular	Humana, ratón
TLR3	ARN de doble cadena	Células dendríticas, intestinales y epiteliales	Intracelular	Humana, ratón
TLR4	Lipopolisacaridos	Células presentadoras de antígenos	Superficie celular	Humana, ratón
TLR5	Flagelina	Epitelio intestinal basolateral	Superficie celular	Humana, ratón
TLR6	Zimosanos	Macrófagos y otros tipos celulares	Intracelular	Humana, ratón
TLR7	ARN de cadena simple	Células presentadoras de antígeno	Intracelular	Humana, ratón
TLR8	ARN de cadena simple	No determinado	Intracelular	Humana, ratón

TLR9	CpG	Células presentadoras de antígenos	No determinado	Humana, ratón.
TLR10	No determinado	Células B	No determinado	Humana.
TLR11	Profilina	No determinado	No determinado	Ratón
TLR12	No determinado	No determinado	No determinado	Ratón

Estudios previos de algunas inmunodeficiencias humanas primarias, asociadas con alteraciones en las vías de señalización mediadas por los TLR, demuestran que éstas son críticas en la defensa contra la infección. (27,28)

La susceptibilidad a las infecciones se manifiesta por herencia poligénica, donde se entrelazan de manera compleja factores ambientales y genéticos. (6)

Actualmente, gracias a las técnicas avanzadas de genotipaje y a la bioinformática, se ha facilitado la comprensión de las enfermedades con patrones de herencia complejos. Aunque los humanos somos genómicamente idénticos, al menos en tres billones de pares de bases, se observan variaciones interindividuales aproximadamente en 3 millones de nucleótidos (0.1% del genoma). (29) Como ejemplo de estas variaciones se

encuentran los polimorfismos en un nucleótido (SNP) que se producen en las diferentes poblaciones con apreciable frecuencia y que implican la sustitución de una o dos bases nitrogenadas (1%). Algunos estudios han empleado los SNP como genes candidatos para encontrar asociaciones con la susceptibilidad a diferentes enfermedades infecciosas. ^(30, 29, 31,32)

6. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

6.1 Definición

La endocarditis es una infección microbiana que afecta a la superficie del endocardio y se puede clasificar en aguda o subaguda-crónica basado en la severidad de la presentación clínica, tiempo de evolución y progresión de la enfermedad. ⁽⁴⁹⁾

La lesión característica es la formación de vegetaciones compuestas de plaquetas, fibrina, microorganismos y células inflamatorias. ⁽⁵⁰⁾

Los sitios más frecuentemente afectados son las válvulas, sin embargo también se pueden presentar en defectos septales, cuerdas tendinosas o en la pared del endocardio. ^(49,51)

La incidencia media de la enfermedad es de 3.6 por 100,000 por año (rango 0.3-22.4), es más frecuente en hombres con una relación 2:1 y la mortalidad intrahospitalaria varía de 11-26% con una media de 16%. ⁽⁴⁾

En el artículo publicado por la Revista Odontológica Mexicana: Efecto del ácido lipoteicoico sobre la expresión de genes en cardiomiocitos de ratón (H9c2) ⁽⁸⁰⁾ el término endocarditis infecciosa se prefiere al de bacteriana puesto que esta enfermedad puede estar causada por diversos microorganismos. Menciona que durante los últimos años, se ha producido

un cambio importante en lo que respecta al tipo de pacientes afectados. Puntualizando que la endocarditis infecciosa afectaba sobre todo a pacientes con cardiopatía congénita o valvulopatía reumática. Así mismo menciona que en la actualidad se ha elevado de forma marcada la edad media de los pacientes, y no suele haber historia previa de cardiopatía. Por el contrario, los cambios valvulares degenerativos desempeñan un papel importante en los pacientes ancianos. A su vez señala que, es importante considerar las causas iatrogénicas de la endocarditis infecciosa. Considerando que las infecciones dentales y gingivales, así como de los tractos respiratorio y urinario y las cutáneas siguen siendo las más importantes.

Las infecciones de los tejidos orales que ocasionan enfermedades como periodontitis y abscesos periapicales, permiten la entrada y diseminación de una mezcla de patógenos orales y bacterias comensales por la vía de la circulación sanguínea. Estas bacteriemias polimicrobianas pueden ocurrir espontáneamente durante actividades inocentes como la higiene oral rutinaria, o pueden ser resultado de procedimientos dentales invasivos. Una vez en la sangre, incluso los microorganismos que son inofensivos en la cavidad oral pueden comportarse como patógenos e infectar las válvulas cardíacas susceptibles.⁽⁸¹⁾

6.2 Clasificación de la endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa se clasifica en cuatro categorías:

- 1) Endocarditis infecciosa en válvula nativa
- 2) Endocarditis infecciosa en pacientes que con recambio valvular.
- 3) Endocarditis infecciosa en aquellos que utilizan drogas intravenosas.

4) Endocarditis infecciosa nosocomial

Los factores de riesgo en pacientes sin recambio valvular están asociados con malformaciones congénitas o antecedente de enfermedad reumática, actualmente se encuentra en controversia la presencia de prolapso de la válvula mitral con regurgitación que se encuentra asociado a alteración en el cromosoma 16 y es una entidad hereditaria que habrá que buscar en todos los pacientes con sospecha en endocarditis infecciosa, el prolapso valvular mitral se encuentra asociado a bajo índice de masa corporal, presión arterial baja y baja prevalencia de diabetes en indios americanos.^(50,52)

Sabemos que las lesiones valvulares degenerativas son una causa primaria de estenosis aórtica o regurgitación mitral, los cuales son factores de riesgo para la endocarditis infecciosa.

La frecuencia de endocarditis en pacientes con válvulas protésicas es de 1-5%, en los primeros dos meses los microorganismos que más frecuentemente se presentan son *S. epidermidis* o *S. aureus*, y en los meses posteriores la incidencia de infección se reduce significativamente, sin embargo se pueden aislar estreptococo y bacterias gram negativas del grupo HACEK (*Haemophilus*, *actinobacillus*, *cardiobacteriumhominis*, *eikenella* y *kingella*).^(50,51)

Aquellas personas con uso de drogas intravenosas representan un grupo de riesgo importante en gente joven (30-40 años) y la válvula más frecuentemente afectada es la tricúspide hasta en un 50%, seguida de válvula aórtica 25% y la mitral en un 20%.⁽⁵⁾

A su vez en los pacientes con HIV-1 los organismos involucrados son *bartonella*, *salmonella* y *listeria*. La endocarditis nosocomial es una entidad que va en aumento, los patógenos predominantemente aislados son *estafilococo* y *yenterococo* y se encuentran asociados al uso de catéteres o

procedimientos quirúrgicos. Otro riesgo iatrogénico es la hemodiálisis, ya que se ha visto que la incidencia de endocarditis en pacientes hemodializados es mayor que en pacientes con diálisis peritoneal.

6.3 Criterios de Duke para el diagnóstico de E.I.

Criterios mayores

- Hemocultivo positivo: por lo menos dos hemocultivos con diferencia de 12 h o bien 3 más con diferencia de 1 h entre uno y otro. En caso de aislarse *C. burnetti* sólo es necesario un hemocultivo.
- Ecocardiograma con presencia de masa intracardiaca, absceso o dehiscencia de una válvula protésica, o bien que aparezca regurgitación valvular antes no existente (fig.3).

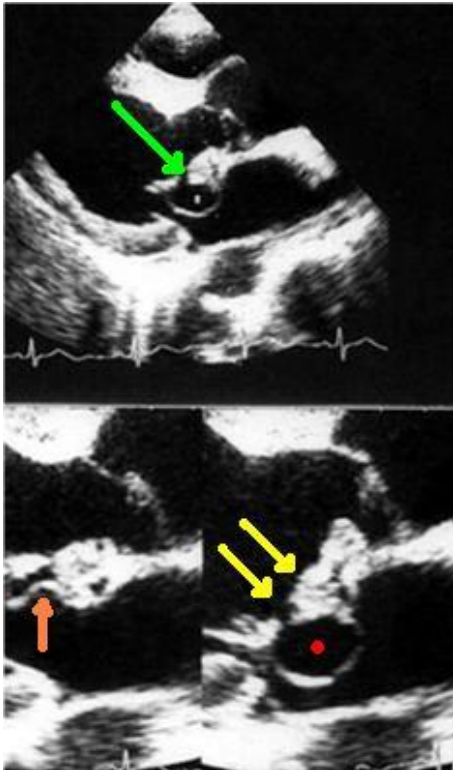


Figura 3. Ecocardiograma. Proyección paraesternal eje largo en ETT (ecocardiografía transtorácica). Obsérvese un pseudoaneurisma mitral (punto rojo). También se puede identificar la perforación del velo anterior (flecha verde), las vegetaciones del velo anterior (dos flechas) y el colapso del pseudoaneurisma en diástole (flecha naranja). González Aguilar Alberto, Aguilar Cecilia, Lizardi Javier Endocarditis bacteriana. Reporte de un caso y revisión en la Literatura Medigraphic 2005.

Criterios menores

- Fiebre mayor de 38° C.
- Condición cardíaca predisponente (malformación congénita o fiebre reumática).
- Uso de drogas intravenosas.
- Factores vasculares tales como infartos pulmonares, embolismo arterial, hemorragia intracraneal o conjuntival.

-
- Factores inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.

En la actualidad el diagnóstico definitivo, se realiza con la identificación bacteriológica o por histología de las vegetaciones o con dos criterios mayores o con un criterio mayor y dos menores o cinco criterios menores (53,54). El diagnóstico posible es con la presencia de un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores. Es importante es aislamiento del microorganismo, ya que de esto depende el tratamiento en caso de aislarse Streptococo viridans, penicilino susceptible se puede administrar penicilina benzatínica, es recomendada en pacientes mayores de 65 años con función renal deficiente y es necesario por lo menos 4 semanas de tratamiento, en caso de pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda vancomicina por 4 semanas, si se prefiere un régimen antibiótico más corto se podrá usar penicilina benzatínica con gentamicina, esta última con una vía de administración IV o IM una vez al día.

En caso de aislar un Streptococo viridans penicilino resistente o Streptococo bovis se recomienda penicilina benzatínica con gentamicina o vancomicina. Cuando se aíslan los microorganismos del grupo HACEK se recomienda ceftriaxona o ampicilina con gentamicina por 4 semanas. También a los pacientes en los que se aisló Brucella responden de forma adecuada al tratamiento con doxiciclina por 3 meses con co-trimoxazol o rifampicina combinado o no con estreptomina.^(55,56) Si se aisló C. burneti se tratará con doxiciclina combinada con una fluoroquinolona o hidroxiclороquina por 3 años, ya que se deberá tomar en cuenta que las recaídas son comunes.

En caso de que el hemocultivo sea negativo es importante recordar que no responden al esquema de aminoglucósido con penicilina, por lo que se deberá tener en cuenta si el paciente tiene o no recambio valvular, ya que si se trata de infección en válvula nativa se deberá cubrir con flucloxacilina,

oxacilina o nafciclina con gentamicina o bien con cefalosporinas de primera generación como la cefazolina con gentamicina o vancomicina. ⁽⁵⁷⁾

En caso de tratarse de infección en válvula protésica el esquema recomendado es con flucloxacina, ofloxacina, o nafciclina con rifampicina y gentamicina o bien vancomicina con rifampicina y gentamicina. ⁽⁵¹⁾

La cirugía es recomendada en caso de:

1. Falla cardíaca condicionada por la insuficiencia valvular.
2. Sepsis persistente a causa de absceso miocárdico o en el anillo valvular.
3. Embolismo persistente.

Se debe tener en cuenta que la cirugía es necesaria en el 25-30% de los pacientes con infección aguda y de un 20-40% en fases tardías. Estudios realizados en pacientes con endocarditis sometidos a cirugía cardíaca reportan un índice de mortalidad de un 8-16% con una supervivencia a 5 años del 75-76% y a 10 años de 61%. Actualmente se está investigando el uso de vacunas o péptidos artificiales en contra de las adhesinas bacterianas para interferir en la colonización de la válvula, sin embargo esto dependerá de la respuesta inmune de cada paciente. ⁽⁵⁸⁾

El pronóstico dependerá de la severidad de la enfermedad y el tratamiento oportuno que se le brinde al paciente.

6.4 Patogenia

El desarrollo de EI es el resultado neto de la compleja interacción entre el patógeno en el torrente sanguíneo con las moléculas matriz y las plaquetas en los sitios de daño celular endocárdico. Adicionalmente, muchas de las manifestaciones clínicas de EI emanan de la respuesta inmune del huésped

al microorganismo infeccioso. La siguiente secuencia de eventos se considera que resulta en EI: formación de endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) en la superficie de la válvula cardiaca o en un lugar en donde el daño endotelial ocurre, bacteremia, adherencia de las bacterias en el torrente sanguíneo a ETNB y proliferación de las bacterias. ⁽¹³⁾

Se considera indicado el tratamiento antibiótico cuando la enfermedad cardíaca subyacente y el procedimiento a emplear comportan un riesgo importante. O lo que es lo mismo, en aquellas enfermedades cardíacas consideradas de riesgo alto y moderado ^(14,15)

Se ha demostrado una relación entre determinados procedimientos dentales, quirúrgicos y terapéuticos con el hallazgo de bacteriemia causada por microorganismos comúnmente asociados a endocarditis y atribuibles al procedimiento en cuestión.

La forma mediante la cual se localiza un proceso infeccioso en el endocardio o en un endotelio es la vía hematógica.

Vía de entrada.

La vía de entrada de los gérmenes al torrente circulatorio es diversa. ⁽⁴⁹⁾

Sin embargo, se han reconocido como las fuentes más propicias para el proceso infeccioso las paredes internas del corazón o de los grandes vasos:

- Padecimientos odontológicos (extracciones dentarias, cirugía periodontal)
- Cistoscopia u otros procedimientos transuretrales (especialmente en presencia de orina infectada)
- Drenaje de abscesos o manipulación de tejidos infectados
- Parto o aborto séptico
- Amigdalectomía en presencia de amigdalitis purulenta

•Catéteres de alimentación parenteral son también favorecedores de bacteriemia pero al parecer con menos riesgos que los anteriormente mencionados:

- Histerosalpingografía
- Intubación endotraqueal
- Cateterismo cardiaco
- Instrumentación pélvica en parto o aborto
- Broncoscopia
- Endoscopia del tubo digestivo

6.5 Factores hemodinámicos

Sabemos que cuando el endotelio se encuentra intacto es muy difícil que se adhieran bacterias a la pared interna del vaso, pero si se encuentra dañado se constituye en un potente estímulo trombogénico, lo que predispone fácilmente a la formación de vegetaciones infectadas. La lesión endotelial puede iniciarse por condiciones hemodinámicas que produzcan flujos turbulentos por estenosis o insuficiencia valvulares o vasculares o bien por comunicaciones anormales entre dos cámaras de diferente presión. El impacto de la columna sanguínea sobre válvulas deformadas las predispone a infectarse, lo que explica la preferencia de los injertos de endocarditis en las caras auriculares de la válvula mitral y tricúspide y en las caras ventriculares de las válvulas sigmoideas. ⁽⁵⁰⁾

El choque de flujos turbulentos sobre las superficies endocárdicas favorece en esos sitios el asiento de lesiones endocárdicas.

6.6 Virulencia del germen infectante

Se ha demostrado que la virulencia de los gérmenes infectantes depende de si poseen o no la propiedad de “adherencia”, factor esencial para su injerto en superficies endoteliales con alteraciones mínimas o sin ellas.⁽⁵⁰⁾

Los gérmenes Gram positivos son los que predominantemente causan endocarditis infecciosa.

Por lo tanto siendo la endocarditis una infección intracardiaca activa, de origen bacteriano en el mayor de los casos, cuya lesión más característica son las vegetaciones, estas pueden localizarse en una o más válvulas cardiacas e involucrar tejidos adyacentes como cuerdas tendinosas, endocardio, miocardio, pericardio así como afectación vascular remota, la ausencia de tratamiento suele ser mortal.

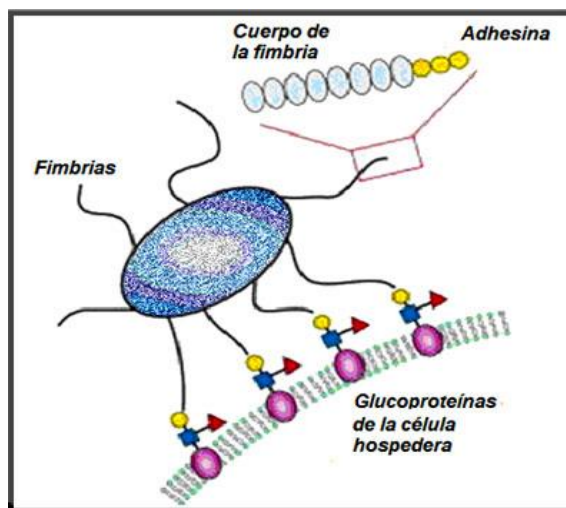
Por otra parte, la falta de estudios multinacionales han impedido una comprensión de cómo las diferencias geográficas en las características y manejo del paciente influyen en el resultado en pacientes con EI. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, bacteriológicos y ecocardiográficos, fundamentalmente siguiendo los criterios de Duke.

6.7 Bacteremia transitoria

La capacidad de distintas especies microbianas para adherirse a sitios específicos determina la localización anatómica de la infección causada por estos microorganismos.⁽⁶³⁾

La adherencia o adhesión es un paso necesario para la patogenicidad, la fijación entre el patógeno y el huésped se logra mediante moléculas de la superficie del patógeno llamadas adhesinas o ligandos que se fijan específicamente a receptores de superficie complementarios de las células de ciertos tejidos del huésped, las adhesinas pueden estar ubicadas en el glucocàliz del microorganismo o en otras estructuras de la superficie microbiana, como ejemplo están los pili, fimbrias y flagelos. ⁽⁶³⁾La mayoría de las adhesinas de los microorganismos estudiados hasta el momento son glicoproteínas y lipoproteínas (fig.4)

Figura 4. Adhesinas fimbriales. Parte constitutiva de una fimbria y las moléculas encargadas de asegurar la adhesión de esa estructura a su receptor en la célula hospedera. www.facmed.unam.mx.

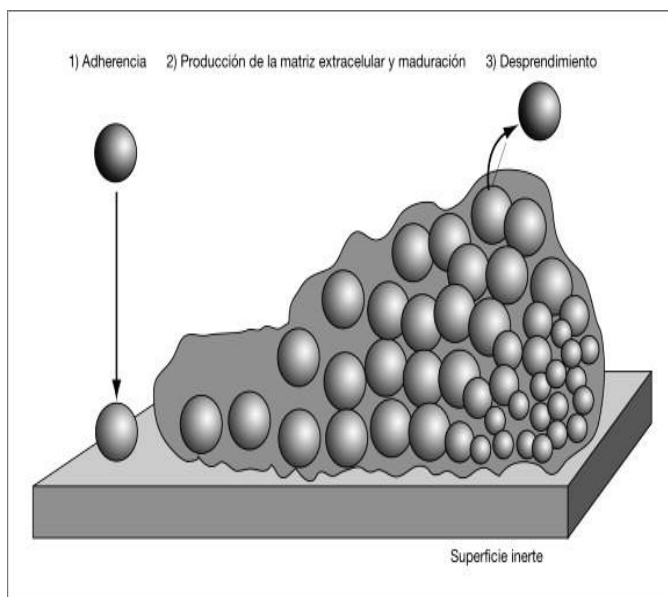


La adherencia bacteriana es uno de los factores determinantes en la génesis de la endocarditis infecciosa, y ella viene mediada de diversas formas; en el caso del *Streptococcus mutans* la presencia de dextrano (polisacàrido capsular) juega un rol importante en su mayor adherencia ⁽⁶²⁾; otros estreptococos del grupo viridans

(*S. parasanguis*) expresan una adhesina de superficie (FimA), la cual se correlaciona con una mayor capacidad patogénica de adherencia ⁽⁶²⁾.

Se ha visto que los receptores de las células huésped en general, son azúcares por ejemplo las manosas las adhesinas de las diferentes cepas de la misma especie de patógeno pueden variar en cuanto a su estructura. Si es posible alterar las adhesinas, receptores o ambos para que interfieran en la adherencia a menudo se puede prevenir la infección (o al menos controlarla). Los patógenos tienen la capacidad de agruparse en cúmulos, adherirse a superficies e ingresar y compartir los nutrientes disponibles. Estas comunidades que constituyen masas de patógenos y sus productos extracelulares capaces de fijarse a superficies vivas y no vivas se denominan biopelículas o biocapas. (fig.5) por ejemplo la que se forma en los dientes y que es conocido perfectamente por el estomatólogo. ^(63,14)

Figura 5. Proceso de formación de biocapa bacteriana. Podemos distinguir tres pasos en su formación: a) adherencia del microorganismo a la superficie; b) producción de la matriz extracelular, y c) desprendimiento de parte de la biocapa al medio www.facmed.unam.mx.



6.8 Mediadores de la adherencia bacteriana

Sirven como factores de virulencia en la patogénesis de la EI. Numerosos componentes de la superficie bacteriana presentes en los estreptococos, estafilococos y enterococos han sido identificados en modelos

animales de endocarditis experimental que funcionan como adhesinas. Algunos estreptococos del grupo viridans contienen una proteína FimA que es un receptor lipoproteico antígeno I (Lral) que sirve como una adhesina mayor a la matriz de fibrina de las plaquetas del ETBN ⁽¹⁷⁾. Las adhesinas

estafilocócicas funcionan en al menos dos formas, en una los componentes de la superficie microbiana reconocen las moléculas de la matriz adhesiva y facilitan la adhesión del estafilococo a las proteínas matriz extracelulares humanas y a los dispositivos médicos que se cubren con la matriz de proteínas después de la implantación. En la otra, las estructuras bacterianas extracelulares contribuyen a la formación de una biopelícula que se forma en las superficies de los dispositivos médicos implantados. En ambos casos, las adhesinas estafilocócicas son importantes factores de virulencia. FimA y las adhesinas estafilocócicas son inmunogénicas en infecciones experimentales. Las vacunas preparadas contra FimA y las adhesinas estafilocócicas proporcionan cierto efecto protector de la endocarditis experimental causada por estreptococos del grupo *viridans* y por estafilococos ⁽¹⁷⁾. Aunque los resultados de estos estudios experimentales son muy dispersos el desarrollo de una vacuna efectiva para el uso de humanos para prevenir El del grupo *viridans* o estafilococos sería de gran importancia, esta capacidad de adhesión de las bacterias demuestra su rápido crecimiento y como consecuencia la formación de vegetaciones ⁽¹³⁾.

6.9 Proliferación de las bacterias en la vegetación.

Los microorganismos adherentes a la vegetación estimulan un mayor depósito de fibrina y de plaquetas en la superficie. Dentro de este foco separado, el microorganismo enterrado se multiplica tan rápidamente como las bacterias en los cultivos para alcanzar sus máximas densidades microbianas de 10^8 a 10^{11} unidades formadoras de colonias por gramo de vegetación dentro de un periodo corto en el lado izquierdo del corazón; aparentemente no inhibidas por las defensas del huésped en las lesiones del lado izquierdo.

Las vegetaciones del lado derecho tienen menores densidades bacterianas, que pueden ser la consecuencia de la actividad de los mecanismos de defensa del huésped, tales como la actividad polimorfonuclear o las proteínas antibacterianas derivadas de las plaquetas. Más del 90% de los microorganismos en las vegetaciones maduras valvulares del lado izquierdo o derecho son metabólicamente inactivas más que estar en una fase de crecimiento activo, y de esta forma tienen menor reactividad a los efectos bactericidas de los antibióticos.

La existencia de vegetaciones detectadas por ecocardiografía en pacientes con EI hace más probable el desarrollo posterior de complicaciones como embolización, insuficiencia cardíaca congestiva o la necesidad de cirugía ⁽⁶⁵⁾. Por otra parte, la ausencia de vegetaciones en el estudio ecocardiográfico no descarta la posibilidad de complicaciones ^(64,65-66). Según algunos estudios las vegetaciones más grandes (más de 10 mm) ocasionan más complicaciones (figs. 7 A -B) ^(64,65) y según otros la relación entre la vegetación y el peligro de embolización depende del microorganismo y no del sitio o el tamaño de la vegetación ⁽⁶⁷⁾. En cuanto a la localización, las vegetaciones localizadas en la válvula mitral embolizan con más frecuencia que las que asientan sobre la válvula aórtica. Sin embargo la frecuencia de complicaciones perianulares, la mortalidad y la tasa de intervenciones quirúrgicas es mayor en presencia de vegetaciones aórticas ^(68,69).

La mayor movilidad de una vegetación se ha relacionado con un mayor peligro de embolización ⁽⁷⁰⁾ aunque generalmente las vegetaciones más móviles suelen ser las más grandes. La evolución del tamaño de la vegetación tiene también interés pronóstico (fig. 9). Cuando el tamaño de la vegetación permanece igual o aumenta tras el tratamiento antibiótico la incidencia global de complicaciones es mayor ⁽⁷¹⁾ (mortalidad, embolia, necesidad de reemplazo valvular y formación de abscesos). De igual modo

se ha observado que cuando existe una respuesta satisfactoria al tratamiento antibiótico se produce un cambio en la composición de la vegetación con predominio de fibrosis y calcificación, lo cual se traduce en un aumento en la densidad ecográfica de la vegetación ⁽⁷²⁾.

La presencia de complicaciones como la perforación y destrucción valvular y la regurgitación secundaria tiene gran trascendencia clínica especialmente cuando se instaura de forma aguda pues puede llevar a un cuadro de insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva. La ecocardiografía permite también detectar precozmente abscesos, lo que tiene un gran interés práctico, pues el tratamiento antibiótico puede no ser eficaz en pacientes con EI complicada con abscesos y se ha propuesto que el tratamiento quirúrgico, antes de que se produzca una gran destrucción tisular, mejoraría el pronóstico en estos casos ^(73,74). Otros hallazgos como el embolismo coronario con infarto agudo de miocardio, los abscesos miocárdicos y el derrame pericárdico pueden ser detectados mediante ecocardiografía.

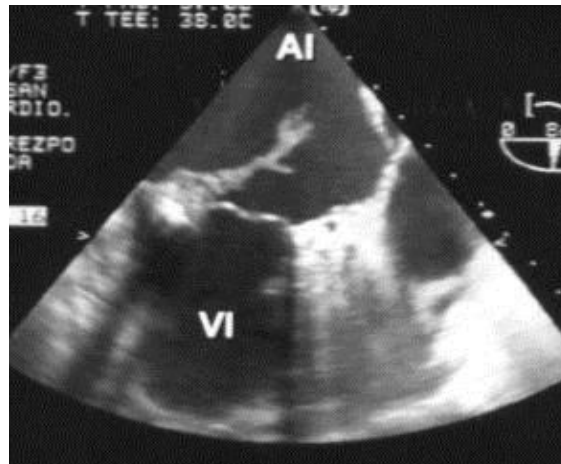


Figura 7 A. Proyección de dos cámaras en ETE (ecocardiografía transesofágica). Obsérvese una gran vegetación en la válvula mitral. AI= aurícula izquierda, VI= ventrículo izquierdo. Federación Argentina de Cardiología. www.fac.org.ar.



Figura 7 B. Imagen anatómica correspondiente a la figura 7 A. Federación Argentina de Cardiología. www.fac.org.ar.

7. HOSPEDERO

Las infecciones bacterianas se caracterizan por las reacciones inflamatorias del hospedero a los agentes patógenos. Una posible explicación a este

evento es la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de las células del hospedero como respuesta a los componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas, en particular al ácido lipoteicoico (ALT). Durante las infecciones bacterianas, las células del hospedero reconocen al ALT a través de dos receptores: CD14 y el receptor tipo Toll 2 (TLR2). La unión del ALT al receptor TLR2 induce la activación de mecanismos de transducción y la secreción de citocinas como la interleucina-1, (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF-). Como importancia clínica señalamos que el aumento en la incidencia de muertes por sepsis y choque séptico ocasionado por bacterias Gram-positivas, las cuales contienen ALT. El ALT al ser liberado por la bacteria promueve el daño de órganos. Es así como se describen los receptores del hospedero a los que se asocia ALT y los mecanismos de transducción involucrados en la expresión de citocinas proinflamatorias. ⁽¹⁸⁾ Tal es el caso de *Staphylococcus aureus* que es una bacteria Gram-positiva y que a pesar de que carece de LPS está asociada al desarrollo de las siguientes enfermedades: neumonía, meningitis, **endocarditis** y septicemia, lo que sugiere que esta bacteria presenta otros factores de virulencia. ⁽¹⁸⁾

Una serie de estudios han indicado que la genética del hospedero influye en su susceptibilidad a las infecciones, ^(36, 37,38) ya que determinados factores genéticos influyen en la producción de citocinas por el sistema inmune innato y los individuos pueden ser clasificados según el grado de su respuesta inflamatoria. ^(39, 40,41)

Esos fenotipos inflamatorios pueden correlacionarse con la evolución clínica de los pacientes. ⁽⁴¹⁾

En este trabajo presentamos de manera articulada una compilación bibliográfica sobre la relación de los receptores tlr2 y su implicación en endocarditis infecciosa que le permita tener al lector información confiable sobre el tema.

7.1 Peptidoglucanos

Los peptidoglucanos y el ácido lipoteicoico (ALT) son dos de los principales componentes de las bacterias Gram-positivas (fig. 8) que tienen actividades relacionadas con el desarrollo de sepsis, en modelos experimentales tanto *in vivo* como *in vitro*, han mostrado que el ALT estimula respuestas inflamatorias, y que de igual forma estos componentes se encuentran asociados a infecciones específicas. Se han identificado tres eventos ocasionados por bacterias Gram positivas que conducen a la liberación de citocinas por parte de diferentes células del hospedero como monocitos, macrófagos y células dendríticas. El primero se produce por la presencia de componentes provenientes de las bacterias Gram-positivas, seguida de la interacción con receptores presentes en las células inmunes y finalmente por la activación de mecanismos de transducción que conducen a la expresión de moléculas proinflamatorias.

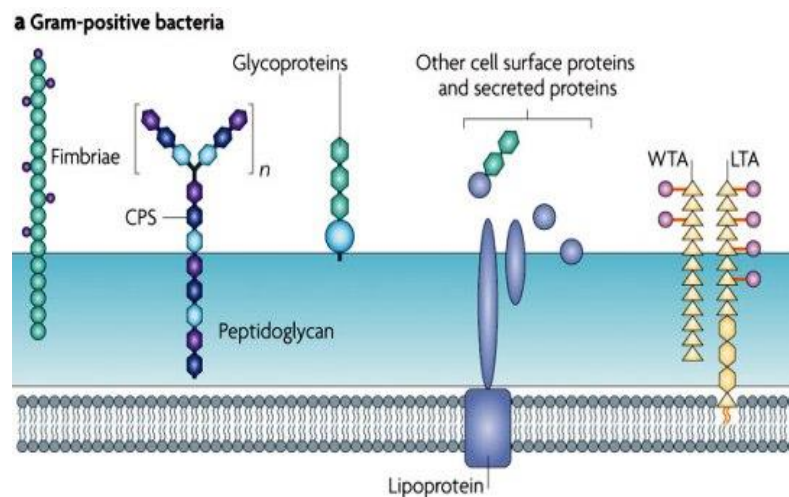


Figura 8. Bacteria Gram-positiva. Alojamiento de interacciones de moléculas de la superficie bacterianas probióticas: comparación con comensales y patógenos Sarah Lebeer, Jos Vanderleyden y Sigrid CJ De Keersmaecker *Nature Reviews Microbiología* 8, 171-184 (marzo de 2010).

8. RECEPTORES TLR2 ASOCIADOS A ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En el artículo publicado en el 2011: *El polimorfismo R753Q del toll-like receptor 2 se asocia a un aumento en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa* basados en un estudio de 52 pacientes (57 varones, 8 mujeres; media desviación estándar de edad, 63,711,9 [intervalo, 32-85] años) diagnosticados consecutivamente de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke entre diciembre de 2005 y diciembre de 2008 (flujo de inclusión de pacientes: 2006, 22 pacientes; 2007, 17; 2008, 26). El grupo control (n = 66) lo formaron donantes de sangre sanos (55 varones, 11 mujeres; edad, 61, 7, 10,2 [32-79] años). Los pacientes y los controles formaban parte de una población homogénea; todos ellos eran de raza caucásica y residentes en la misma región (Castilla y León, España). Cada participante dio su consentimiento para participaren el estudio, previamente aprobado por el comité de investigación del hospital.

Este es el primer estudio que muestra que el polimorfismo TLR2 R753Q se asocia a un aumento significativo en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa y que los genotipos codominante, recesivo y dominante se asocian al fenotipo de endocarditis infecciosa. Se ha descrito que los SNP R677W⁷ y R753Q⁸ en el gen que codifica el TLR2 conllevan aumento del riesgo de enfermedades infecciosas.

Por otra parte los datos existentes entre que la capacidad de ciertos individuos para responder adecuadamente a los ligandos de TLR puede verse afectada por polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes que codifican TLR que den lugar a alteraciones en la susceptibilidad a sufrir infecciones o procesos inflamatorios ⁽²³⁾. El polimorfismo genético TLR2 R753Q se ha relacionado con variaciones en la respuesta a estafilococo. ⁽⁶⁾ y el polimorfismo R677W se ha asociado con un aumento de la susceptibilidad

a lepra y tuberculosis en poblaciones asiáticas ⁽²⁴⁾. Se han descrito dos mutaciones frecuentes del gen de TLR4: TLR4 D299G y T399I.

Estas mutaciones se han relacionado con un aumento del riesgo de infecciones por bacterias Gram-negativas y shock séptico. ^(22,25)Un polimorfismo en la región del promotor del gen CD14 se asocia a un aumento en la prevalencia de infecciones por bacterias Gram-negativas⁽⁹⁾. En este estudio previo se cuestionaban si la presencia de polimorfismos en los genes que codifican estos receptores de la inmunidad innata se podrá asociar a un aumento en la prevalencia de endocarditis infecciosa. Se puntualizó que se analizaron la frecuencia de los polimorfismos TLR2 (R753Q, R677W), TLR4 (D299G, T399I) y CD14 (C-159T) en pacientes con endocarditis infecciosa y en controles sanos.

Estudios previos indican que cuando se presenta un episodio de infarto al miocardio su predecesor es una infección bacteriana en el endocardio ocasionando necrosis celular en la zona afectada, la relación de las células necróticas y el factor de crecimiento del endotelio vascular que forma parte del endocardio, menciona quea diferencia de las células apoptóticas, las células que sufren necrosis liberan su contenido intracelular, lo cual contribuye a la inflamación secundaria al daño tisular. Las células necróticas son reconocidas vía TLR2 y activan la traslocación nuclear de NF-κB en fibroblastos viables, macrófagos y CD. Esta activación induce la transcripción de genes inflamatorios y de reparación tisular incluyendo quimiocinas específicas para los neutrófilos, la metaloproteinasa 3 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ⁽²⁵⁾. Adicionalmente, las células necróticas pero no las apoptóticas pueden inducir maduración de las CD, colaborando así indirectamente en la activación del LT ⁽²⁶⁾.

La relación entre receptores TLR2 y El LPS está estrechamente asociada con shock séptico, produce exacerbación de procesos alérgicos, desviación de respuesta celular Th2 (anticuerpos) a fenotipo inflamatorio Th1, con base en la inducción de citoquinas. Además, a nivel celular el LPS y las lipoproteínas son iniciadores de mediadores inflamatorios, activación celular, proliferación, inducción e inhibición de apoptosis. ⁽¹⁹⁾

A su vez la familia TLR consiste de receptores expresados en las células involucradas en la respuesta inmune innata como son el monocito, el macrófago, la célula dendrítica y el polimorfonuclear, en la célula T y la célula B. ²⁶ sabemos que en el humano el primer TLR caracterizado fue el TLR4 al cual se le ha atribuido el reconocimiento del LPS. Tapping y colaboradores compararon las citoquinas proinflamatorias derivadas de la activación del TLR2 con la activación del TLR4 estimulados en ambos casos con LPS de la enterobacterias *E. coli* y *S. minnesota*, mostrando que una vez bloqueado el TLR4 se evidencia una disminución significativa en la producción de citoquinas (TNFalfa e IL8) a diferencia de la producción en los casos en que fue bloqueado el TLR2. ⁽¹⁹⁾

En un estudio previo publicado en el artículo; Pruebas genéticas y biomarcadores moleculares publicado en septiembre del 2011⁽⁷⁸⁾ indica que los receptores tipo Toll (TLR) desempeñan un papel importante en las respuestas inflamatorias. Aunque solo los polimorfismos de un nucleótido (SNPs) pueden alterar la actividad de los receptores, y estos solos pueden tener efectos detectables debido a los mecanismos de compensación. Se determinó el genotipo del SNPs siendo significativo funcionalmente TLR2, 4 y 5 en pacientes donde su salud era crítica, en una muestra de pacientes (n = 150) en la unidad quirúrgica de cuidados

intensivos (UCI) multidisciplinaria. La respuesta inflamatoria (procalcitonina, proteína C-reactiva, recuento de glóbulos blancos) y la clasificación clínica se controlaron diariamente. Los resultados fueron los siguientes. En los pacientes en la UCI con la cirugía abdominal y traumatismo múltiple, el TLR2 R753Q SNP se asoció con la infección admisión en la UCI ($p < 0,01$), y para los portadores de la TLR4-D299G SNP, se observó una tendencia ($p = 0,0776$). Concluyendo que ninguno de los SNPs investigado predijo claramente resultado de la sepsis relacionada con el fallo multiorgánico. Sin embargo que el receptor TLR2 R753Q SNP puede ser un marcador útil para identificar pacientes con alto riesgo, como la endocarditis infecciosa pero debe ser validado en estudios más amplios además de considerar investigar la predisposición para la infección. La presencia de polimorfismos en los receptores Toll-like no significa estrictamente el desarrollo o el resultado de la sepsis.

Considerando que durante los pasados 25 años ha habido un uso creciente de prótesis valvulares intracardiacas y circuitos extravasculares, injertos y otros dispositivos para reparar la enfermedad cardiaca valvular, la diversidad y naturaleza de estas prótesis y procedimientos probablemente representan diferentes niveles de riesgo para endocarditis infecciosa. Estos factores complican una evaluación adecuada del verdadero riesgo de por vida para a la adquisición de EI en pacientes con una condición cardiaca subyacente, los receptores tlr2 están localizados en la membrana plasmática que reconoce diferentes componentes de virus, hongos, micoplasmas y bacterias como son, peptidoglicano (PGN), diversos glicolípidos y glicofosfatidilinositales. TLR2 no actúa como un receptor monomérico, sino que su actividad requiere interacciones heterodiméricas con TLR1 o TLR6⁽¹²⁾. El complejo TLR2/TLR6 no es activado por lipoproteína triacetiladas y si por lipoproteínas diacetiladas, mientras que por el contrario el complejo TLR2/TLR1 es activado por lipoproteínas triacetiladas, pero no por diacetiladas⁽⁸⁾. Cabe señalar que los receptores tipo toll (TLRs) proporcionan un sistema de

reconocimiento de patógenos de primera línea y son capaces de dirigir el sistema inmune innato hacia las respuestas inmunes ⁽⁷⁹⁾ podemos determinar que el receptor tlr2 tiene la capacidad de reconocimiento bacteriano que se encuentra en el proceso de la endocarditis infecciosa.

La mayoría de las enfermedades guardan relación con los microorganismos, en la EI y la estenosis aórtica existe la activación de TLR2 el cual modifica la acumulación de lipoproteínas en las células endoteliales: La expresión de TLR2 aumenta con hiperlipidemia mantenida, mientras que las deficiencias en TLR2 reducen los cambios inducidos por dicha hiperlipidemia en la morfología del endotelio ⁽⁸⁾. También el proceso de calcificación en células intersticiales de válvulas aórticas humanas está mediado por la expresión de TLR2 y apoya el papel de los TLRs en el proceso de calcificación en estenosis aórtica ⁽²¹⁾.

Es posible que la alteración de TLR en su función o expresión jueguen un papel importante en la enfermedad humana. La variabilidad en la composición y función del receptor confiere el incremento o decremento de la susceptibilidad a la infección.

Como se mencionó anteriormente una mejor comprensión de la cascada de transducción de los TLR podría proporcionar información para nuevas terapias antimicrobiales. Tanto los TLR como las proteínas involucradas en la transducción de señales mediada por estos receptores podrían ser importantes en el desarrollo humano y en el mantenimiento de las funciones normales de los organismos.

Estudios previos de algunas inmunodeficiencias humanas primarias, asociadas con alteraciones en las vías de señalización mediadas por los

TLR, demuestran que éstas son críticas en la defensa contra la infección. (27, 28)

La susceptibilidad a las infecciones se manifiesta por herencia poligénica, donde se entrelazan de manera compleja factores ambientales y genéticos. (6). Actualmente, gracias a las técnicas avanzadas de genotipaje y a la bioinformática, se ha facilitado la comprensión de las enfermedades con patrones de herencia complejos. Aunque los humanos somos genómicamente idénticos, al menos en tres billones de pares de bases, se observan variaciones interindividuales aproximadamente en 3 millones de nucleótidos (0.1% del genoma).²⁹ Como ejemplo de estas variaciones se encuentran los polimorfismos en un nucleótido (SNP) que se producen en las diferentes poblaciones con apreciable frecuencia y que implican la sustitución de una o dos bases nitrogenadas (1%). Algunos estudios han empleado los SNP como genes candidatos para encontrar asociaciones con la susceptibilidad a diferentes enfermedades infecciosas. (30, 29, 31,32).

Entre los TLR, el TLR2 es el que reconoce un número mayor de patógenos donde se incluyen bacterias, virus hongos y parásitos. Las células de personas con el polimorfismo Arg733Gln en este receptor, son menos susceptibles a los péptidos bacterianos derivados de los patógenos reconocidos por este TLR33 y este polimorfismo también predispone a infecciones producidas por *Staphylococcus*⁽³²⁾ o *Mycobacterium tuberculosis*. (34)

Los TLR regulan tanto la respuesta inmune innata como adquirida, por lo que su función en el desarrollo de varias enfermedades ha sido arduamente investigada comparando la incidencia de la enfermedad entre personas con diferentes polimorfismos en los genes que codifican para dichos receptores; (42, 43, 44,45) estos estudios demuestran que la función de los TLR es importante en varias enfermedades, incluyendo la sepsis, inmunodeficiencias, aterosclerosis y artritis reumatoide. (45, 46, 47,48)

Se necesita más investigación para determinar la función exacta de TLR-2 en el inicio de la enfermedad ya que dada su importancia en el ámbito clínico, el ampliar el conocimiento sobre el papel de TLR-2 puede dar lugar a importantes aperturas terapéuticas para esta grave enfermedad, sin embargo es tarea del profesional de la salud seguir buscando en la literatura estudios significativos en la implicación de receptores tlr2 en endocarditis infecciosa.

9. CONCLUSIONES

1. Es importante conocer la frecuencia y la prevalencia de las lesiones ocasionadas por la endocarditis infecciosa ya que permitirá en el futuro predecir los episodios en una población dada, conociendo su epidemiología relacionada con los receptores tipo Toll.
2. Existe poca literatura acerca de la relación de receptores TLR2 y su implicación con endocarditis infecciosa.
3. No se han realizado estudios en la población mexicana acerca de esta relación –receptores TLR2 y endocarditis infecciosa.
4. Es necesario conocer la incidencia y relación existente entre los receptores TLR2 y la endocarditis infecciosa para determinar sus consecuencias a corto, mediano y largo plazo a nivel sistémico.

10. GLOSARIO

TLR. Glucoproteínas transmembranales de tipo I localizadas en la membrana celular y endosómica.

LRR. Receptores tienen un dominio rico en repetidos de leucina.

PAMPs. Patrones moleculares asociados a patógenos (Pathogen-associated molecular patterns), son pequeñas secuencias de moléculas encontradas en patógenos. Son reconocidos por los receptores tipo peaje.

PRRs. Receptores de reconocimiento de patrones.

Toll. Los receptores tipo Toll (o Toll-like receptor TLRs) constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario.

Ácidos lipoteicoicos. Son polímeros de glicerol o ribitol unidos mediante enlaces fosfodister. Estos ácidos se encuentran en la pared celular de las bacterias gram positivas, extendiéndose en la superficie del peptidoglucano.

Gram-negativas. Las bacterias Gram-negativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglucano, mientras que las bacterias Gram-positivas presentan sólo una membrana lipídica y la pared de peptidoglucano es mucho más gruesa. Al ser la pared fina, no retiene el colorante durante la tinción de Gram.

LPS. Lipopolisacárido

CD14. En inmunología se denomina CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) a un tipo de antígeno CD propio del sistema inmune de mamíferos. Se caracteriza por poseer un peso molecular de 53-55 kDa y su naturaleza bioquímica es la de un receptor de membrana. Su función biológica en la célula es: recepción del complejo de lipopolisacárido y de

la proteína de unión al lipopolisacárido o LBP. Se expresa específicamente en células mielomonocíticas.

TLR4.Receptor de tipo Toll . Se detecta lipopolisacárido de bacterias Gram-negativas bacterias y es por lo tanto importante en la activación del sistema inmune innato .

APC.Células presentadoras de antígeno

RT-PCR.Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*) es una variante de PCR.

Microdominios Raft. Raft lipídico (lipid raft en inglés) es un microdominio de la membrana plasmática cuya fluidez es mucho menor a la de su entorno. Se encuentran enriquecidos en colesterol, fosfolípidos saturados y proteínas de membrana. Si bien su tamaño es variable, típicamente poseen unos 50 nm de diámetro

Ligandos. Un ligando es un ión o molécula que se une a un átomo de metal central para formar un complejo de coordinación.

IL1.Interleucina-1.Citocina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés. Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda. Codificada en el cromosoma 2, históricamente fue una de las primeras citocinas descubiertas.

TIR .Toll-IL-1R. Es un dominio de señalización intracelular que se encuentra en MyD88receptor de interleuquina- 1 y receptor de peaje. Contiene tres regiones altamente conservadas, y media en las interacciones proteína-

proteína entre los receptores tipo Toll (TLR) y componentes de transducción de señales.

MyD88. Respuesta de diferenciación mieloide primaria gen88. Proteína adaptadora con alto grado de homología, Tándem.

LRR. Regiones ricas en leucina.

TRIF. Dominio TIR que contiene proteínas adaptadoras que inducen interferón β .

NF-KB .Factor de transcripción nucleolar potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas.

MAPK .Mitogen-activated protein Kinases o Proteín kinasas activadas por mitógenos.

Citocinas. Proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares.

Heterodímero. Molécula formada por dos componentes diferentes, pero estrechamente relacionados, como una proteína compuesta por la unión de dos cadenas separadas.

Peptidoglicanos. El peptidoglicano (PG) es una macromolécula única, con enlaces altamente entrecruzados, forma una bolsa que rodea a la membrana celular bacteriana y que concede rigidez a la envoltura. En tamaño molecular es inmensa (su peso molecular es del orden de millones; comparado con las proteínas que son del orden de miles en peso molecular).

PGN. Peptidoglicanos.

Micoplasmas. Los micoplasmas (*Mycoplasma*) son bacterias que carecen de pared celular.

Lipoarabinomanano.El lipoarabinomanano (LAM) es un compuesto que está anclado en la membrana citoplasmática. El LAM es considerado como el equivalente mycobacteriano del lipopolisacárido de las Gram negativas debido a que provoca una importante respuesta antimicrobiana en macrófagos.

Glicolípidos.Los glucolípidos forman parte de la bicapa lipídica de la membrana celular; la parte glucídica de la molécula está orientada hacia el exterior de la membrana plasmática y es un componente fundamental del glicocálix, donde actúa en el reconocimiento celular y como receptor antigénico.

Endosoma.Es un orgánulo de las células animales delimitado por una sola membrana, que transporta material que se acaba de incorporar por endocitosis mediado por un receptor en el dominio extracelular en el lugar que se inicia la invaginación. La mayor parte del material es transferido a los lisosomas para su degradación.

ARN. Ácido ribonucleico.

IFN-a e INF-b. Interferón tipo 1.

Hidrofílicos.Que capta agua con facilidad. Que tiene grupos polares fuertes que interaccionan fácilmente con el agua.

Hidrofóbico.Relativo a la propiedad de repeler moléculas de agua o cadenas laterales que son más solubles en solventes orgánicos.

Flagelina.La flagelina es una proteína que tiene la función de ser el principal componente del flagelo de las bacterias y la responsable de la forma de hélice que tiene la estructura del flagelo.

Diacetiladas.

RNAss. Ácido ribonucleico de cadena simple.

CpG. Son regiones de ADN, donde una citosina nucleótidos que se produce junto a una guanina en el nucleótido lineal secuencia de bases a lo largo de su longitud. "CpG" es la abreviatura de "-C-fosfato-G-", es decir, citosina y guanina separados por sólo un fosfato; enlaces de fosfato de cualquiera de los dos nucleósidos juntos en el ADN. La notación "CpG" se utiliza para distinguir esta secuencia lineal desde el centro de gravedad de apareamiento de bases de citosina y guanina.

Septales. La palabra "septal" se refiere a la pared entre cámaras, y el término congénito describe una afección que ha estado presente desde antes de nacer. La enfermedad cardíaca congénita se manifiesta en sólo 4 a 12 de cada 1000 nacimientos.

Metiladas. La metilación es la adición de un grupo metilo ($-CH_3$) a una molécula. En biología del desarrollo, la metilación es el principal mecanismo epigenético. Aquí la metilación consiste en la transferencia de grupos metilos a algunas de las bases citosinas (C) del ADN situadas previa y contiguamente a una guanina (G).

Endocardio. El endocardio es una membrana que recubre localmente las cavidades del corazón. Forma el revestimiento interno de las aurículas y ventrículos.

Pseudoaneurisma. El pseudoaneurisma o "falso aneurisma" es una lesión poco frecuente que puede afectar a la pared de una arteria o a la pared cardíaca y que se produce como consecuencia del efecto de algún estímulo lesivo contra esta estructura llevando a la fuga de sangre hacia un compartimiento fibroso externo que contendrá el hematoma

BEAS-2B. Célula epitelial encontrada en pulmón.

Compartimentalización. El sistema de membranas internas genera una serie de compartimentos cerrados al interior de las células, lo cual permite a esos compartimentos funcionar como zonas especializadas en la producción y procesamiento de sustancias específicas. La bioquímica de cada compartimento será independiente al de los demás y al de citoplasma en general.

Nódulos de Osler. Áreas induradas dolorosas en los extremos de los dedos de manos y pies y en las eminencias tenar e hipotenar observadas en la endocarditis bacteriana, a menudo precedidas de ardor o prurito. Se deben a pequeños trombos o a arteritis de los capilares de la piel. El microorganismo causal es el *Staphylococcus aureus*.

Manchas de Roth. Son hemorragias retíneas (retinianas) con centro pálido o de color blanco compuestas y rodeadas de fibrina coagulada o cúmulos de hematíes. Estas manchas pueden observarse en el fondo de ojo mediante el uso de un oftalmoscopio.

El. Endocarditis infecciosa.

ETNB. Endocarditis trombótica no bacteriana.

Glucocàliz. Término genérico que se refiere al material polimérico extracelular producido por algunas bacterias como las epiteliales.

Flagelos. Apéndice móvil con forma de látigo presente en organismos unicelulares y en algunas células de organismos pluricelulares

FimA. Proteína que es un receptor lipoproteico antígeno I.

ALT. Lipoteicoico

TNF. Factor de necrosis tumoral

Polimorfismo. Hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.

Codominante. Cuando dos alelos diferentes están presentes en un genotipo y ambos son expresados. Es decir, ningún alelo es dominante o recesivo.

(SNP). Polimorfismos de un solo nucleótido.

Apoptóticas. Células que programan su degradación o cese de funciones.

Metaloproteinasa. Es una enzima que genera proteólisis (proteasas), y que en su funcionamiento es necesaria la presencia de metales como átomos de zinc o cobalto. Adicionalmente, se encuentran las metaloproteinasas de matriz que son enzimas que pueden descomponer colágeno, que se encuentra en los espacios entre las células de los tejidos. Estas son relevantes en la participación de procesos como curación de heridas, la angiogénesis y la metástasis de células tumorales.

VEGF. Factor de crecimiento del endotelio vascular.

ETE. Ecocardiografía transesofágica.

ETT. Ecocardiografía transtorácica.

11. REFERENCIAS

1. Uematsu, S. y Akira, S. (2008) *Handb. Exp. Pharmacol.* 183, 1–20.
2. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACF/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 1997; 95:1686-1744.
3. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P. y Janeway, C.A., Jr. (1997) *Nature* 388, 394–397.
4. King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. *Is J Med Sci.* 1988; 295:51727.
5. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *Med.* 2001; 345:1318–30
6. San Román JA, López J, Villacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007; 120:369.e1–7.
7. Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:156–64.
8. O. Takeuchi and S. Akira. *Pattern Recognition Receptors and Inflammation* Douglas L. Mann.

-
- 9.B. Fendley Steward, David Siscovick, Bonnie K., Julius M. Gardin, John S. Gottdiener, Vivienne E. Smith, Dalane W. Kitzman. Clinical Factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4
10. Chávez Daniela. Receptores Tipo Toll (Toll like receptors) *Rev. Latinoam. Actual. Biomed.* 2007; 1: 3-9.
11. Douglas L. Mann. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system. *Circulation Research.* 2011; 108:1122-1132.
- 12.B. Fendley Steward, David Siscovick, Bonnie K., Julius M. Gardin, John S. Gottdiener, Vivienne E. Smith, Dalane W. Kitzman. Clinical Factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4
13. Prevencion de endocarditis infecciosa, guías de la American Heart Association AMERICAN HEART ASSOCIATION AÑO 2007; 13
1993; 7: 9-19.
14. Acad.Dr.Raul Carrillo, inmunidad innata, receptor toll y sepsis, cirugía y cirujanos, volumen 71, número 3, mayo – junio 2003.
15. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*1995; 332: 38-44.
16. Burnette-Curley D, a major virulence factor associated with streptococcus parasanguis endocarditis .*Infect Immun* 1995; 63: 4669-4674.
17. Viscount HB, Munro CL Burnette-Curley D, Immunization with FimA protects against Streptococcus parasanguis endocarditis in rats 1997; 65:994-1002

-
18. Gloria Gutiérrez-Venegas y Patricia Cardoso-Jiménezácido lipoteicoico: receptores y mecanismo de transducción REB 25(2): 41-49, 2006.
19. Pasare C and Medzhitov R. Toll-Dependent Control Mechanisms of CD4 T cell Activation. *Immunology* 2004;2:733-41
20. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 14. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*.
21. López J et al. Viral and bacterial patterns induce TLR-mediated sustained inflammation and calcification in aortic valve interstitial cells. *Int J Cardiol* DOI:10.1016/j.ijcard.2010.12.089
22. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SM, et al. 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.
23. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 358-364.
24. Soong G, Reddy B, Sokol S, Adamo R, Prince A. TLR2 is mobilized into an apical lipid raft receptor complex to signal infection in airway epithelial cells. *J Clin Invest* 2004; 113: 1482-1489.
25. Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE. The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of

the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 24255-24263.

26. Basu S, Binder RJ, Suto R, Anderson KM, Srivastava PK. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *Int Immunol* 2000; 12: 1539-1546.

27. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003; 301: 640-3.

28. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2003; 4: 1144-50.

29. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci*. 2008; 114: 347-60.

30. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to *Mycobacteria*: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002; 20: 581-620.

31. Orange JS, Geha RS. Finding NEMO: genetic disorders of NF-[kappa] B activation. *J Clin Invest*. 2003; 112: 983-5.

32. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol* 2004; 5: 975-799.

33. Schwartz DA, Cook DN. Polymorphisms of the Toll-like receptors and human disease. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(Suppl 7): S403-7.

-
34. Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J.* 2004; 23: 219-23.
35. Tesar BM, Goldstein DR. Toll-like receptors and their role in transplantation. *Front Biosci.* 2007; 12: 4221-38.
36. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to *Mycobacteria*: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20: 581-620.
37. Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 967-77.
38. Hill AV. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 2: 373-400.
39. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci.* 2008; 114: 347-60.
40. Molvig J, Baek L, Christensen P, Manogue KR, Vlassara H, Platz P, et al. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol.* 1988; 27: 705-16.
41. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet.* 1997; 349: 170-3.

-
42. Wurfel MM, Park WY, Radella F, Ruzinski J, Sandstrom A, Strout J, et al. Identification of high and low responders to lipopolysaccharide in normal subjects: an unbiased approach to identify modulators of innate immunity. *J Immunol.* 2005; 175: 2570-8.
43. Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole human blood and purified mononuclear cells. *Cytokine.* 1999; 11: 600-5.
44. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20: 197-216.
45. Ameziane N, Beillat T, Verpillat P, Chollet-Martin S, Aumont MC, Seknadji P, et al. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 61-4.
46. Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet.* 2006; 40: 469-86.
47. 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: 1028-32.
48. Smirnova I, Mann N, Dols A, Derkx HH, Hibberd ML, Levin M, et al. Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 6075-80.
49. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330.

-
50. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363; 139-149.
51. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90; 611-613.
52. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76; 933-936.
53. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155; 1641-1648.
54. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96; 200-209.
55. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76; 933-937.
56. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
57. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185: 1761-1766.

-
58. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jagggers J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217-1222.
59. Martínez- Córdova, Zuzet; Calzadilla-Lugo, Flora; Artiles-Valor, Adriana. Papel de los polimorfismos genéticos de los receptores de peaje (Toll-R) en la enfermedad y en el trasplante.
60. Rolf Spirig, Janice Tsui, and Sidney Shaw. The emerging role of TLR and innate immunity in cardiovascular disease. *Cardiology Research and Practice*. Volumen 2
61. J. C. A. Brons, et al. A rare polymorphism in the gene for Toll-like receptor 2 is associated with systemic sclerosis phenotype and increases the production of inflammatory mediators. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 264-271.
62. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives-Taylor P, et al. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1995; 63(12):4669 -74.
63. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. *Microbiología editorial medica panamericana 9 edición Argentina 2007.*
64. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS et al. Infective endocarditis, 1983-1988: Echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1227-1233.

-
65. Buda AJ, Zotz RJ, LeMire MS et al. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 1291-1296.
66. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: Prediction of risk for complications. *J Am coll cardiol* 1991; 18:1191-1199.
67. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis. The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-640.
68. Rohmann S, Erbel R, Gorge G et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart j* 1992; 12:446-452.
69. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: Results in 203 Patients *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:663-667.
70. Kim SA, Durack DT, Bashore TM et al. Can the echocardiographer effectively predict the risk of embolization during infective endocarditis *Circulation* 1991; 84: II-148.
71. Rohmann S, Erbel R, Darius H et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4:465-474.

-
72. Tak R, Rahimtoola SH, Kumar A et al. Value of digital image processing of two-dimensional echocardiograms in differentiating active from chronic vegetations of infective endocarditis. *Circulation* 1988; 78:116-123.
73. Daniel WG, Mügge A, Martín RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N.Engl.J.Med.* 1991;324:795-800.
74. Croft CH, Woodward W, Elliot A et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-165
75. San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1226-1230.
76. Shapiro SM, Young E, Ginzton LE et al. Pulmonic valve endocarditis as an underdiagnosed disease: Role of transesophageal echocardiography. *J Am Soc. Echocardiogr* 1992; 5:48-51.
77. Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994; 89:2684-2687.
78. Parviz Ahmad-Nejad, Chistof Denz, Wilma Zimmer, Jennifer Wacker, Peter Bugert y cols. Pruebas genéticas y biomarcadores moleculares 2011, vol.15, 645-651.
79. Leulier F, Lemaitre. Toll-like receptors toma de un enfoque evolutivo. *Nat.rev. Genet* 2008,9:165-78

80. Ilayali Adam Bustamante, Gloria Gutiérrez-Venegas, Amalia Ballesteros Vizcarra. Efecto del ácido lipoteicoico sobre la expresión de genes en cardiomiocitos de ratón (H9c2), revista odontológica mexicana vol. 17, Núm., 4,2013.

81. Anderson R, Becker A. El corazón. Estructura normal y patológica. Mosby Doyma. México. 1994