

# BACTERIEMIA Y RIESGO DE COLONIZACIÓN ENDOCARDICA: FACTORES DEL HUESPED Y FACTORES DEL MICROORGANISMO



# ENDOCARDITIS

Desarrollo u ocurrencia de varios factores independientes entre si.

- Alteración de la superficie válvula cardiaca que permita la colonización.
- Bacteriemia por microorganismos capaces de colonizar tejido valvular.
- Vegetación (proliferación microorganismos, plaquetas y fibrina).

Holland TL.Nat Rev Dis Primers. 2016 Sep 1;2:16059

# FACTORES HUESPED

- Endotelio vascular dañado
- Mecanismo hemostasia (hipercoagulabilidad)
- Sistema inmune
- Anormalidades anatómicas corazón (válvulas, material protésico)

Werdan, K. et al. Nat. Rev.Cardiolo.11,35-50 (2014)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

- Adhesinas.
- Producción de enzimas.
- Producción de toxinas.

Werdan, K. et al. Nat. Rev.Cardiolo.11,35-50 (2014)

# LESION ENDOTELIO

- Endotelio valvular dañado (traumatismo, turbulencia, cambios metabólicos).



- Depósitos de plaquetas y fibrina.



- Endocarditis trombótica no bacteriana. (ETNB)

# LESION ENDOTELIO

- El endotelio sano de las válvulas cardiacas normalmente es resistentes a la infección bacteriana y fúngica.
- Algunos patógenos como ***S.aureus*** y ***S. gallolyticus*** pueden infectar válvulas sanas.

Durack, D.T. BR. J. Exp. Pathol.54-,142-151(1973)

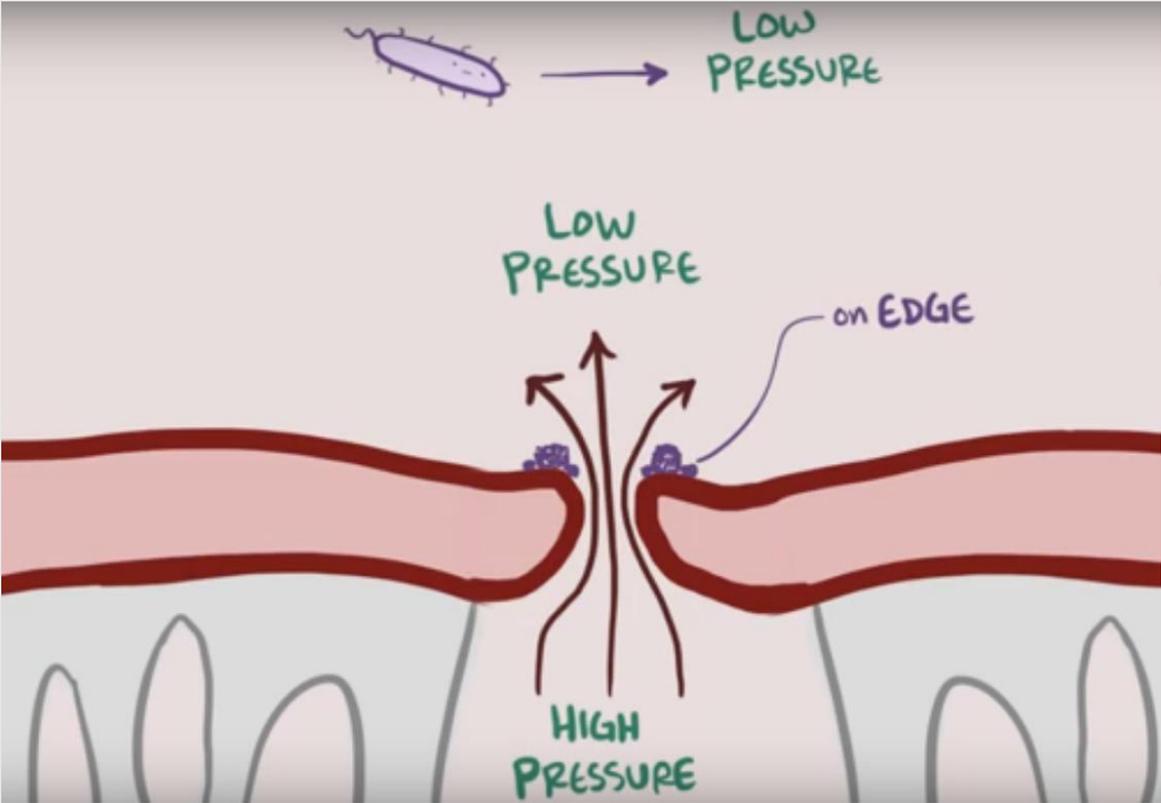
# LESION ENDOTELIO

## FACTORES HEMODICAMICOS

- Un chorro de sangre a gran velocidad.
- El flujo de una cavidad de elevada presión a baja presión.
- Orificio pequeño que separa a 2 cavidades (creando un gradiente de presión).

Keynan Y. Curr Infect Dis Resp(2013) 15:342-346

# LESION ENDOTELIO



# LESION ENDOTELIO

- Mas frecuente en el lado baja presión valvular. (menor perfusión intima).
- Las lesiones con altos grados de turbulencia, predisponen a la colonización endocárdica.
- Se produce; superficie auricular válvula mitral y tricúspide, superficie ventricular válvula aórtica insuficiente o pulmonar.

Bansal RC. Med Clin North Am 1995;79:1205

# LESION ENDOTELIO

## MODELOS ANIMALES DE ENDOCARDITIS

- Solo se producen cuando un catéter de polietileno pasa a través de válvula aórtica de una rata/conejo, y se inyectan bacterias u hongos vía intravenosa.
- Algunos ( zarigüeyas y los cerdos) no necesitan daño endotelial.
- La microscopia electrónica de barrido de la superficie valvular lesionada, confirma la adherencia de los microorganismos a zonas plaquetas+fibrina, y se cubren de fibrina.

Yale J Biol Med 1970;42:394

# ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA (ETNB)

## EN MODELO EXPERIMENTAL:

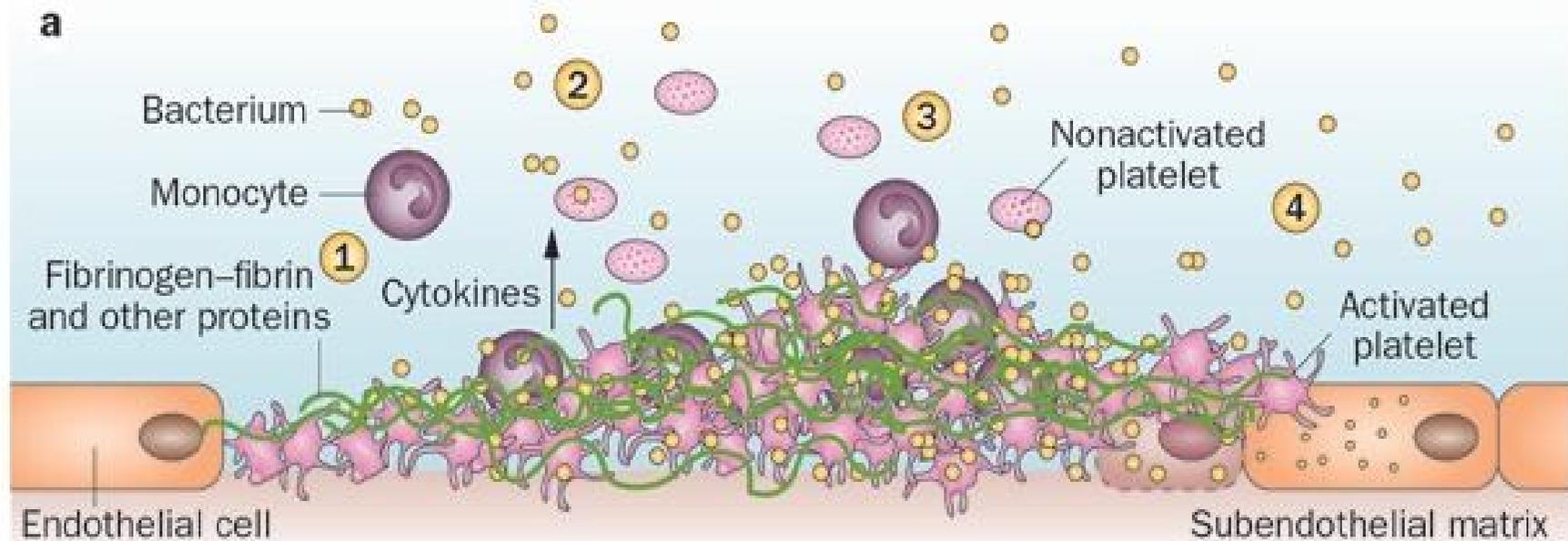
- Infección.
- Estados hipersensibilidad.
- Exposición al frío.
- Altitud simulada.
- Estados alto gasto cardiaco.
- Obstrucción de vasos linfáticos cardiacos.
- Manipulaciones hormonales.

# ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA (ETNB)

SE HAN ENCONTRADO EN PACIENTES CON

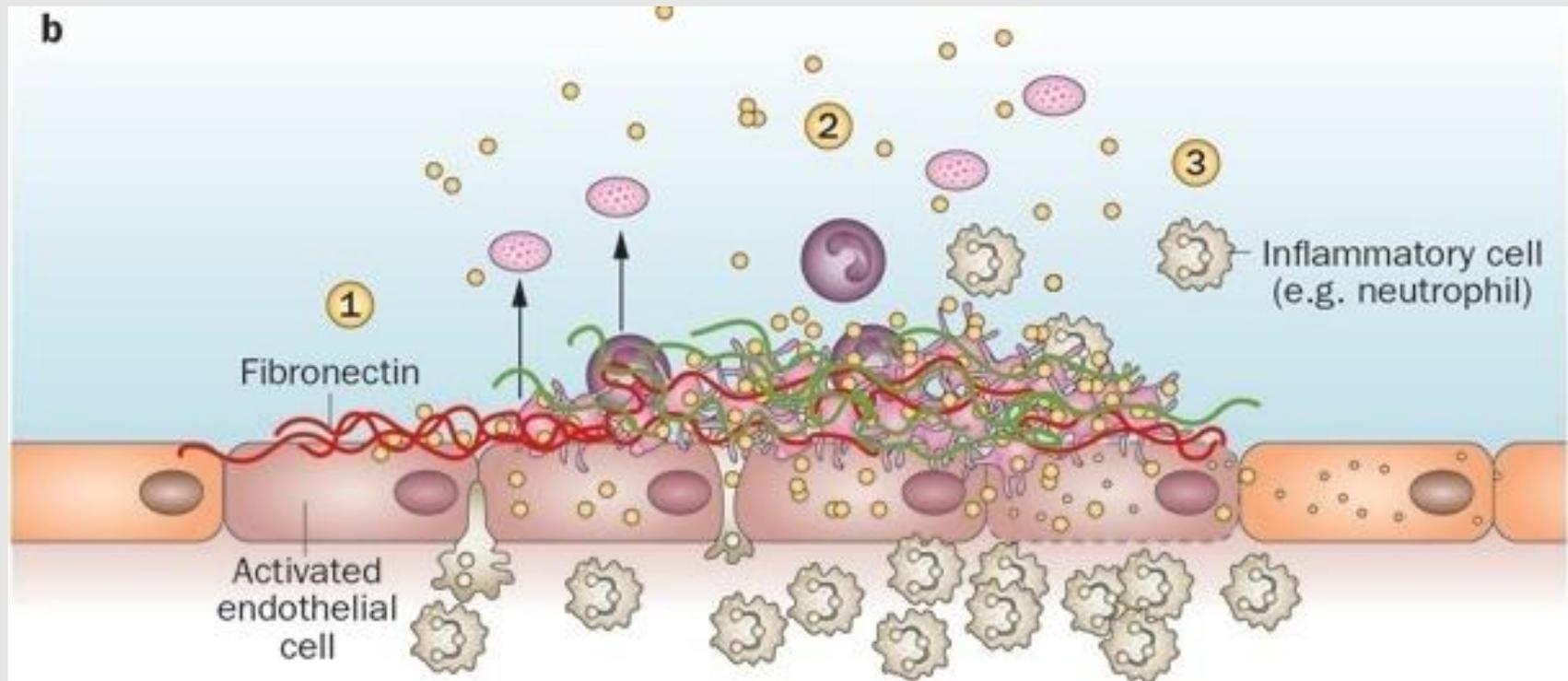
- Tumores malignos (páncreas, pulmón, linfoma).
- Enfermedades crónica debilitantes.
- Cardiopatías reumáticas y congénitas.
- Uremia.
- Enfermedades tejido conectivo.
- Tras colocación catéter intracardiaco.
- Edad avanzada.

Karchmer, A.W. Braunwalds Heart Disease 1633-1656 (Elsevier Saunders,2005)



**Valve colonization as a consequence of mechanical injury.** (1) Nonbacterial thrombotic endocarditis. (2) Bacteria bind to coagulum and colonize it during transient bacteraemia. Adhered monocytes release tissue factor and cytokines. (3) More platelets are attracted and become activated, and the vegetation grows. (4) Endothelial cells are infected, and can be lysed by bacterial products, or bacteria can persist inside the cells.

Werdan, K. et al. Nat. Rev.Cardiolo.11,35-50 (2014)



**Valve colonization as a consequence of an inflammatory endothelial lesion. (1)**

Activated endothelial cells express integrins that promote the local deposition of fibronectin; bacteria such as *Staphylococcus aureus* adhere to this protein. (2) Bacteria are internalized, and endothelial cells release tissue factor and cytokines, causing blood clotting and promoting the extension of inflammation and vegetation formation. (3) Infected endothelial cells can be lysed by bacterial products, or bacteria can persist inside the cells.

Werdan, K. et al. Nat. Rev.Cardiolo.11,35-50 (2014)

# ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA (ETNB)

ENDOTELIO  
INFLAMADO O DAÑADO

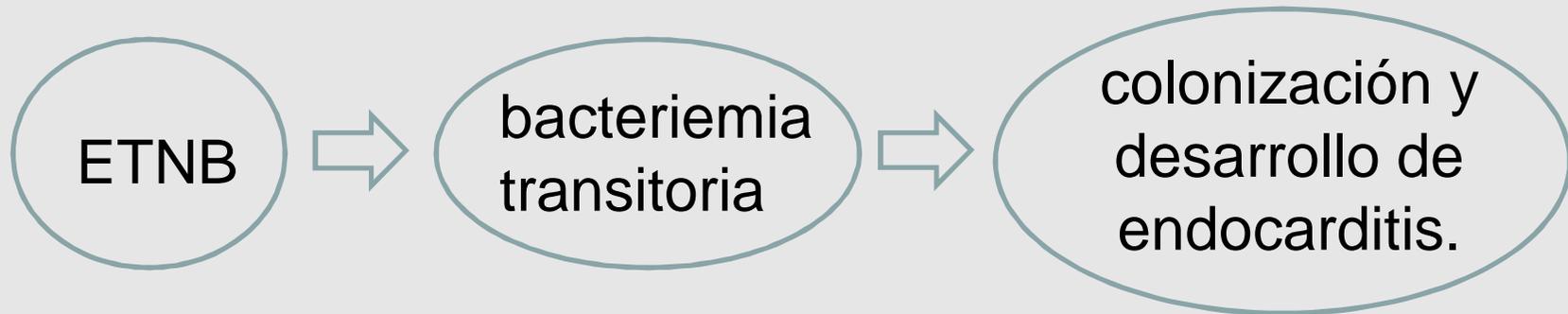
+

ESTADO  
HIPERCOAGULABILIDAD



**ETNB**  
COLONIZACION ENDOCARDIO

# BACTERIEMIA TRANSITORIA



Superficie de la mucosas que esta muy colonizadas por bacterias sufre un traumatismo



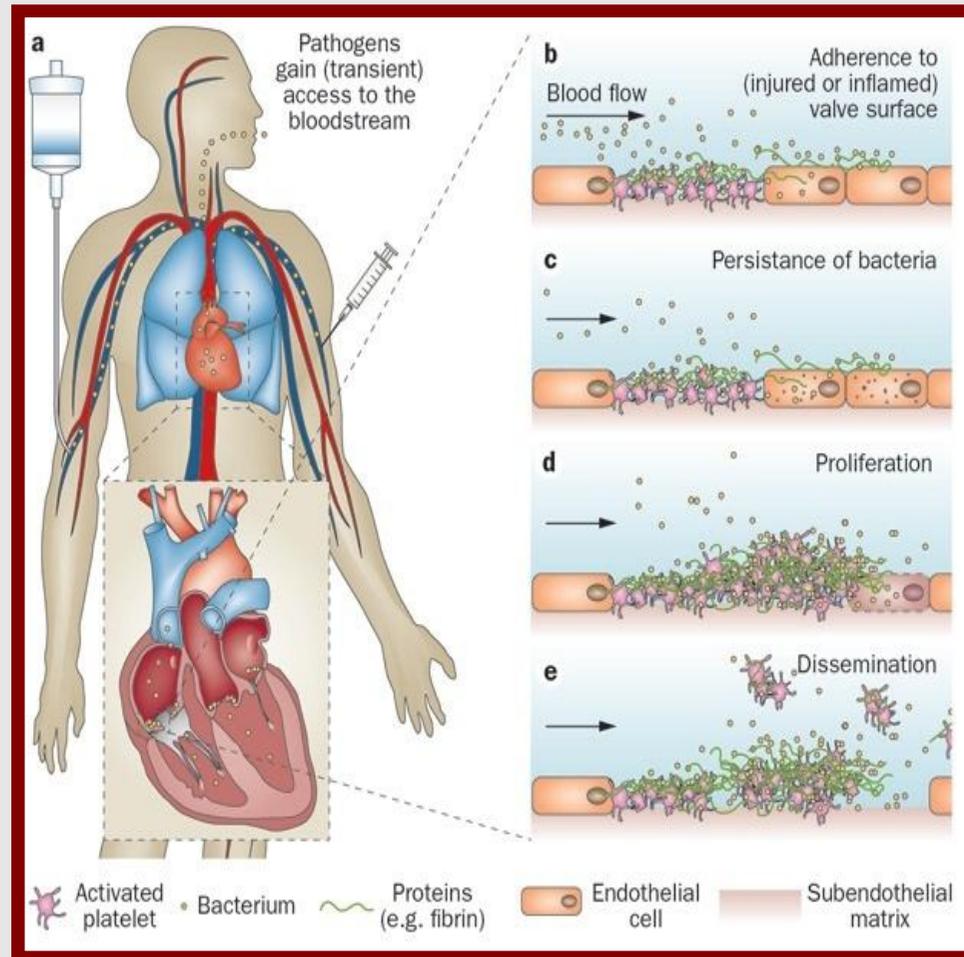
Abscesos dentales, relacionados catéter, lesión en piel, desconocido

Pequeños traumatismos: procedimientos urológicos, digestivos u orofaríngeos

# BACTERIEMIA TRANSITORIA

- Se desconoce el número de CFU en una bacteriemia para el desarrollo de endocarditis.
- En modelos animales;  $10^5$  y  $10^8$ .
- Detectado bacteriemias en pacientes sometidos a procedimientos dentales, pero también, en cepillado dental o masticación.

Forner, L. J.Clin.Periodontol.33, 401-407 (2006)



Werdan, K. et al. Nat. Rev. Cardiol. 11, 35-50 (2014)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

- La capacidad de algunos microorganismos para adherirse a ETNB.
- Demostrado animales.(estreptococos, enterococos, *S.aureus* , *S. epidermidis* ,*Pseudomonas aeruginosa*).
- No ocurre lo mismo con los bacilos gram negativos.



Gould K. J.Clin Invest 1975,56:1364

# FACTORES HOSPEDADOR

- Adhesinas/proteínas de superficie
- Producción de enzimas.
- Producción de toxinas
- “Quorum sensign”

Werdan, K. et al. Nat. Rev.Cardiolo.11,35-50 (2014)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

## ESTREPTOCOCOS

- **EL DEXTRANO** (Polisacárido extracelular) *S.mutans*, *S.sanguis*, *S. bovis*.
- **Fim A /GspB** (Adhesina de superficie expresada por *S. viridans*).
- **PbIA y PbIB** (2 proteínas codificadas por fagos que median la unión de los Streptococos viridans a las plaquetas).

Vanassche, T. , Thromb. Haemost.107,1107-1121(2012)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

## S. AUREUS ( ADHESINAS)

MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules)



ClfA se une a fibrinógeno  
(formación agregación plaquetaria)

FnBPs, se une a integrina  $\alpha 5\beta 1$   
(invasión del endotelio, inflamación,  
procoagulación y activación  
plaquetas)

Foster, T.J. Trends Microbiol. 6, 484-488 (1998)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

SERAMs

(secretable expanded repertoire adhesive molecules)

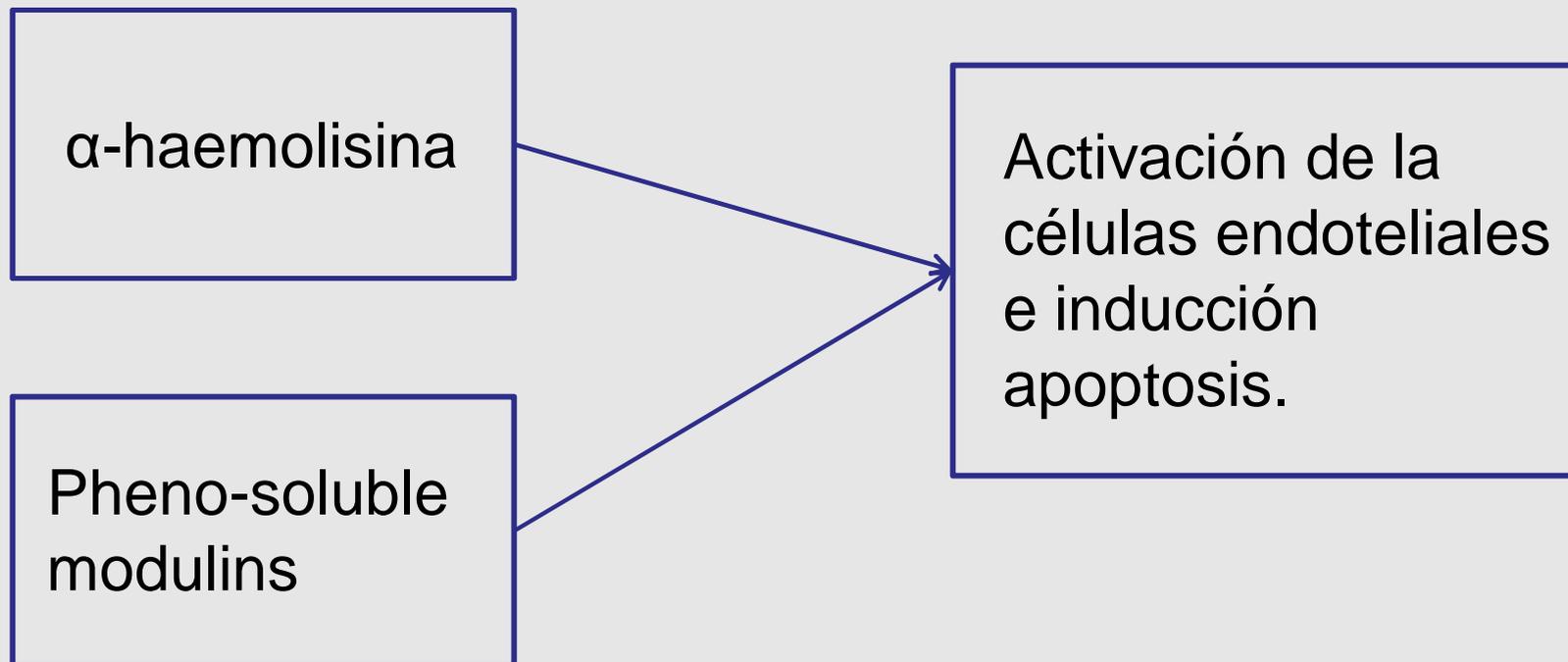


Se unen a las plaquetas e inducen agregación y degranulación.

Chavakis T. Thromb.Haemost.94,278-285 (2005)

# FACTORES DEL MICROORGANISMO

## S. AUREUS (EXOENZIMAS Y TOXINAS)



Wang,R.,Nat.Med.13 1510-1514(2007)  
Grundmeir,M.J.Infect.Dis 201,871-880 (2010)

# QUORUM SENSING

Mecanismo de regulación de la expresión genética en respuesta a la densidad de la población celular.

Microorganismo patógeno

Alcanza un nivel de población suficientemente elevado (quorum) se expresan una serie de genes

Producir factores de virulencia

contrarrestar defensas huésped

invadir otras regiones

# QUORUM SENSING

## *S. aureus*

Regulon agr  
Accesory gene regulator.

$\sigma$ -factor B

Exoprotein expression accesory  
regulator system

- Son capaces de producir un cambio en la expresión del genoma, y así evitar al sistema inmune y a los antibióticos
- Estudio experimental; la habilidad de SAMR en evocar la activación de **gen agr** relacionado con la resistencia a vancomicina.

# QUORUM SENSING

J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1443-52. doi: 10.1093/jac/dku547. Epub 2015 Jan 5.

**Early agr activation correlates with vancomycin treatment failure in multi-clonotype MRSA endovascular infections.**

Abdelhady W<sup>1</sup>, Chen L<sup>2</sup>, Bayer AS<sup>3</sup>, Seidl K<sup>4</sup>, Yeaman MR<sup>3</sup>, Kreiswirth BN<sup>2</sup>, Xiong YQ<sup>5</sup>.

Microbiology. 2008 Aug;154(Pt 8):2265-74. doi: 10.1099/mic.0.2007/011874-0.

**agr function in clinical Staphylococcus aureus isolates.**

Traber KE<sup>1</sup>, Lee E, Benson S, Corrigan R, Cantera M, Shopsin B, Novick RP.

Future Microbiol. 2014;9(5):669-81. doi: 10.2217/fmb.14.31.

**Quorum sensing-mediated regulation of staphylococcal virulence and antibiotic resistance.**

Singh R<sup>1</sup>, Ray P.

Annu Rev Genet. 2008;42:541-64. doi: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091640.

**Quorum sensing in staphylococci.**

Novick RP<sup>1</sup>, Geisinaer E.

# AGREGACION PLAQUETARIA

- Tras la Colonización endotelio, la vegetación en válvula crece a expensas de depósitos de plaquetas-fibrina y proliferación bacteriana.
- Activación de la coagulación (factor tisular) y la formación del trombo local, son los responsables del inicio del crecimiento de la vegetación y su persistencia y en la válvula.

# AGREGACION PLAQUETARIA

- Los streptococos y estafilocos que **producen endocarditis agregan las plaquetas de forma mas activa** que otras bacterias que no producen endocarditis.
- Ambos provocan **activación y producción factor tisular por los monocitos locales.**
- ***S.aureus*** se ha estudiado este efecto.

Cox, D. J. Thromb. Haemost. 9 1097-1107 (2011)



# AGREGACION PLAQUETARIA

- ClfA; se une a la plaqueta, fase estacionaria.
- FnPBs; se une a la plaqueta en fase de crecimiento exponencial.
- IgG binding proteína A; Une al receptor complemento y al factor w.Willebrand.
- Iron-regulates surfaced determinant proteina B, Se une directamente a las plaquetas.

Qoronfleh, M.W. Infect Immun. 61, 1567-1570(1993)

# AGREGACION PLAQUETARIA

- Plaquetas intervenir defensa del huesped, en el endotelio dañado. **PMP (proteínas microbidas plaquetarias)**
- Tras exposición tromboplastina
- Liberan PMP derivadas gránulos alfa.
- Actividad bactericida contra los cocos gram positivos.
- Proteínas cationicas; actúan en la pared celular en sinergia con los antibióticos.
- PMP (actividad fungicida)

Youssefian, T Blood 99,4021-4029(2002)  
Yeaman, MR Infect Immun.60,2368-2374

# AGREGACION PLAQUETARIA

**PMP:** Se relacionan con la patogenia de infecciones cardiovasculares.

- *S. aureus* y *Streptococcus viridans* aislados en sangre en pacientes con endocarditis=resistentes a las PMP)
- *S.aureus* ; aislados en sangre, origen catéter mas resistentes PMP que otros tejidos profundos.
- Fusión gránulos alfa ricos en PMP con vacuolas fagocíticas de las plaquetas =fenotipos de resistencia intrínseca a las PMP de los estafilococos.
- Microorganismo fagocitado es resistente PMP; Plaqueta serviría como caballo de Troya ⇒ colabora diseminación.

Youssefian, T Blood 99,4021-4029(2002)  
Yeaman, MR Infect Immun.60,2368-2374

# MADURACION VEGETACION

Fagocitosis de los microorganismos por los monocitos



Formación tromboplastina tisular (estimulante depósito de fibrina)



Crecimiento de la vegetación

# MADURACION VEGETACION

Varios estudios han esclarecido la interacción entre microorganismo, el endotelio y los monocitos.

Tras interiorización por células endoteliales in vitro; *S.aureus*

Aumento de expresión moléculas de adhesión claves en células endoteliales.



Respuesta proinflamatoria quimiocinas (IL6, IL8, pectido quimiotáctico de monocitos)

Monocitos son arrastrados dentro microambiente endotelio celular se unen a las células activadas microorganismos.

Bacterias extracelulares se unen monocitos. Estimulan liberación tromboplastina tisular (factor tisular)

Conversión de protrombina en trombina Amplifica la cascada procoagulante en el sitio de la colonización células endoteliales y aumenta la vegetación.

Yao, L Infect .Immun.65 3889-3895 (1997)  
Bancsi, MJ Infect .Immun.64 5166-5170 (1996)

# MADURACION VEGETACION

**NETs:** Trampas extracelulares de neutrófilos.

- Malla de fibras de ADN que encierra histonas y proteínas microbianas, liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular.
- Atrapan /matan múltiples microorganismos. Incluso de gran tamaño.
- Altas concentraciones NETs producen daño tisular.

# MADURACION VEGETACION

Interacción bacteria-plaquetas y neutrófilos-plaquetas



Crecimiento y desarrollo vegetación

**Vegetación;** Capas de NETs que actúan como mallas entre los agregados de plaquetas-bacterias y aumentan el crecimiento vegetación.

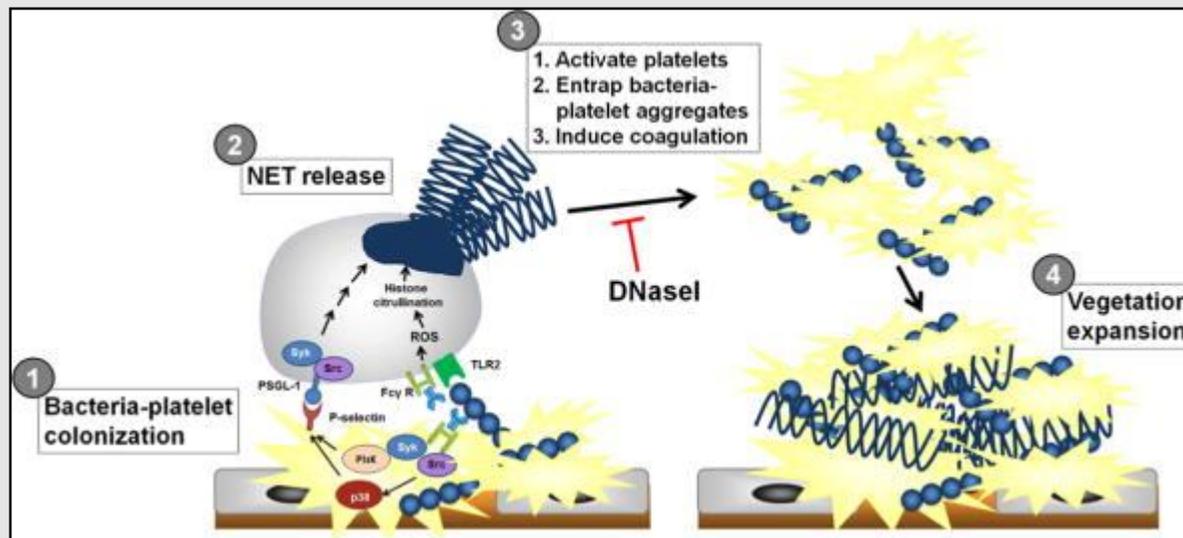
Jung CJ, Circulation 2015;131:571

# MADURACION VEGETACION *S.mutans*

*Circulation*. 2015 Feb 10;131(6):571-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432. Epub 2014 Dec 19.

**Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets.**

Jung CJ<sup>1</sup>, Yeh CY<sup>1</sup>, Hsu RB<sup>1</sup>, Lee CM<sup>1</sup>, Shun CT<sup>1</sup>, Chia JS<sup>2</sup>.



# SISTEMA INMUNE

Se estimulan tanto inmunidad celular como la humoral.

Hipergammaglobulinemia, esplenomegalia y presencia de macrófagos en sangre periférica.

Factor reumatoide.

Anticuerpos antinucleares.

Inmunocomplejos.

Qoronfleh, M.W. Infect Immun. 61, 1567-1570(1993)

# SISTEMA INMUNE

## Estudios animales

Anticuerpos contra las células de superficie, en *C. albicans*

Reducen la adhesión a las plaquetas y fibrina in vitro. Disminuye la incidencia de endocarditis.

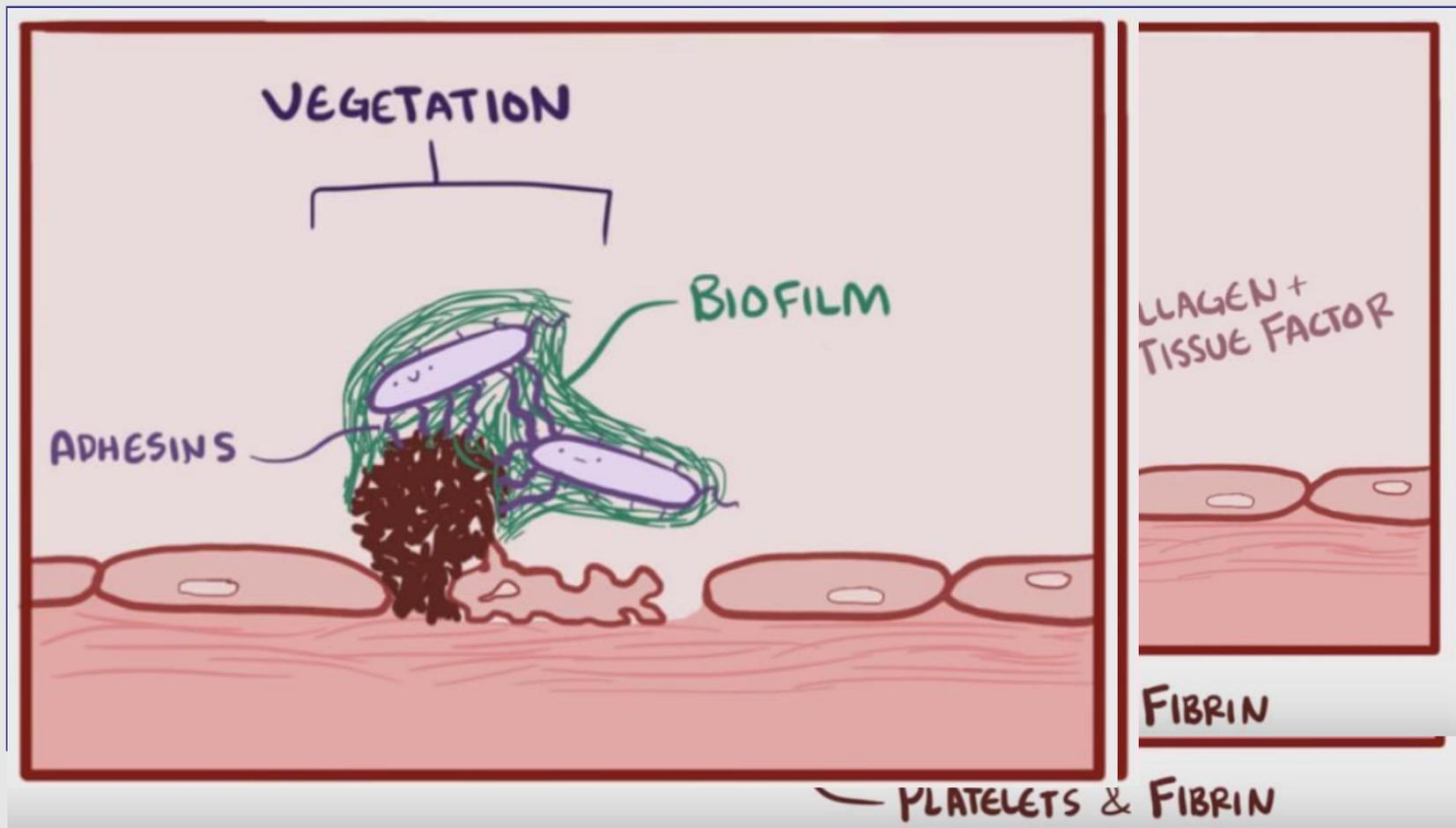
Administración de antibióticos y anticuerpos específicos contra ClfA

Reduce la duración de la bacteriemia en *S. aureus*.

Estudios recientes: Vacuna contra ClfA, para prevención de endocarditis en modelo murino.

Vernachio, J. Antimicrob. Agents Chemother. 47, 3400-3406 (2003)  
Scully, IL. Vaccine 33, 5452-5457 (2015)

# ENDOCARDITIS





MUCHAS GRACIAS