



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

CÁTEDRA 1 – Materia: Microbiología y Parasitología II

Año 2023 – 2do cuatrimestre

SEMINARIO 9

SÍNDROME MONONUCLEOSIFORME (y HIV)

Objetivos

- Reconocer los agentes infecciosos causantes del síndrome mononucleosiforme y su relevancia.
 - Asociar los conceptos adquiridos desde la estructura y patogénesis con el diagnóstico, la epidemiología y la profilaxis de los agentes causales del síndrome mononucleosiforme .
 - Conocer las estrategias de diagnóstico así como las medidas de prevención y profilaxis para cada uno de los casos.
-
- Extender estos conceptos a la infección por HIV, más allá de la etapa aguda de la infección.

SINDROME MONONUCLEOSIFORME

- ✓ Es un conjunto de signos y síntomas que comprende la triada **faringitis, fiebre y linfadenopatía**, más otros.
- ✓ Etiología infecciosa y no infecciosa (enfermedades autoinmunes o tumorales).
- ✓ Mononucleosis infecciosa: Más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes.

>90% de los casos: etiología viral

EBV

CMV

Transmisión por contacto estrecho, particularmente a través de la saliva.

Periodo de incubación: 4-7 semanas

Incidencia promedio: 7 casos/1000 personas/año

Dx diferenciales

HIV

HHV-6

Virus Rubéola

Adenovirus

Streptococcus pyogenes

β hemolítico grupo A

Bartonella henselae

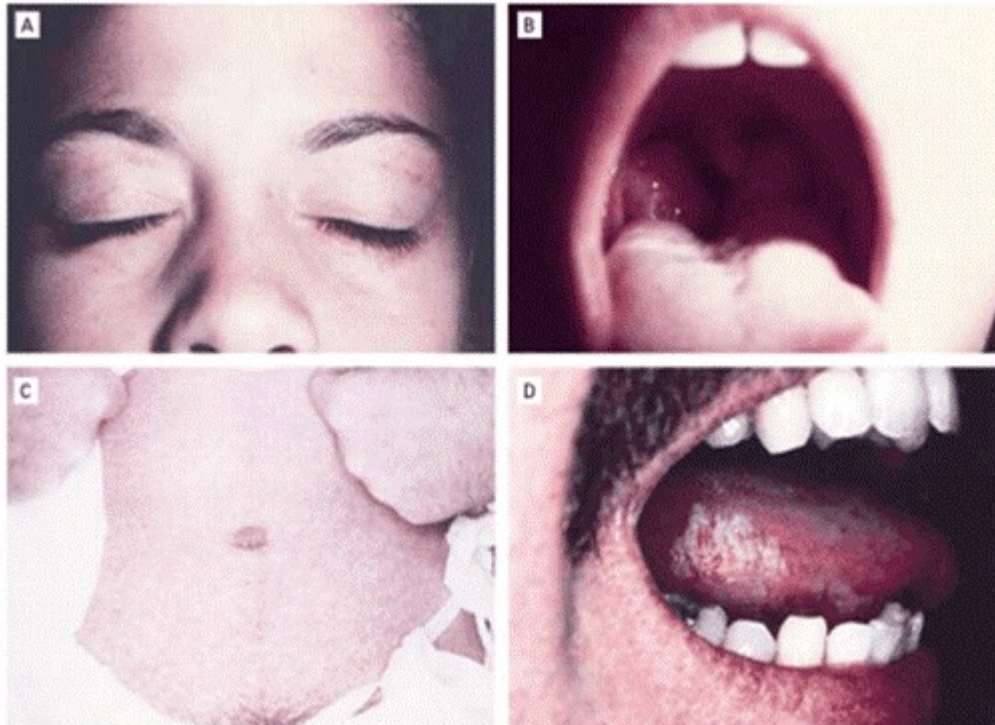
Listeria monocytogenes

Toxoplasma gondii

Trypanosoma cruzi

Virus Epstein Barr (EBV)

Amplio espectro de enfermedades benignas y neoplásicas desde Mononucleosis infecciosa hasta linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin y linfoma asociado a individuos inmuno-comprometidos (pacientes con SIDA y pacientes post-transplante que reciben terapéutica inmuno-supresora), entre otras.



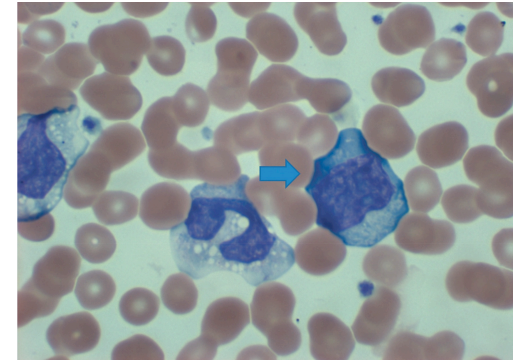
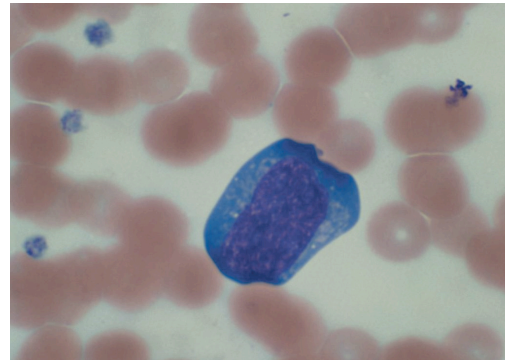
Hallazgos clínicos:

- A: petequias periparebral con edema periorbital,
- B: agrandamiento de las amígdalas en paciente con Mononucleosis Infecciosas (MI)
- C: erupción macular por terapéutica errónea con ampicilina en paciente con MI.
- D: leucoplasia vellosa oral en un paciente con SIDA.

Virus Epstein Barr (EBV) - Diagnóstico

Herramientas Inespecíficas

- ✓ Linfocitosis (≥ 50 % del total de leucocitos)
- ✓ Presencia de linfocitos atípicos.



- ✓ Anticuerpos heterófilos (“Monotest”)



Virus Epstein Barr (EBV) - Diagnóstico

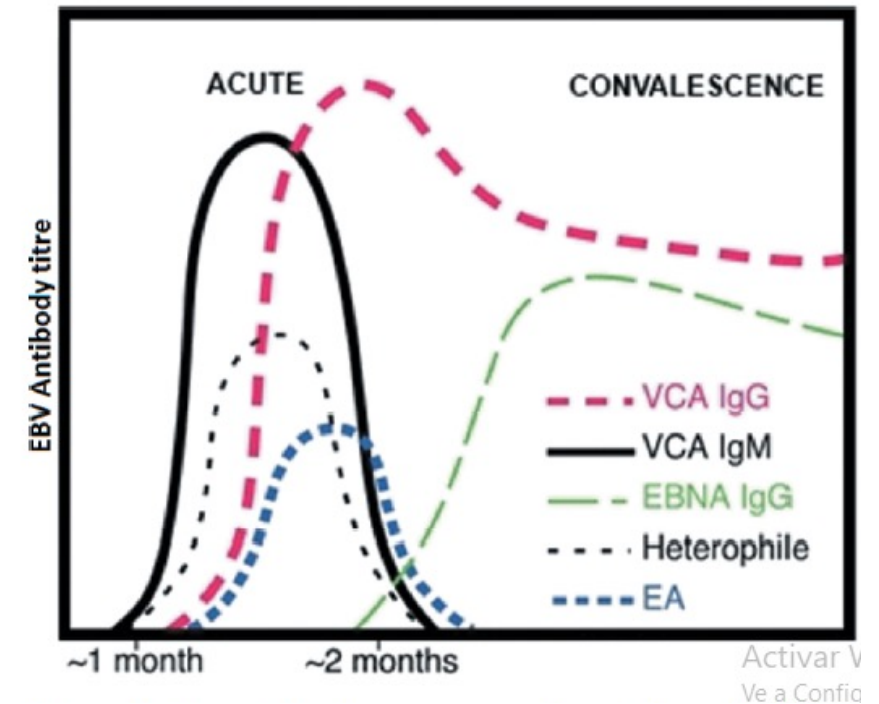
Herramientas Específicas

✓ Anticuerpos IgM e IgG específicos.

IgM anti-VCA (**V**iral **C**apsid **A**ntigen)

IgG anti-VCA

IgG anti-EBNA (**E**pstein **B**arr **N**uclear **A**ntigen)



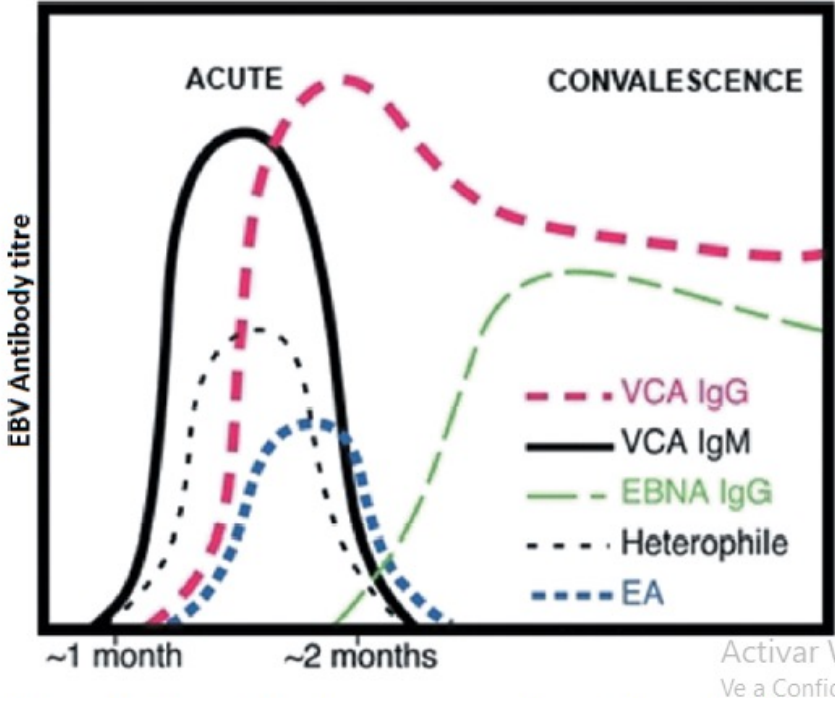
Virus Epstein Barr (EBV) - Diagnóstico

Herramientas Específicas

✓ Anticuerpos IgM e IgG específicos.

IgM anti-VCA
IgG anti-VCA
IgG anti-EBNA

	-	+	+	+	-
	-	-	+	+	+/-
	-	-	-	+	+/-
Ausencia de infección					
MI Activa temprana					
MI reciente/temprana activa					
MI primaria tardía					
Infección persistente					



Virus Epstein Barr (EBV) - Diagnóstico

Herramientas Específicas

✓ Anticuerpos IgM e IgG específicos.

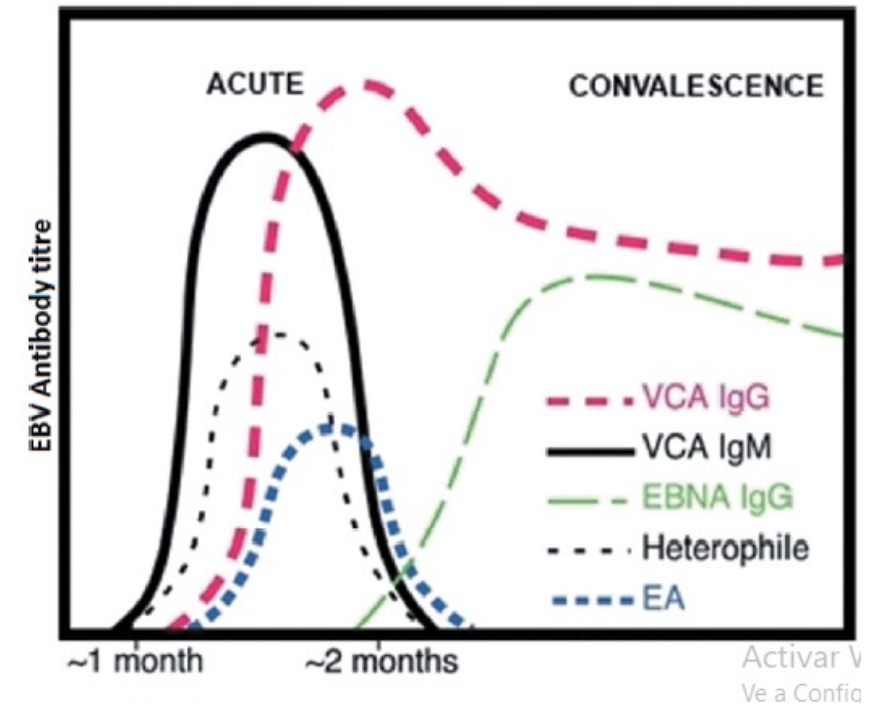
IgM anti-VCA

IgG anti-VCA

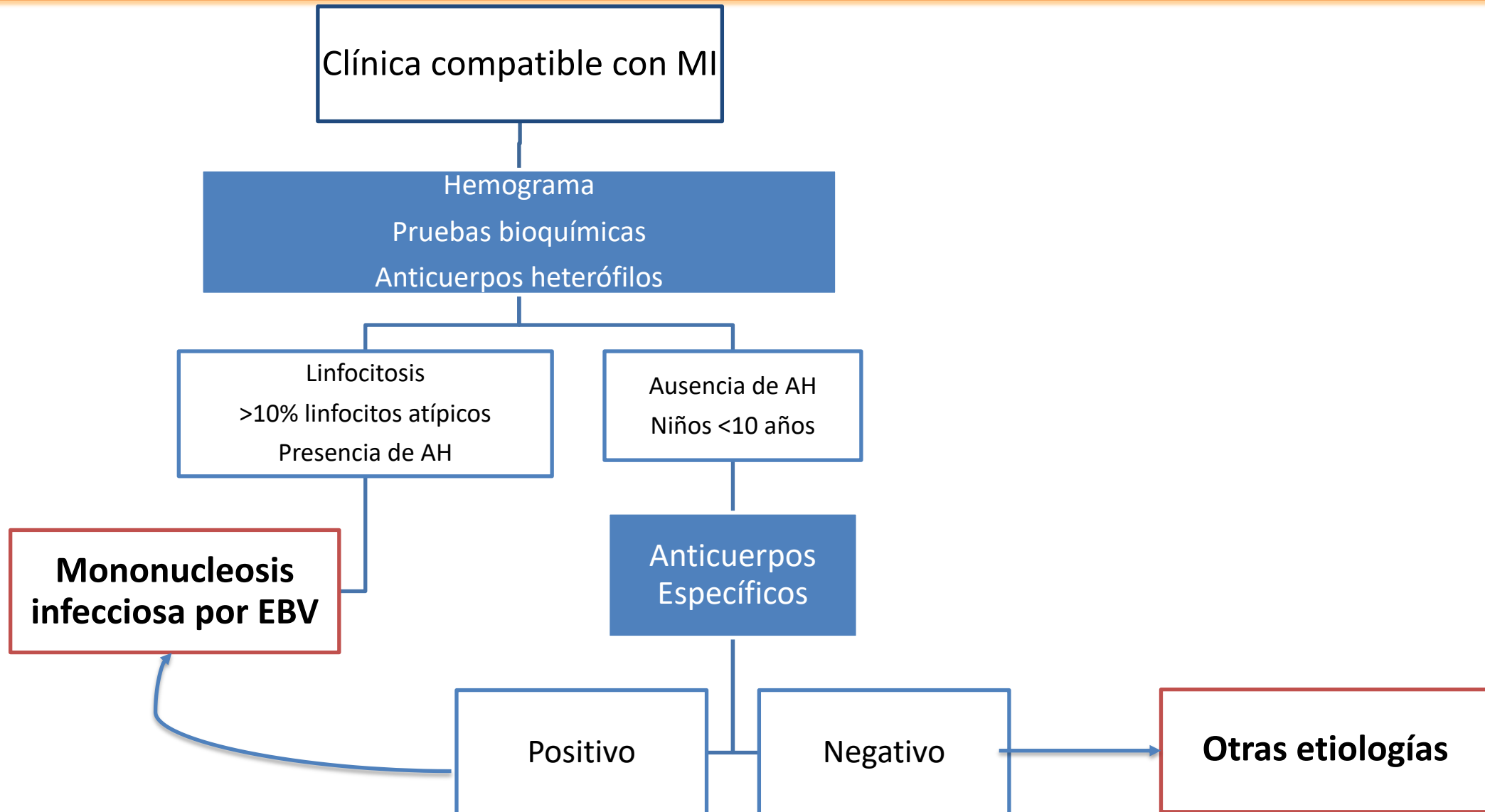
IgG anti-EBNA

IgG anti-EA (**E**arly **A**ntigen)

✓ Carga Viral EBV (no para MI)

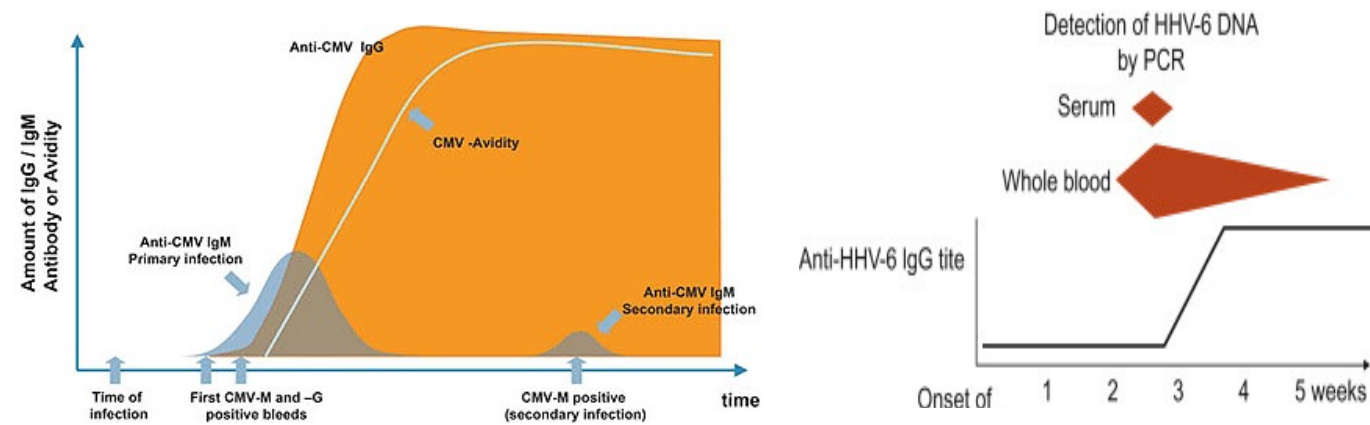


Virus Epstein Barr (EBV) - Diagnóstico



Otras etiologías - Diagnóstico

		CMV	HHV-6
Dx Indirecto	IgM específica	X	X
	Seroconversión IgG	X	X
	Test de avidéz IgG	X	X
Dx Directo	Antigenemia (ELISA / Shell-vial)	X	-
	Detección de genoma (PCR)	X	X

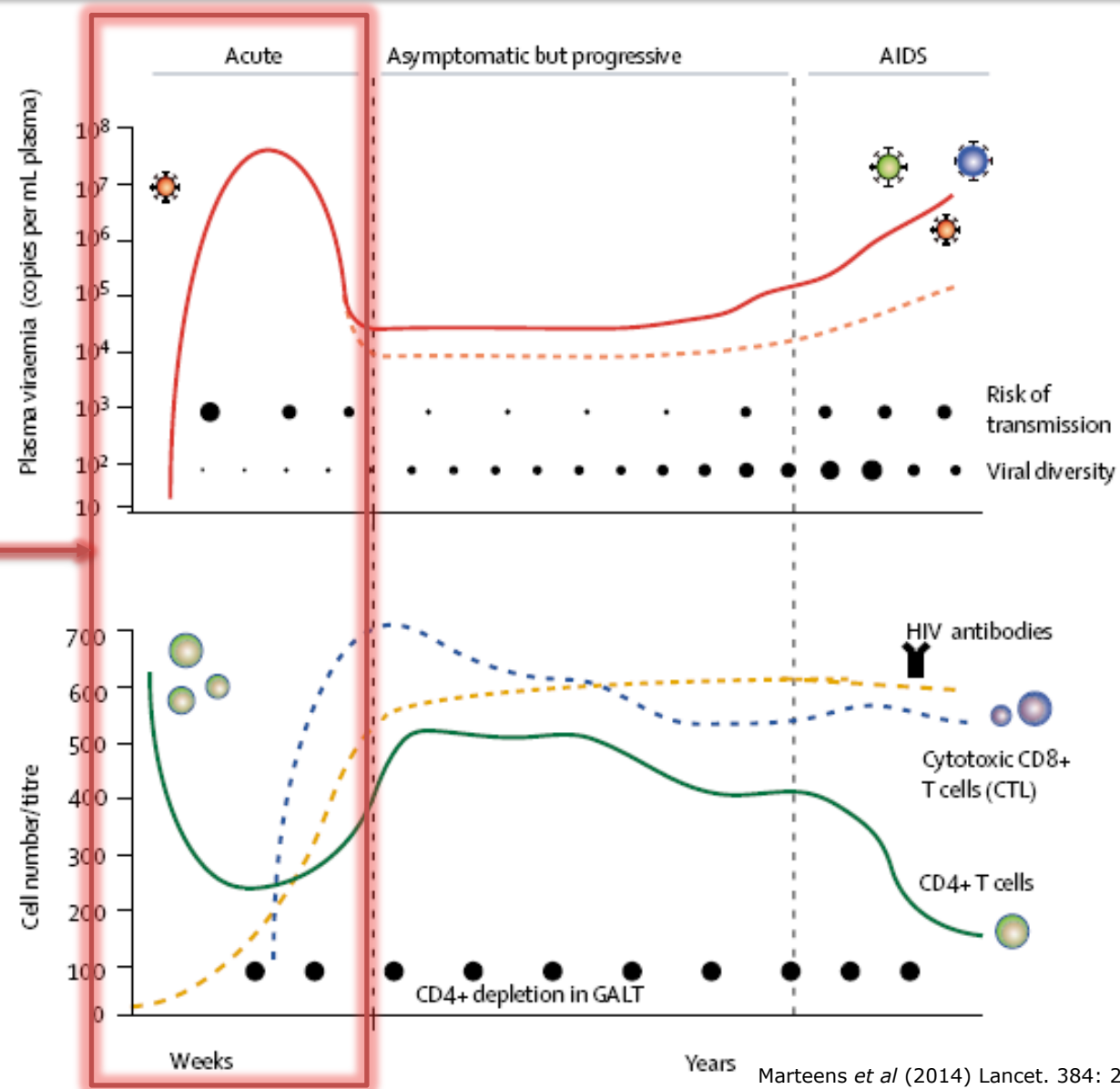


Síndrome Retroviral Agudo - HIV

Fenómenos virológicos e inmunológicos que ocurren desde el momento de la infección hasta la estabilización de la viremia y del recuento de linfocitos CD4

Fiebre, faringitis, linfadenopatías, malestar general y tos.

Exantema, pérdida de peso, fatiga, mialgias, sudoración nocturna y síntomas gastrointestinales.



HIV - Epidemiología

FACT SHEET 2023

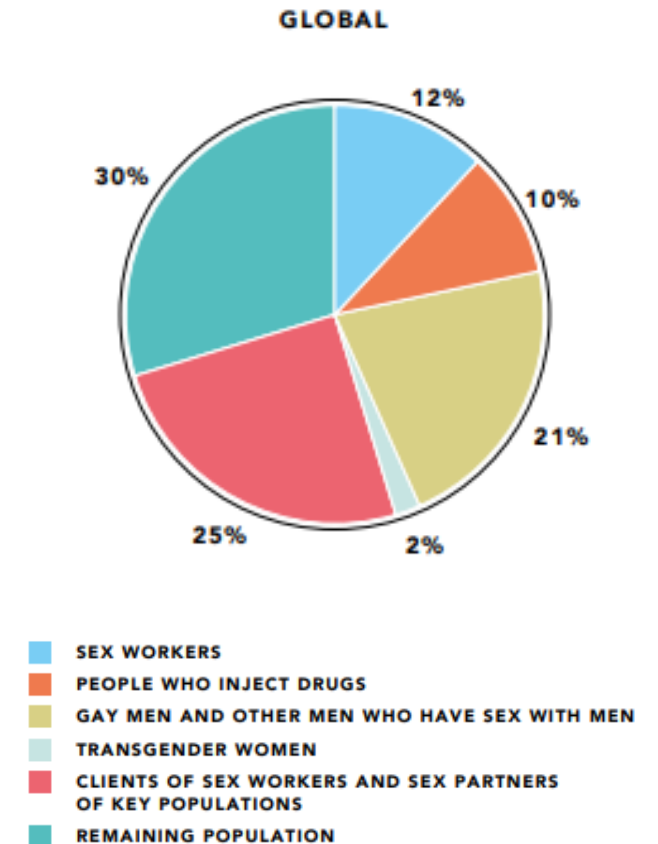


Global HIV statistics

- 39.0 million [33.1 million–45.7 million] people globally were living with HIV in 2022.
- 1.3 million [1 million–1.7 million] people became newly infected with HIV in 2022.
- 630 000 [480 000–880 000] people died from AIDS-related illnesses in 2022.
- 29.8 million people were accessing antiretroviral therapy in 2022.
- 85.6 million [64.8 million–113.0 million] people have become infected with HIV since the start of the epidemic.
- 40.4 million [32.9 million–51.3 million] people have died from AIDS-related illnesses since the start of the epidemic.

People living with HIV

- In 2022, there were 39.0 million [33.1 million–45.7 million] people living with HIV.
 - 37.5 million [31.8 million–43.6 million] adults (15 years or older).
 - 1.5 million [1.2 million–2.1 million] children (0–14 years).
 - 53% of all people living with HIV were women and girls.
- 86% [73– >98%] of all people living with HIV knew their HIV status in 2022.
- About 5.5 million people did not know that they were living with HIV in 2022.



VIH y sífilis en números

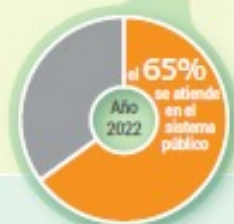
Argentina 2022



13% descopea su diagnóstico

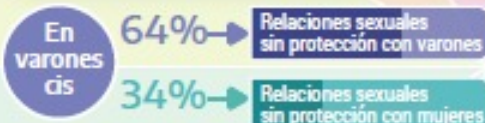


En promedio se notifican con VIH **5.300** personas cada año
Año 2021



65.500 personas en tratamiento en el sistema público
Año 2022

Más del 98% de las infecciones se producen por relaciones sexuales sin protección
Años 2019-2021



El VIH en Argentina es una epidemia concentrada con prevalencias mayores al promedio en algunos grupos clave, como las mujeres trans, los varones que tienen sexo con otros varones y los trabajadores sexuales.

Distribución de nuevos diagnósticos de VIH según género
Años 2019-2021



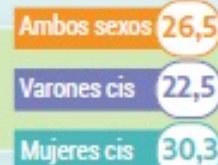
Mediana de edad de diagnóstico de VIH
Años 2019-2021



Mortalidad por sida
Tasa por 100.000 habitantes
Año 2020



Tasa de sífilis en población general cada 100.000 habitantes
Año 2021



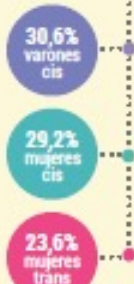
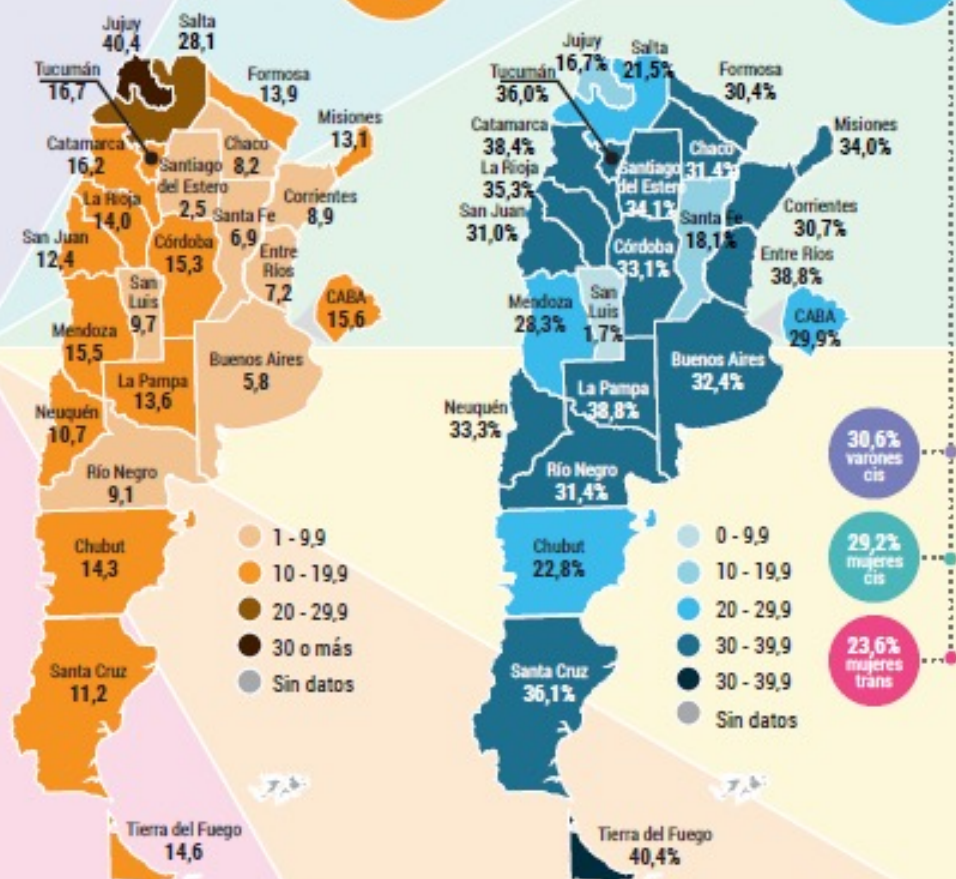
Sífilis congénita
Año 2021
Tasa nacional cada 1.000 nacidos vivos 1,3

Tasas de VIH cada 100.000 habitantes
Año 2021

Tasa nacional 10,7

Porcentajes de diagnóstico tardío de VIH
Años 2020-2021

Total País 30,1%

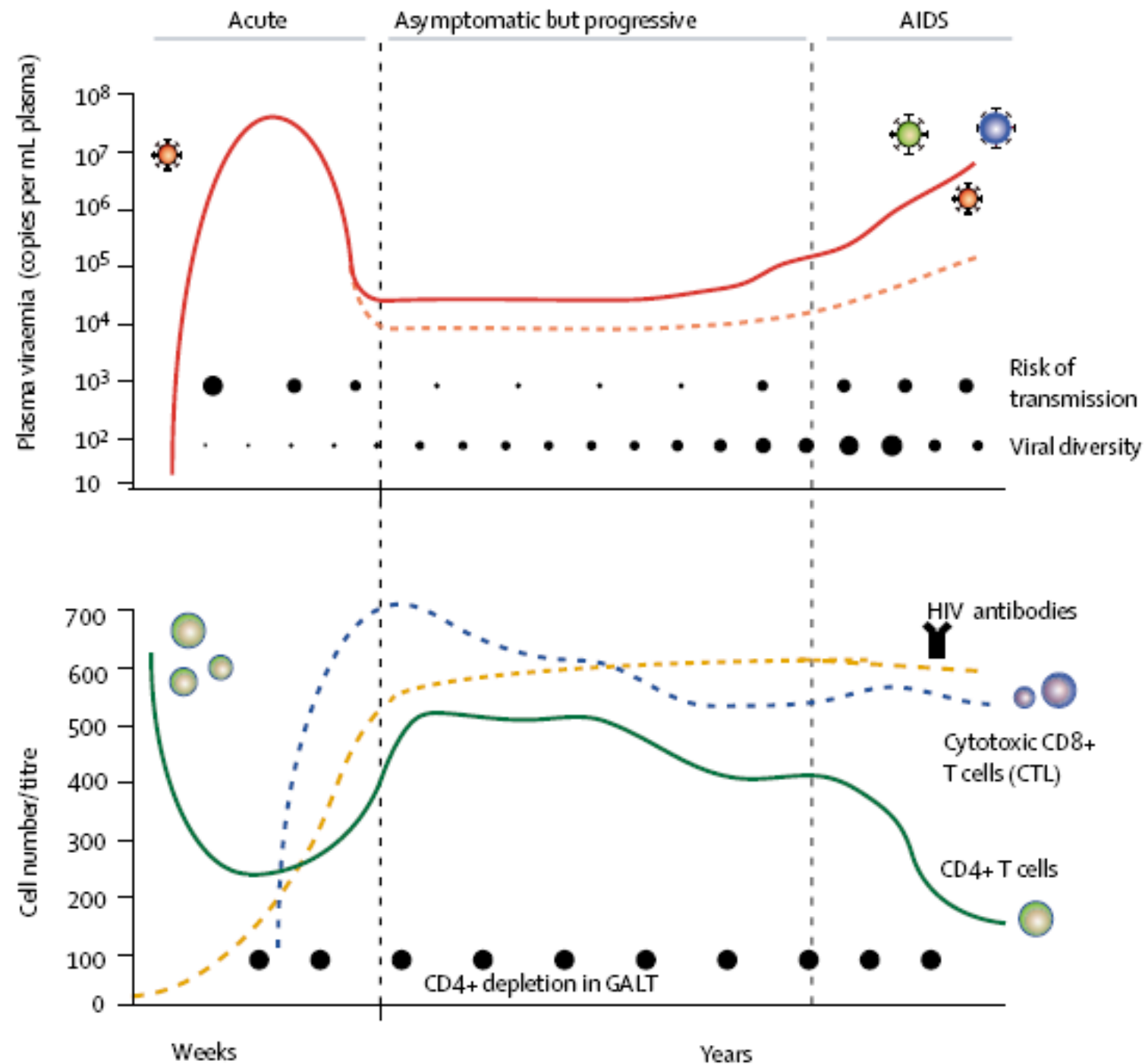


FUENTES: VIH: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Información disponible a septiembre de 2022. Cada año se ajustan los valores por retraso en la notificación. Sífilis: Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Mortalidad por sida: Dirección de Estadísticas e Información de la Salud.

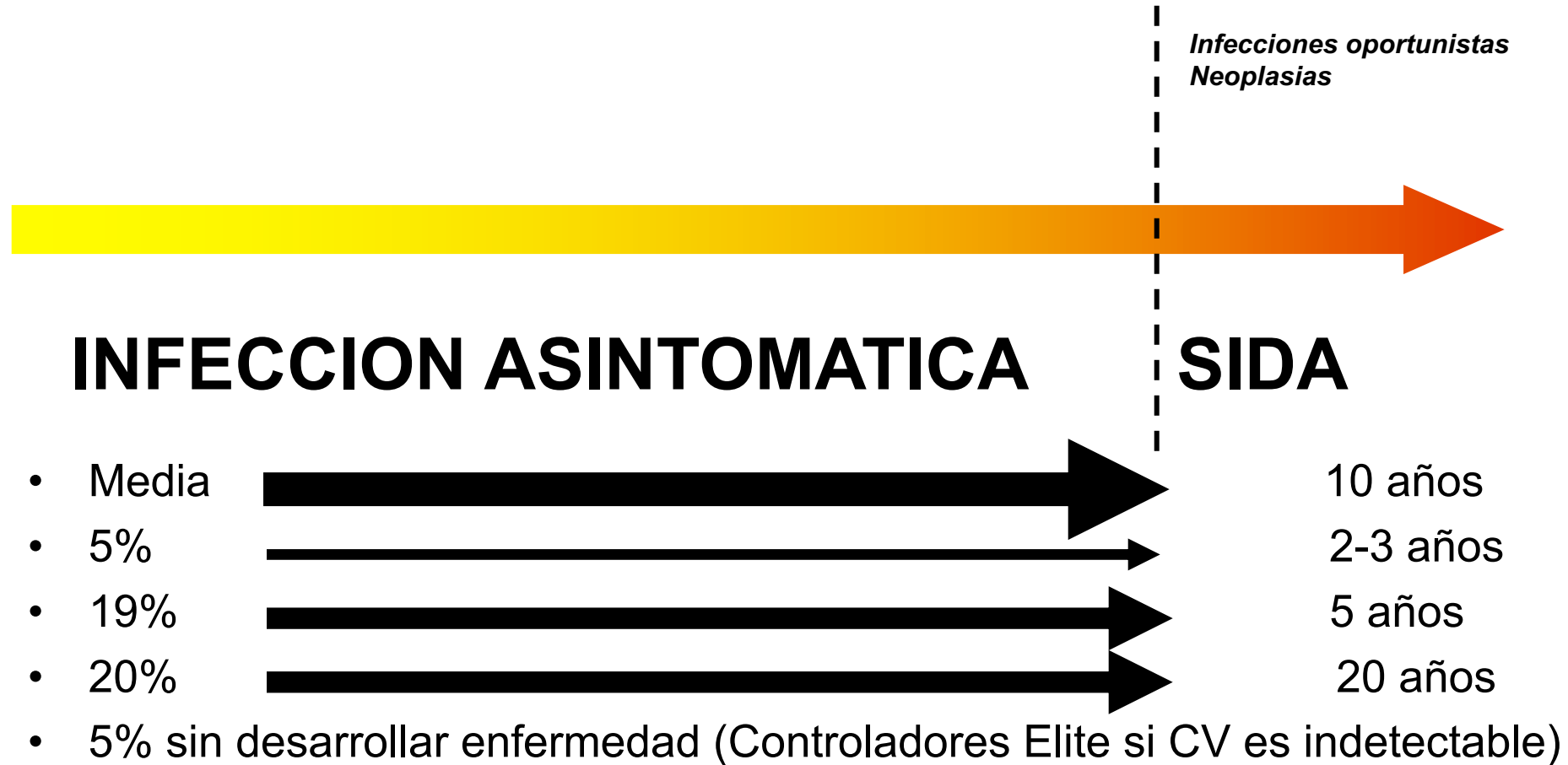
Curso Natural de la infección por HIV

Vías de transmisión:

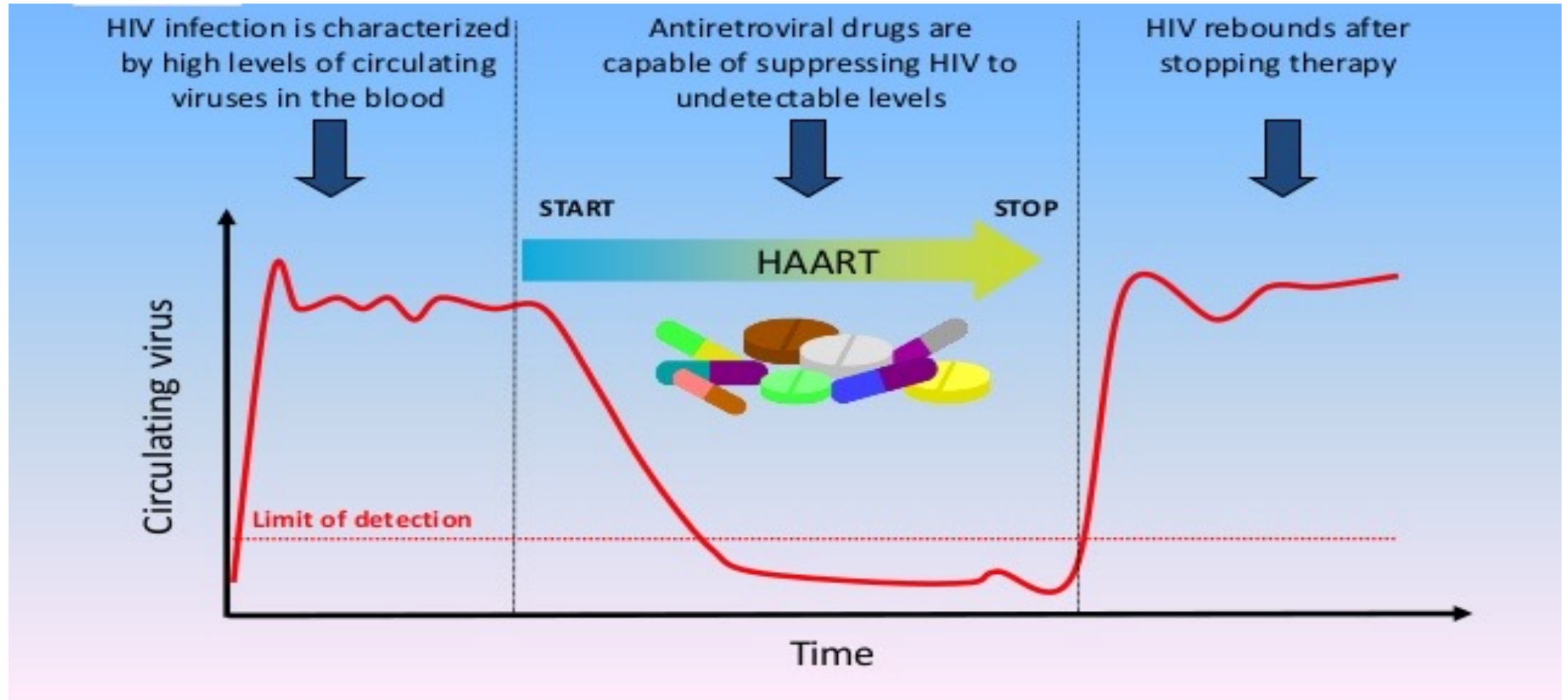
- ✓ Sexual
- ✓ Parenteral
- ✓ Transmisión vertical (*In utero, intra parto, lactancia*)



Curso Natural de la infección por HIV

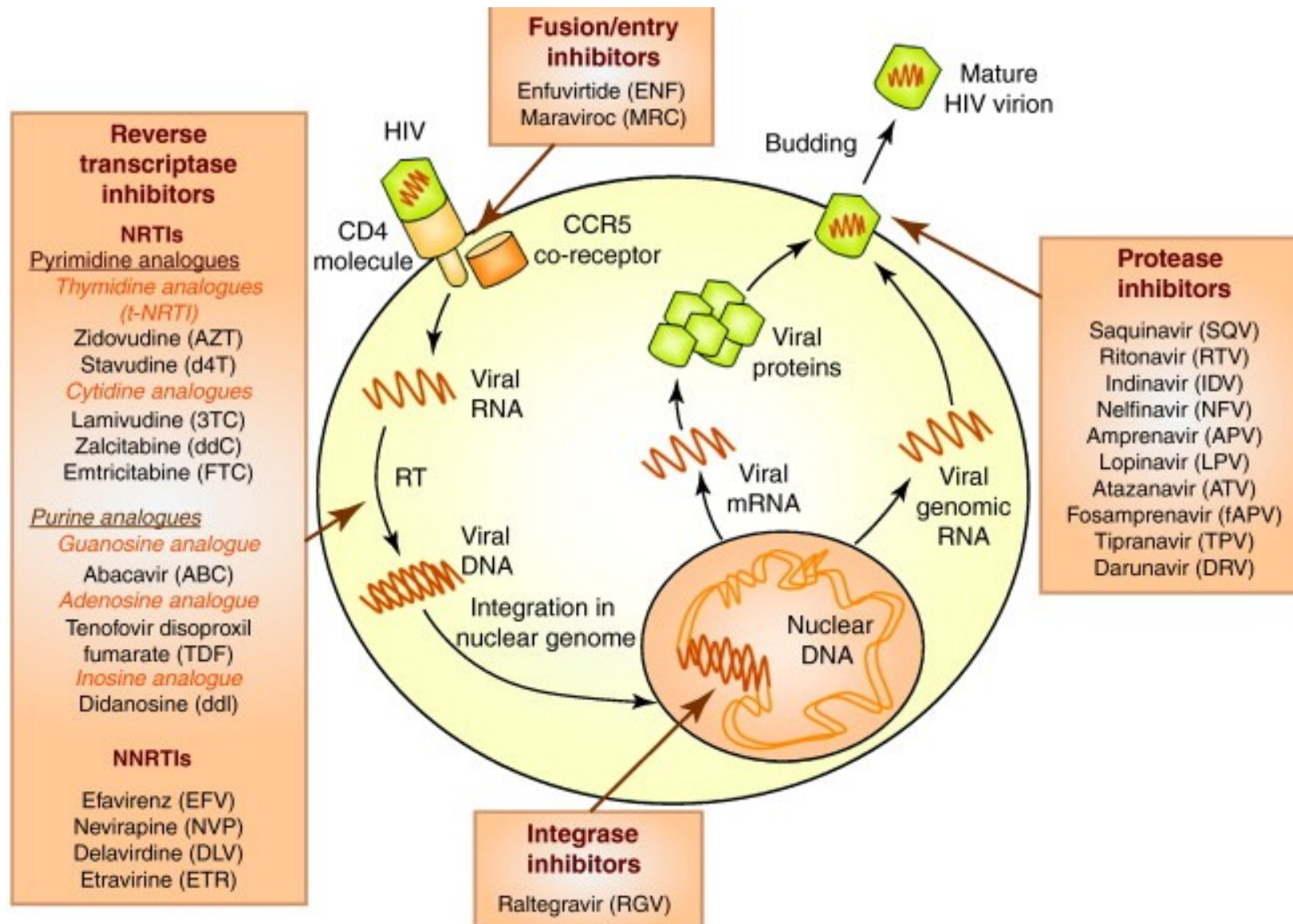


Curso Natural de la infección por HIV



Reservorio viral: **Población** de células infectadas (**presentes en circulación o en tejidos**) que poseen provirus que son **competentes para la replicación**, persiste a pesar de años de tratamiento y son la **fuentes del rebote viral** frente a la interrupción del mismo.

HIV - tratamiento



HIV - Diagnóstico

Adultos
Niños >18
meses de
edad

A. 1 o 2 técnicas de
tamizaje de anticuerpos

R ó R/NR ó R/R

NR ó NR/NR

R = Reactivo
NR = No Reactivo

SIN INFECCION

B. Detección y cuantificación de genoma
(Carga Viral)

Detectable

Indetectable

**INFECCION
CONFIRMADA**

C. Nueva detección de
anticuerpos

NR

R según criterio

Indeterminado

SIN INFECCION

**INFECCION
CONFIRMADA (EC?)**

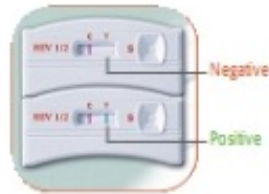
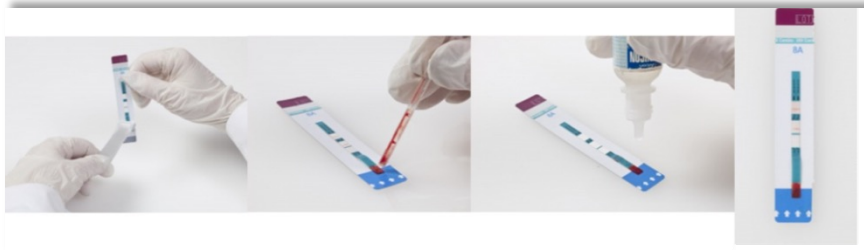
**INCONCLUSO Nueva
muestra**

Adultos
Niños >18
meses de
edad

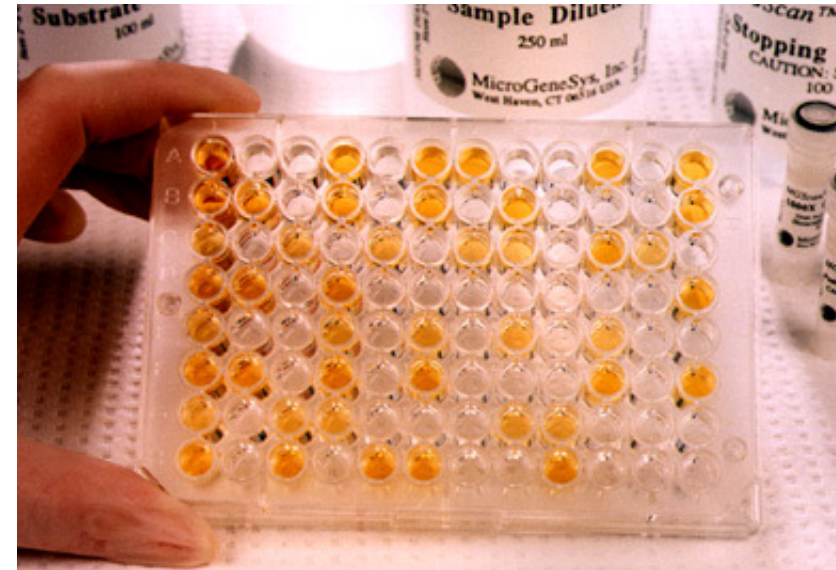
HIV - Diagnóstico

A. 1 o 2 técnicas de tamizaje de anticuerpos

Tests rápidos
(sangre entera, suero, plasma, mucosa oral)



ELISA



Aglutinación
de partículas

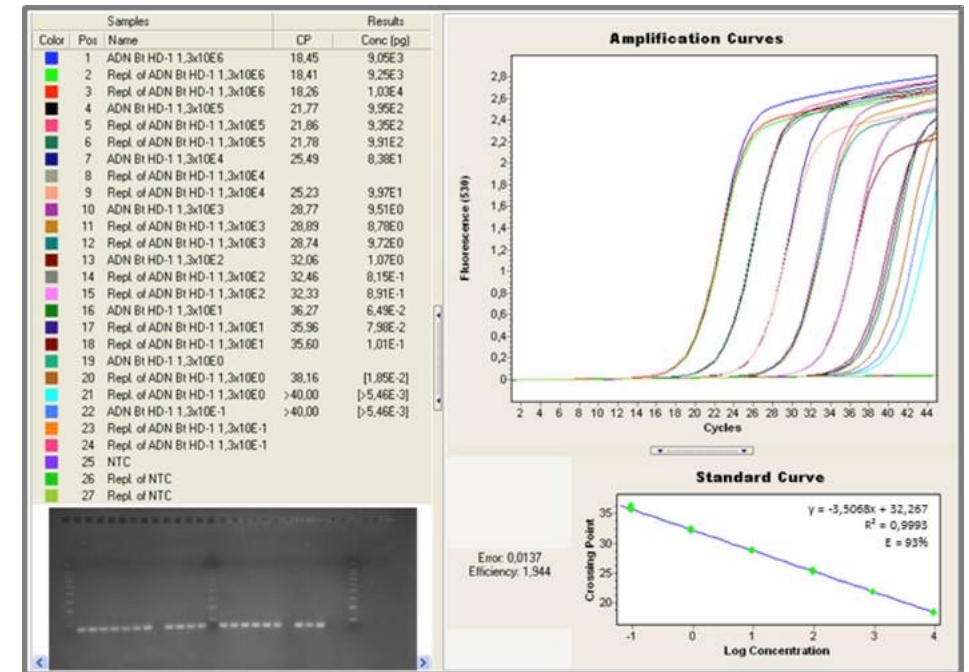
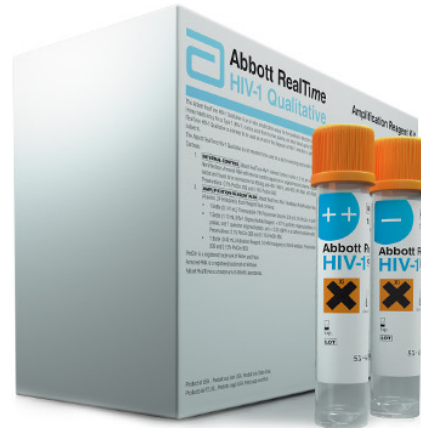


Adultos
Niños >18
meses de
edad

HIV - Diagnóstico

B. Detección y cuantificación de genoma

Carga Viral (copias de ARN viral/ml de plasma)
por PCR en Tiempo Real.



Técnica CUANTITATIVA. Rango lineal 20/40 a $0,5 \times 10^6 / 1 \times 10^6$ copias RNA viral/ml de plasma

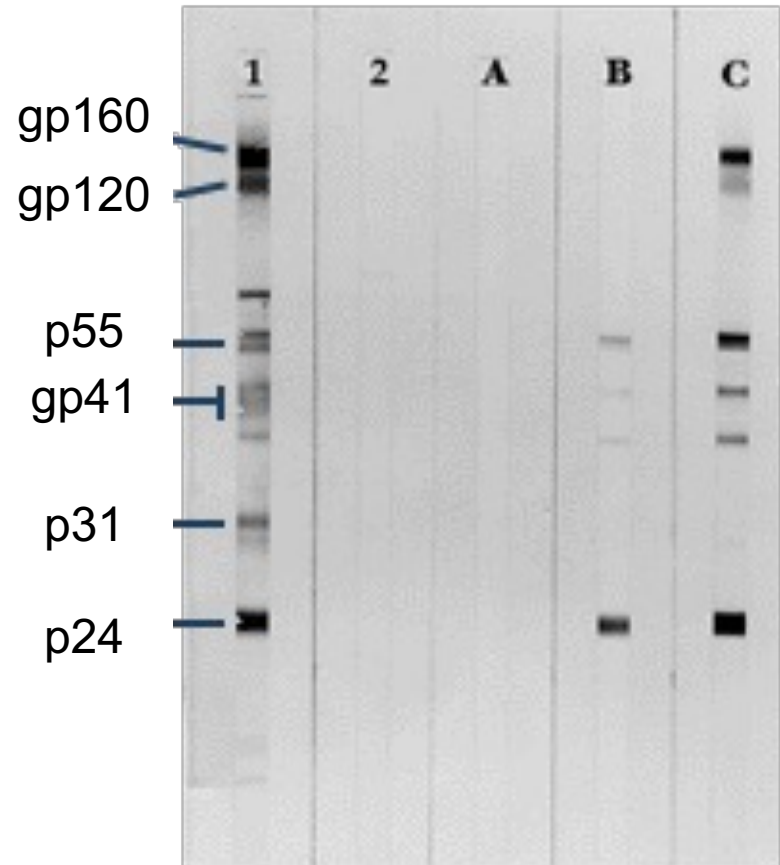
DOBLE USO: **CONFIRMACIÓN** DEL DX Y **MONITOREO** DE LA INFECCIÓN

Adultos
Niños >18
meses de
edad

HIV - Diagnóstico

C. Nueva detección de anticuerpos

Detección de anticuerpos por Western Blot (mayor especificidad)



Criterio de interpretación con fines diagnósticos

Positivo:

2/3 bandas mayores (gp160/120, gp41, p24)

Indeterminado: No cumple criterio de positividad

Negativo: Ausencia de bandas



HIV - Diagnóstico

Adultos
Niños >18
meses de
edad

A. 1 o 2 técnicas de
tamizaje de anticuerpos

R ó R/NR ó R/R

NR ó NR/NR

R = Reactivo
NR = No Reactivo

SIN INFECCION

B. Detección y cuantificación de genoma
(Carga Viral)

Detectable

Indetectable

**INFECCION
CONFIRMADA**

C. Nueva detección de
anticuerpos

NR

R según criterio

Indeterminado

SIN INFECCION

**INFECCION
CONFIRMADA (EC?)**

**INCONCLUSO Nueva
muestra**

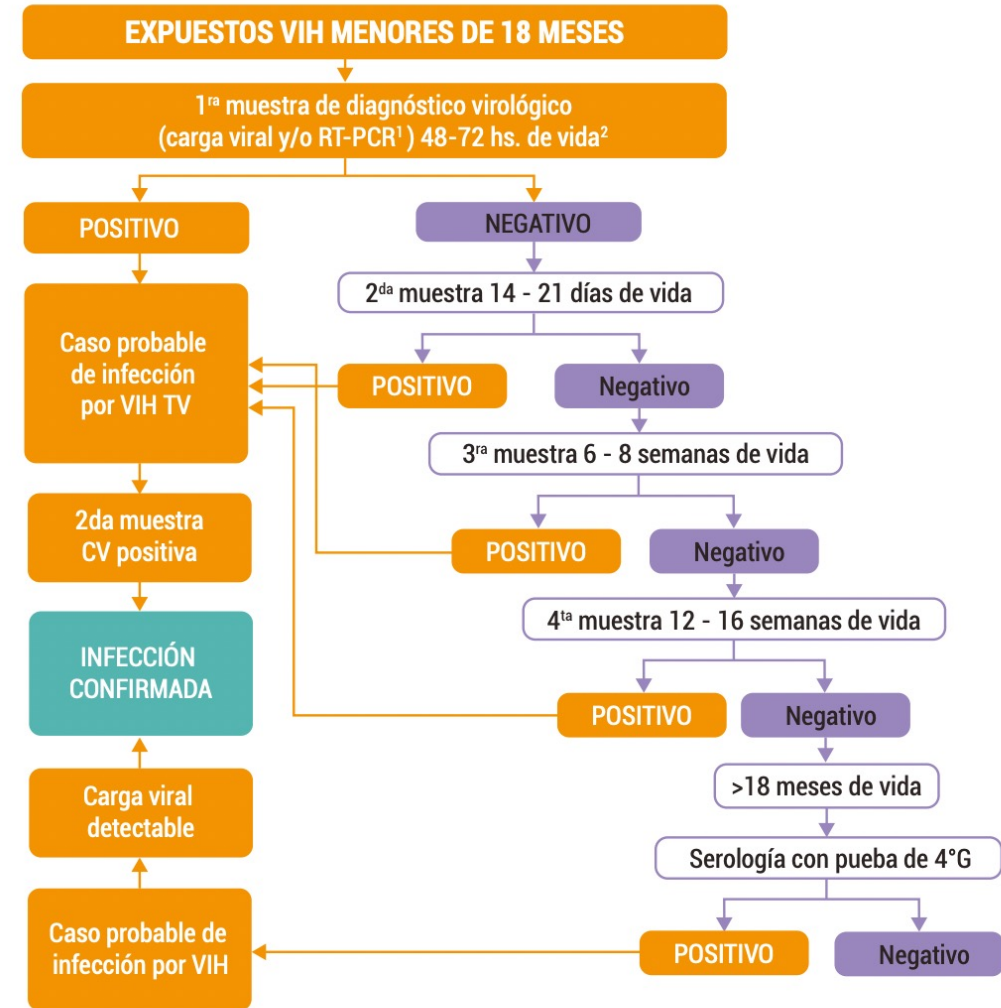
HIV - Diagnóstico

Niños <18
meses de
edad

Dx DIRECTO

Técnica de elección hoy: CV por Real Time-PCR

Diagnóstico en expuestos/as menores de 18 meses



¹Se desaconseja el uso de técnicas de detección de DNA - proviral "in - house".

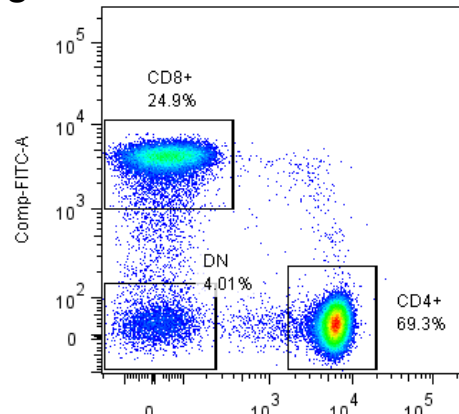
²Muestra obtenida previo al alta neonatal para almacenamiento y derivación. Es imprescindible su realización en RN clasificadas/os como alto riesgo de TV y estén recibiendo esquemas de profilaxis ampliada con drogas ARV.

HIV – Monitoreo de la Infección

1. Carga Viral por PCR en Tiempo Real copias de ARN viral/ml de plasma

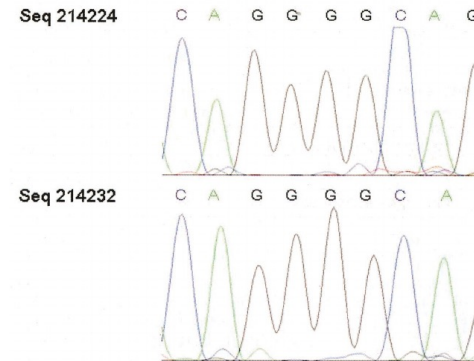


2. Recuento de células T CD4 y CD8 por citometría de flujo Número absoluto de células / μ l de sangre % de cada población Relación CD4/CD8



3. Pruebas de resistencia a antirretrovirales por genotipificación Presencia de mutaciones asociadas a resistencia

Reference ggaagctctattagatacagg^ggcagatgatacagtattaga
Seq 214224 ggaagctctattagatacagg^ggcagatgatacagtattaga
Seq 214232 ggaagctctattagatacagg^ggcagatgatacagtattaga



ANALYZED SEQUENCE REGION		CLADE		PATIENT ID		VIRCO ID						
PR 1 - 99		RT 1 - 400		C		YR0003544						
Cut-off for maximal virologic response (CC01)		Cut-off for minimal virologic response (CC02)		Cut-off for in vitro susceptibility (BCO)		Patient Sample Fold Change in IC ₅₀						
						maximal virologic response reduced virologic response minimal virologic response						
DRUGS		0.3 1 10 100 200 (>200)						FC	(95% confidence limits)	COO 1	COO 2	BC
Zidovudine	AZT							10.4	(9.1-12.0)	1.5	11.4	
Lamivudine	3TC							43.4	(41.3-45.6)	1.2	4.6	2.1
Didanosine	ddl							3.0	(2.6-3.2)	0.9	2.6	
Stavudine	d4T							1.9	(1.7-2.1)	1.0	2.3	
Abacavir	ABC							6.4	(5.9-6.8)	0.9	3.5	
Emtricitabine	FTC							38.9	(36.2-41.8)	1.0	2.3	3.1
Tenofovir DF	TDF							1.6	(1.5-1.7)	1.0	2.3	
Nevirapine	NVP							127.3	(108.6-149.2)			6.0
Efavirenz	EFV							767.1	(626.2-939.8)			3.3
Etravirine	ETR							4.7	(4.0-5.5)	1.6	27.6	3.2
Indinavir/r	IDV/r							15.2	(13.4-17.4)	2.3	27.2	
Nelfinavir	NFV							48.4	(42.8-54.7)	1.2	9.4	2.2
Saquinavir/r	SQV/r							49.1	(42.2-57.2)	3.1	22.6	
Fosamprenavir/r	FPV/r							37.7	(33.9-42.0)	1.5	19.5	
Lopinavir/r	LPV/r							49.2	(43.9-55.1)	6.1	51.2	
Atazanavir/r	ATV/r							59.4	(50.7-69.4)	2.5	32.5	
Tipranavir/r	TPV/r							1.0	(0.9-1.1)	1.5	7.0	
Darunavir/r	DRV/r							10.6	(8.7-12.8)	10.0	106.9	

All Mutations Detected (HXB2 Reference Sequence)	
PR: 31, 10F, 15V, 19K, 20R, 36A, 37H, 43T, 46L, 54L, 63P, 69K, 71V, 74P, 82A, 84V, 90M, 93L	
RT: 35L, 39E, 41L, 44D, 67H, 74V, 98S, 101H, 111L, 123P, 158S, 173T, 174H, 177E, 181C, 184V, 190A, 200A, 203K, 207E, 208Y, 210W, 211K, 214F, 215V, 218E, 219W, 223Q, 245Q, 277K, 291D, 292D, 295V, 334D, 335D, 356A, 357R, 359V, 376A, 377L, 390R, 400A	
Additional Clinical Notes	
The CC0s for these drugs are based on treatment responses in select populations of treatment-experienced patients participating in Phase II or III	

HIV - Profilaxis

- ✓ **NO** existe una **vacuna** efectiva.
- ✓ Prevención mediante el uso de **métodos de barrera** durante las relaciones sexuales (preservativo peneano o vaginal; campo de látex).
- ✓ **Evitar** compartir o reutilizar elementos cortopunzantes.
- ✓ **Profilaxis post-exposición (PEP)**: es el uso de antirretrovirales en personas SIN HIV, luego de una exposición (por ejemplo si se rompió el preservativo, se salió o no se usó; o en el caso de un accidente laboral) para disminuir la posibilidad de infección. Para que sea efectiva, debe iniciarse cuanto antes y como máximo dentro de las 72 horas posteriores a la exposición.
- ✓ **Prevención de la transmisión vertical**: Tratamiento de la persona gestante durante el embarazo, PEP al neonato, evitar la lactancia.
- ✓ **Profilaxis pre-exposición (PrEP)**: es el uso de antirretrovirales en personas SIN HIV, antes de una exposición para disminuir el riesgo de infección. La PrEP no protege de otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).
- ✓ **Tratamiento como prevención**: Personas viviendo con HIV, bajo tratamiento antirretroviral y con CV indetectable, no transmiten el virus por la vía sexual (**I=I**)



The 'London Patient,' Cured of H.I.V., Reveals His Identity

Adam Castillejo endured a decade of grueling treatments and moments of despair to become only the second person to be cured of H.I.V. Now, he says, "I want to be an ambassador of hope."

In the news Media coverage of health and science topics

The New York Times FEBRUARY 15, 2022

A Woman Is Cured of H.I.V. Using a Novel Treatment

by Apoorva Mandavilli
She's the third person ever to be cured. Researchers announced that the new approach holds the potential for curing more people of racially diverse backgrounds.

Read more at The New York Times

Conversation with the San Francisco Patient

Willenberg is an elite controller (EC) – one of the rare individuals who control HIV without antiretroviral therapy. ECs were recently described in new and unprecedented the prestigious journal Nature. Loreen was among the ECs the researchers studied. Intent and purposes, she may be considered "cured" of HIV.

talked with amfAR about her inspirational journey and her participation in clinical



HEALTH — MARCH 6, 2019 The "Düsseldorf patient": A third person may also be in HIV remission

HIV – Casos excepcionales

Select: ESPAÑA

EL PAÍS

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

Science & Tech

AIDS >
Doctors awed at 'unique' patient who has been living HIV-free for over 15 years without medication

A team of researchers from Barcelona has studied the cellular mechanism that allowed a woman to be 'functionally' cured despite not taking antiretrovirals



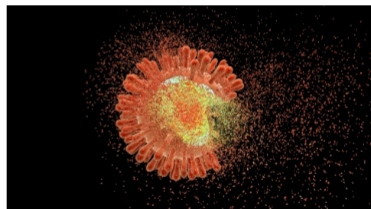
Home > Health > 'City of Hope' patient, 66, is cured of HIV after receiving dangerous stem cell treatment

'City Of Hope' Patient, 66, Is Cured Of HIV After Receiving Dangerous Stem Cell Treatment

By Michael Morgan — Last updated Jul 27, 2022

BIG THINK

SUBSCRIBE



Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian I Susanne Ganepola, M.D., Arne Müßig, M.D., Kristina Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hofmann, Ph.D., Cla Olga Blau, M.D., Igor W. Blau, M.D., Wolf K. Hofr and Eckhard Thiel, M.D.

El de "la paciente de Esperanza" es el segundo caso documentado en el mundo

VIH: una paciente argentina lo controló de manera natural y sin tratamientos

La investigación fue liderada por investigadoras del Conicet y realizada en colaboración con especialistas de Estados Unidos. "Si se puede estudiar el mecanismo inmune que actúa involucrado, podemos avanzar con a mediana

Researchers say 'Geneva patient' is the sixth person with HIV in long-term remission

A man dubbed the "Geneva patient" is the latest person with HIV to be declared in long-term remission – however he did not receive a transplant with a virus-blocking gene mutation like previous cases, researchers said Thursday.

Issued on: 20/07/2023 - 14:17 2 min

nam aidsmap
HIV & AIDS - sharing knowledge, changing lives

The search for a cure

The Buenos Aires patient: Argentinian woman controls HIV for at least 12 years after stopping treatment

Keith Alcorn | 3 February 2021

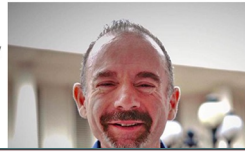


HIV CURE

First case of HIV cure in a woman after stem cell transplantation reported at CROI-2022

Remembering Timothy Ray Brown: A Champion for HIV Cure Research

On September 29, the HIV and AIDS community lost a cherished advocate and champion for HIV cure research, Timothy Ray Brown (the "Berlin Patient"), who passed away after a courageous battle with acute myeloid leukemia (AML). Mr. Brown was widely recognized for being the first person to be cured of HIV and for inspiring scientists and communities worldwide to develop and participate in the HIV cure agenda.

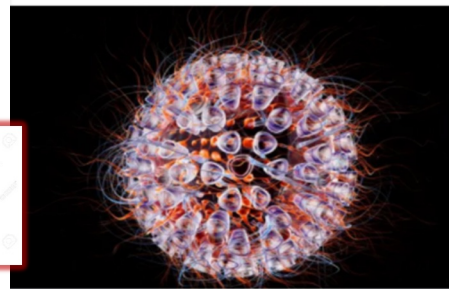


The "Berlin Patient" is HIV epidemic's history. Brown was a student i While his infection wa dramatic turn in 2006.

TIME SUBSCRIBE

HEALTH • HIV/AIDS

A Second HIV Patient Has Cleared the Virus Without Antiviral Drugs





Resumen