



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E
INMUNOLOGÍA. CÁTEDRA 1**

SEMINARIO 14

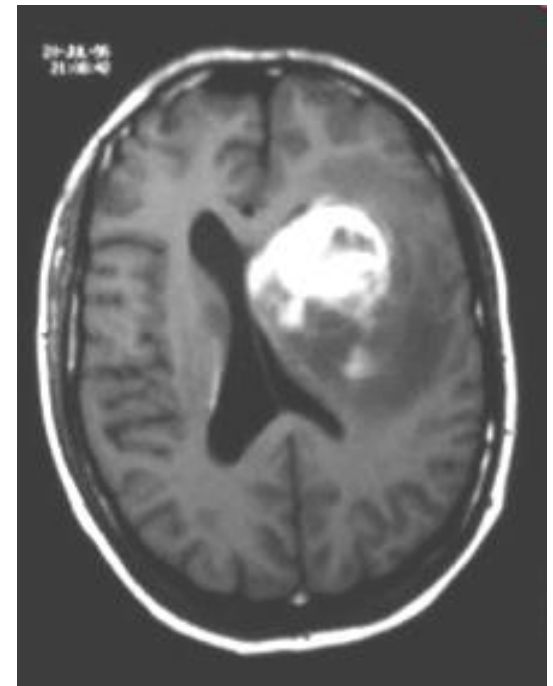
**HIV/SIDA.
ENFERMEDADES MARCADORAS.**

OBJETIVOS DEL SEMINARIO

- Analizar el impacto de la infección por HIV a nivel epidemiológico.
- Analizar las pautas de diagnóstico y de monitoreo de la infección por HIV.
- Reconocer las enfermedades marcadoras de SIDA y estudiar su diagnóstico, prevención y epidemiología.

Caso clínico

- Joven de 30 años que es traído por su hermano al consultorio externo de clínica médica después de haber consultado durante esa mañana a tres nosocomios y haber sido medicado con distintos anti-inflamatorios.
- El médico constata, dificultad para expresarse, lateralización de la marcha, pérdida de la fuerza de un hemicuerpo y placas blanquecinas en la lengua.



- **Se indica internación y se solicita una TAC de encéfalo**

¿Cuál es su presunción diagnóstica?

¿Cuáles son los agentes etiológicos que pueden estar involucrados?

- Candidiasis oral
 - Toxoplasmosis cerebral
 - Chagoma cerebral.
-
- ¿Con estas infecciones: considera alguna otra determinación pertinente?

Epidemiología de HIV

Personas viviendo con HIV y Nuevas infecciones 2010-2015

	People living with HIV (all ages)		New HIV infections (all ages)	
	2010	2015	2010	2015
Global	33.3 million [30.9 million–36.1 million]	36.7 million [34.0 million–39.8 million]	2.2 million [2.0 million–2.5 million]	2.1 million [1.8 million–2.4 million]
Asia and Pacific	4.7 million [4.1 million–5.5 million]	5.1 million [4.4 million–5.9 million]	310 000 [270 000–360 000]	300 000 [240 000–380 000]
Eastern and southern Africa	17.2 million [16.1 million–18.5 million]	19.0 million [17.7 million–20.5 million]	1.1 million [1.0 million–1.2 million]	960 000 [830 000–1.1 million]
Eastern Europe and central Asia	1.0 million [950 000–1.1 million]	1.5 million [1.4 million–1.7 million]	120 000 [110 000–130 000]	190 000 [170 000–200 000]
Latin America and the Caribbean	1.8 million [1.5 million–2.1 million]	2.0 million [1.7 million–2.3 million]	100 000 86 000–120 000]	100 000 [86 000–120 000]
Middle East and North Africa	190 000 [150 000–240 000]	230 000 [160 000–330 000]	20 000 [15 000–29 000]	21 000 [12 000–37 000]
Western and central Africa	6.3 million [5.2 million–7.7 million]	6.5 million [5.3 million–7.8 million]	450 000 [350 000–560 000]	410 000 [310 000–530 000]
Western and central Europe and North America	2.1 million [1.9 million–2.3 million]	2.4 million [2.2 million–2.7 million]	92 000 [89 000–97 000]	91 000 [89 000–97 000]

Epidemiología de HIV

Personas viviendo con HIV bajo tratamiento antirretroviral

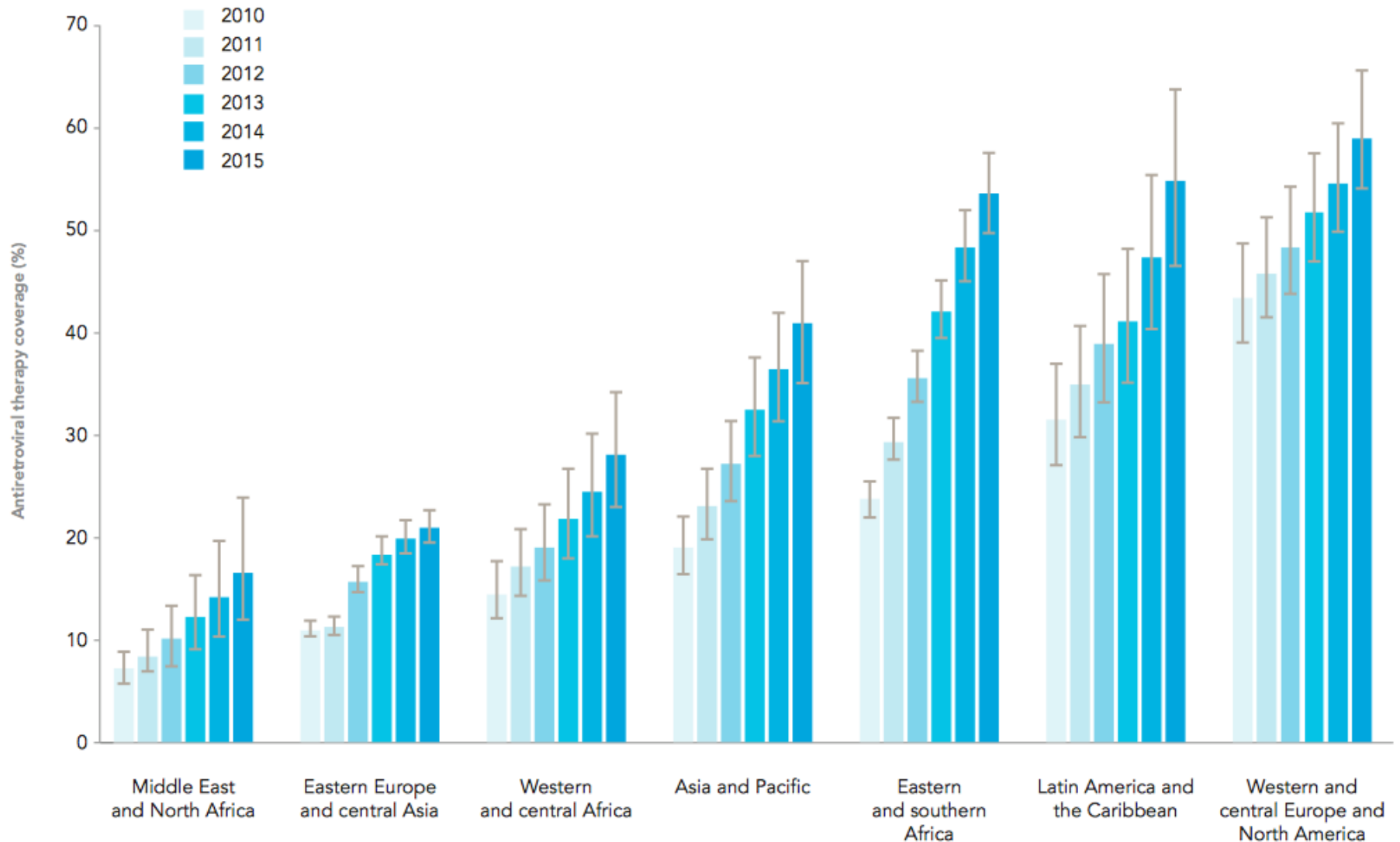
Muertes por SIDA

2010-2015

	People living with HIV on antiretroviral treatment (all ages)		AIDS-related deaths (all ages)	
	2010	2015*	2010	2015
Global	7 501 100	17 025 900	1.5 million [1.3 million–1.7 million]	1.1 million [940 000–1.3 million]
Asia and Pacific	907 600	2 071 900	240 000 [200 000–270 000]	180 000 [150 000–220 000]
Eastern and southern Africa	4 087 500	10 252 400	760 000 [670 000–860 000]	470 000 [390 000–560 000]
Eastern Europe and central Asia	112 100	321 800	38 000 [33 000–45 000]	47 000 [39 000–55 000]
Latin America and the Caribbean	568 400	1 091 900	60 000 [51 000–70 000]	50 000 [41 000–59 000]
Middle East and North Africa	13 600	38 200	9500 [7400–12 000]	12 000 [8700–16 000]
Western and central Africa	905 700	1 830 700	370 000 [290 000–470 000]	330 000 [250 000–430 000]
Western and central Europe and North America	906 200	1 418 900	29 000 [27 000–31 000]	22 000 [20 000–24 000]

Epidemiología de HIV

Personas viviendo con HIV bajo tratamiento antirretroviral
2010-2015









Epidemiología de HIV

Situación en Argentina

Porcentaje de

**diagnóstico
tardío**

por sexo y región, Argentina (2012-14)

Total país:  +  30,2% |  33,3%  23,8%

126.000 personas con VIH
en Argentina

Desconoce su
diagnóstico

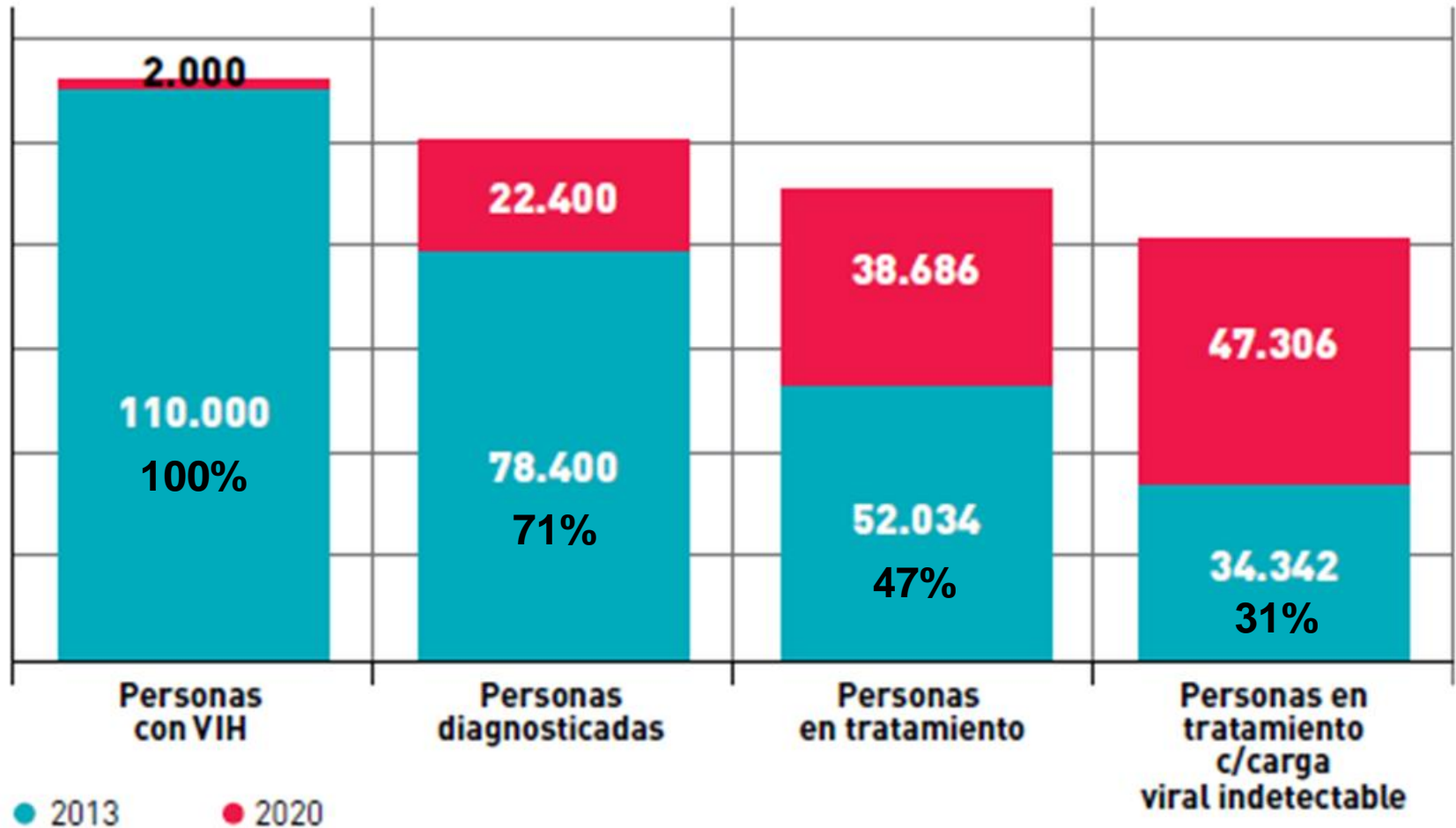
30%

Conoce su
diagnóstico

70%

Epidemiología de HIV

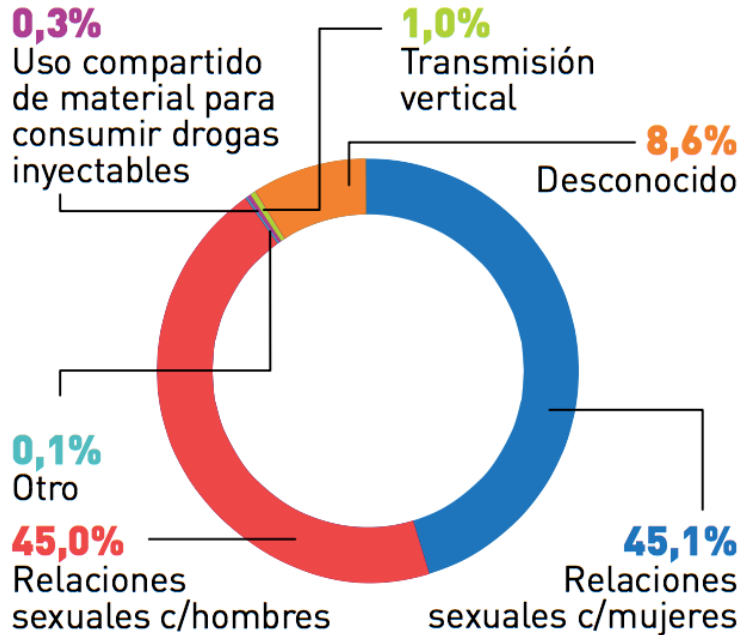
Acceso al sistema de salud



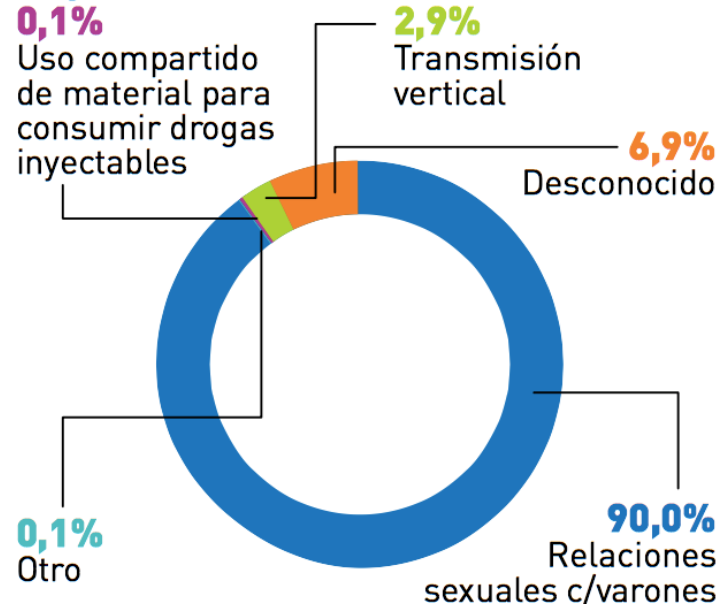
Epidemiología de HIV

Vías de transmisión de HIV según sexo (2012-2014)

Varones



Mujeres



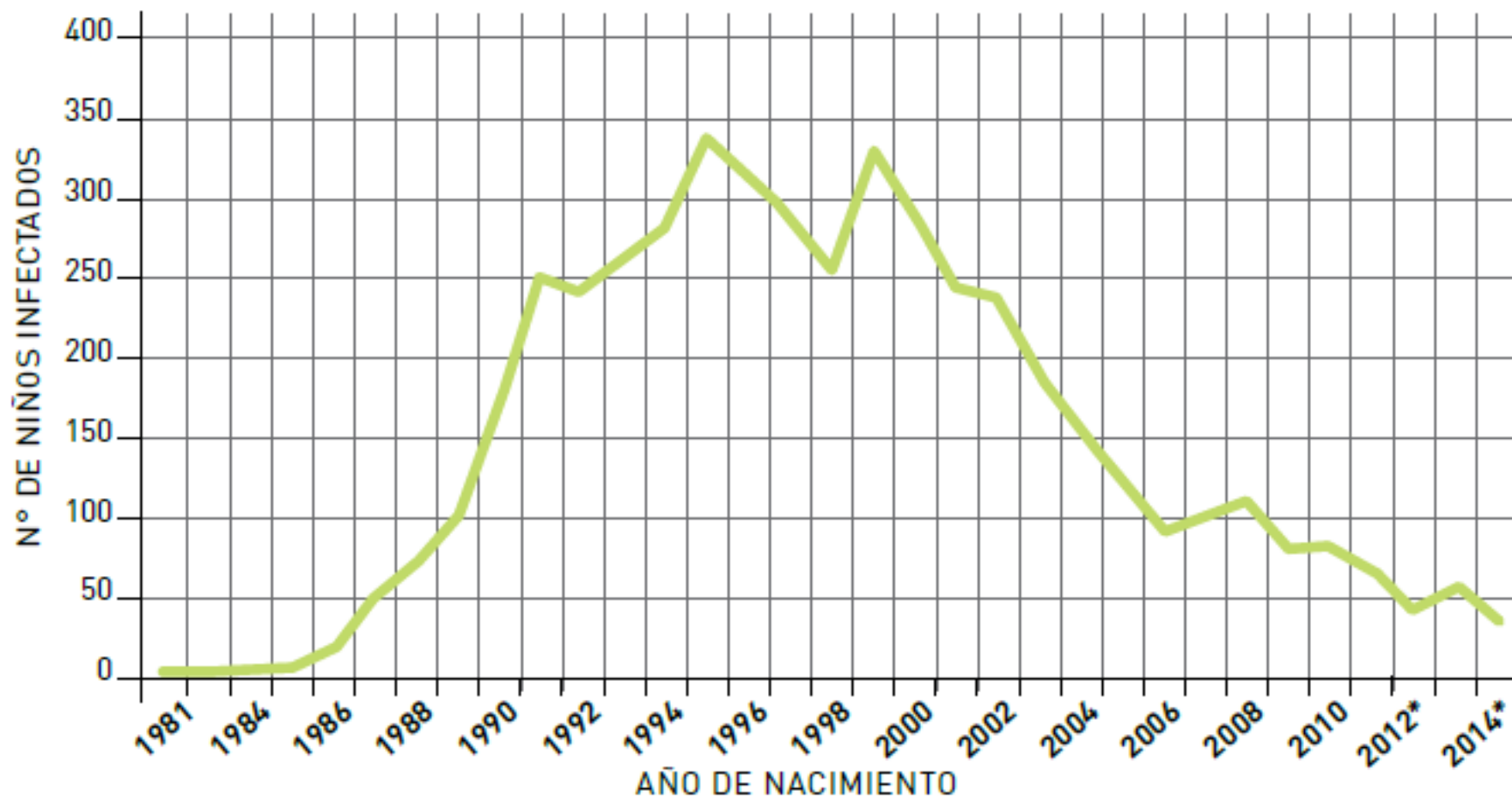
Prevalencias {

- 0,4 % en la población general
- 12 % entre homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres
- 7 % entre usuarios de drogas
- 5 % entre trabajadores/as sexuales
- 34 % entre personas travestis-transsexuales

Epidemiología de HIV

Transmisión vertical

Gráfico 31. Niños/as con diagnóstico de VIH por transmisión vertical según año de nacimiento, Argentina (1981-2014)

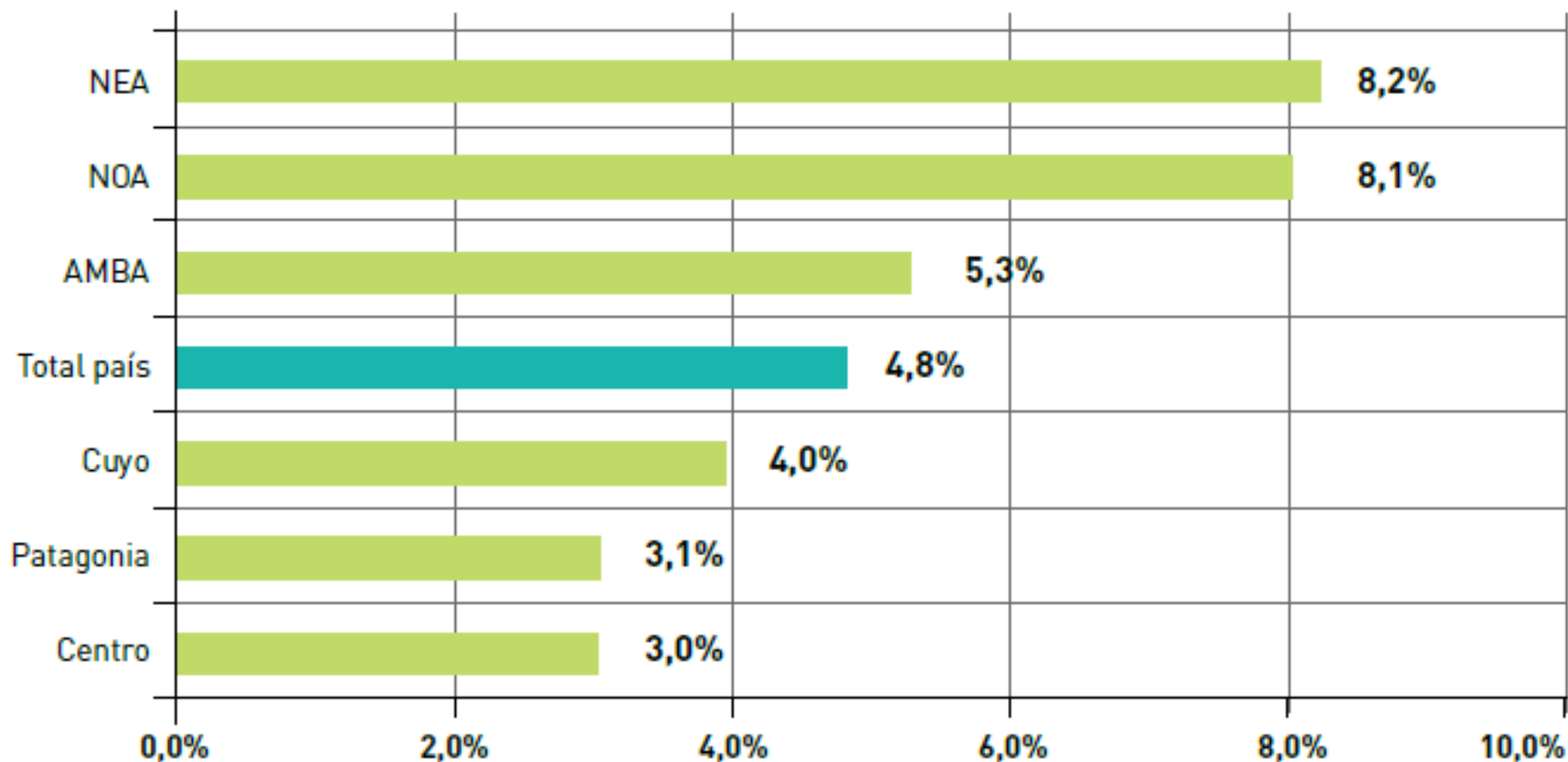


* Años no cerrados por retraso en la notificación.

Epidemiología de HIV

Transmisión vertical

Gráfico 32. Tasa de transmisión perinatal del VIH por región de residencia, Argentina (2013-2014)*



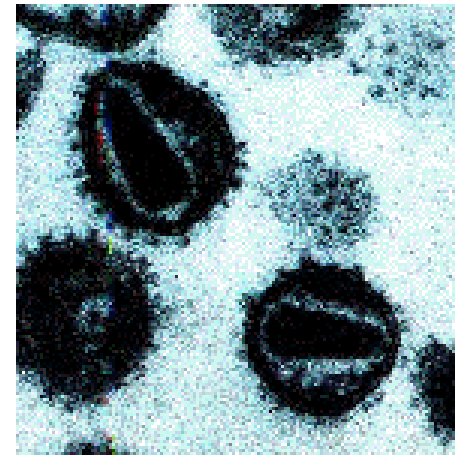
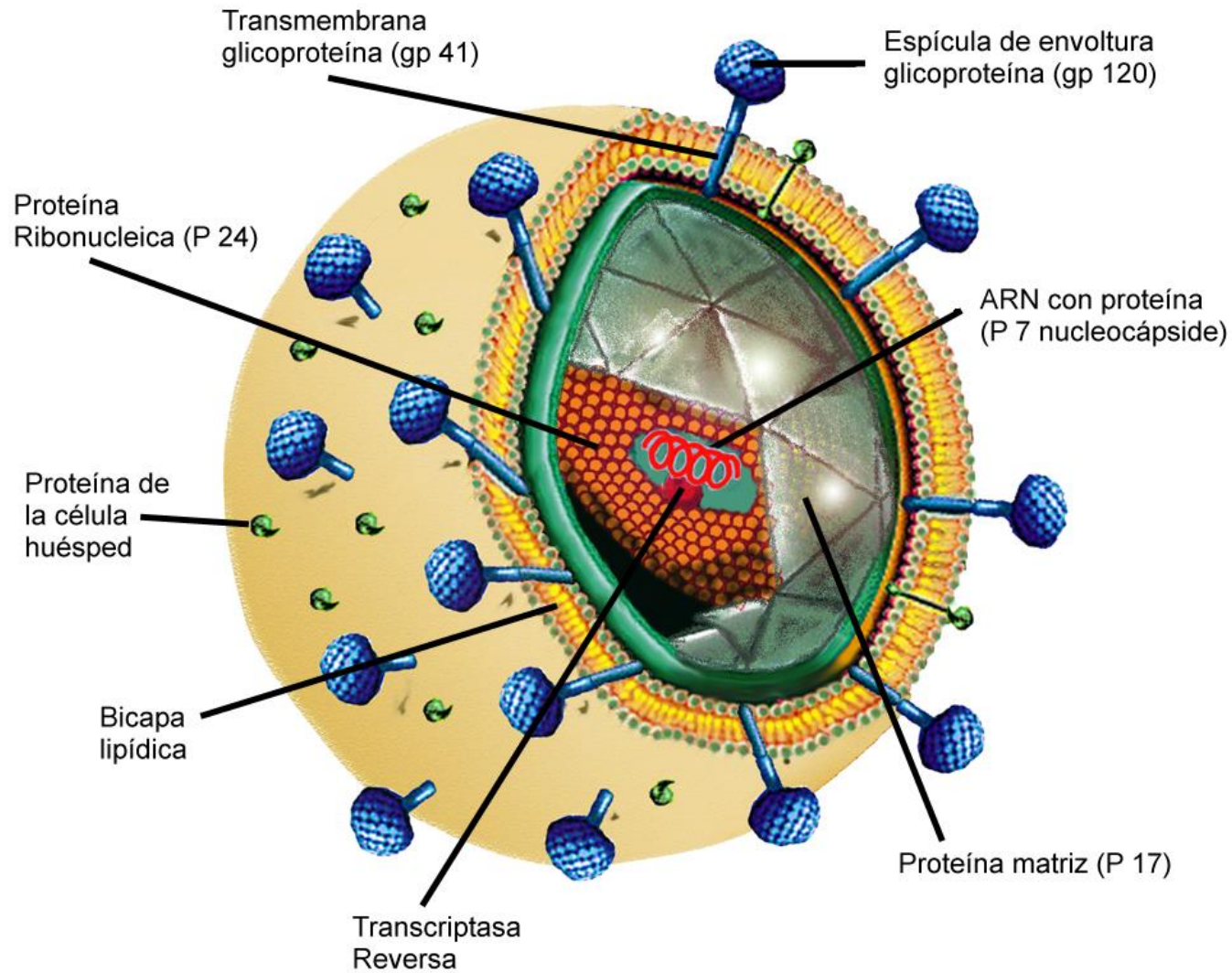
* Años no cerrados por retraso en la notificación.

Eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH

.La transmisión materno-infantil del VIH se reduce a 2% o menos.

.La incidencia de la transmisión materno-infantil del VIH se reduce a 0,3 casos o menos por 1000 nacidos vivos.

HIV



Historia natural de la infección por HIV-1

Deterioro progresivo
del sistema inmune

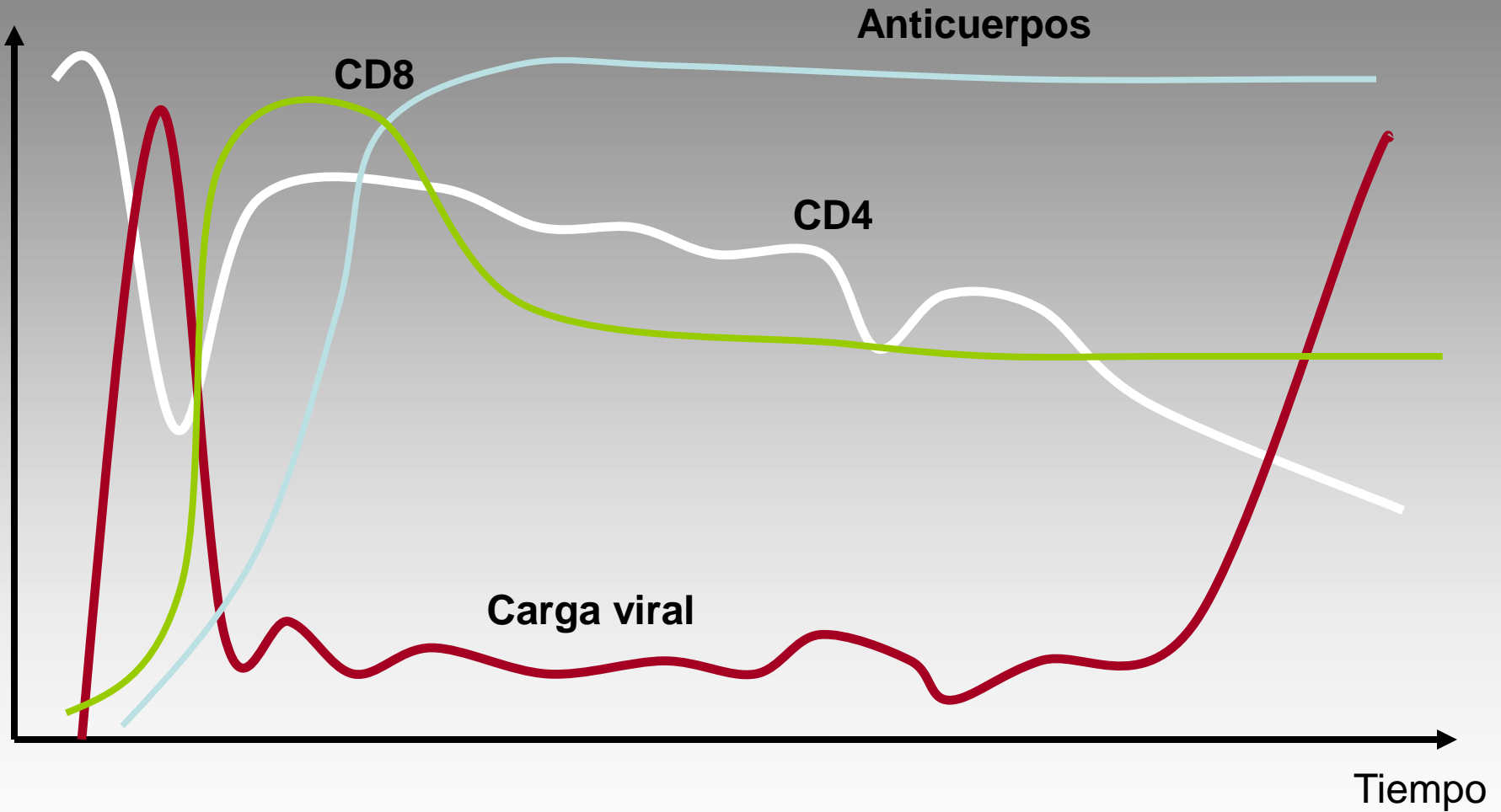
Infecciones oportunistas
Neoplasias



INFECCION ASINTOMATICA

- Media  10 años
- 5%  2-3 años
- 19%  5 años
- 20%  20 años
- 5% sin desarrollar enfermedad

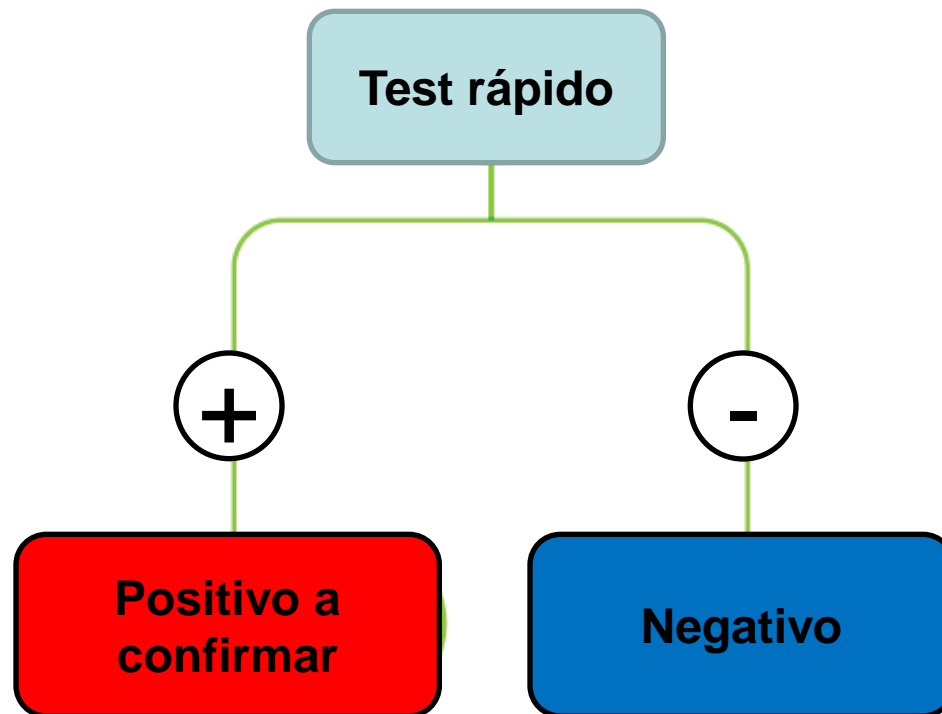
Historia natural de la infección por HIV-1



Diagnóstico HIV

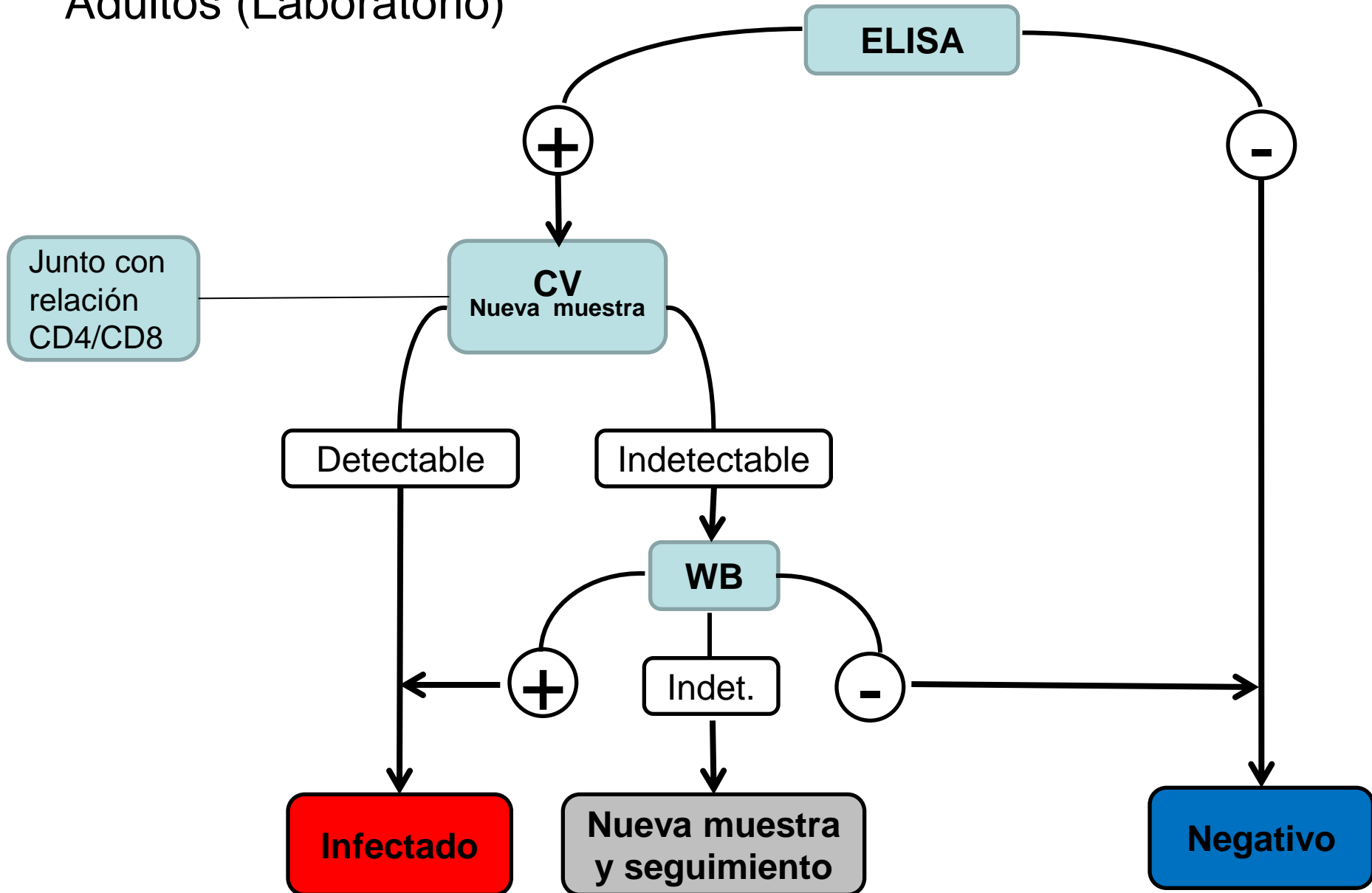
Adultos (centros de testeo)

CENTROS DE SALUD O DE TESTEO VOLUNTARIO
Algoritmo 1. Tamizaje con un único test rápido



Diagnóstico HIV

Adultos (Laboratorio)



Es importante definir, en niños, el diagnóstico antes de los 3 meses.

Toma de muestra recomendada: al nacer, al mes, a los dos meses

En los casos de 3 PCR negativas , serología después de los 18 meses.

Ante la no disponibilidad de PCR. Se debe hacer carga viral.

Frente a una PCR Positiva, se recomienda carga viral en la misma muestra.

Diagnóstico HIV

Test rápido

Whole blood

fingertick or venipuncture

1 - Whole blood sample



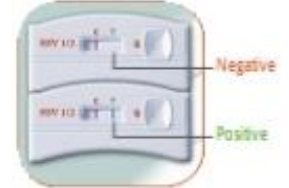
2 - Dispense 75µl of fingerstick whole blood



3 - Dispense one drop of buffer



4 - Read within 15 minutes

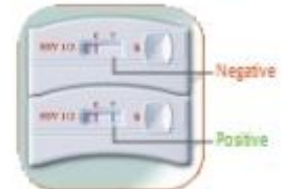


Serum or plasma

2 - Dispense 3 drops of serum or plasma



4 - Read within 15 minutes

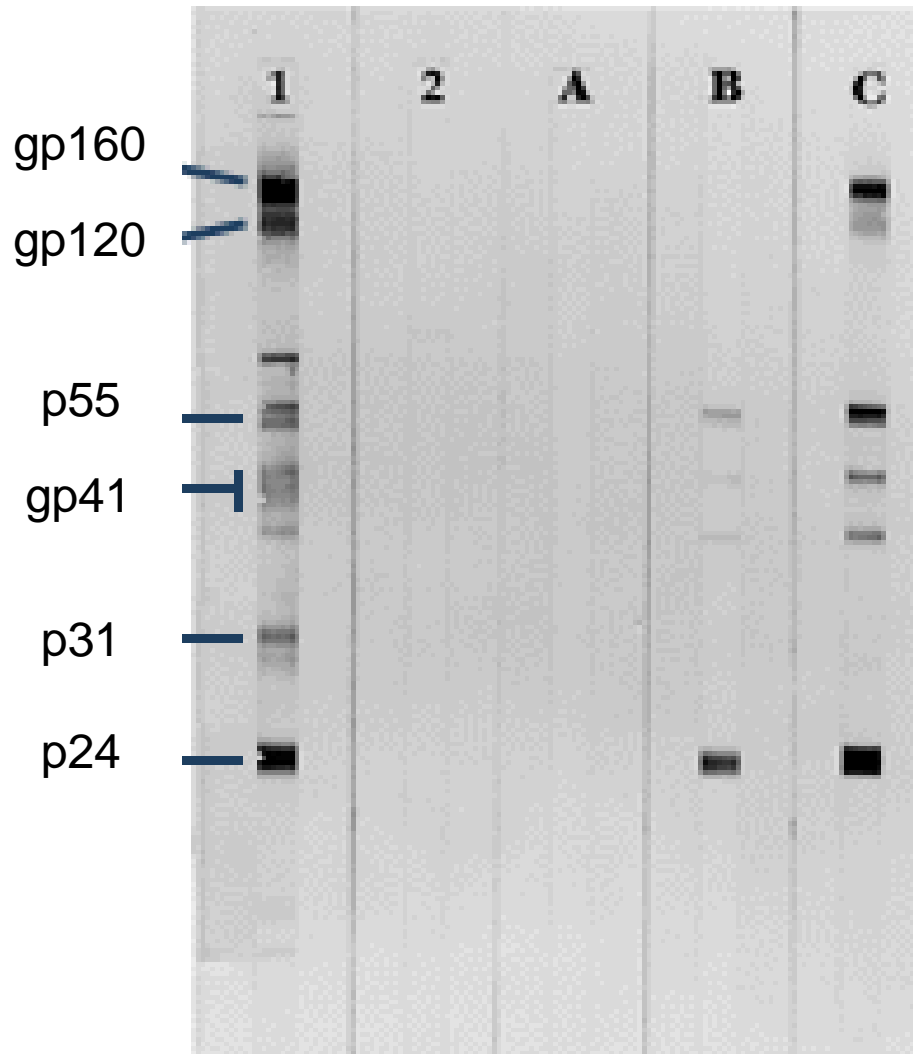


Diagnóstico de HIV (ELISA)



Diagnóstico de HIV

Western blot (detección de Ac específicos)



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



MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR HIV

- Carga viral en plasma
 - Recuento de linfocitos TCD4+
- (ambos sirven para la toma de decisiones terapéuticas)

- **Estudios de resistencia al tratamiento**

Genotipo

Análisis de la secuencia nucleotídica del genoma viral (genes blanco de la droga)

Fenotipo

Replicación viral en presencia de la droga antiviral (cultivo celular)

No se utiliza en la clínica.

Definiciones:

- Se considera SIDA a aquel individuo HIV positivo con menos de 200 CD_4 y/o por lo menos 1 **Enfermedad Marcadora**.
- *Más de 200 CD_4 se lo considera portador asintomático, pudiendo o no tener alguna **enfermedad Relacionada al HIV** (no Marcadora).*

PRINCIPALES ENFERMEDADES MARCADORAS.

- AGENTES Y DIAGNÓSTICO.
- PREVALENCIA EN NUESTRO MEDIO.

Enfermedades asociadas no marcadoras

- Pérdida de más del 10% del peso basal.
- Diarrea de más de 1 mes de evolución
- Estomatitis necrotizante
- Anemia, trombocitopenia y neutropenia inexplicables
- Candidiasis oral persistente
- Leucoplasia oral vellosa
- Tuberculosis pulmonar
- Infecciones bacterianas severas (empiema, bacteriemia, sepsis)

Enfermedades marcadoras

- Síndrome de desgaste
- Neumonías bacterianas recurrentes
- Esofagitis candidiásica
- Histoplasmosis y Coccidioidomicosis diseminadas
- Cryptococosis
- Micobacteriosis
- Tuberculosis extrapulmonar
- Sarcoma de Kaposi
- Citomegalovirus
- Toxoplasmosis cerebral
- Linfoma primario de cerebro o Linfoma no Hodgkin

Enfermedades marcadoras

Carcinoma de cuello de útero invasor

Leishmaniasis atípica diseminada

Cryptosporidiasis

Isosporidiasis

Microsporidiasis

Bacteriemia recurrente por *Salmonella spp.*

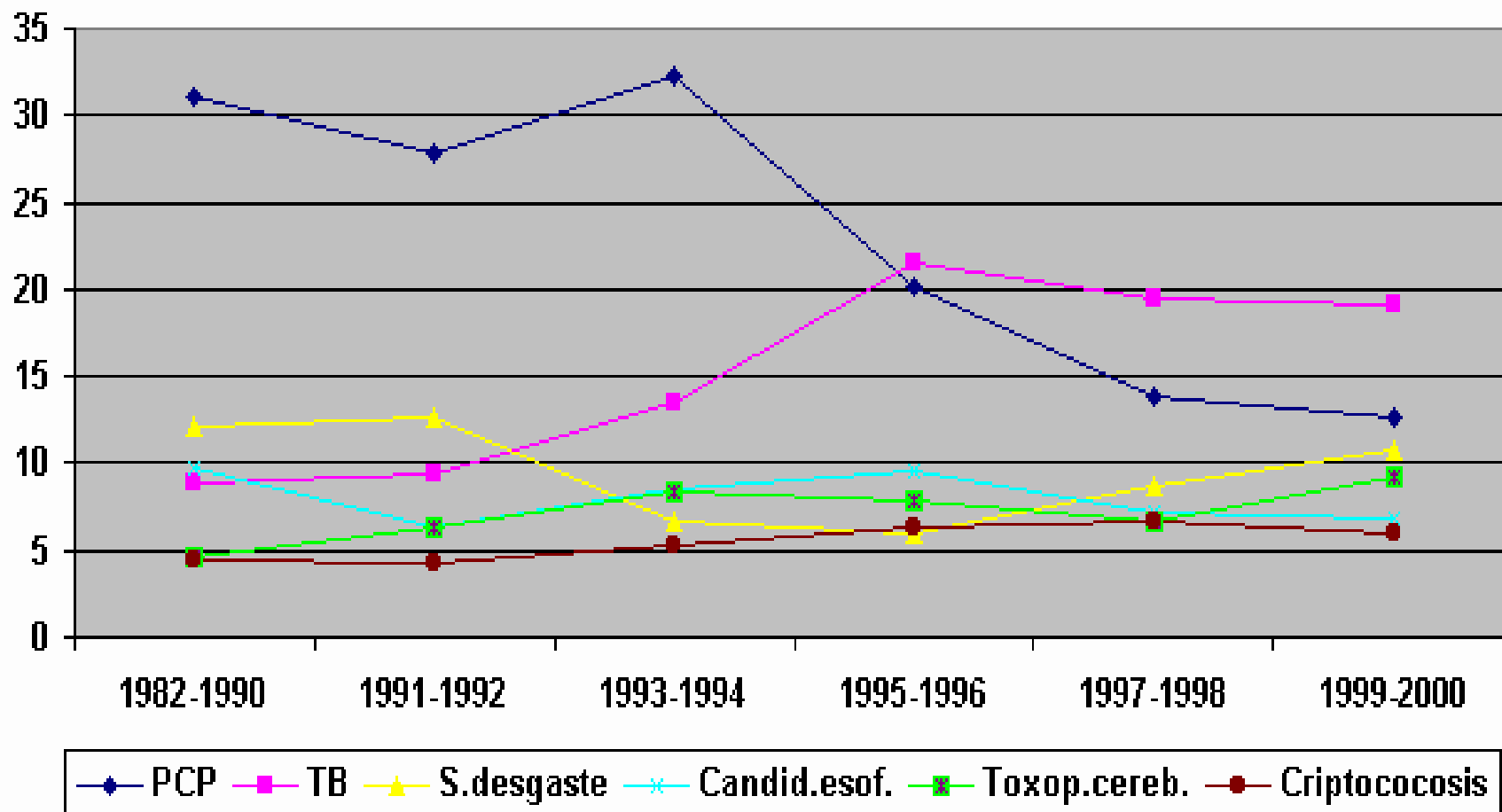
Herpes simplex crónico

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Encefalopatía por HIV

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

EVOLUCION DE ENFERMEDADES MARCADORAS SELECCIONADAS EN > DE 12 AÑOS. ARGENTINA 1982-2000



PRIMERAS ENFERMEDADES MARCADORAS SELECCIONADAS (*) EN MAYORES DE 12 AÑOS PORCENTAJES. ARGENTINA 1982-2000

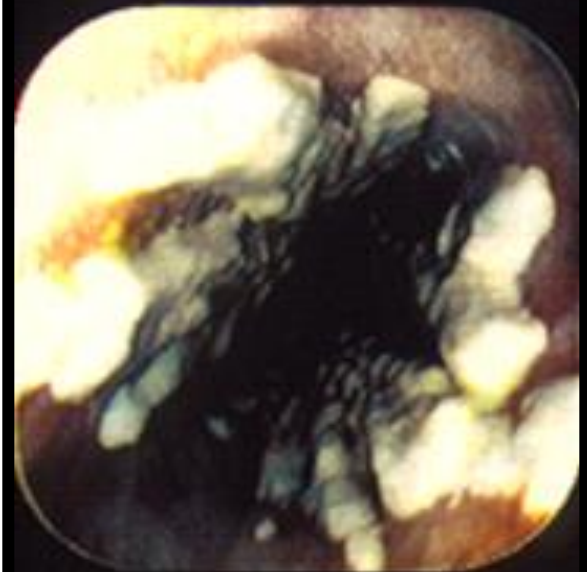
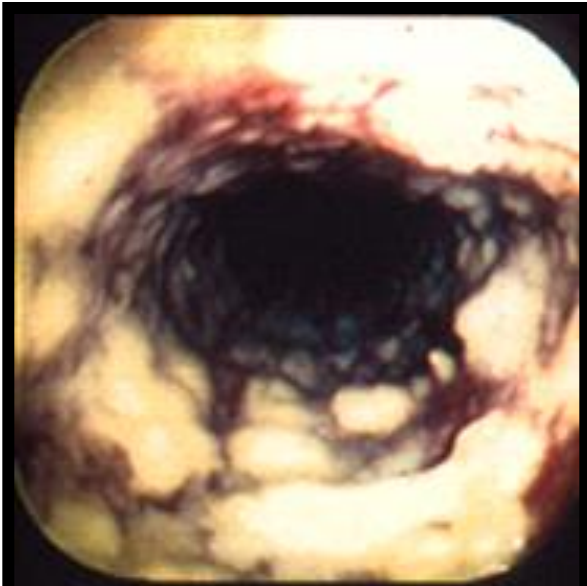
Casos	Neumonía a <i>P. jiroveci</i>	Tuberculosis	Síndrome Desgaste (**)	Candidiasis esofágica	Toxoplasmosis cerebral	Criptococosis
1982-90	31.1	8.9	12.2	9.7	4.6	4.5
1991-92	27.8	9.4	12.6	6.3	6.4	4.3
1993-94	32.3	13.5	6.7	8.5	8.3	5.3
1995-96	20.1	21.5 (+)	6.0	9.5	7.8	6.3
1997-98	13.9	19.4 (+)	8.7	7.1	6.7	6.6
1999-00	12.7	19.1 (+)	10.8	6.8	9.2	5.9
Totales	21.4	16.9	8.4	8.1	7.3	5.8

Se consideran las enfermedades marcadoras de mayor frecuencia.

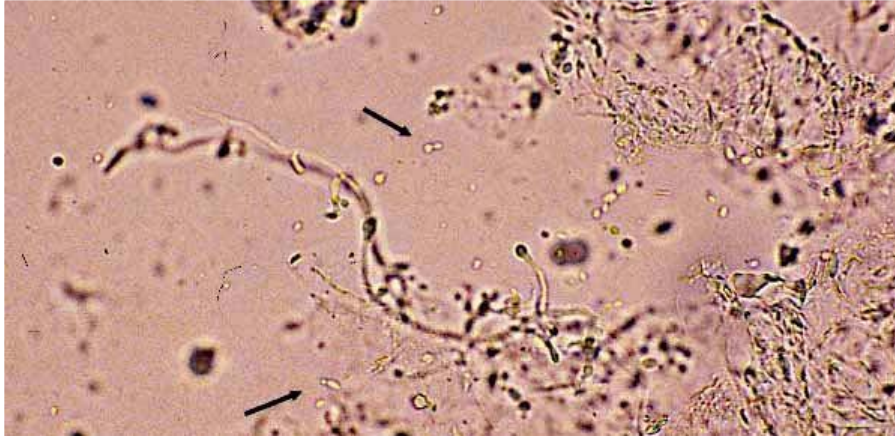
(*) La TB pulmonar representa el 45% del total en el período 1995-96, 62% en 1997-98 y 63% en 1999-2000.

(**) Algunas de las personas con SIDA o infección por VIH avanzada experimentan, en mayor o menor grado, una pérdida de peso progresiva e involuntaria, acompañada a menudo por fiebre, debilidad física, deficiencias nutricionales y diarrea.

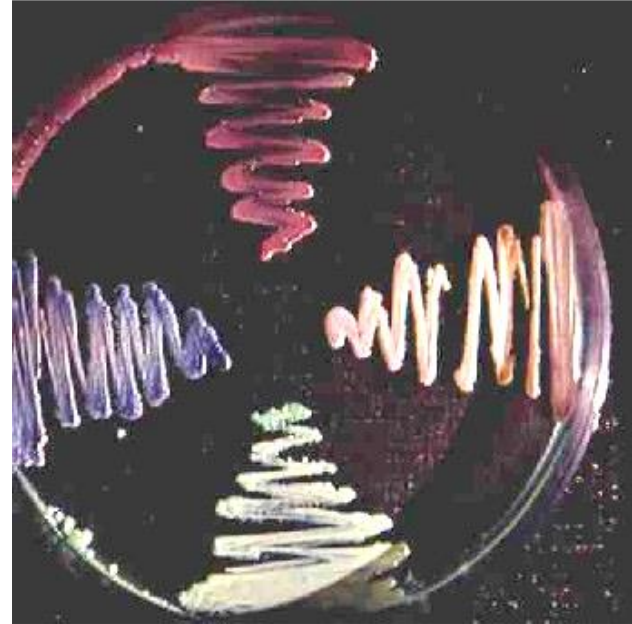
Candidiasis orofaríngea y esofágica



¿Cómo realizamos el diagnóstico microbiológico?



**Levaduras con o sin
seudomicelios**



Medios cromogénicos

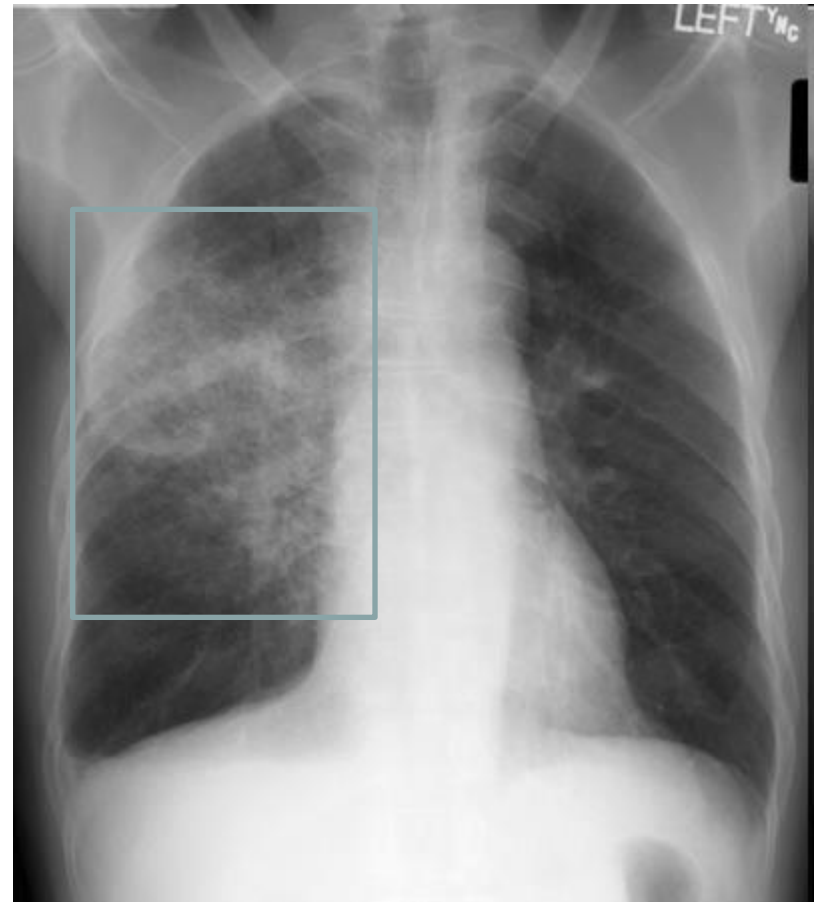
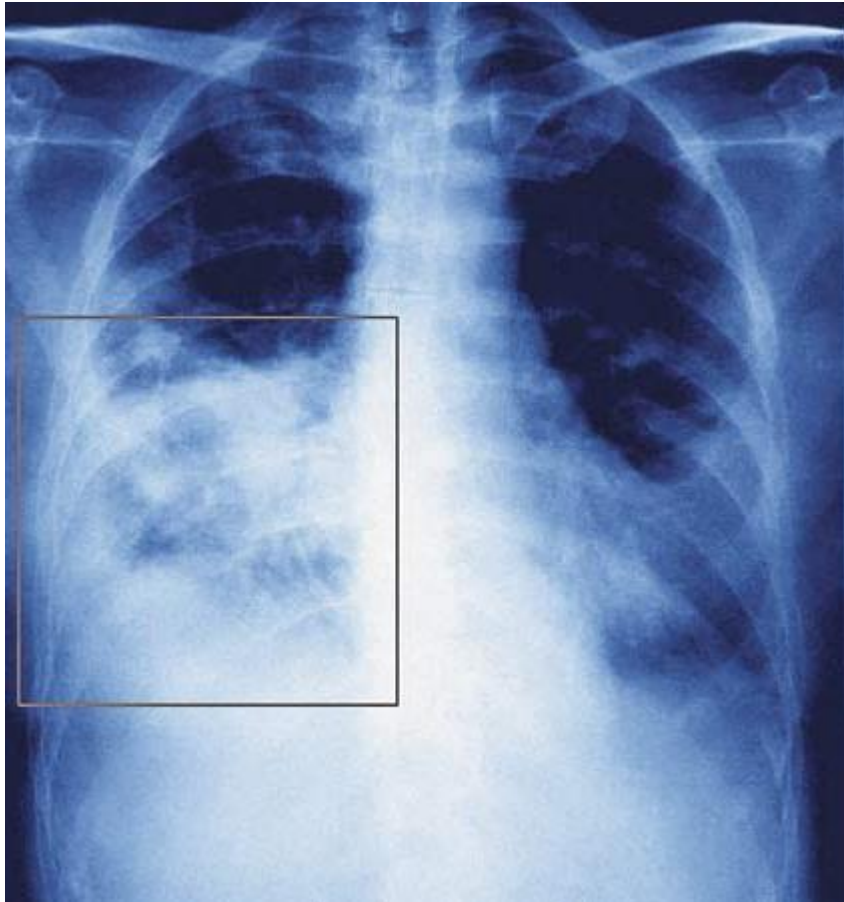


Cultivo en Agar Sabouraud



Clamidoconidios

Neumonía bacteriana

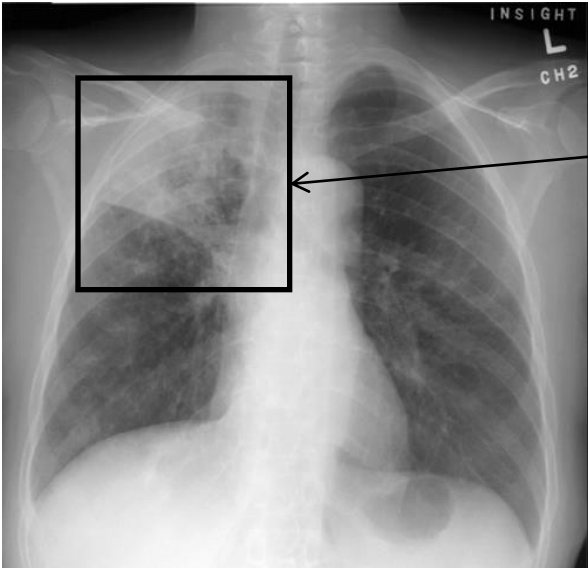


¿Cuáles son los agentes mas frecuentes de neumonía aguda?

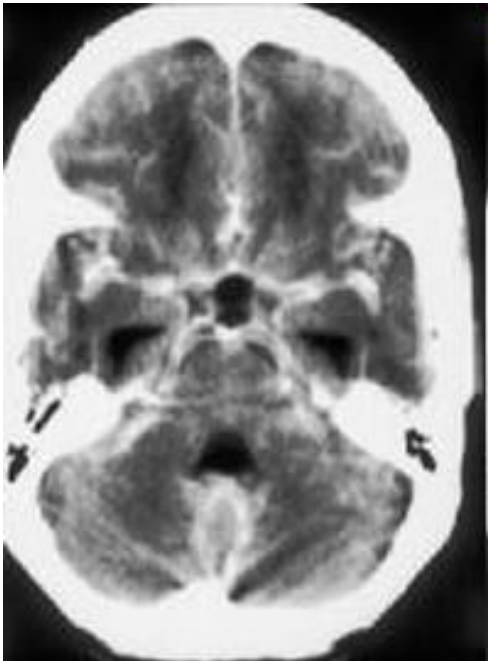
¿Cómo se realiza el diagnóstico microbiológico?

¿Cómo se pueden prevenir las recurrencias?

Tuberculosis



Opacidad en vértice
En estadios avanzados
inclusive radiografía
normal



Formas
extrapulmonares:

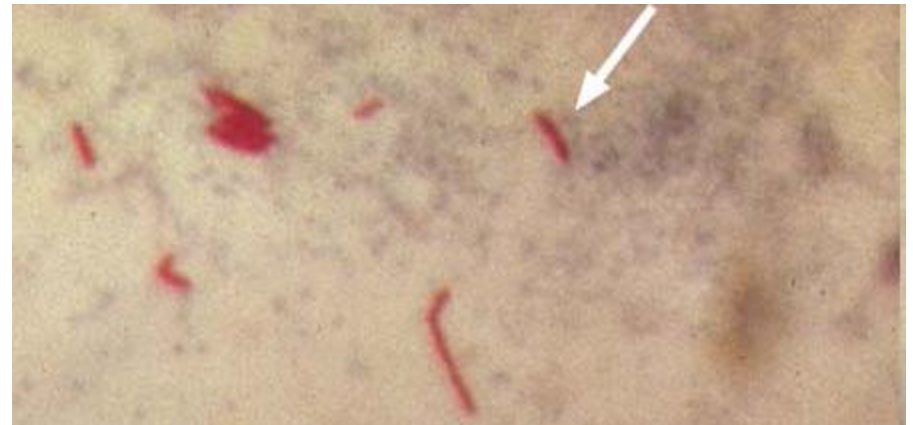
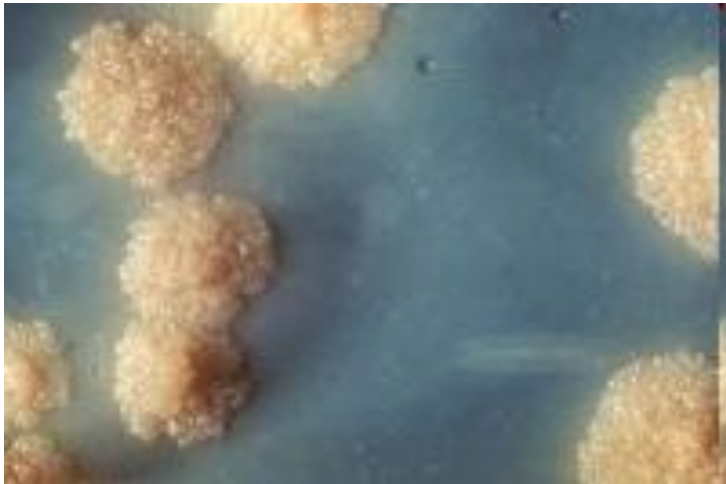
TBC menígea



TBC ganglionar

¿Cómo hacemos diagnóstico microbiológico de TB?

- Muestras
 - Esputo seriado
 - LBA
 - Hemocultivos (BACTEC)
 - Lavado Gástrico
- Examen microscópico
- Cultivo
- Antibiógrama



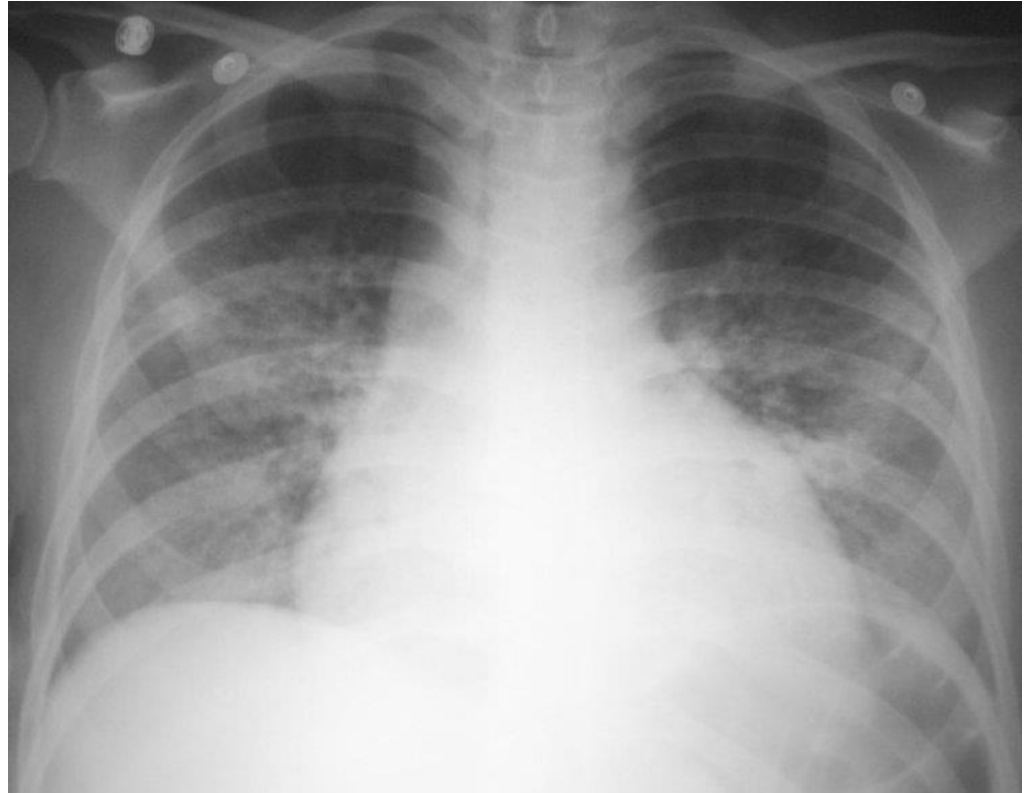
Tuberculosis resistente

- Se la ha observado en pacientes con SIDA por falta de adherencia a los tratamientos
- Conlleva una alta mortalidad.
- Puede ser de transmisión nosocomial.
- La resistencia a fármacos es de naturaleza cromosómica.
- Aparece por mutación genética espontánea.
- Surge como consecuencia, de la monoterapia real o encubierta.

Neumocistosis

Agente causal: *Pneumocystis jirovecii*

- Fiebre
- Disnea
- Tos no productiva
- De evolución subaguda
- Ex. Respiratorio:
 - Normal.
 - Alterado
- Laboratorio
 - LDH aumentada
 - Oximetría
 - $<$ de pO_2 es proporcional a la carga fúngica.

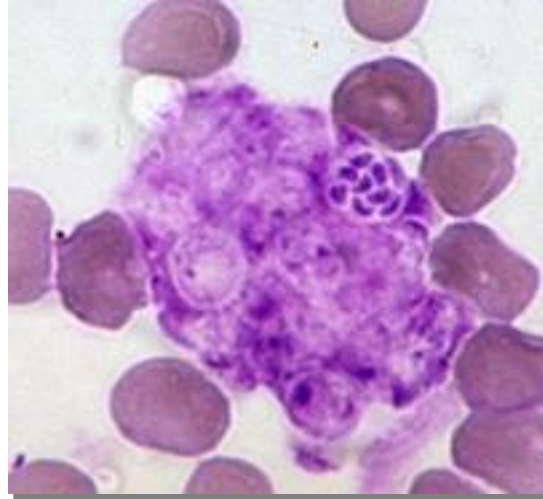


Opacidades intersticiales bilaterales

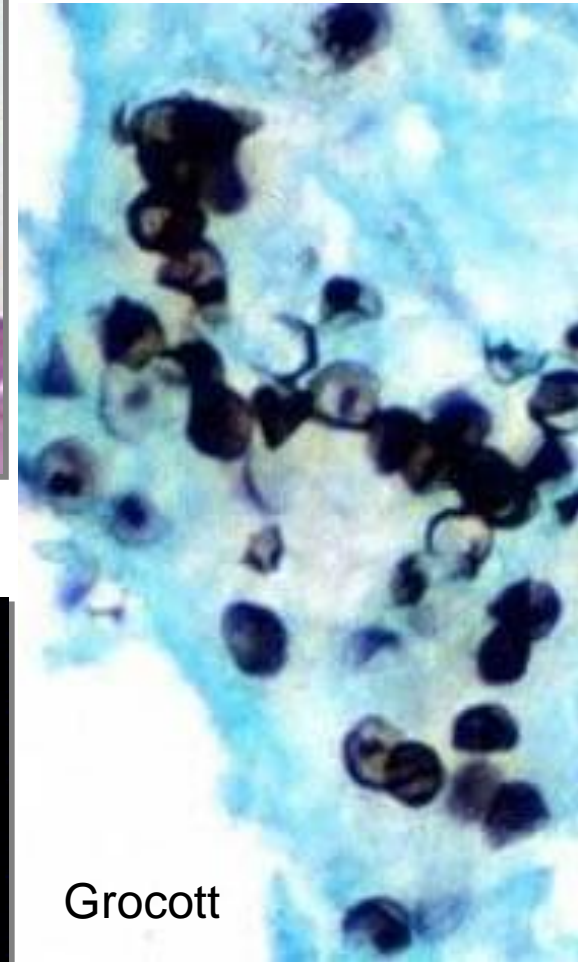
Neumocistosis

Diagnóstico Microbiológico

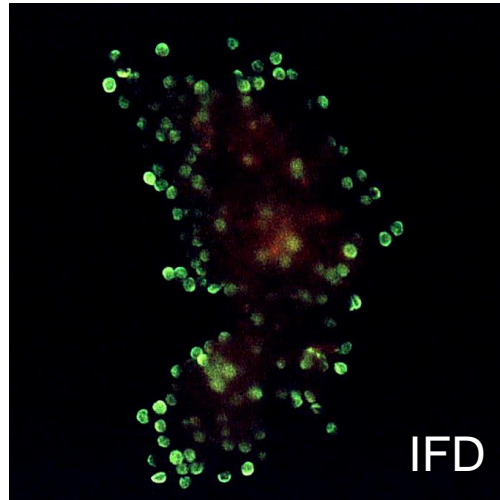
- Muestra
 - Esputo
 - Esputo inducido (no debe efectuarse en nuestro medio)
 - **LBA (muestra de elección)**
- Coloraciones
 - Fresco (panal de abejas).
 - Giemsa.
 - Azul de toluidina.
 - Grocott.
 - Blanco de Calcofluor.
 - **IFD (alta sensibilidad y especificidad)**



Giemsa

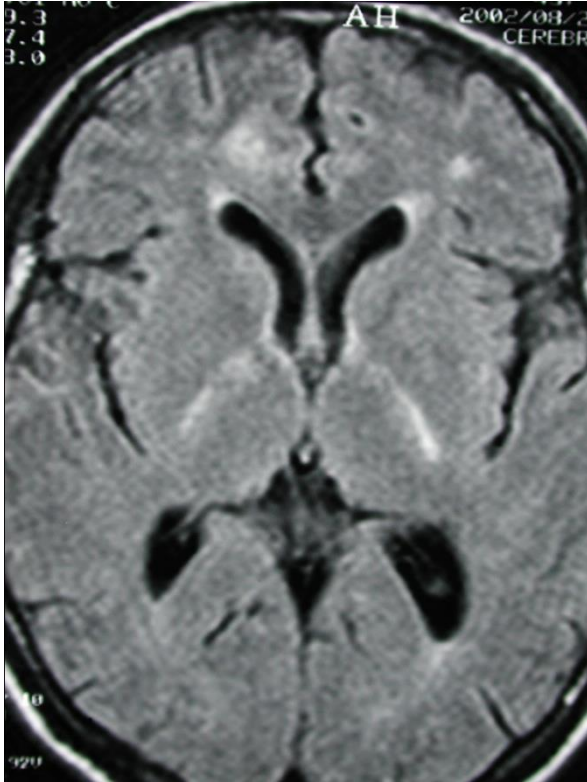


Grocott



IFD

Criptococosis



Meningitis



Lesiones en piel semejantes a las del molusco contagioso

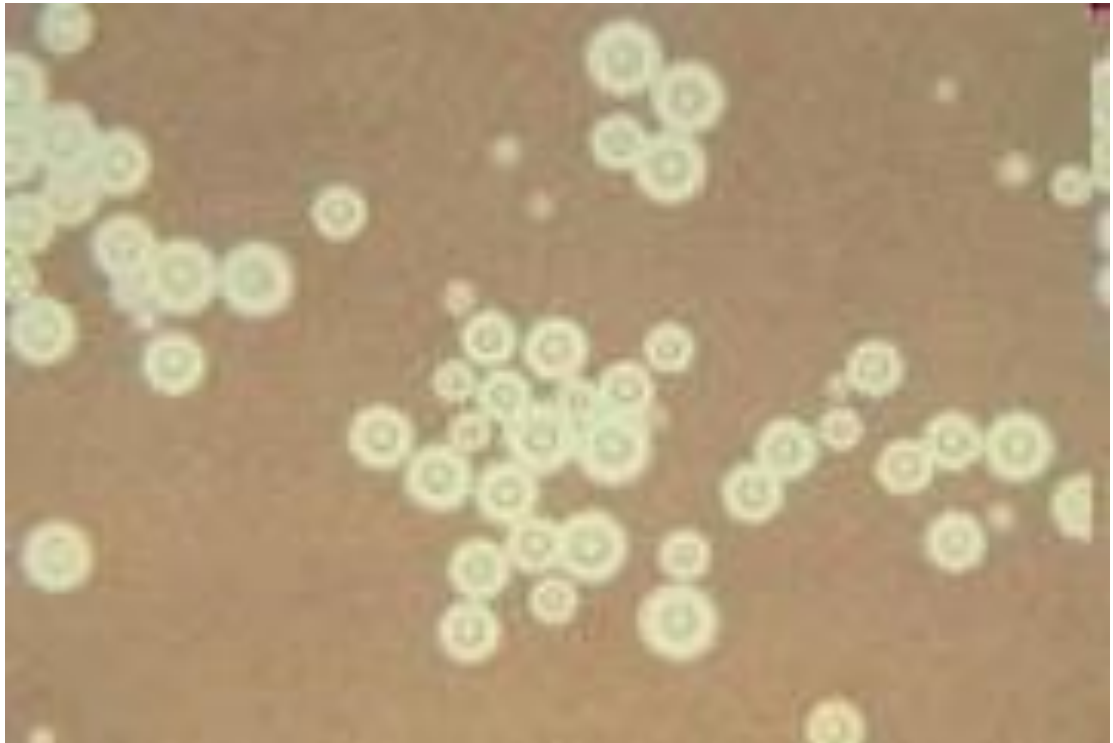
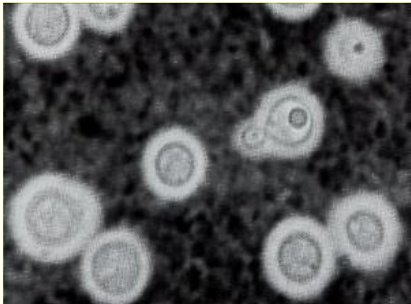
Muestras

- **LCR:** Claro, hiperproteinorraquia, hipoglucorraquia, pleocitosis linfocitaria.
- Hemocultivos
- Escarificación cutánea
- Médula ósea
- Biopsias
- Orina



Diagnóstico por microscopía

- Levaduras capsuladas con tinta china en el sedimento del LCR u otros líquidos corporales.



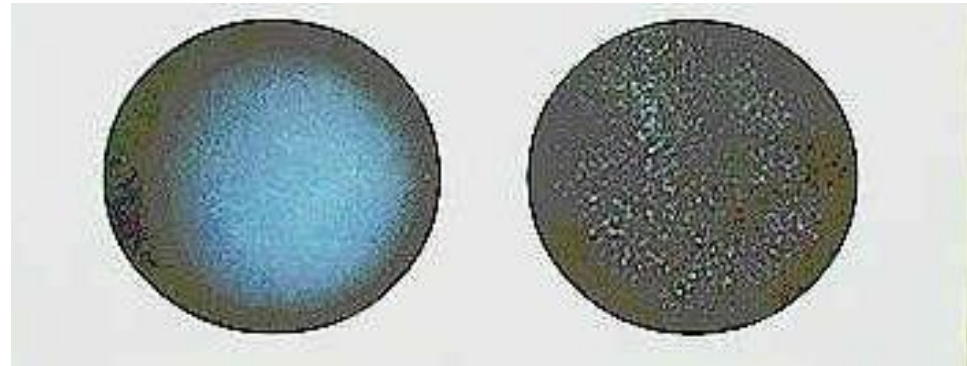
Cultivos

28° C y 37° C

Levaduras capsuladas



¿Que otra técnica directa conoce para diagnosticar esta afección?



Negativo

Positivo

¿Que pone en evidencia?



Prueba de la ureasa positiva

Histoplasmosis aguda o subaguda



Diagnóstico

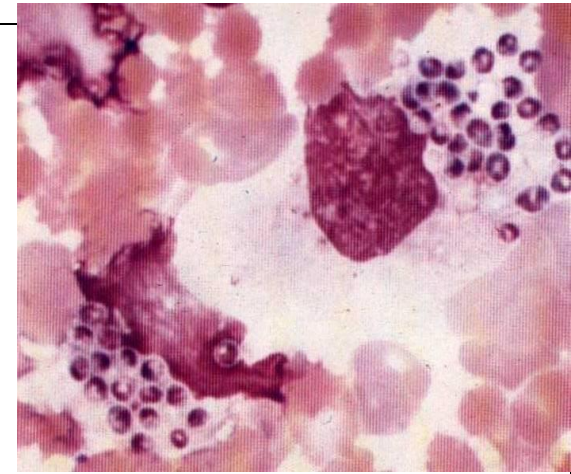
Toma de Muestra: Escarificación cutánea o de mucosa , LBA, Esputo, Hemocultivos, punción de medula ósea.

Examen Microscópico:

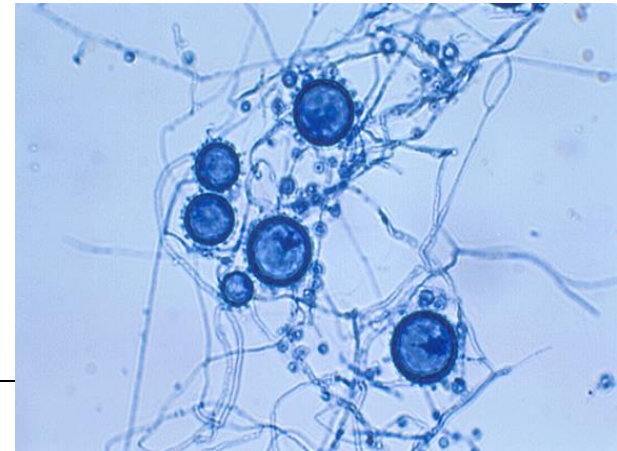
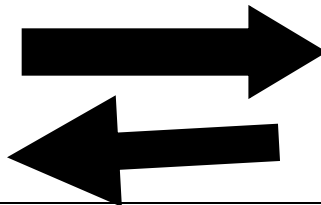
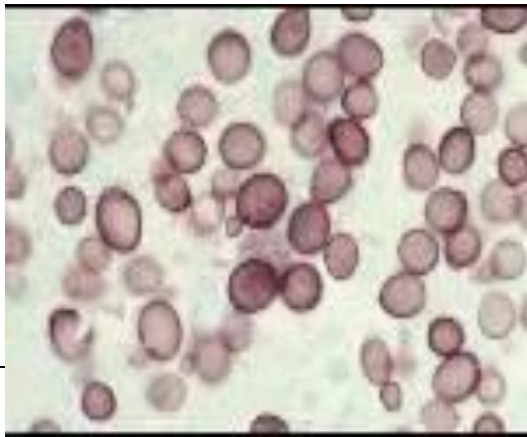
Examen Directo o en Fresco

Giemsa: Lev. 3-4 μ intra o extra -macrofágicas

Cultivo: En medio de Sabouraud y Lactrimel a 28°C, agar BHI 37° C

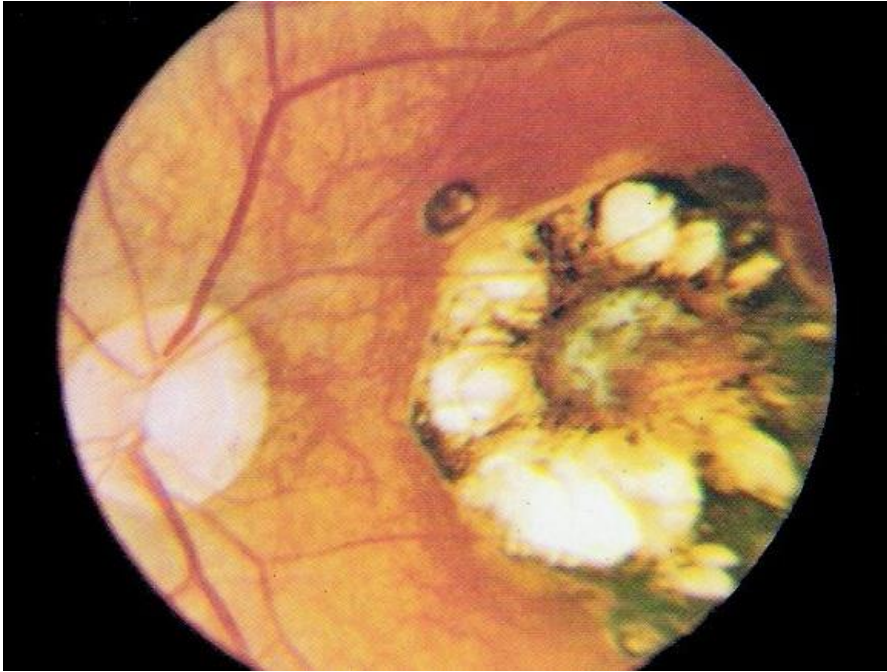


37°C



28°C

Toxoplasmosis



Coriorretinitis toxoplásmica

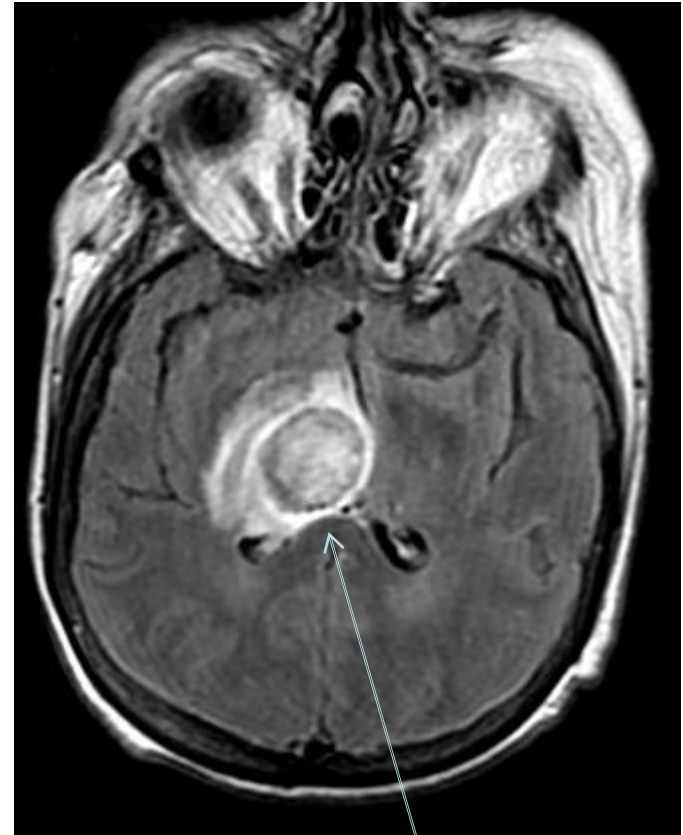


Imagen de aspecto tumoral en
encéfalo

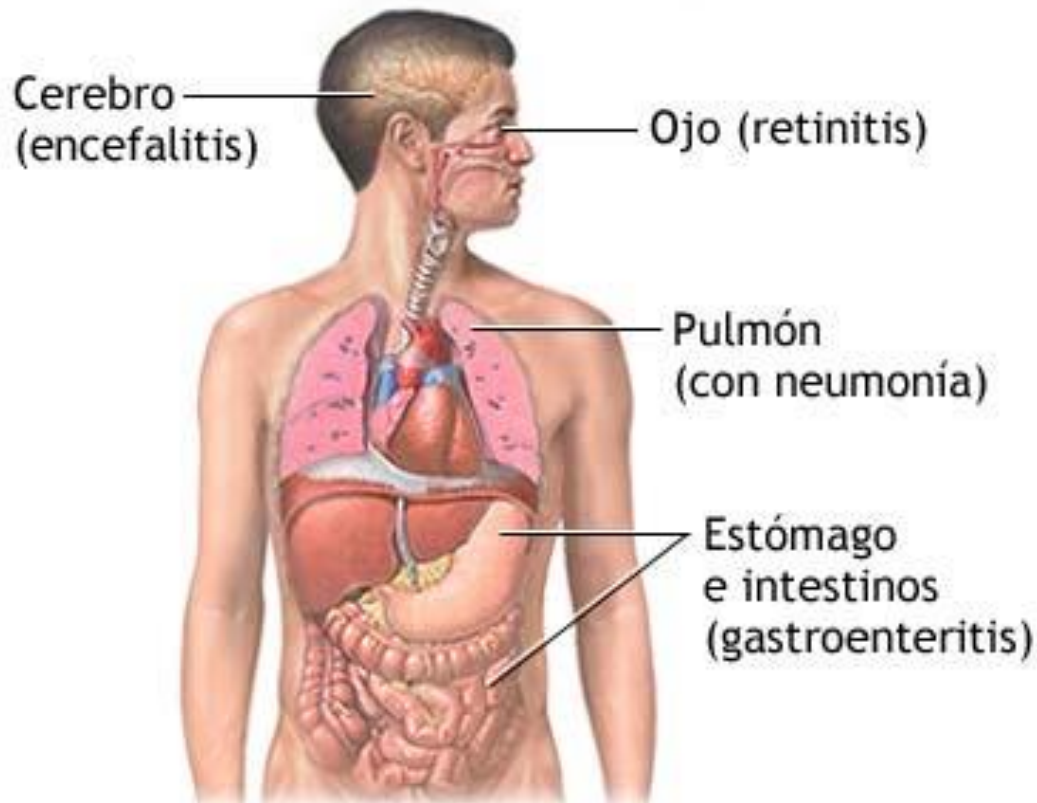
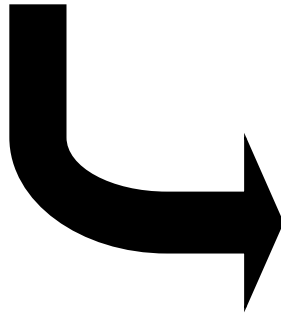
¿Como efectuaría el diagnóstico microbiológico?

Citomegalovirus Humano (CMVh)

Familia: *Herpesviridae*

Subfamilia: Beta *Herpesvirinae*

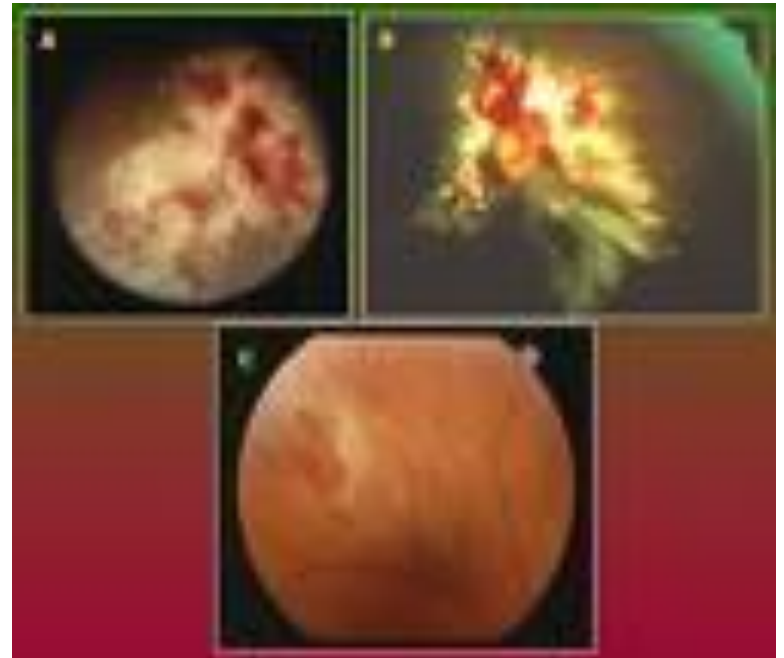
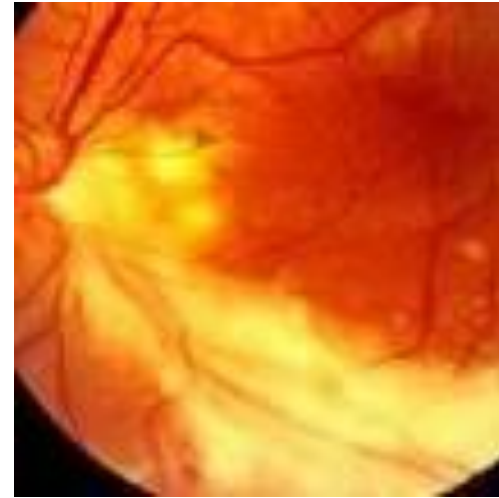
Infección → mayormente subclínicas
↓
células progenitoras
de granulocitos /
macrófagos
↓
Recurrencia



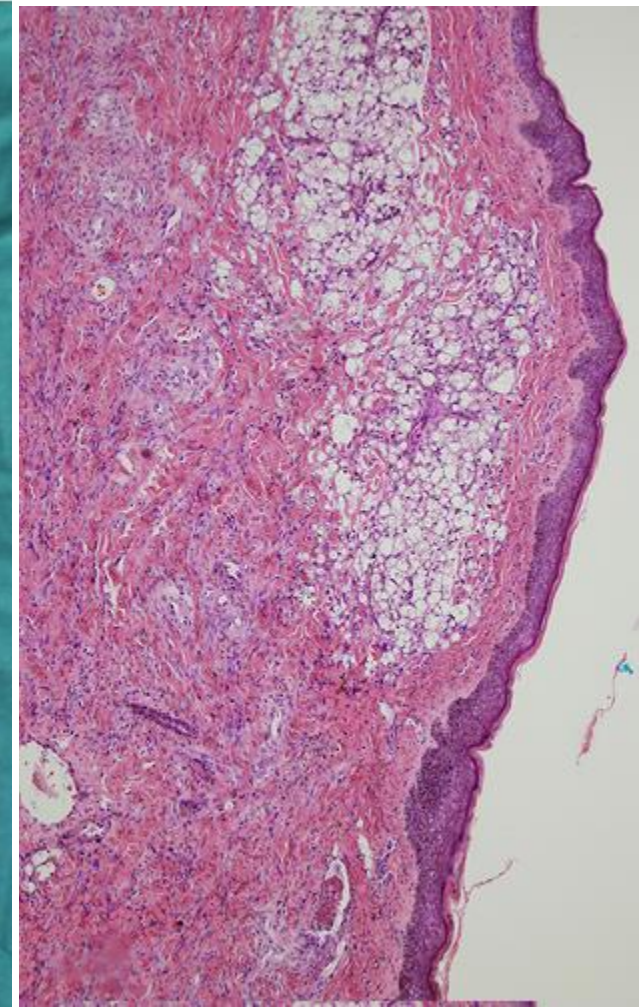
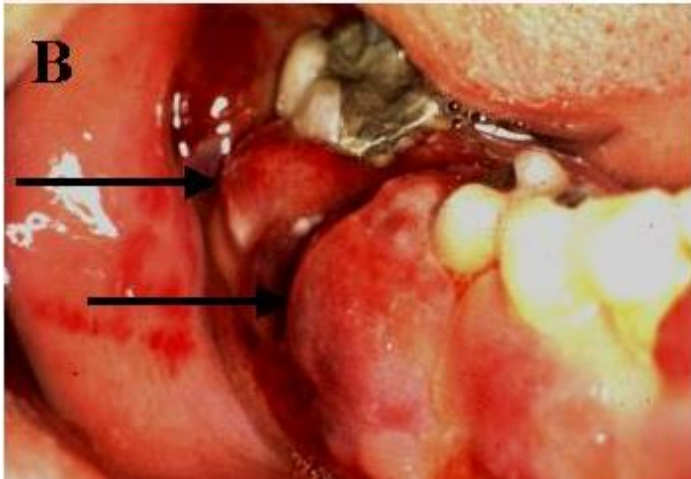
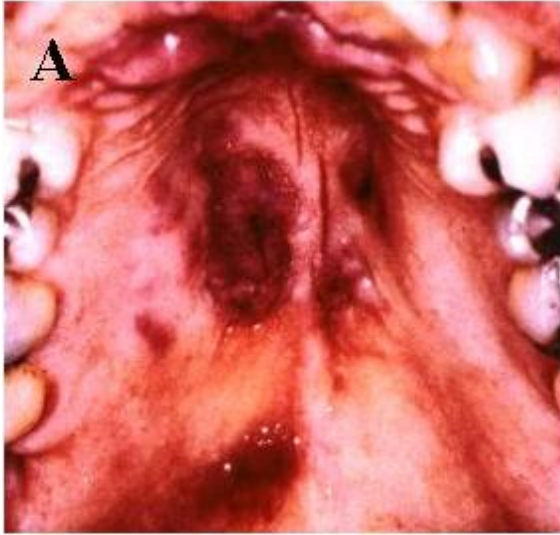
En inmunosuprimidos

Citomegalovirosis

- Retinitis (es característica)
- Compromiso del SNC.
- Otras:
 - Hepatitis, neumonía,
 - Enfermedad del tracto intestinal.
- Diagnóstico:
 - Aislamiento del virus
 - Shell vial
 - pp65
 - PCR
 - No siempre es fácil la interpretación de los resultados diagnósticos en las sujetos con SIDA.



Sarcoma de Kaposi



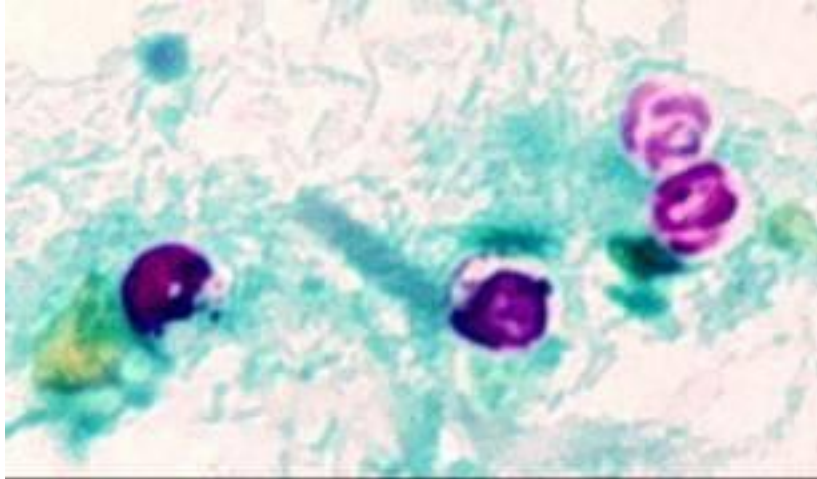
- El Sarcoma de Kaposi es una proliferación anormal de las estructuras vasculares.
- Relacionado a herpes virus 8 (HHV-8), gamma-herpesvirus
- Lesiones nodulares rojo vinosas firmes no pruriginosas , en piel y mucosas

Caso clínico II

- Paciente de 30 años HIV positivo que dejó los antiretrovirales hace varios meses y presenta:
- Diarrea acuosa
- Alto número de deposiciones
- Evolución subaguda o crónica

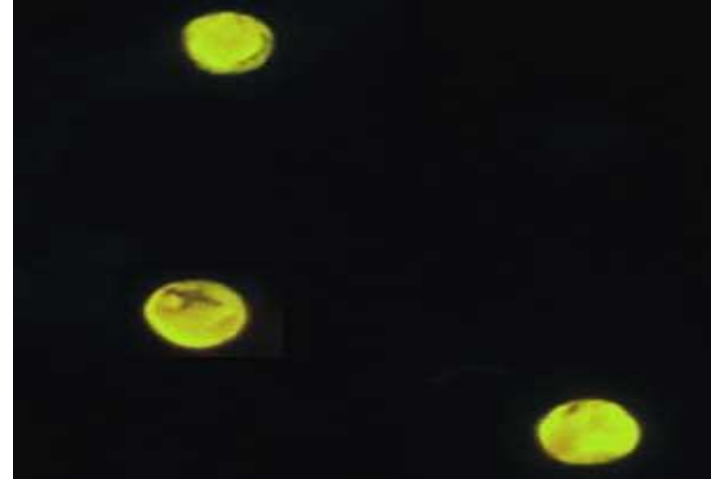
¿Qué parásitos pueden dar este tipo de diarreas en pacientes con SIDA?

¿Qué muestra solicitaría?
¿Cómo se realiza el
diagnóstico microbiológico?



Ziehl Neelsen

Cryptosporidium parvum

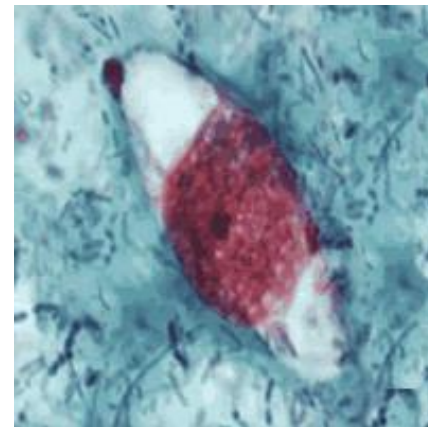


Auramine-rodamine

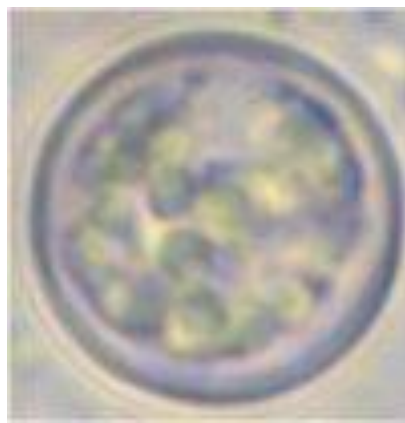


Isospora belli

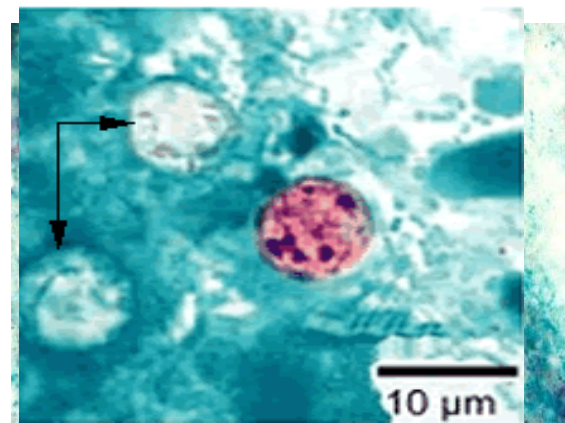
Fresco

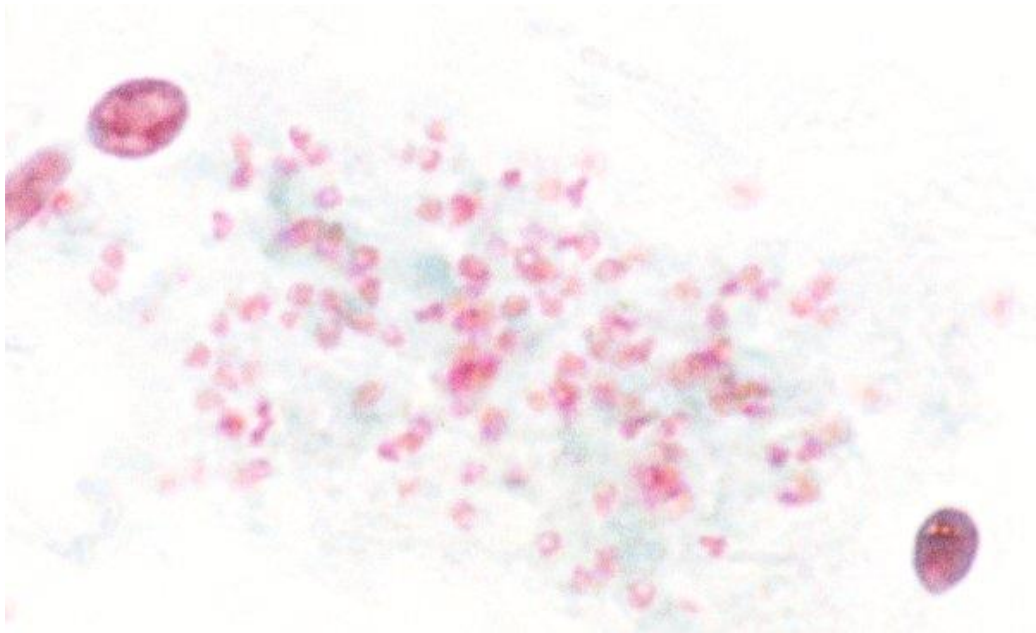


Kinyoun

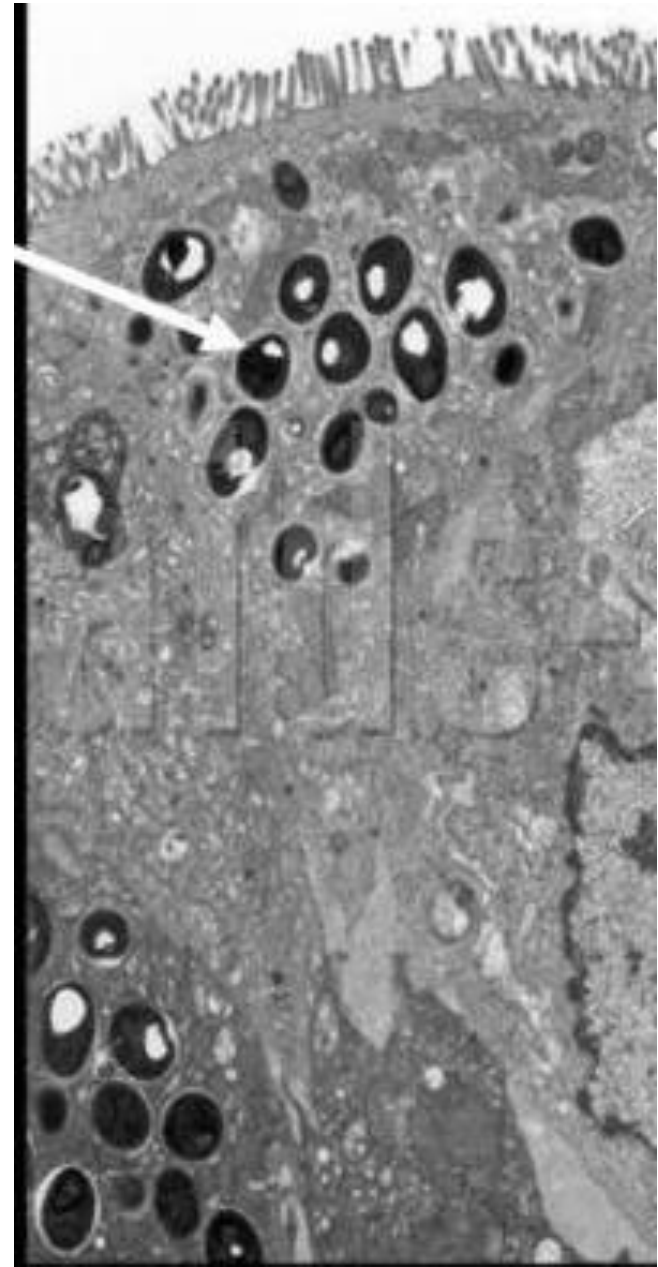
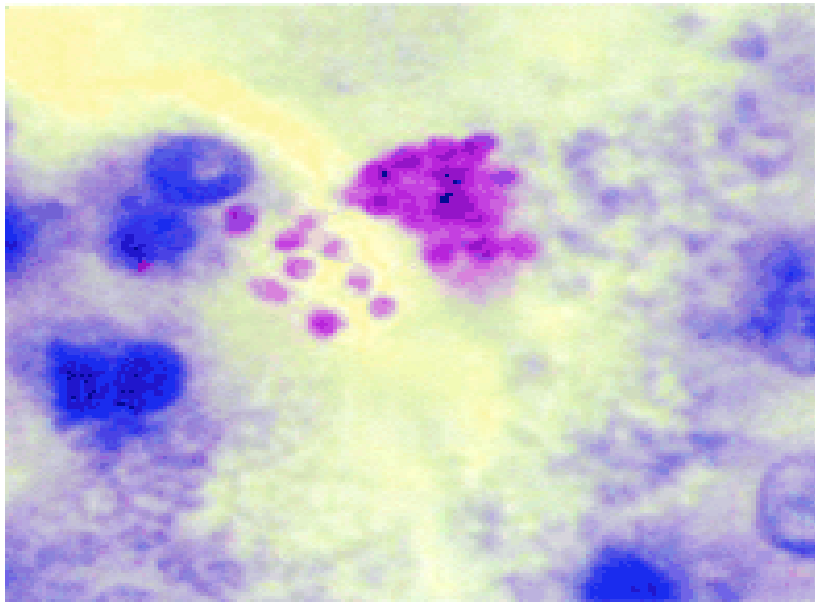


Cyclospora cayetanensis





Microsporidium



Resumen:

- Los datos epidemiológicos revelan el impacto de la epidemia a nivel mundial y local.
- La importancia de un diagnóstico etiológico en tiempo y forma mejora la calidad de vida de la población y evita nuevas infecciones.
- Conocer la dinámica viral y las herramientas de monitoreo de la infección permite un uso racional de los medicamentos y mejora la calidad de vida de los individuos.
- El diagnóstico microbiológico de una enfermedad marcadora es fundamental en un paciente con SIDA.