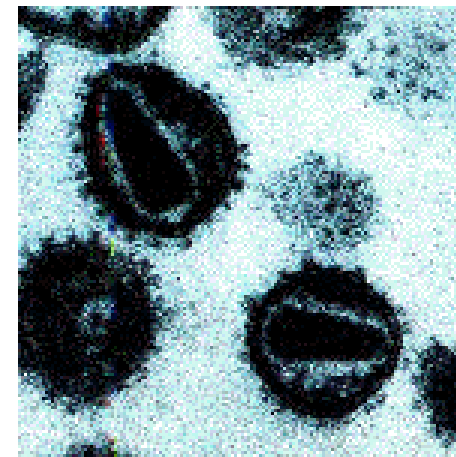
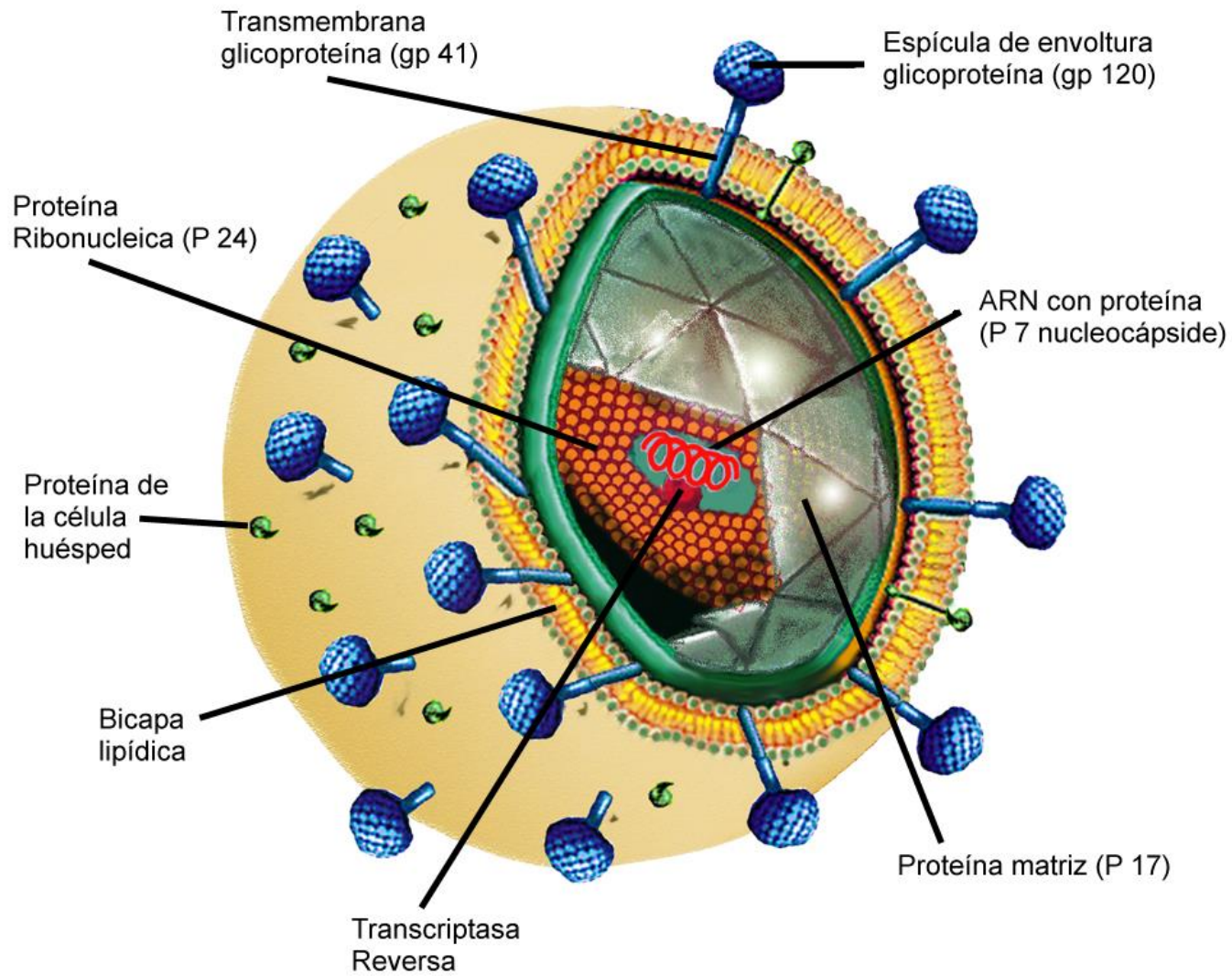


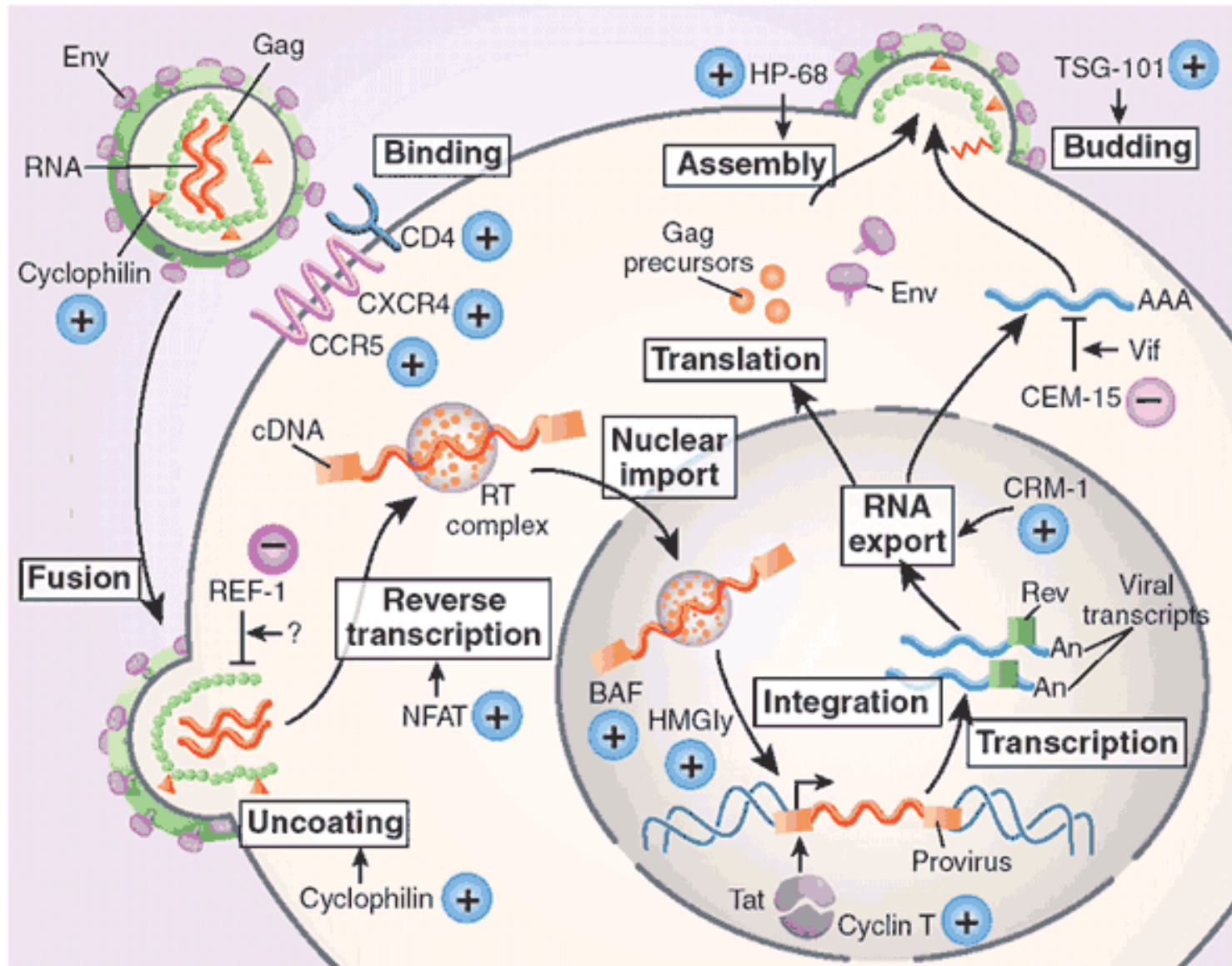
# Infección por HIV 2015.

Dr. Carlos Zala

Dpto de Microbiología, Inmunología y  
Parasitología. Ftad de Medicina. UBA

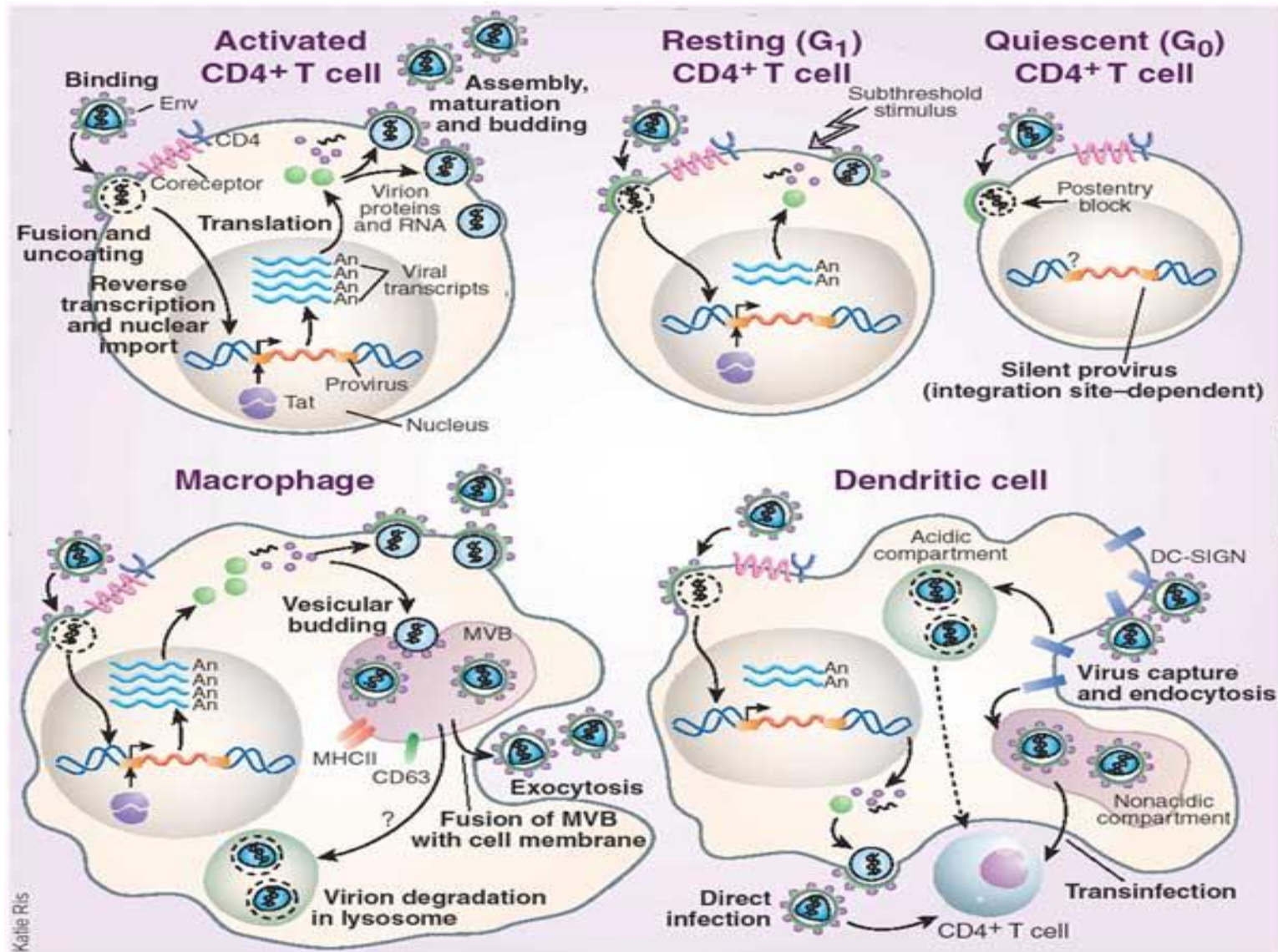


# CICLO DE REPLICACION DEL HIV

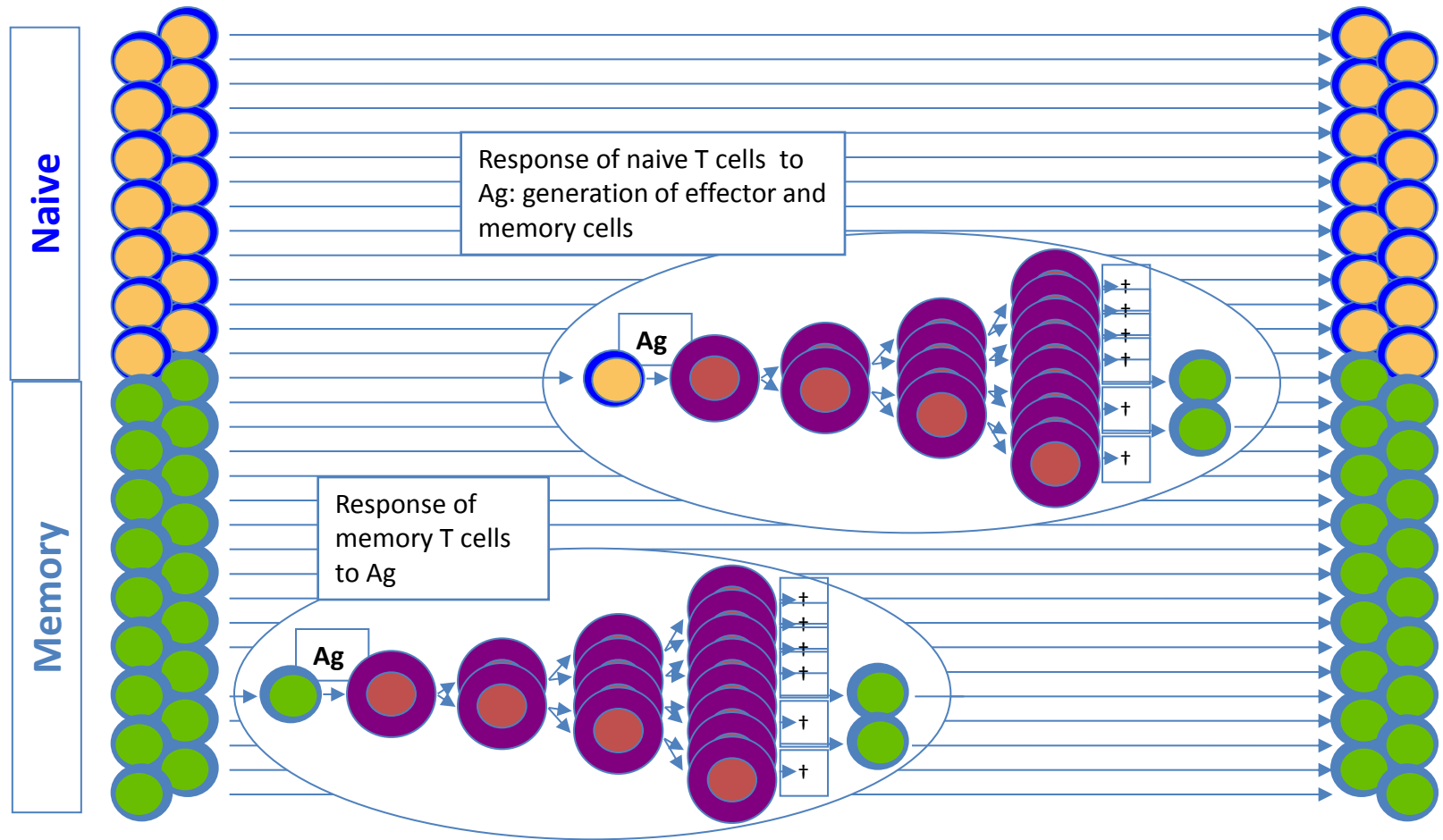




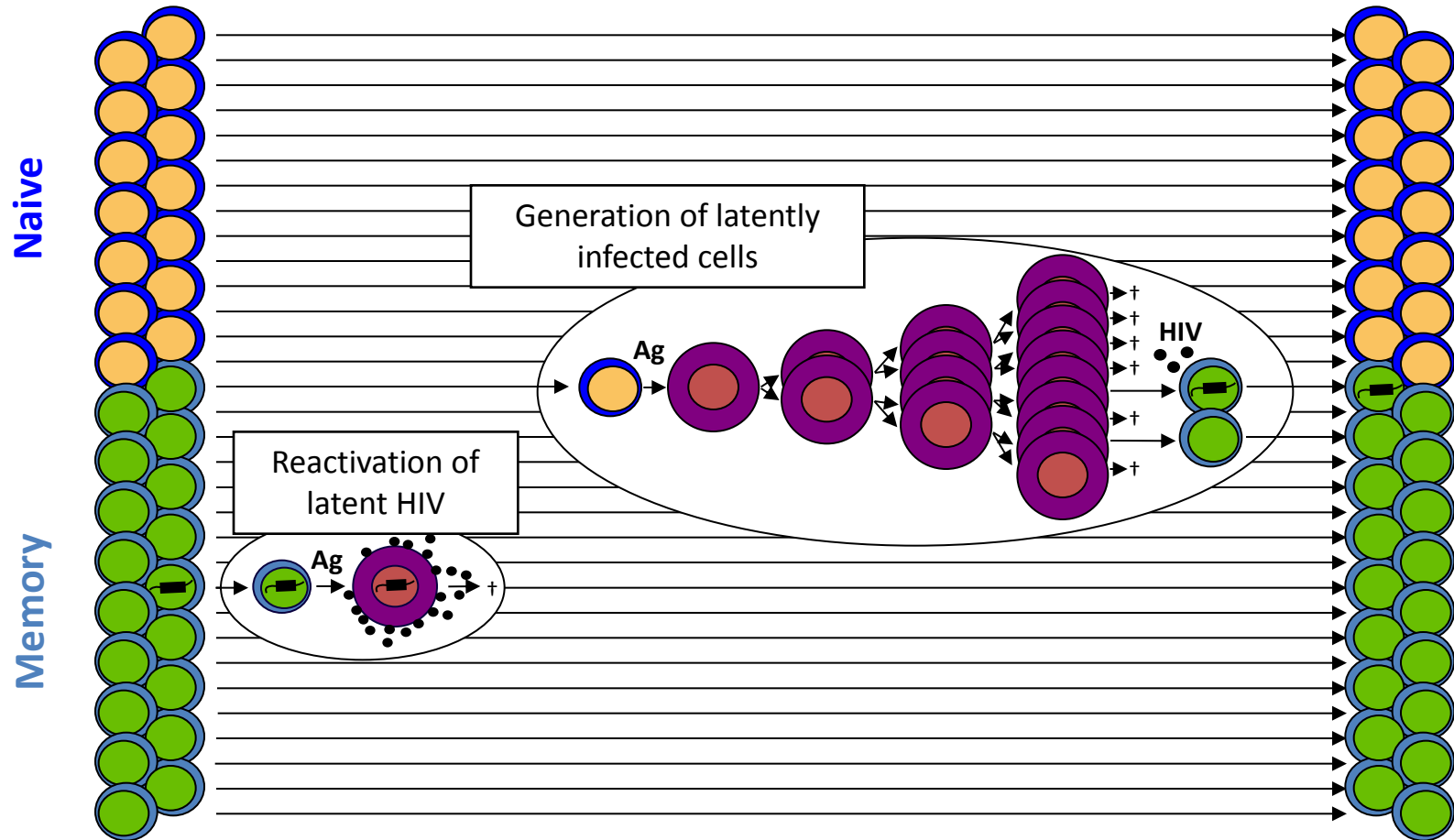
# PRODUCCION VIRAL EN CELULAS LINFOIDES



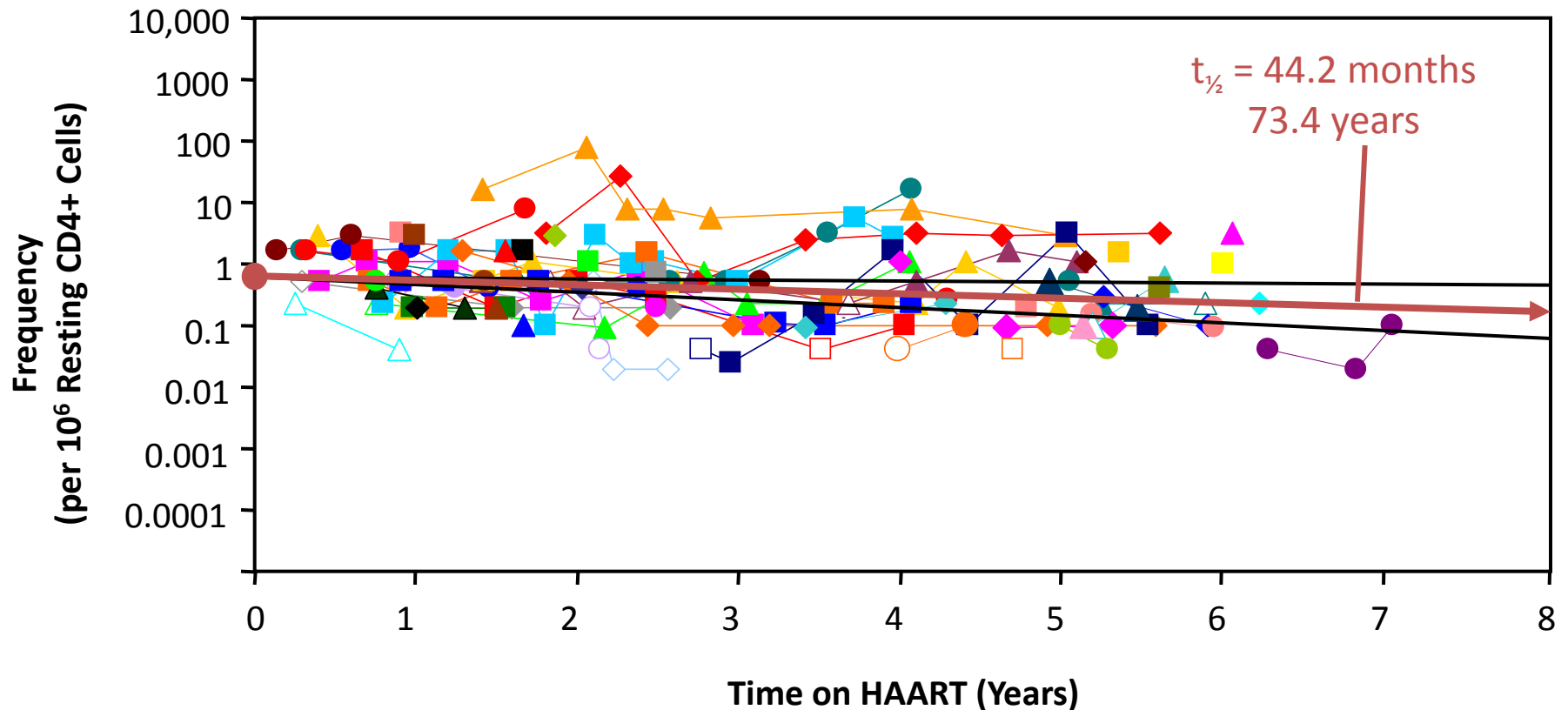
# Physiology of Resting and Activated CD4+ T Cells



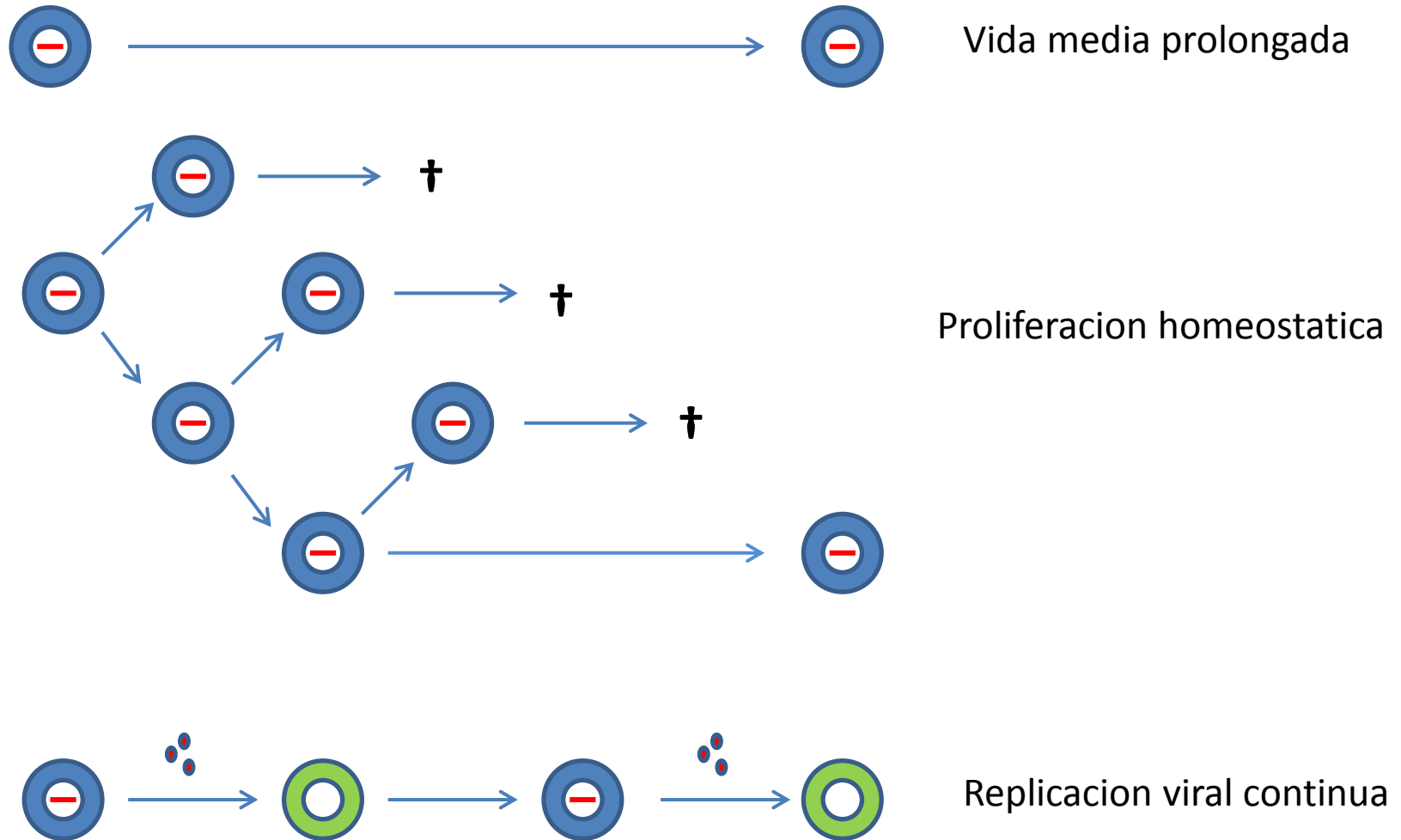
# Establishment and Maintenance of a Latent Reservoir



# Frequency of Latently Infected CD4+ Cells as a Function of Time on HAART



# Mecanismos de persistencia viral





Un joven de 21 años de edad consulta por fiebre, dolor de garganta y un rash de 48 de evolución. Cual de las siguientes preguntas considera pertinente?

- Tienen el plan de vacunacion completo?
- Sexualmente activo ?
- Viajo recientemente?
- De que trabaja?

**110.000** PERSONAS CON VIH  
EN ARGENTINA



**6.000**  
CASOS NOTIFICADOS POR AÑO

**2,1 varones**  
por cada  
mujer  
diagnosticada

**TRANSMISIÓN  
VERTICAL**

**6%**  
de los niños  
expuestos  
adquieren VIH

**MEDIANA DE EDAD DE DIAGNÓSTICO**

**33**  
años

**32**  
años

**ESTADÍO CLÍNICO  
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**



**MUJERES**



- Síndrome retroviral agudo
- Infección asintomática
- Infección sintomática sin criterio de sida
- Sida
- Desconocido

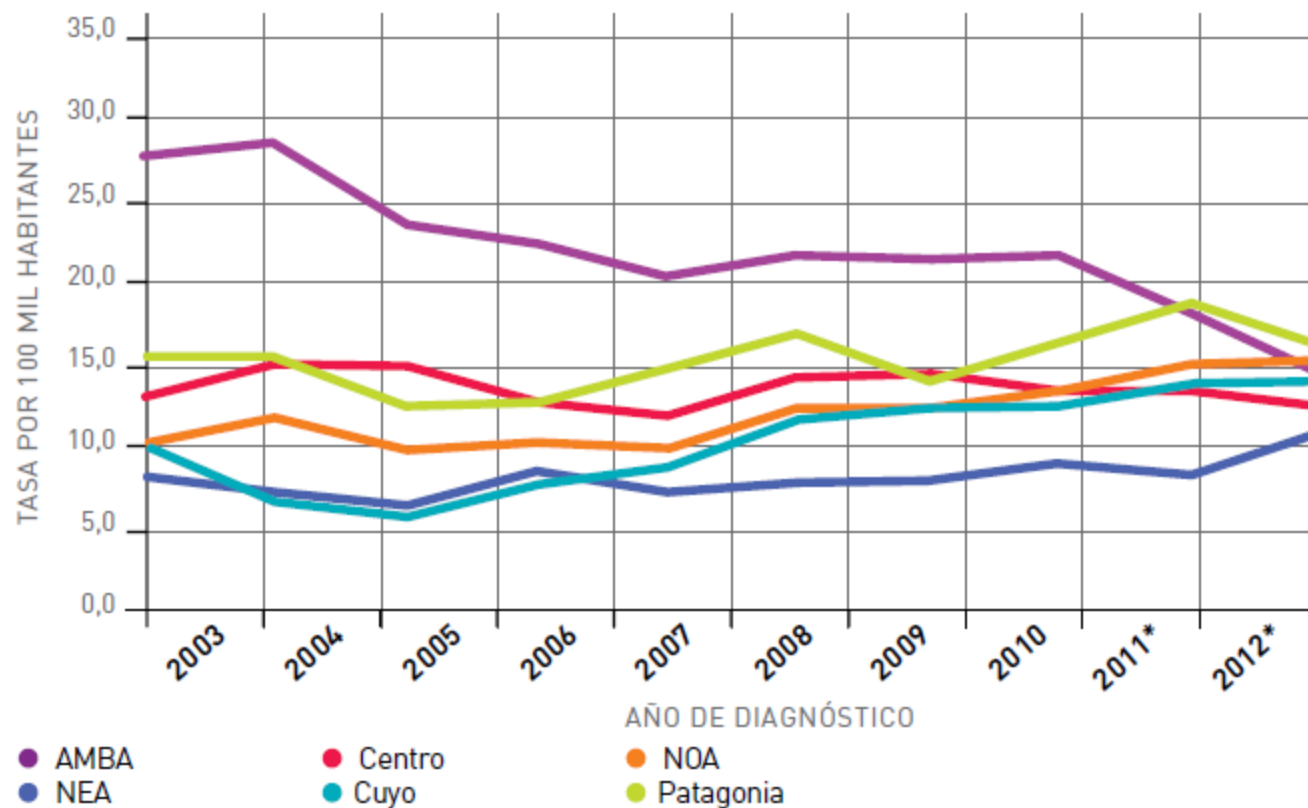


**VARONES**



- Síndrome retroviral agudo
- Infección asintomática
- Infección sintomática sin criterio de sida
- Sida
- Desconocido

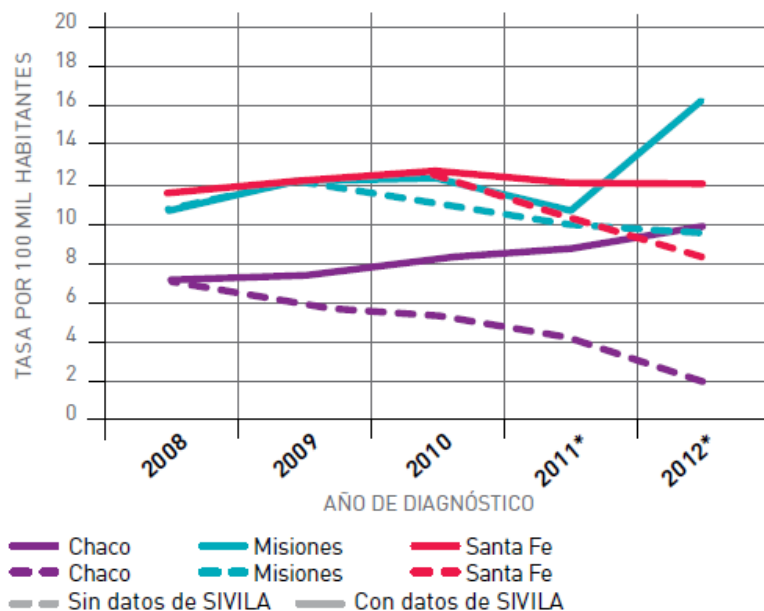
**Gráfico 9. Evolución de las tasas de VIH por 100 mil habitantes según región, Argentina (2003-2012)**



\* Años no cerrados por retrasos en la notificación.

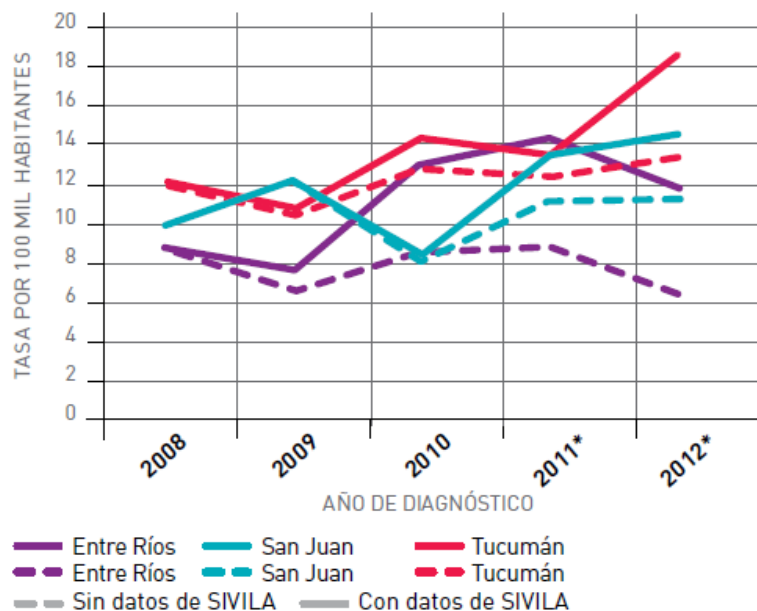
**Gráfico 11. Comparación de las tasas de VIH por 100 mil habitantes en provincias seleccionadas según incluya o no información de laboratorio (2008-2012)**

**Provincias en que varía la tendencia al incorporar la información de laboratorio**



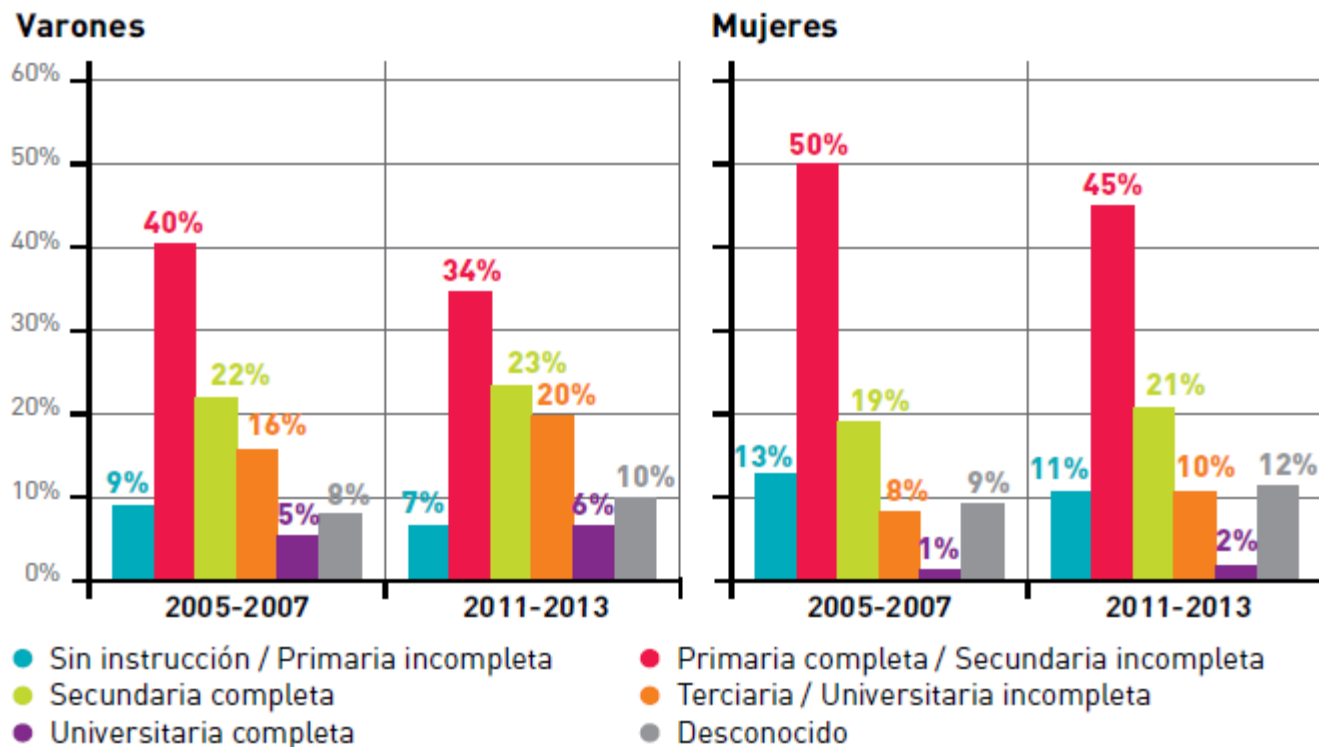
\* Años no cerrados por retraso en la notificación.

**Provincias en que no varía la tendencia al incorporar la información de laboratorio**

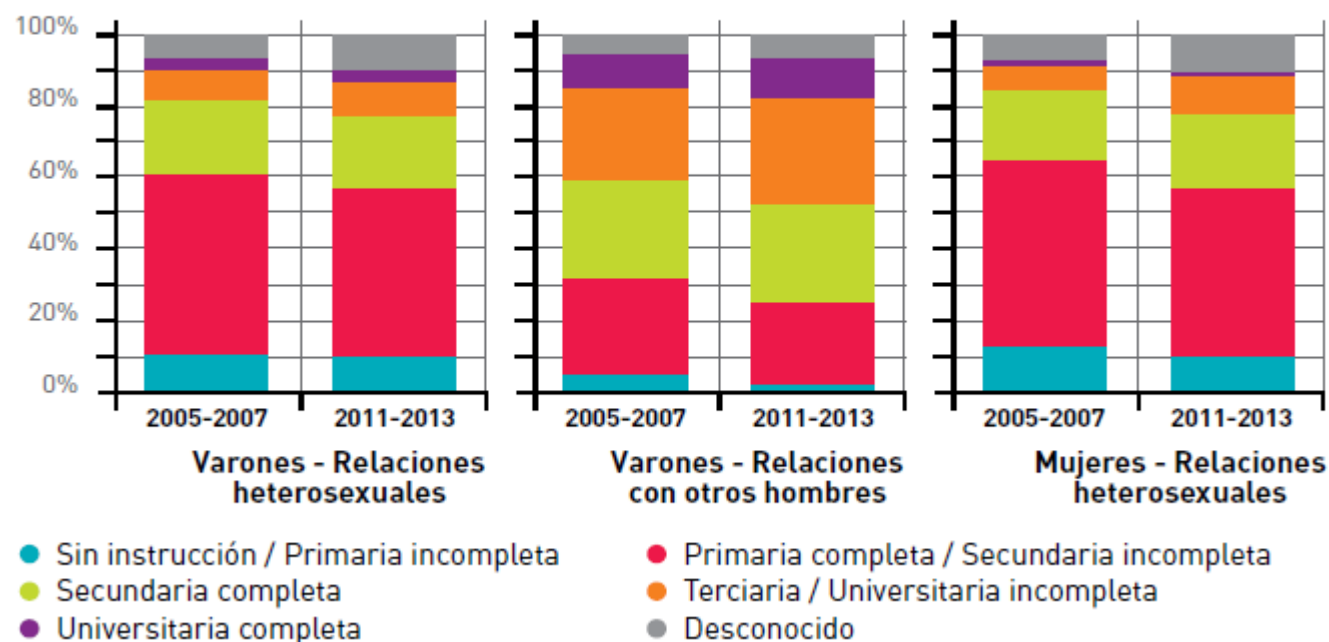


\* Años no cerrados por retraso en la notificación.

**Gráfico 20. Máximo nivel de instrucción alcanzado por personas de 19 años o más con diagnóstico de VIH según sexo, Argentina.**



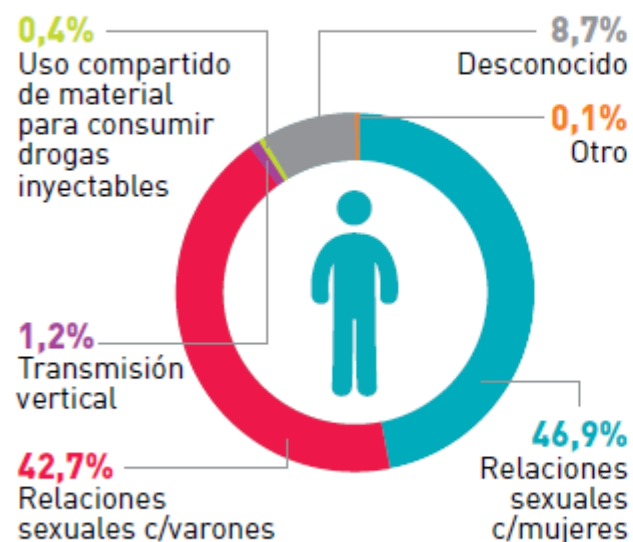
**Gráfico 21. Máximo nivel de instrucción alcanzado por personas de 19 años o más con diagnóstico de VIH según sexo y vías de transmisión seleccionadas, Argentina (2005-2013)**



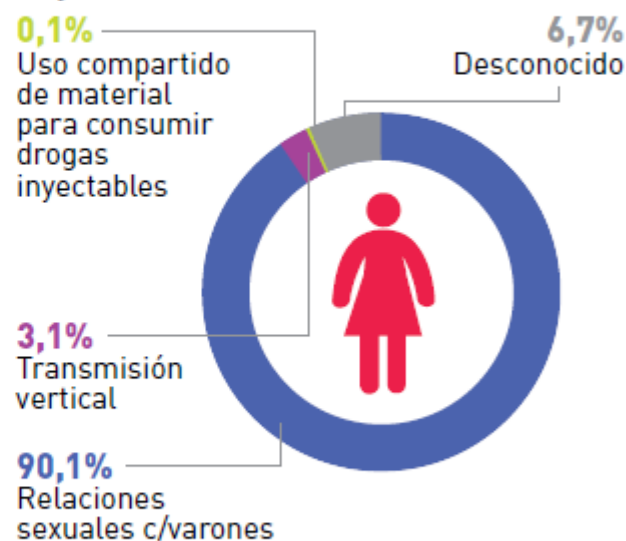


**Gráfico 23. Vías de transmisión de VIH según sexo, Argentina (2011-2013)**

**Varones**



**Mujeres\***



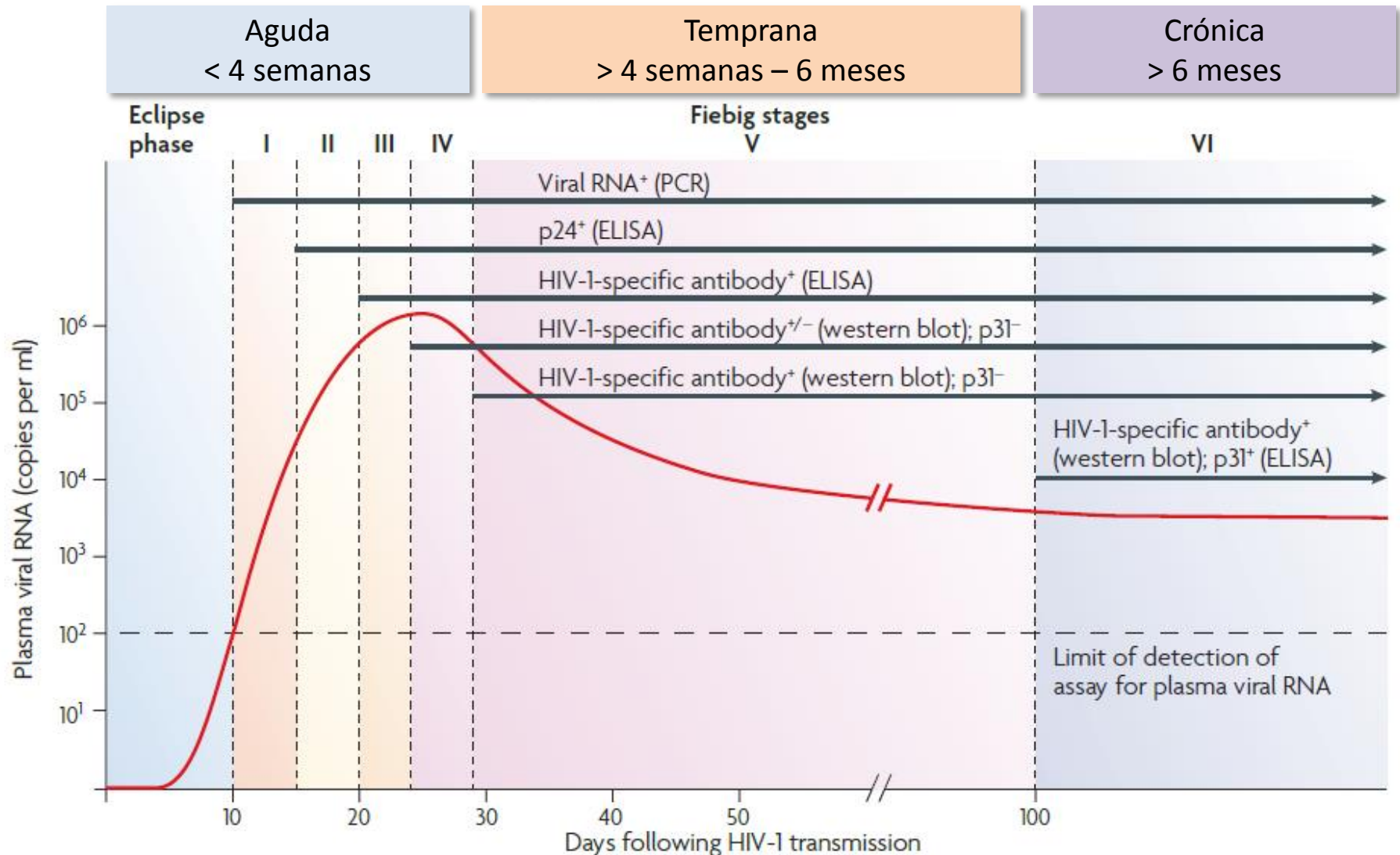
\* En este gráfico se han excluido dos casos de infecciones por derivados de sangre ya que representaba el 0,04% y no era posible reflejarlo en el gráfico.

En el examen físico presenta hipertrofia amigdalina, linfadenopatías cervicales, axilares y esplenomegalia. El laboratorio muestra linfopenia. ¿Qué pruebas diagnósticas solicita?

- Biopsia ganglionar
- ELISA 4ta. Generación
- Carga viral (HIV RNA)
- Western blot

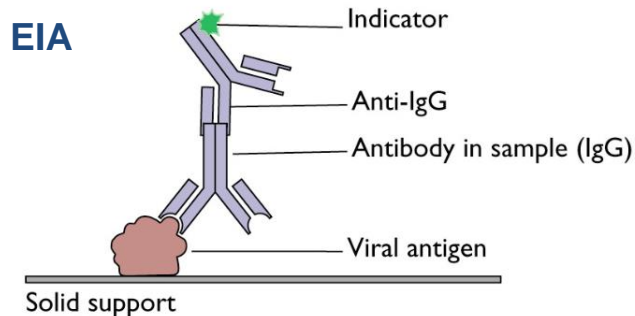
# Estadíos de la Infección Aguda y Temprana por HIV:

## Estadíos de Fiebig

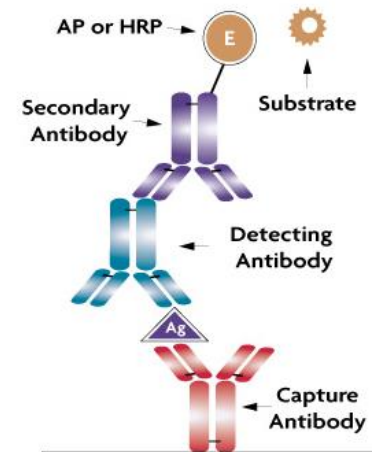


# Técnicas diagnósticas y periodo de ventana

HIV test	Assay Method	Approximate Window Between Infection and Positive Test Result, d
First-generation EIA	Disrupted viral particles to bind patient HIV antibody; detects <b>IgG</b> antibody	35-45
Second-generation EIA (including most rapid tests)	Synthetic or recombinant HIV antigen used to bind patient HIV antibody; detects <b>IgG</b> antibody	25-35
Third-generation EIA (also some rapid tests)	“Antigen sandwich:” synthetic or recombinant HIV antigen used to bind patient HIV antibody; detects <b>IgM and IgG</b> antibody	20-30
Fourth-generation EIA	Third-generation EIA method to bind patient antibody to HIV plus monoclonal antibody to bind p24 antigen; detects <b>IgM and IgG</b> antibodies and <b>p24 antigen</b>	15-20
RNA	Extraction of HIV nucleic acid, amplification by PCR or other methods; detects HIV RNA	10-15



“EIA sandwich”



# Infección Aguda por HIV: Signos y Síntomas

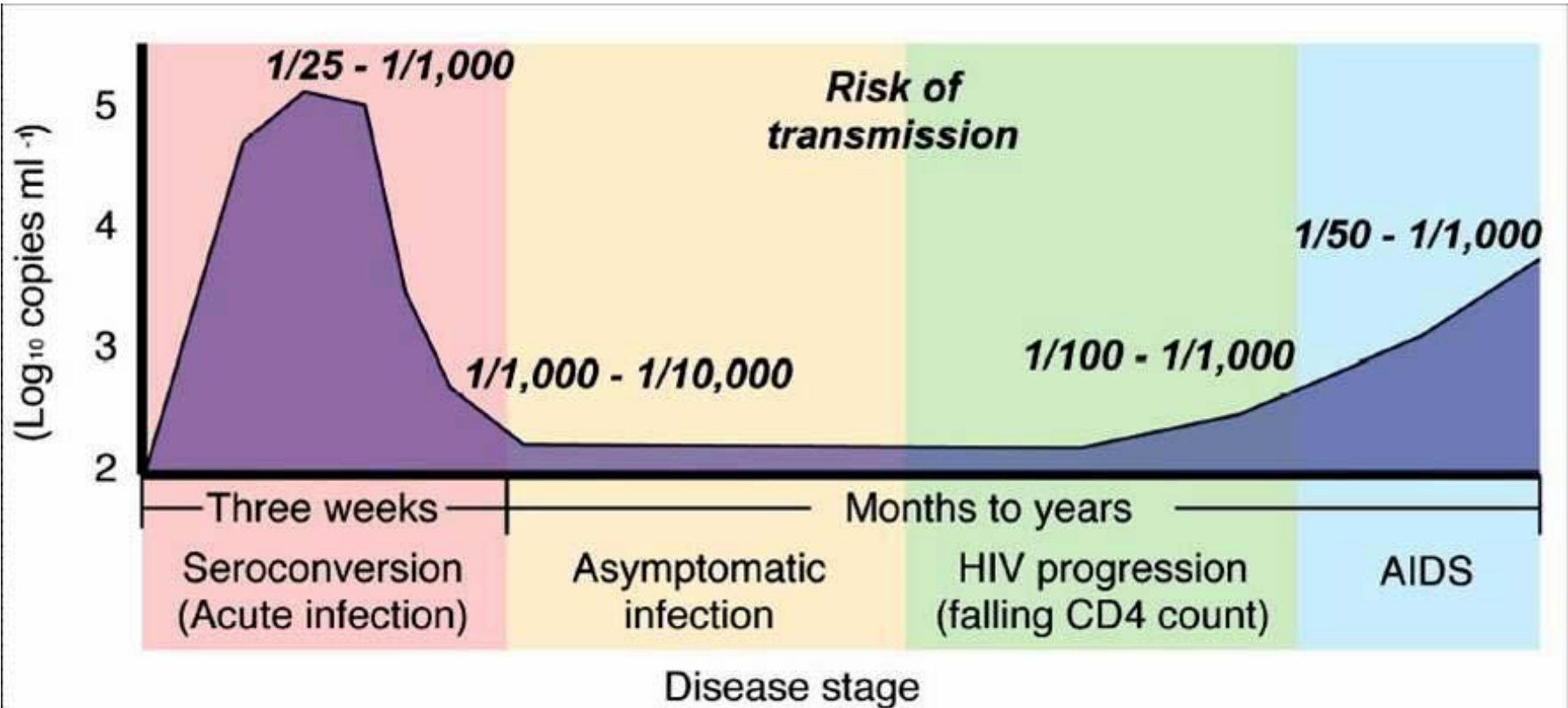
Symptoms	%
Overall	87
Fever	77
Myalgia/headache	60
Fatigue	57
Oral ulcer	53
Skin rash	50
Sore throat	50
Diarrhea	37
Adenopathy	13



Average time from onset of HIV to ARS symptoms = 11 days

Almost all sought care elsewhere but none was offered HIV testing

# Infección aguda: la primera oportunidad perdida



Acute "Early" HIV patients responsible for 8-43% of HIV transmission in serodiscordant couples (*Pinkerton, AIDS Behavior, 2008*)

Source: Galvin/Cohen, 2004



Day 0

Exposure to HIV at mucosal surface (sex)

Day 0-2

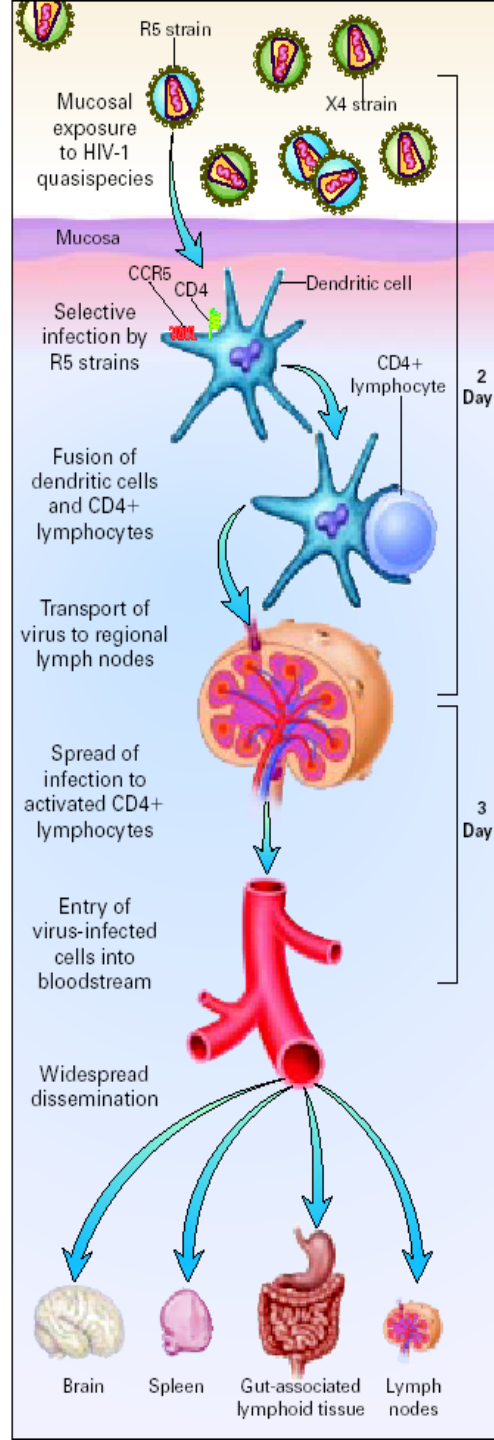
Virus collected by dendritic cells, carried to lymph node

Day 4-11

HIV replicates in CD4 cells, released into blood

Day 11 on

Virus spreads to other organs



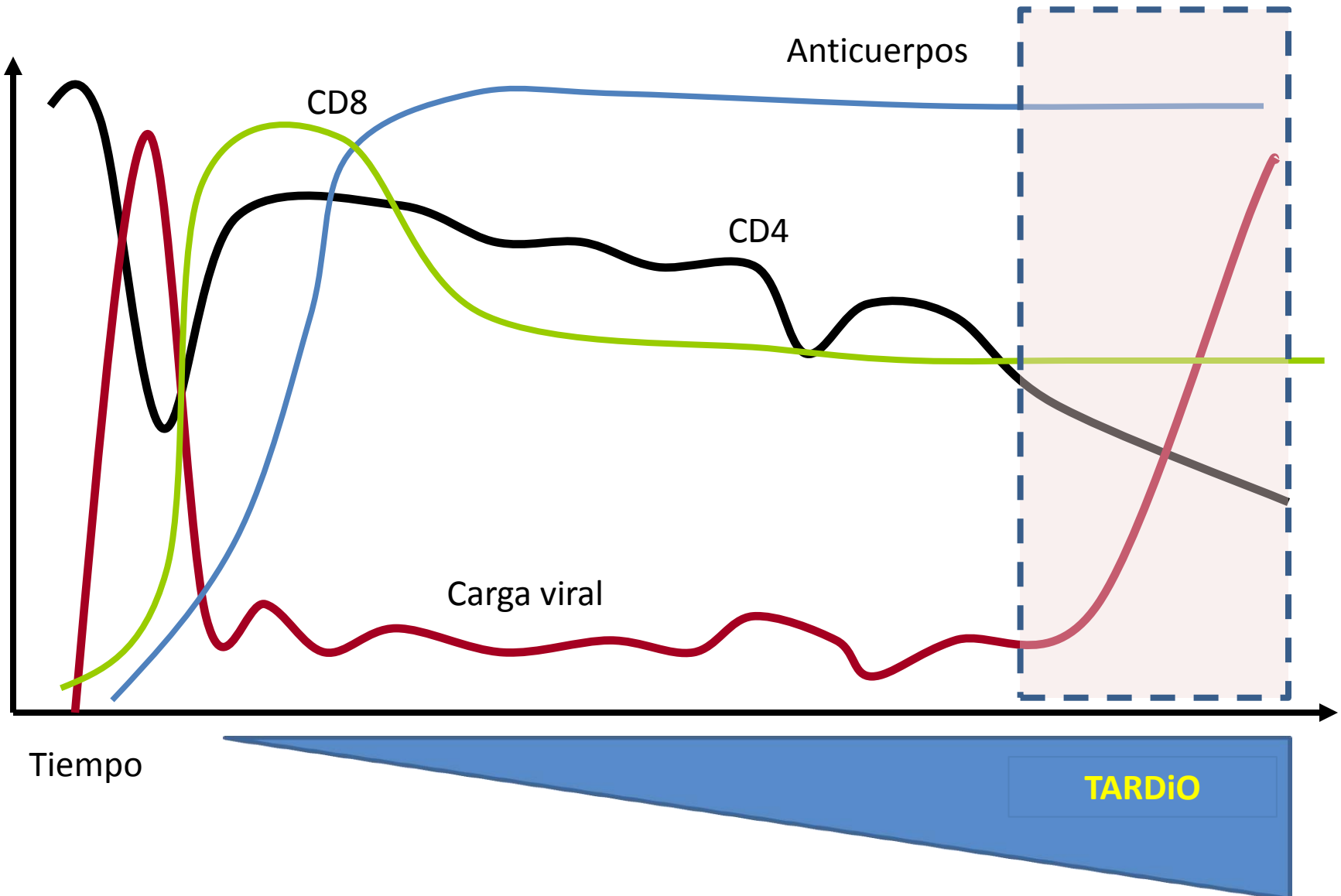
# Eventos iniciales

- Acceso rápido a CDs con expresión de CD4, CCR5, DC-SIGN y CLRs
- HIV en CDs transferido a CD4 en menos de 1 hora
- CDs + HIV migran a los linfáticos donde amplifican la producción viral
- Virus R5 infectan  $\emptyset$  y CDs y facilitan infección de TCD4 activadas y en reposo.
- Virus se integra a un pool de células TCD4 en reposo
- Infección de TCD4 en reposo es la limitante principal para la erradicación de la infección

Usted confirma un diagnostico de infección por HIV. Cual de los siguientes considera una información apropiada para el paciente

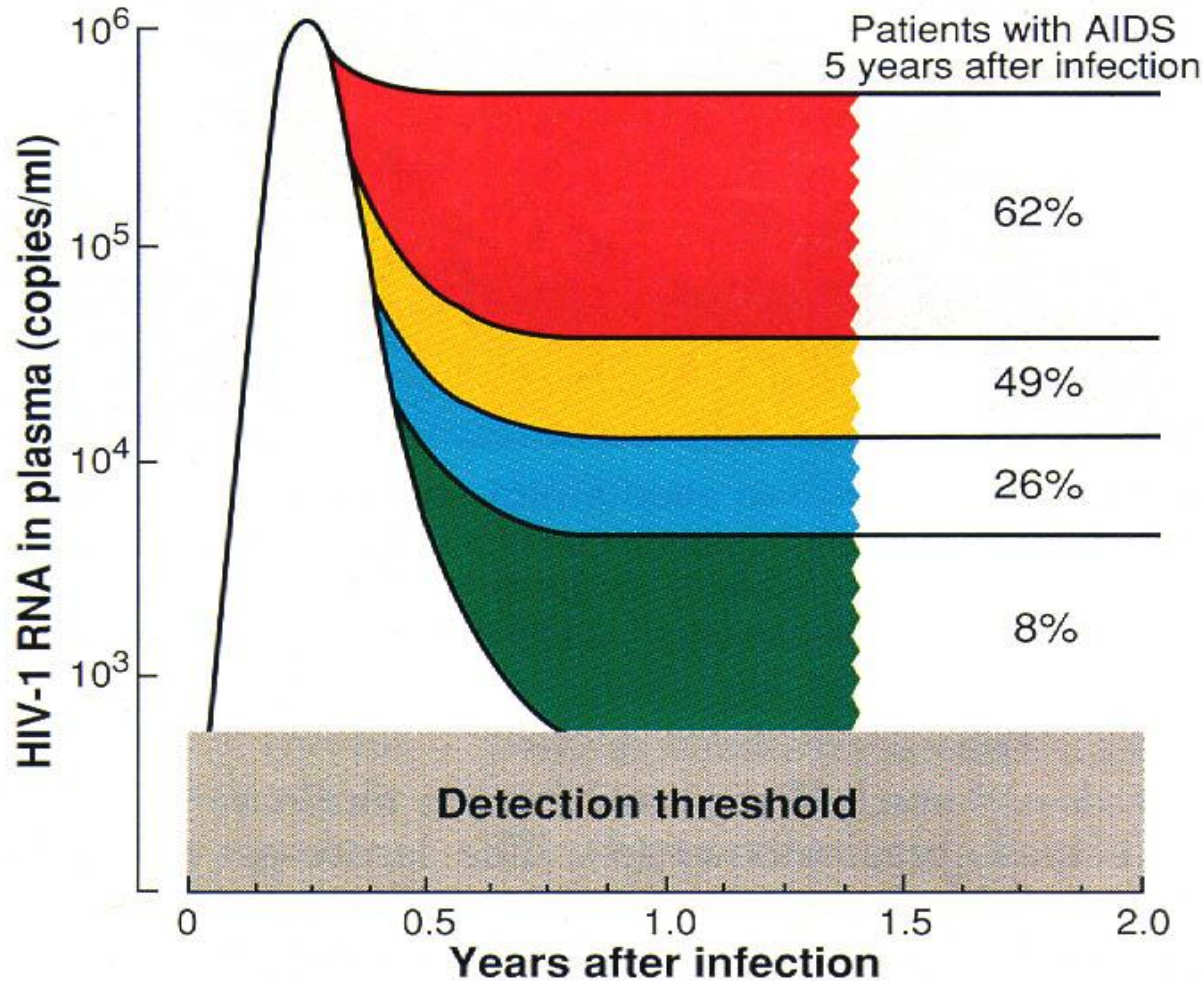
- El riesgo de sida y muerte es máximo en 10 años
- Es muy importante que inicie tratamiento antirretroviral en forma inmediata
- Deberá esperar un tiempo para determinar si es un portador asintomático
- Un transplante de medula osea podria mejorar su enfermedad

# HIV: Historia Natural






# El “set point” del RNA HIV es altamente predictivo de progresión a SIDA

**269 seroconvertidores MSM**

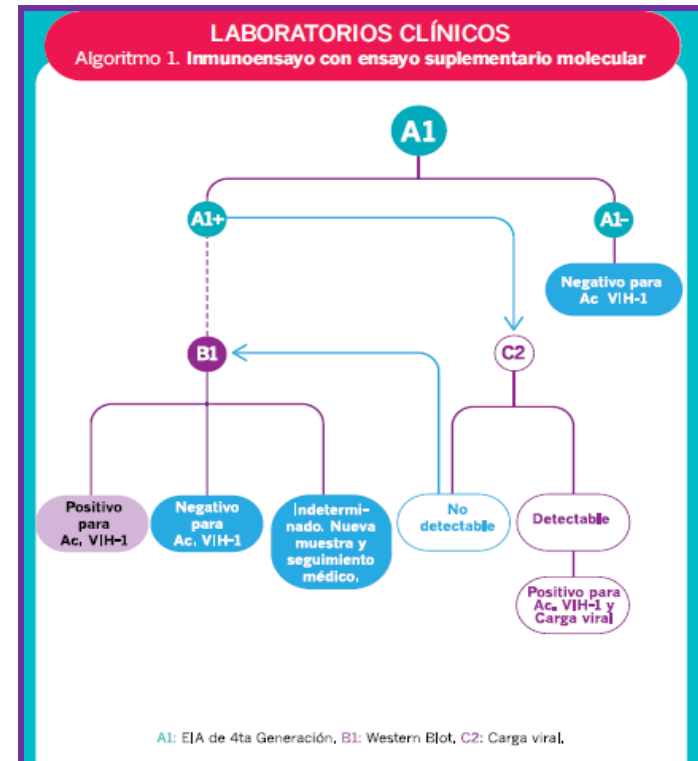
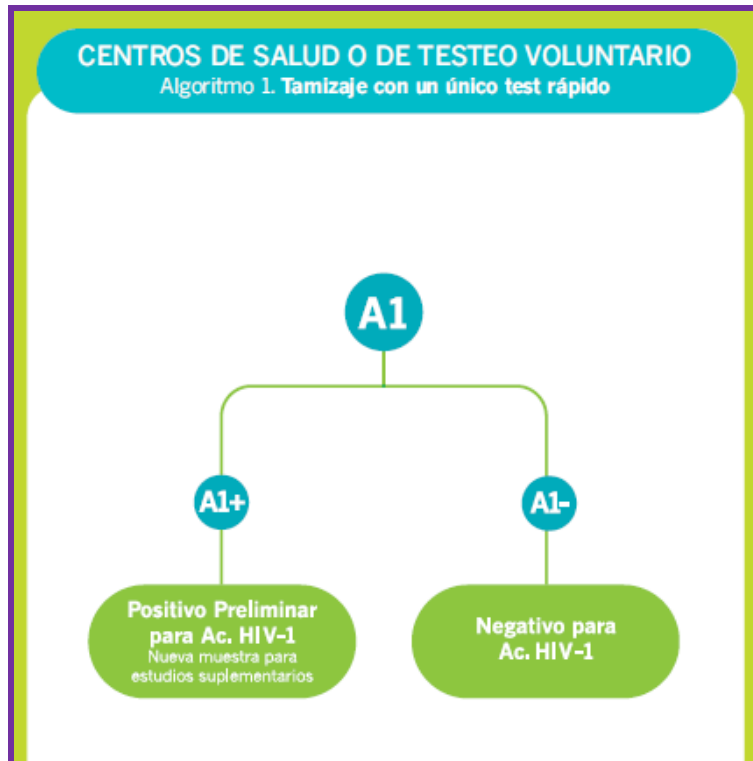


# Progresión clínica de la infección en ausencia de tratamiento

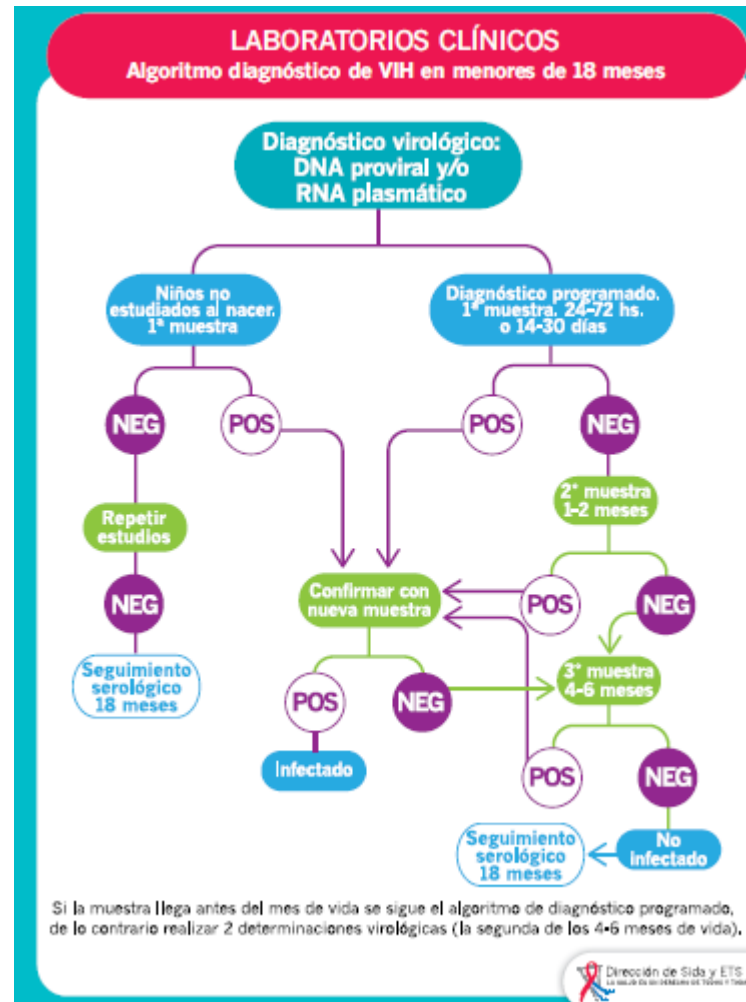
- Media →  10 años
- 5% →  3 años
- 19% →  5 años
- 20% → 20 años
- 5% → LTNP/EC.



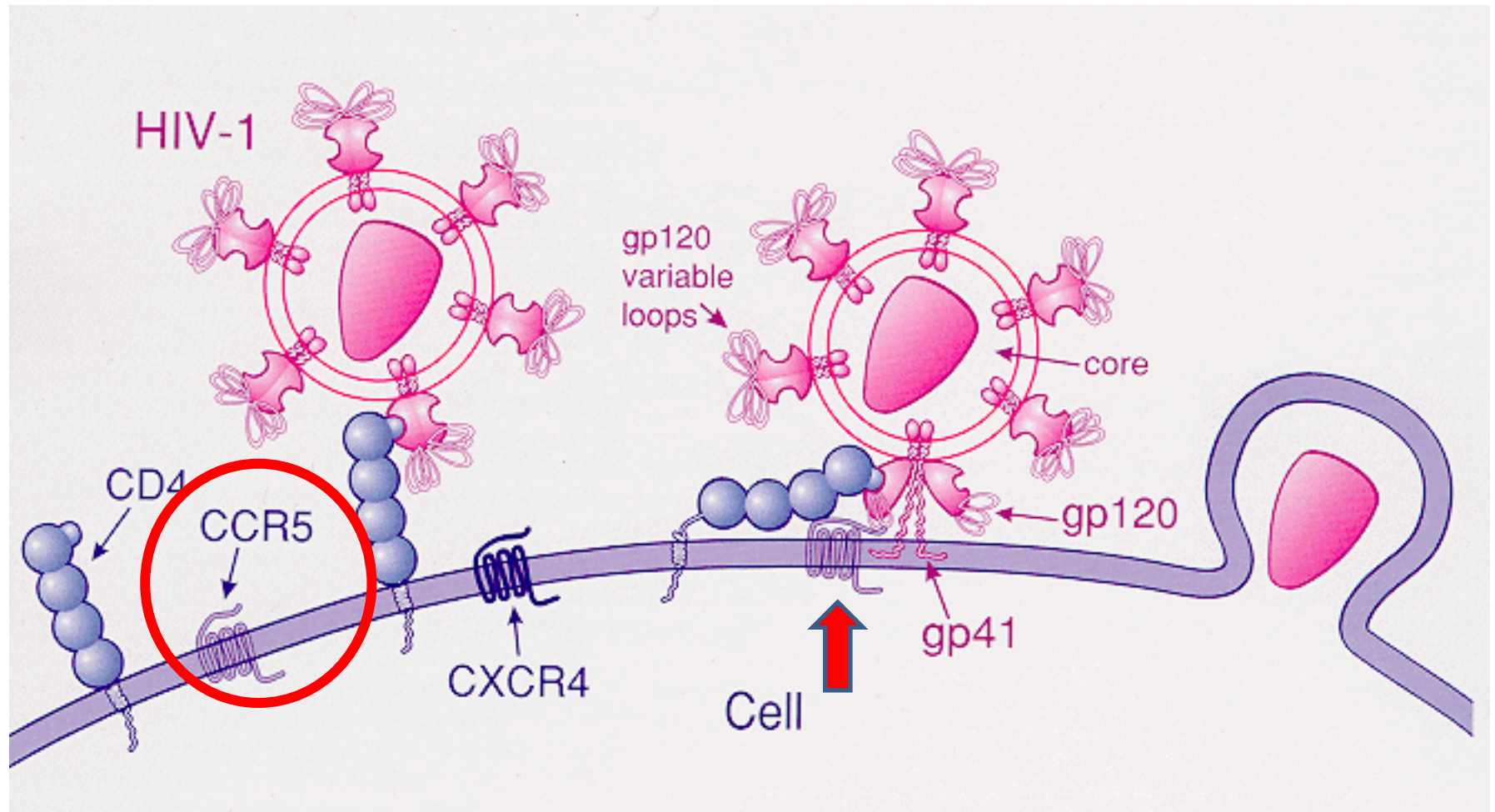
# Diagnostico de HIV



# Diagnostico pediátrico



# Entrada del virus a la célula

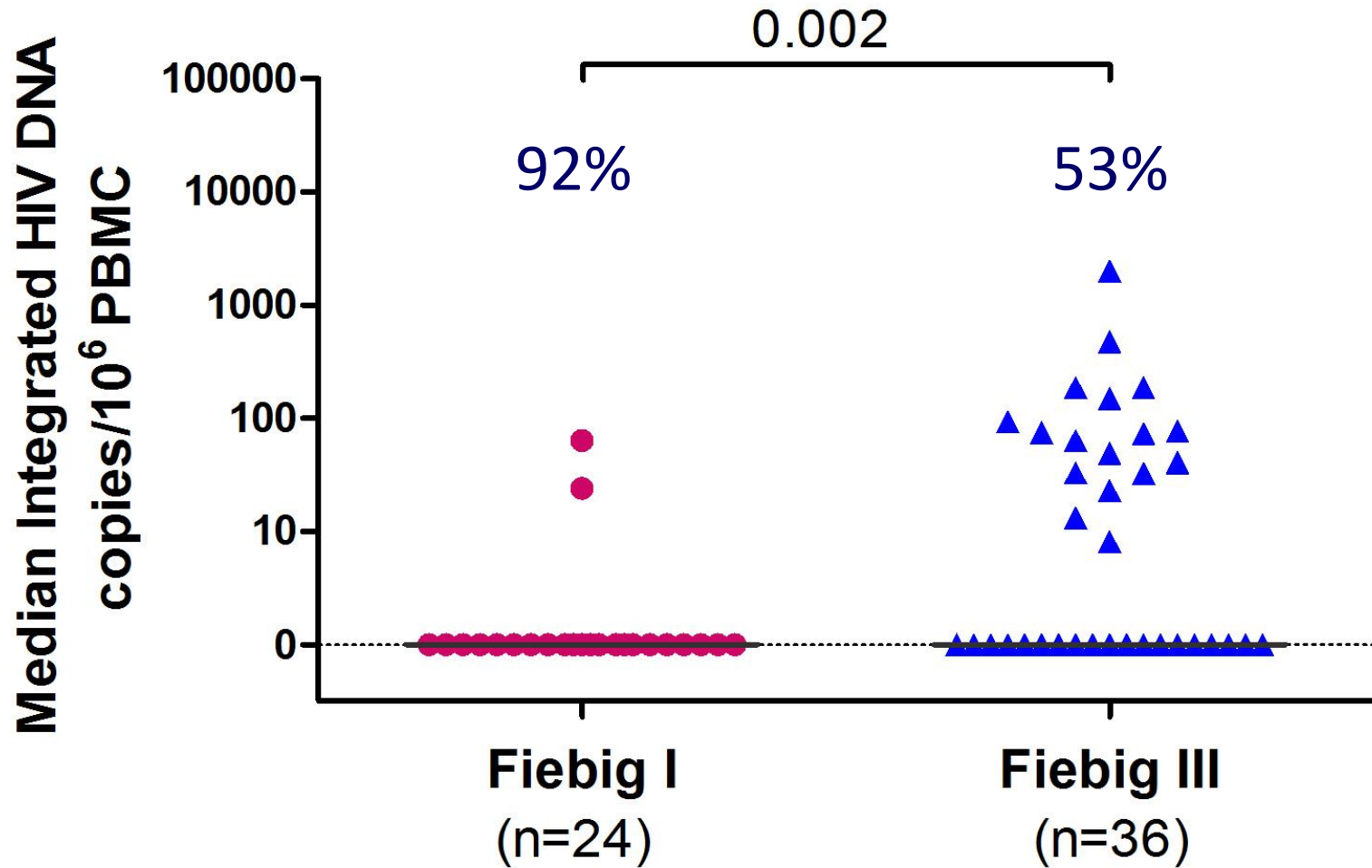


BRIEF REPORT

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

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S.,  
Susanne Ganepola, M.D., Arne Müßig, M.D., Kristina Allers, Ph.D.,  
Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hofmann, Ph.D., Claudia Kücherer, M.D.,  
Olga Blau, M.D., Igor W. Blau, M.D., Wolf K. Hofmann, M.D.,  
and Eckhard Thiel, M.D.

Almost all Fiebig I patients  
had undetectable integrated HIV DNA in  
peripheral blood mononuclear cells  
during acute HIV



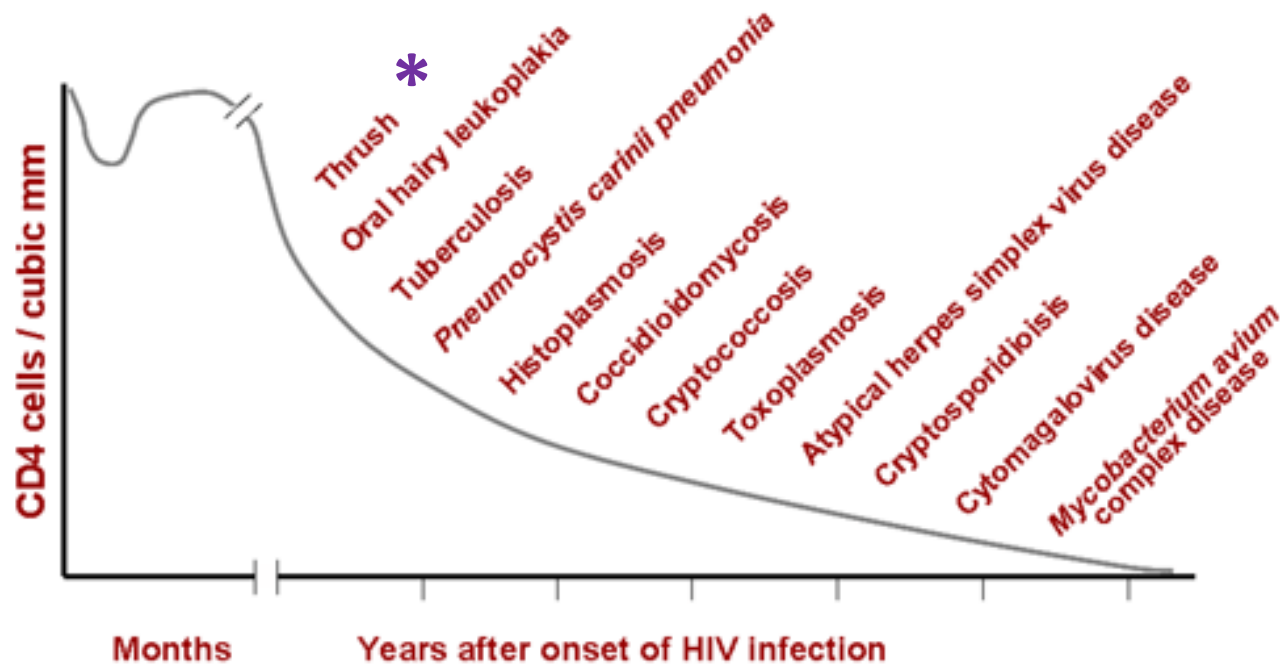
El paciente regresa a la consulta en 5 años por pérdida de peso, cansancio, fiebre, tos y diarrea crónica. Que exámenes jerarquiza para evaluar su situación clínica?

- Una radiografía de tórax y una PPD?
- Un hemocultivo?
- Un coprocultivo y parasitológico de m fecal?
- Un recuento de células CD4 y carga viral?



# Infecciones oportunistas en función del recuento de CD4

## Historia Natural de la Infección por HIV



La carga viral es de 1.600.000 copias/ml y el CD4 45 células x mm<sup>3</sup>. ¿Cuál es su diagnóstico presuntivo?

- Diarrea crónica por *Cryptosporidium*
- Tuberculosis
- Micobacteriosis atípica diseminada
- Enfermedad diseminada por citomegalovirus

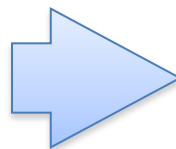
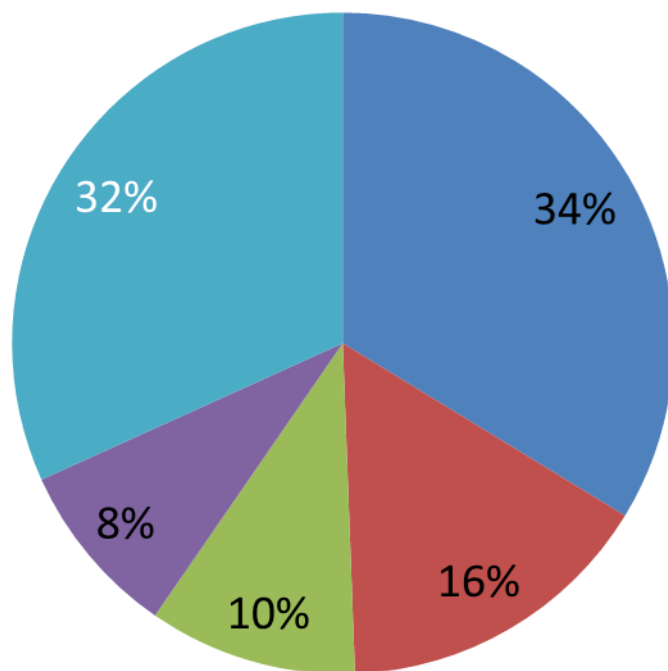
Ud inicia el tratamiento con respuesta exitosa del paciente. Que le recomendaria?

- Abstinencia sexual
- Dieta y ejercicio
- Marcadores de activacion e inflamacion
- Screening de neoplasias

# Changes in Causes of Death Over Time - the D:A:D study from 1999 to 2011

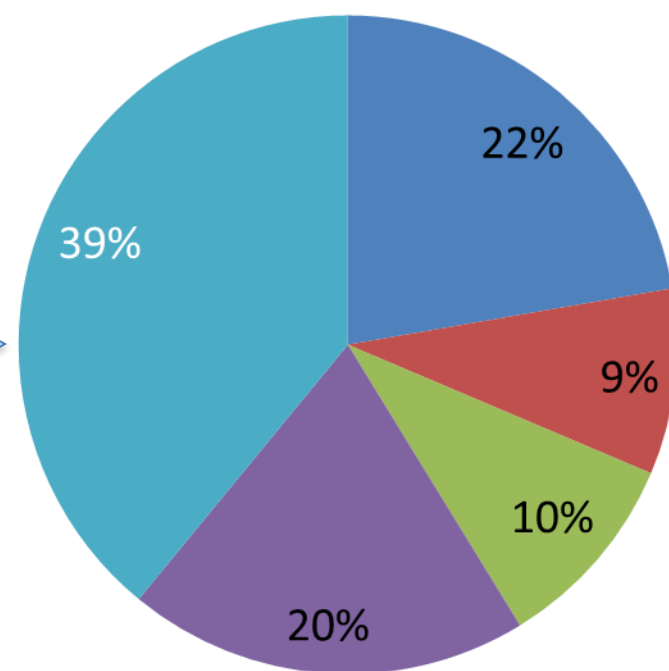
**1999-2000 (N=255)**

■ AIDS-related      ■ Liver-related  
■ CVD-related      ■ NADM  
■ Other/Unknown



**2009-2011 (N=548)**

■ AIDS-related      ■ Liver-related  
■ CVD-related      ■ NADM  
■ Other/Unknown

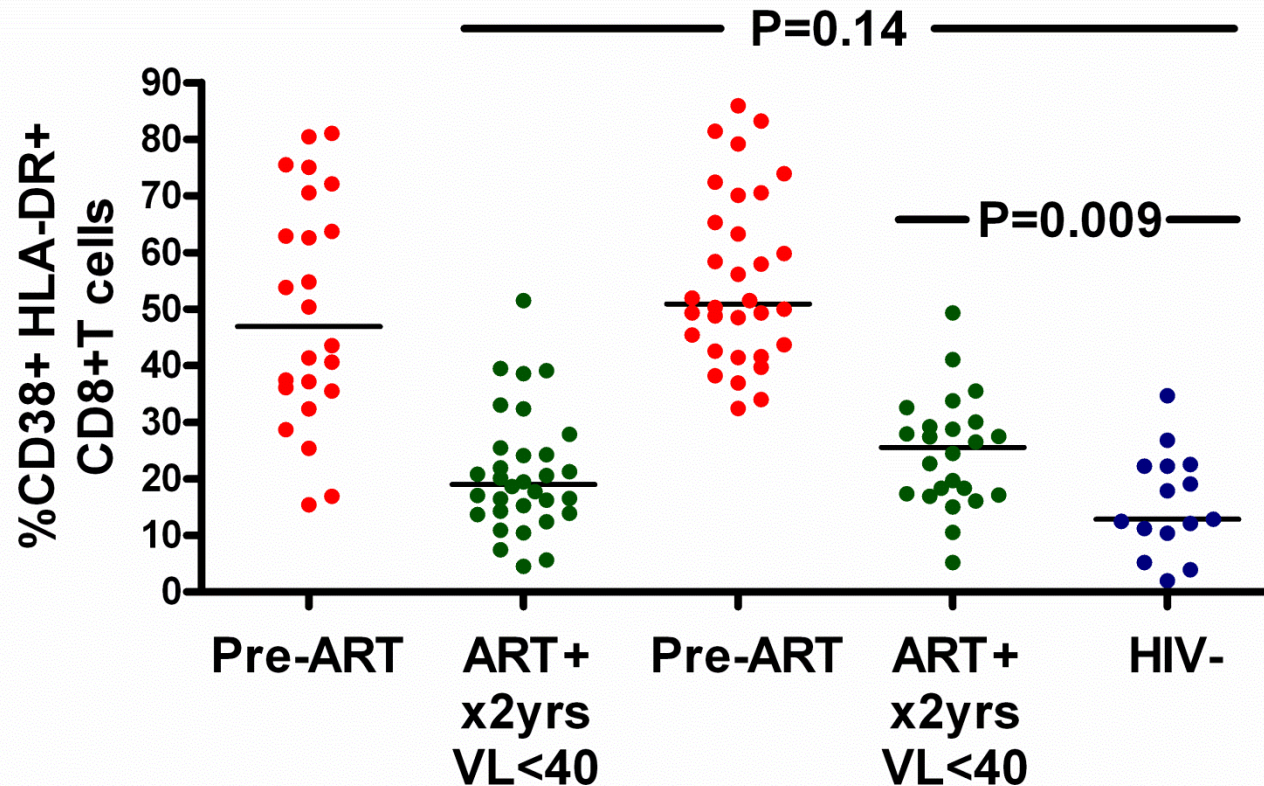


**Death rate fell from 17.4 deaths per 1,000 py in 1999-2000 to 8.3 deaths in 2009-2011**

# Inflamacion predice complicaciones en pacientes con HIV tratados

- Mortalidad
- Cardiovascular
  - Activacion de monocitos (sCD163 up)
- Cancer
- Tromboembolismo venoso
- Diabetes tipo II
- Disfuncion cognitiva
- Fragilidad

**Fig 5. El TAR precoz también reduce la activación residual de las células T durante el TAR**



Timing of ART  
Post-infection:

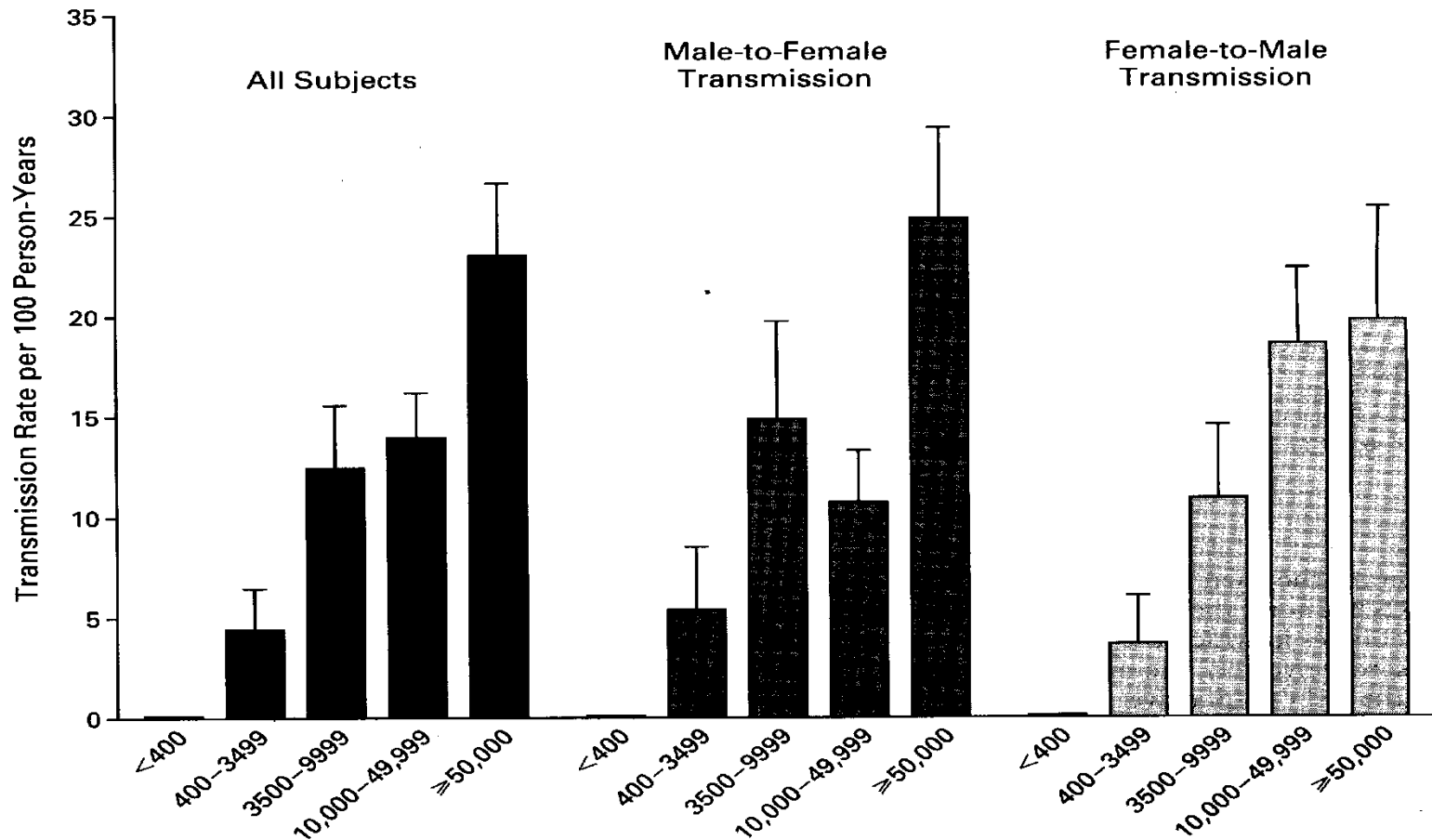
Acute/Early  
(<6 mo)

Chronic  
(~3y)

El paciente refiere tener una nueva pareja seronegativa. Cual es su recomendación?

- Usar Preservativos
- Mantener el Tratamiento
- Profilaxis pre y post exposicion
- Circuncision

# Transmision del HIV de acuerdo a la carga viral del “donante”



Quinn et al. NEJM, 2000



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2011

VOL. 365 NO. 6

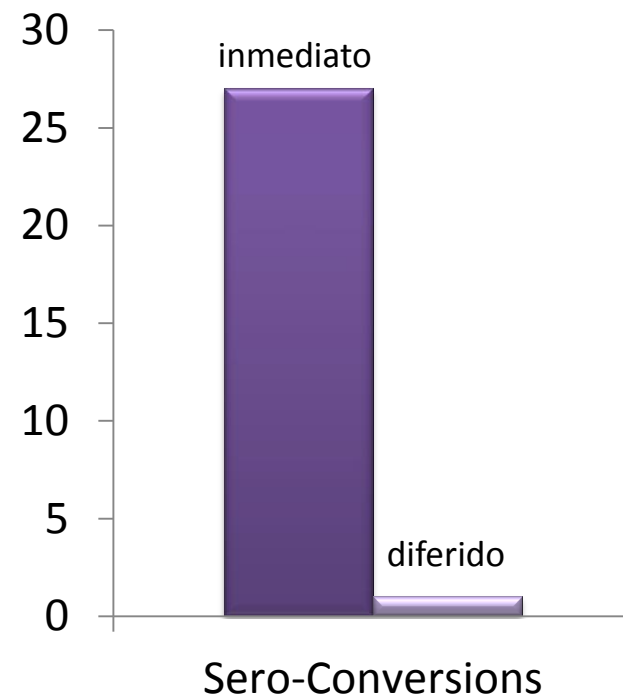
## Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

❑ En 1763 parejas serodiscordantes de 9 países, los integrantes con HIV y un CD4 entre 350 y 550 fueron randomizados a iniciar el tratamiento en forma inmediata o diferida (< 250 x 2).

❑ Uso de profilácticos: 95 %

❑ Seguimiento: 1.7 años (media)

❑ 38 infecciones, 28 relacionadas, 27 en el grupo inmediato y 1 en el grupo diferido

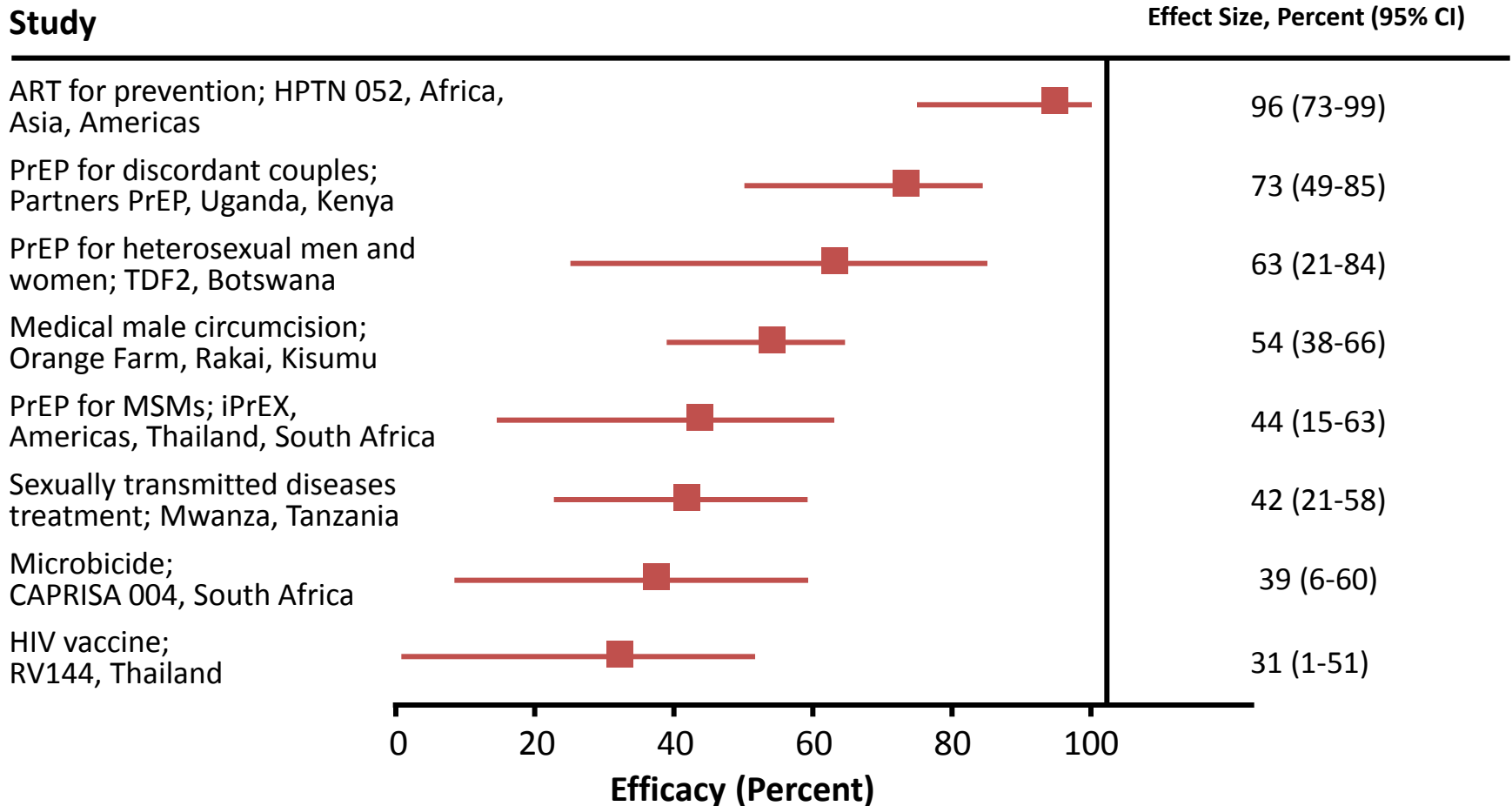


# HPTN 052

- 1,750 parejas serodiscordantes randomizados a recibir ARV precoz (CD4 350-550 cel/ $\mu$ L) o diferido: CD4 < 250 cel/ $\mu$ L

Event Rates	Early ART	Deferred ART	HR	P-value
Transmission Rate per 100 pt-years (95% CI)	0.3 (0.1-0.6)	2.2 (1.6-3.1)	0.11 (0.04-0.32)	< 0.001
Clinical Event Rate per 100 pt-years (95% CI)	2.4 (1.7-3.3)	4.0 (3.5-5.0)	0.59 (0.40-0.88)	<0.001

# Eficacia de las estrategias de prevención del HIV de los estudios clínicos randomizados



Adapted from: Abdool Karim SS and Karim QA. Lancet 2011;378(9809):e23-5 and Celum C and Baeten JM. Curr Opinion Infect Dis 2012;25:51-57.

FIN

[zalacarlos@gmail.com](mailto:zalacarlos@gmail.com)