

# **VIROLOGÍA MÉDICA**

**De la sospecha clínica a la confirmación del agente causal**



OBSERVAR · INVESTIGAR · COMPROBAR · TRATAR · CURAR · VIGILAR · PREVENIR

Virología médica : de la sospecha clínica a la confirmación del agente causal /  
María Pilar Adamo ... [et al.] ; editado por María Pilar Adamo. - 1a ed - Córdoba :  
María Pilar Adamo, 2021.  
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-987-86-9202-9

1. Virología. 2. Medicina. 3. Diagnóstico. II. Adamo, María Pilar, ed.  
CDD 617

ISBN 978-987-86-9202-9



Universidad Nacional de Córdoba  
Facultad de Ciencias Médicas

**Instituto de Virología “Dr. J. M. Vanella” (InViV)**



## **VIROLOGÍA MÉDICA**

**De la sospecha clínica a la confirmación del agente causal**

**Guía de estudio:**

**Casos clínicos y situaciones diagnósticas**



## Sumario

Docentes del InViV.....	7
Nota a los alumnos de “Virología Médica”.....	8
Programa analítico de la materia.....	9
Objetivos a lograr por los alumnos.....	10
Organización de la asignatura y modalidad de enseñanza - aprendizaje.....	10
Cronograma de clases.....	13
Sitios web para consulta y bibliografía sugerida.....	14
<b>Bloque 1.....</b>	<b>16</b>
De la sospecha clínica a la confirmación del agente causal: haciendo cadenas.....	16
Planteo de un problema.....	16
Estudio de un caso: cocaína y rabia.....	17
Actividad de aula virtual del bloque 1.....	22
<b>Bloque 2.....</b>	<b>23</b>
Métodos de diagnóstico virológico.....	23
1. Cultivo celular.....	23
2. Titulación viral por ensayo de placa.....	25
3. Neutralización viral.....	27
4. Inmunofluorescencia.....	28
5. Western blotting.....	30
6. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	31
Actividad de aula virtual del bloque 2.....	33
<b>Bloque 3.....</b>	<b>34</b>
Infecciones virales exantemáticas febriles.....	34
Momento 1.....	34
Momento 2.....	35
Momento 3.....	36
Momento 4.....	39
Actividad de aula virtual del bloque 3.....	41
<b>Bloque 4.....</b>	<b>42</b>
Infecciones virales respiratorias.....	42
Momento 1.....	42
Momento 2.....	45
Momento 3.....	47
Momento 4.....	48
Actividad de aula virtual del bloque 4.....	49
<b>Bloque 5.....</b>	<b>50</b>
Infecciones virales del tracto gastroentérico.....	50
Caso 1.....	50
Momento 1.....	50
Momento 2.....	51
Momento 3.....	53
Caso 2.....	54
Momento 1.....	54
Momento 2.....	55
Momento 3.....	56
Momento 4.....	57

Actividad de aula virtual del bloque 5.....	58
<b>Bloque 6.....</b>	<b>59</b>
Infecciones virales del tracto genital.....	59
Momento 1.....	59
Momento 2.....	64
Actividad de aula virtual del bloque 6.....	67
<b>Bloque 7.....</b>	<b>68</b>
Hepatitis virales.....	68
Momento 1.....	68
Momento 2.....	69
Momento 3.....	71
Momento 4.....	72
Actividad de aula virtual del bloque 7.....	73
<b>Bloque 8.....</b>	<b>74</b>
Virosis transmitidas por artrópodos.....	74
Momento 1.....	74
Momento 2.....	75
Actividad de aula virtual del bloque 8.....	77
<b>Bloque 9.....</b>	<b>78</b>
Retrovirus humanos.....	78
Momento 1.....	78
Momento 2.....	80
Momento 3.....	81
Momento 4.....	82
Momento 5.....	83
Actividad de aula virtual del bloque 9.....	85
<b>Desafío I.....</b>	<b>86</b>
Un caso inusual.....	86
Momento 1.....	86
Momento 2.....	87
Momento 3.....	88
<b>Desafío II.....</b>	<b>89</b>
El aire puro del campo.....	89
Momento 1.....	89
Momento 2.....	90
Momento 3.....	91
Autoevaluación.....	92
Información de contacto.....	93
Encuesta sobre el curso.....	94

## DOCENTES DEL INVIV

Adamo, María Pilar  
Aguilar, Javier  
Blanco, Sebastián  
Cámara, Alicia  
Cámara, Jorge  
Colazo Salbetti, María Belén  
Cuffini, Cecilia  
Díaz, Adrián  
Farías, Adrián Alejandro  
Ferreya, Leonardo  
Frutos, Celia  
Gallego, Sandra  
Ghietto, Lucía María  
Gil, Pedro Ignacio  
Giordano, Miguel  
Isa, María Beatriz  
Konigheim, Brenda  
Kunda, Patricia  
Martínez, Laura  
Masachessi, Gisela  
Mosmann, Jessica  
Nates, Silvia  
Paglini, Gabriela  
Paván, Jorge  
Pedranti, Mauro  
Pisano, María Belén  
Prez, Verónica  
Re, Viviana  
Rivarola, María Elisa  
Salas, Andrea  
Spinsanti, Lorena  
Venezuela, Fernando  
Yandar, Nubia

## NOTA A LOS ALUMNOS DE “VIROLOGÍA MÉDICA”

*Estimados alumnos:*

*Por favor dediquen unos momentos para leer atentamente el programa de la materia y especialmente los objetivos del curso. Ello les permitirá enfocarse en el estudio de la asignatura, organizar la información y analizar, seleccionar e integrar conocimientos. Con la explicación de la organización del curso y de la modalidad de aprendizaje podrán comprender la dinámica de las clases, utilizar todos los recursos disponibles y lograr los objetivos propuestos en este módulo optativo.*

## PROGRAMA ANALÍTICO DE LA MATERIA

### **Bloque 1: Generalidades de virus.**

Composición química. Estructura y función. Criterios de clasificación y nomenclatura. Relación virus-célula. Participación de los componentes celulares en la replicación viral. Replicación viral. Nociones de genética viral. Patogénesis de las infecciones virales. Infección y enfermedad viral. Mecanismos de defensa del huésped frente a las infecciones virales. Epidemiología de las infecciones virales: factores de transmisión, factores de riesgo, vulnerabilidad de la comunidad.

### **Bloque 2: Diagnóstico virológico.**

Etapas del diagnóstico. Elección, obtención y envío de muestras clínicas. Diagnóstico directo e indirecto: fundamentos e interpretación de las principales técnicas clásicas y moleculares para el diagnóstico virológico. Criterios de selección de metodologías diagnósticas de acuerdo a infección viral presumible.

### **Bloque 3: Modelos virales.**

Virosis respiratorias: infecciones por rinovirus, coronavirus, virus respiratorio sincicial, parainfluenza, influenza humana y animal, adenovirus, enterovirus, metapneumovirus. Virus respiratorios emergentes.

Virosis exantemáticas febriles: rubéola, parvovirus B19, sarampión; roséola, varicela.

Gastroenteritis virales: rotavirus, norovirus, adenovirus 40/41.

Retrovirus HIV, HTLV-I/II

Hepatitis virales: Hepatitis A, B, C, D, E.

Virus del papiloma humano.

Virus herpes humanos en el diagnóstico diferencial de los diferentes síndromes: herpes 1 y 2 (simple), herpes 4 (Epstein – Barr), herpes 5 (citomegalovirus) .

Zoonosis virales endémicas, emergentes y reemergentes transmitidas por roedores: Familia Bunyviridae (virus hanta), Familia Arenaviridae (virus Junín, virus de la coriomeningitis linfocítica y otros arenavirus)

Zoonosis virales transmitidas por artrópodos (arbovirus): Familia Flaviviridae (virus dengue, virus de la fiebre amarilla, virus encefalitis de San Luis, virus del oeste del Nilo (WNV); Familia Togaviridae (virus encefalitis equina del este, virus encefalitis equina del oeste, virus de la encefalitis venezolana, virus Mayaro y UNA).

## **OBJETIVOS A LOGRAR POR LOS ALUMNOS**

- ◆ Conocer la interacción entre agente, huésped y medio ambiente en las infecciones virales.
- ◆ Comprender la importancia de obtener un diagnóstico etiológico en las infecciones virales (en función a los datos de la clínica, epidemiología y laboratorio).
- ◆ Conocer los fundamentos de los métodos diagnósticos clásicos y moleculares utilizados en Virología, a fin de interpretar correctamente los resultados del laboratorio.
- ◆ Resolver situaciones de infecciones virales a partir del conocimiento adquirido a través del análisis y discusión de historias clínicas.
- ◆ Analizar con criterio crítico las ventajas de un diagnóstico de laboratorio para utilizarlo en el tratamiento y prevención de estas patologías.

## **ORGANIZACIÓN DE LA ASIGNATURA Y MODALIDAD DE ENSEÑANZA - APRENDIZAJE**

El módulo está diseñado para el aprendizaje por resolución de problemas, los que se plantean en situaciones diagnósticas compaginadas en historias clínicas y casos, con diferentes modelos virales. Se trabajará en grupos pequeños, los cuales se constituirán en la primera clase para continuar a lo largo de todo el trayecto de la materia.

Las clases se impartirán en modalidad virtual utilizando la aplicación Google Meet mientras que los contenidos de la asignatura estarán disponibles en el aula virtual (AV - plataforma Moodle). Allí podrán acceder para descargar la guía de estudios, bibliografía y material complementario, así como cargar las actividades solicitadas. Para entrar al Módulo de Virología Médica en el Aula Virtual de la Facultad de Ciencias Médicas, ir a:

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/course/view.php?id=5972&section=1#tabs-tree-start>

Clave de automatriculación: **mopvirolmed2022**

En cada clase se analizarán casos o historias con situaciones diagnósticas representativas que encuadran en distintos síndromes infecciosos, poniendo énfasis en la utilidad de los datos clínicos,

epidemiológicos y de laboratorio especializado, las técnicas o métodos diagnósticos adecuados para cada caso y el diagnóstico diferencial. Para optimizar el trabajo en clase es recomendable que estudien anticipadamente el tema del día consultando el programa completo de la materia y el cronograma de dictado de clases.

Los casos se presentan en “momentos” o etapas para ser analizadas de manera consecutiva. En cada clase, trabajarán en grupo para abordar las situaciones planteadas analizando la información, proponiendo hipótesis y conclusiones en función de los datos del caso. Al término de cada encuentro virtual se llevará a cabo una discusión a modo de “sesión plenaria”, en la que se realizará una puesta en común para la resolución del caso.

Cada tema tiene una consigna para desarrollar en el aula virtual referida a los aspectos pertinentes de la epidemiología, el diagnóstico o la historia natural de la infección (cuadro comparativo, mapa conceptual o cinética de antígenos y anticuerpos). Para su elaboración podrán consultar y ampliar lo tratado en la clase junto con la guía de estudio y la bibliografía recomendada u otra. El registro del trabajo en cada bloque de contenidos (casos estudiados y actividades de AV) constituirá un archivo grupal al que llamamos “portafolio” que servirá para que dispongan de la secuencia a ser discutida en la puesta en común y como guía de estudio.

La evaluación final será individual y consistirá en un cuestionario semiestructurado con situaciones problema representativas del diagnóstico virológico.

Cabe destacar que si bien el trabajo en el Módulo es grupal, cada uno de ustedes debe cargar individualmente las actividades de aula virtual.

Como alumnos, ustedes deberán lograr analizar puntualmente la historia clínica, criticarla en función de la necesidad de mayor información, discutir en forma constructiva acerca de los métodos específicos de diagnóstico y sobre los resultados probables, hacer preguntas, proponer hipótesis, analizar los resultados de las pruebas de laboratorio, elaborar conclusiones y recomendaciones. Hacia el final del módulo, deberán ser capaces de reconocer las características de los distintos modelos virales, organizarse y resolver un problema nuevo en base a los conceptos fundamentales de la materia.

Los docentes guiaremos el aprendizaje escuchando atentamente sus preguntas, alentando el pensamiento crítico, desafiando sus propuestas, cuestionando y probando los procesos de razonamiento. Podemos ayudarlos a determinar la profundidad a alcanzar en cada tema y equilibrar los estudios básicos con la clínica en la discusión del problema, permitiéndoles organizar su propio plan y tomar diferentes enfoques en el análisis de las situaciones y casos. En las sesiones plenarias despejaremos dudas y ambigüedades.

## CRONOGRAMA DE CLASES

Fecha	Horario	Contenidos y docentes
18/abr	17.00-19.30	<p>Bienvenida y presentación del curso. 20 min. <i>María Pilar Adamo</i>.</p> <p><b>Bloque 1</b>  <b>Introducción general a la Virología Médica.</b> Historia natural de las infecciones virales, respuesta inmune y contexto sociocultural: bases para el diagnóstico virológico. 1 h. <i>Silvia Nates</i>  <b>Situaciones diagnósticas.</b> De la sospecha clínica a la confirmación del agente causal: Haciendo cadenas. 1 h <i>Jorge Paván</i>  Organización de grupos de trabajo. Consultas. 10 min  <b>Actividad AV:</b> elaborar un mapa conceptual sobre el abordaje en el diagnóstico virológico.</p>
20/abr	17.00-19.30	<p><b>Bloque 2</b>  <b>Ciclo de replicación viral.</b> Naturaleza de los virus, componentes del virión y sus funciones, etapas de la replicación viral y curva de crecimiento viral. 1 h. <i>Javier Aguilar, Pedro Gil, Lucía Ghiotto, Patricia Kunda, Gabriela Paglini</i>.  <b>Métodos de diagnóstico virológico.</b> Fundamentos de las técnicas laboratoriales para el diagnóstico virológico: métodos clásicos y métodos moleculares. Serología versus métodos directos. 1 h 30 min. <i>María Beatriz Isa</i>.  <b>Actividad AV:</b> elaborar un <b>cuadro comparativo</b> con los fundamentos, desarrollo e interpretación de los métodos de diagnóstico virológico abordados.</p>
22/abr	17.00-19.30	<p><b>Bloque 3</b>  <b>Virosis exantemáticas febriles.</b> Sarampión, rubéola, eritema infeccioso, roséola, varicela. <i>Mauro Pedranti, María Belén Colazo Salbetti, Leonardo Ferreyra, María Pilar Adamo</i>.  <b>Actividad AV:</b> elaborar un <b>mapa conceptual</b> sobre el algoritmo diagnóstico de sarampión y rubéola vigente en Argentina.</p>
25/abr	17.00-19.30	<p><b>Bloque 4</b>  <b>Virosis respiratorias.</b> Influenza, virus respiratorio sincicial, parainfluenza, adenovirus, metapneumovirus, coronavirus, bocavirus.  <i>Jorge Cámara, Belén Colazo Salbetti, María Pilar Adamo, Alicia Cámara</i>.  <b>Actividad AV:</b> elaborar un <b>cuadro comparativo</b> sobre métodos de diagnóstico de SARS-CoV-2.</p>
27/abr	17.00-19.30	<p><b>Bloque 5</b>  <b>Infecciones virales del tracto gastroentérico.</b> Rotavirus, norovirus, adenovirus 40/41, enterovirus.  <i>Miguel Giordano, Laura Martínez, Verónica Prez, Gisela Masachessi</i>.  <b>Actividad AV:</b> elaborar un <b>cuadro comparativo</b> con los aspectos epidemiológicos más importantes (incidencia, prevalencia, circulación anual, inmunoprevención) de las virosis gastroentéricas.</p>
29/abr	17.00-19.30	<p><b>Bloque 6</b>  <b>Infecciones virales de transmisión sexual.</b> Virus papiloma y herpes simple.  <i>Fernando Venezuela, Jessica Mosmann, Andrea Salas, Cecilia Cuffini</i>.  <b>Actividad AV:</b> elaborar un <b>mapa conceptual</b> con el algoritmo de diagnóstico de VPH.</p>
2/may	17.00-19.30 h	<p><b>Bloque 7</b>  <b>Hepatitis virales.</b> De la A a la E.  <i>María Belén Pisano, Viviana Ré</i>.  <b>Actividad AV:</b> representar con <b>la cinética de antígenos y anticuerpos</b> la historia de la infección de Julio, (incluir fechas, signos y síntomas, otros marcadores de infección, toma de muestras clínicas).</p>
4/may	17.00-19.30	<p><b>Bloque 8</b>  <b>Virosis transmitidas por artrópodos.</b> Dengue, virus Saint Louis, virus West Nile, Zika, fiebre amarilla.  <i>Brenda Konigheim, Adrián Díaz, Adrián Farías, Lorena Spinsanti</i>.  <b>Actividad AV:</b>Elaborar un <b>cuadro comparativo</b> con los principales aspectos epidemiológicos de las arbovirosis de Argentina.</p>
6/may	17.00-19.30	<p><b>Bloque 9</b>  <b>Retrovirus humanos.</b> HIV y HTLV.  <i>Sebastián Blanco, Celia Frutos, Nubia Yandar, María Elisa Rivarola, Sandra Gallego</i>.  <b>Actividad AV:</b> Elaborar un <b>mapa conceptual</b> con los algoritmos diagnósticos vigentes en Argentina para infección por VIH en adultos y en pacientes pediátricos.</p>
9/may		<b>Evaluación final</b>

## SITIOS WEB PARA CONSULTA Y BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

1. **All the Virology on the www.** Virología general. Clasificación taxonómica de virus e imágenes. Links a sitios y temas relacionados (en inglés) <http://www.virology.net/>
2. **Bandolier.** Búsqueda de artículos de meta-análisis para herramientas en la aplicación de “medicina basada en evidencia” (en inglés). <http://www.bandolier.org.uk/>
3. **Biblioteca Virtual en Salud (BIREME).** Búsqueda de información biomédica (artículos científicos publicados en revistas con referato, meta-análisis, guías clínicas, etc.; español / inglés / portugués) <http://regional.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>
4. **Boletines epidemiológicos. Banco de Recursos. Ministerio de Salud de Argentina:** Boletín integrado de vigilancia. <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/sopORTE/boletines-epidemiologicos>
5. **Centers for Disease Control and Prevention, CDC.** Información sobre enfermedades, alertas, emergentes (inglés/español) <http://www.cdc.gov/>
6. **Diccionario de términos médicos** (español) <http://www.iqb.es/diccio/a.htm>
7. **ICTV Database.** The Universal Virus Database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (en inglés). Información completa y actualizada sobre todos los virus catalogados por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/index.htm>
8. **Ministerio de Salud de la Nación Argentina.** Consulta de noticias, planes, programas y políticas de salud nacionales <http://www.msal.gov.ar>
9. **Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.** Consulta de noticias, planes, programas y políticas de salud provinciales <http://www.cba.gov.ar> (*click* en “Salud”, columna izquierda de Ministerios)
10. **Dignostico de VIH: Recomendaciones para el asesoramiento pre y post test.**  
<http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento188.pdf>
11. **Algoritmo para diagnóstico de VIH pediátrico. Ministerio de Salud de la Nación.**  
<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/hiv-pediatrico-menor-de-18-meses-algoritmo-de-diagnostico-y-notificacion>
12. **National Guidelines Clearinghouse.** Metabuscador de guías de práctica clínica.  
<http://www.guidelines.gov/>
13. **PubMed.** Búsqueda de información en libros de texto de acceso gratuito y de artículos científicos en publicaciones indexadas y con referato, tanto artículos completos como resúmenes o *abstracts* (en inglés) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>
14. **Reporte Epidemiológico de Córdoba (REC).** Publicación digital con informes y documentos elaborados por entes gubernamentales y organizaciones nacionales e internacionales de salud, sobre la actualidad epidemiológica de enfermedades infecciosas de alcance regional y global  
<http://www.reporteepidemiologico.com/>

15. **Food and Drug Administration.** Administración Nacional de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (inglés/español). <https://www.fda.gov/>
16. **Organización Panamericana de la Salud (OPS).** Información sobre enfermedades, alertas, boletines, emergentes (español) <https://www.paho.org/hq/?lang=es>
17. **OPS Argentina.** Información sobre enfermedades, alertas, boletines, emergentes (español). <https://www.paho.org/arg/>
18. **Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO).** Información sobre enfermedades, alertas, boletines, emergentes (español). <https://www.who.int/es/>
19. **Red Global de Vigilancia y Respuesta a Influenza - World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (WHO, GISRS).** [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)
20. **Our World in Data.** Página de publicación de investigaciones y datos referidos a distintas problemáticas relevantes a nivel mundial, incluidas de índole sanitaria (inglés). <https://ourworldindata.org/>

Libros sugeridos:

**Virología. Un enfoque integral de las infecciones virales humanas.** Adamo MP y Contigiani M (editores). Editorial Brujas. Córdoba, Argentina. 423 páginas. 1ra Edición. 2018. ISBN 978-987-760-170-1.

**Virología Médica InViVo.** Adamo MP y Contigiani M (editores). Editorial Brujas. Córdoba, Argentina. 364 p. 2015. ISBN 978-987-591-393-6.

**Virología Médica.** Carballal G y Oubiña JR (editores). Editorial Corpus. Buenos Aires, Argentina. 791 p. 4ta Edición. 2015. ISBN 9789871860104.

**Microbiología Biomédica.** Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA (editores). Editorial Atlante. Buenos Aires, Argentina. 1537 p. 2da Edición. 2006. ISBN 9509539473.

## BLOQUE 1

### DE LA SOSPECHA CLÍNICA A LA CONFIRMACIÓN DEL AGENTE CAUSAL: HACIENDO CADENAS

#### ***PLANTEO DE UN PROBLEMA***

Santiago vivía con sus padres en una pequeña población rural. Con sus 9 años, después de las tareas escolares le ayudaba a su padre en el cuidado de los animales de cría en la granja que poseían. La familia recibió a su cuidado un perro vagabundo con el que se había encariñado Santiago. Desde los primeros días se estableció entre ellos una relación de afecto mutuo, por lo que el perro siempre acompañaba a su pequeño amo en las tareas de darle de comer a los animales.

Cinco meses después, una tarde, Santiago se dirigió al cerco en el que vivían dos cerdos con el fin de darles su porción habitual de maíz. Sorpresivamente el mayor de los animales lo mordió en un brazo. Luego de las curaciones en la casa, que se efectuaron sin mayores complicaciones, el padre de Santiago le recomendó aumentar la cantidad de alimento a los cerdos, pues pensó que habían crecido muy rápidamente y tal vez la ración que Santiago les daba era insuficiente.

Una mañana, seis meses más tarde, Santiago manifiesta no querer levantarse de la cama. Tiene dolor de cabeza y su madre nota que tiene temperatura superior a la normal por lo que decide bañarlo con agua fresca, tal como se lo había recomendado el médico del dispensario en otras ocasiones similares. Santiago se encontraba particularmente irritable y manifestó verdadero pánico frente a la tina de agua que su madre había preparado para bañarlo. A los pocos días, no sólo la fiebre no había disminuido, sino que empezó a tener dificultad para mover sus extremidades y para tragar. En medio de algunos gritos llamaba a su perro, quien ya no podía escucharlo, pues su papá lo había sacrificado varios meses atrás después de varios episodios de ataques a los animales de la granja. Sus padres, verdaderamente preocupados decidieron llevarlo al hospital regional en el que Usted trabaja.

Usted, como médico a cargo, indaga acerca de las posibles causas etiológicas de la enfermedad de Santiago.

A los pocos días del ingreso de Santiago al hospital central, fallece, desconcertando a todos los médicos que lo asistían.

Durante la autopsia usted necesita seleccionar las muestras para enviarlas al laboratorio. La selección de las muestras intenta responder a su hipótesis respecto a las causas de la enfermedad de Santiago. Asimismo, ¿cuál habrá sido la cadena epidemiológica de la enfermedad?

## ***ESTUDIO DE UN CASO: COCAÍNA Y RABIA***

Cuatro días antes de morir, Pedro fue visto en la guardia por náusea, vómitos y dificultad en la deglución. Luego que ingresó su estado mental se alteró y requirió intubación. En el examen físico su temperatura era de 38,1°C, con una presión arterial fluctuante que llegaba a valores de 200 mmHg. Se realizaron los estudios toxicológicos en orina y estos fueron positivos para marihuana y cocaína. Una tomografía computada de cerebro puso en evidencia una hemorragia subaracnoidea. Días posteriores, la hemorragia progresa y aparecen convulsiones y Pedro entra en coma y muerte cerebral. ❶

Ante esta condición de Pedro, se comenzaron a realizar los estudios para la donación de órganos. Se tomaron muestras de sangre, secreciones respiratorias y orina para estudios microbiológicos. Los resultados fueron todos negativos. Fue así como los riñones, pulmones e hígado fueron removidos para el trasplante, además de las arterias ilíacas. Sus órganos fueron transplantados a cuatro receptores. Se realizó un trasplante de hígado, dos trasplantes de riñón y las arterias ilíacas fueron utilizadas en un cuarto paciente para otro procedimiento de trasplante hepático con hígado proveniente de otro dador.

A los 30 días luego del trasplante todos los pacientes comenzaron con deterioro neurológico, delirio y convulsiones, falleciendo aproximadamente 13 días después del inicio de los síntomas. La evaluación diagnóstica inicial no reveló la causa de la encefalitis, por lo que se solicitó ayuda al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, USA*).

Los estudios patológicos de las autopsias de los cuatro pacientes transplantados revelaron infiltrados linfoplasmocitarios en cerebro, tallo cerebral, cerebelo y médula ósea. Se observaron inclusiones citoplasmáticas compatibles con los cuerpos de Negri en todo el sistema nervioso central, en particular en las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas de la corteza frontal, hipotálamo, hipocampo. Los antígenos del virus rabia fueron demostrados por inmunocitoquímica en múltiples áreas del sistema nervioso. ❷ ❸

Ningún tejido fue positivo para enterovirus, herpesvirus I, herpes virus II, virus del Nilo occidental, flavivirus, virus de la encefalitis equina del este, virus de la coriomeningitis linfocitaria, sarampión, rickettsias, *Toxoplasma gondii* o *Trypanosoma cruzi*.

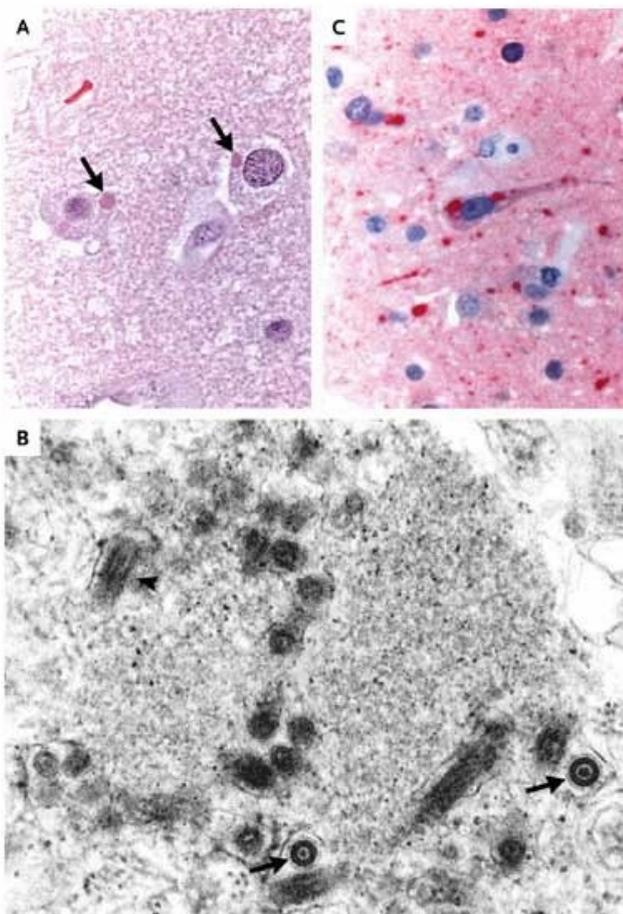
La microscopia electrónica del cerebro del paciente transplantado renal reveló abundantes partículas de virus rabia. El suero del donante estaba conservado y se detectaron anticuerpos IgM e IgG reactivos para virus rabia al momento de morir. Los anticuerpos estaban presentes también en los receptores de órganos en los días 35 y 36 post-trasplante. ❹

La inoculación en ratones lactantes les produjo la muerte siete días post-inoculación. En el sistema nervioso central se demostró la existencia de partículas de virus rabia. La inoculación del cerebro en células VERO demostró la presencia del antígeno viral. Esta variante viral estaba asociada con murciélagos.

Con este diagnóstico, se llama a los parientes de Pedro para una entrevista. De allí surge que Pedro había sido mordido por un murciélago. Es probable el diagnóstico de rabia en Pedro se haya complicado por la presencia de una hemorragia subaracnoidea, la hipertensión y los resultados positivos para toxicología. Se desconoce si la hemorragia subaracnoidea puede ser causada por virus rabia. A fin de evaluar el riesgo de la transmisión de enfermedades infecciosas durante el trasplante de órganos, existe una serie de estudios que evalúan la presencia de diferentes agentes infecciosos, sin embargo, el virus rabia no está incluido en este panel.

Modificado de: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043018>

Srinivasan et al. Rabies in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 352:1103-1111, 2005.



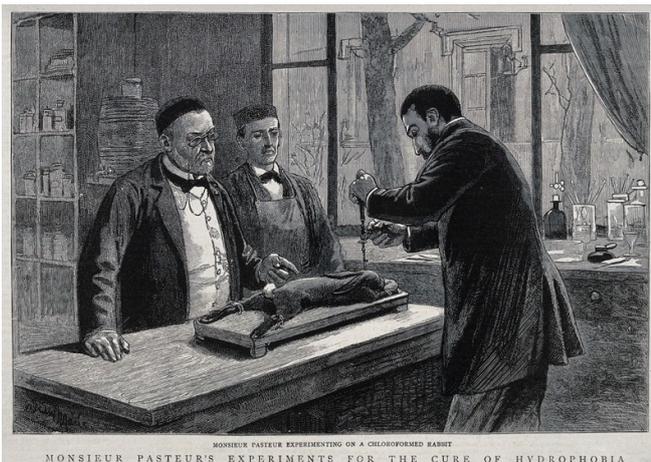
**Fig. 1.** A. Hallazgos histopatológicos de un paciente trasplantado con donante infectado con virus rabia. Se observan múltiples inclusiones citoplasmáticas (cuerpos de Negri) en neuronas del sistema nervioso central. B. Microfotografía electrónica; partículas de virus rabia, algunas seccionadas longitudinalmente y otras en sección transversal. C. Reacción inmunocitoquímica de los antígenos de virus rabia en sistema nervioso central con antisuero específico (la reacción positiva se observa de color rojo).

## “Parches” de la historia



**Fig. 2.** Caricatura, año 1826, antes de la vacuna antirrábica.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rabies\\_cartoon\\_circa\\_1826.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rabies_cartoon_circa_1826.jpg)



**Fig. 3.** En esta imagen vemos a Louis Pasteur inoculando un tejido infectado en conejos

Puede explicarla... ¿que hace Louis Pasteur allí?

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/49/](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/49/Louis_Pasteur_injecting_rabies_virus_into_a_rabbit%27s_brain_Wellcome_V0028849.jpg)

[Louis\\_Pasteur\\_injecting\\_rabies\\_virus\\_into\\_a\\_rabbit%27s\\_brain\\_Wellcome\\_V0028849.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/49/Louis_Pasteur_injecting_rabies_virus_into_a_rabbit%27s_brain_Wellcome_V0028849.jpg)

- ❶ ¿Existe alguna relación entre el consumo de cocaína y las hemorragias cerebrales?

Para leer:

<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/124/3/article-p730.xml>

Chang et al. Cocaine use as an independent predictor of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 124:730-735, 2016.

<https://www.cureus.com/articles/39069-cocaine-induced-headache-a-review-of-pathogenesis-presentation-diagnosis-and-management>

Farooque et al. Cocaine-Induced Headache: A Review of Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Management. *Cureus* 12(8): e10128. 2020. doi:10.7759/cureus.10128.

*Cocaine is a vasoactive substance, and its consumption has increased throughout the world. There are many neurological complications caused by chronic cocaine use, which include headache, aneurysmal formation, ischemic stroke, hemorrhagic stroke (subdural and subarachnoid hemorrhage), seizures, etc.*

<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/102/5/article-jns.2005.102.5.0961.xml.xml>

Tang BH. Cocaine and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 102:961-962. 2005. doi: 10.3171/jns.2005.102.5.0961.

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STROKEAHA.111.000749>

Chang et al. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 44:1825-1829. 2013. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000749.

*Acute cocaine use has been temporally associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). This study analyzes the impact of cocaine use on patient presentation, complications, and outcomes. Acute cocaine use was associated with a higher risk of aneurysm rerupture and hospital mortality after aSAH.*

❷ El diagnóstico de rabia puede realizarse en vida o post-mortem

a) Diagnóstico en vida

Muestras de líquido cefalorraquídeo, saliva, lágrimas o biopsia de piel en la base del folículo piloso en la zona del cuello: detección de antígeno viral, aislamiento del virus en cultivos celulares o ratones lactantes. Detección del ARN viral por PCR.

Muestras de suero: detección de IgM e IgG específicas para virus rabia

b) Diagnóstico post-mortem

Muestras de cerebro, tallo cerebral o cerebelo: detección de antígeno viral, aislamiento del virus en cultivos celulares o ratones lactantes. Detección del ARN viral por PCR.

Diagnóstico en el animal que ha mordido: se realiza luego del sacrificio del mismo (animal sospechoso).

③ La infección humana es producida por la inoculación de saliva infectada durante la mordida de un mamífero infectado. Sin embargo, para el caso que se presenta es necesario analizar que existen rutas poco usuales de ingreso del virus, tales como:

- a. Transmisión interhumana durante el trasplante de órganos
- b. Inhalación de virus producida en laboratorios durante la preparación de la vacuna o en cuevas con murciélagos infectados
- c. Inducida por vacuna, por una incompleta inactivación del virus
- d. Infección transplacentaria.

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 1***

No olviden cargar la actividad de aula virtual del bloque 1: elaborar un mapa conceptual sobre el abordaje en el diagnóstico virológico en la práctica clínica. Consideren: valoración de los datos clínicos y epidemiológicos de la historia clínica, decisión de realizar un ensayo de laboratorio para el diagnóstico, muestras clínicas, metodología diagnóstica (métodos directos, indirectos), factores que influyen en la elección del método diagnóstico.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022

## **BLOQUE 2**

### **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO**

Se resumen y esquematizan a continuación algunas de las técnicas laboratoriales que han dado lugar al desarrollo de métodos de diagnóstico virológico de uso en la investigación aplicada, epidemiología y la práctica clínica

#### **1. CULTIVO CELULAR**

Si un trozo de tejido es removido de un embrión en etapas tempranas de desarrollo o un órgano es disociado en células aisladas y sembrado en un recipiente para cultivo con los nutrientes necesarios, comienza a ocurrir una serie de eventos característicos. Primero, las células se adhieren a la base del recipiente (sustrato) e inician un período de división rápida, llamada fase de crecimiento logarítmico (Fig. 1). Luego de un crecimiento generalizado, llegan a un estado de confluencia al establecer contactos de unas con otras, lo cual —por mecanismos aún no bien conocidos— induce una disminución de su índice proliferativo y comienza a expresarse un programa de diferenciación característico del tejido de origen. Así, las células embrionarias que darán origen al músculo esquelético adquieren una morfología ahusada, con expresión de proteínas específicas de músculo y finalmente aparición de las estriaciones que lo caracterizan; las células epiteliales adquieren un aspecto pavimentoso y comienzan a unirse entre sí mediante el desarrollo de los típicos complejos de unión; las células cardíacas comienzan a latir espontáneamente; etc.

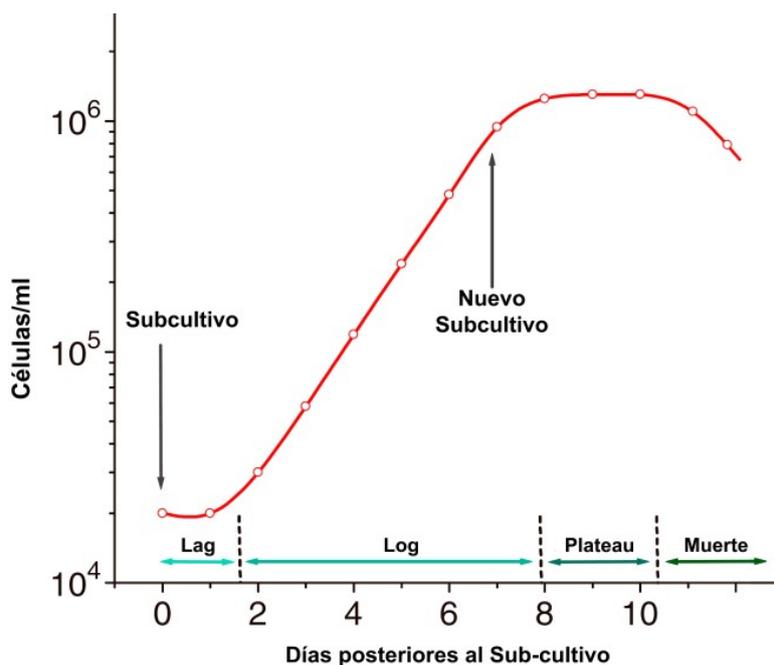
Con lo mencionado, podemos distinguir dos tipos básicos de cultivos:

**-Cultivos primarios.** Los cultivos de células aislados directamente de tejidos animal se conocen como cultivos primarios. Estos cultivos conservan la morfología de las células del órgano del que fueron aisladas, sus cromosomas tienen un número diploide ( $2n$ ), su crecimiento *in vitro* es limitado y hay inhibición por contacto (topoinhibición). Se prefieren los cultivos provenientes de tejidos embrionarios, ya que estos crecen mejor que aquellos provenientes de tejidos de adultos. Los tejidos normales, a diferencia de los tejidos tumorales, generalmente dan origen a cultivos finitos, los cuales tienen un tiempo de vida limitado, es decir que al cabo de pocos ciclos de replicación entran en senescencia y mueren (Fig. 1).

**-Líneas celulares.** Surgen a partir de cultivos primarios que luego de sucesivos pasajes o modificaciones en su genética se transforman en cultivos estables y que son mantenidas por subcultivos. Se considera que la capacidad de un cultivo celular primario para dar lugar a una línea

estable está relacionada directamente con su variabilidad genética. Así, líneas celulares que no llegan a ser estables se mantienen euploides, como es el caso de fibroblastos humanos, fibroblastos de pollo y la glia humana; mientras otras células, que tienen la tendencia a hacerse aneuploides, se transforman con mayor frecuencia en líneas celulares continuas, como es el caso de las células epidérmicas.

La siguiente figura (Fig. 1) esquematiza las fases de crecimiento de un cultivo:



**Fig. 1.** Fases del crecimiento celular en cultivo in vitro. En la fase “Lag” o de retardo las células se adaptan a las condiciones del medio y realizan un ajuste metabólico. La fase “Log” es la de crecimiento exponencial. En la fase estacionaria (“plateau” o meseta) se mantiene la población celular, la cual disminuye en la fase de muerte.

Las líneas celulares tienen enorme utilidad en aplicaciones diagnósticas y como ejemplos podemos mencionar las siguientes líneas: HeLa (células epiteliales humanas derivadas de adenocarcinoma cervical, deben su nombre a la paciente Henrietta Lacks), Vero (fibroblastos derivados de tejido normal riñón del mono conocido como “mono verde africano”), CaCo-2 (células humanas epiteliales derivadas de adenocarcinoma colorrectal), Hep-2 (células epiteliales humanas derivadas de carcinoma hepatocelular), MRC5 (fibroblastos derivados de tejido normal de pulmón humano), BHK-21 (fibroblastos derivados de tejido normal de riñón de hamster). Todas ellas son células adherentes, que crecen adheridas al sustrato. Esto quiere decir que para subcultivarlas (en la jerga a esto también nos referimos como “pasaje” o “repique”) es necesario emplear enzimas para

romper los enlaces puente que las unen entre sí y al sustrato. Una enzima comunmente utilizada para esto es la tripsina. En contraste, otras células que pueden crecer en suspensión no necesitan este paso y simplemente se subcultivan por dilución. La figura a continuación (Fig. 2) esquematiza el subcultivo que tiene por objetivo mantener las células en condiciones normales de replicación.

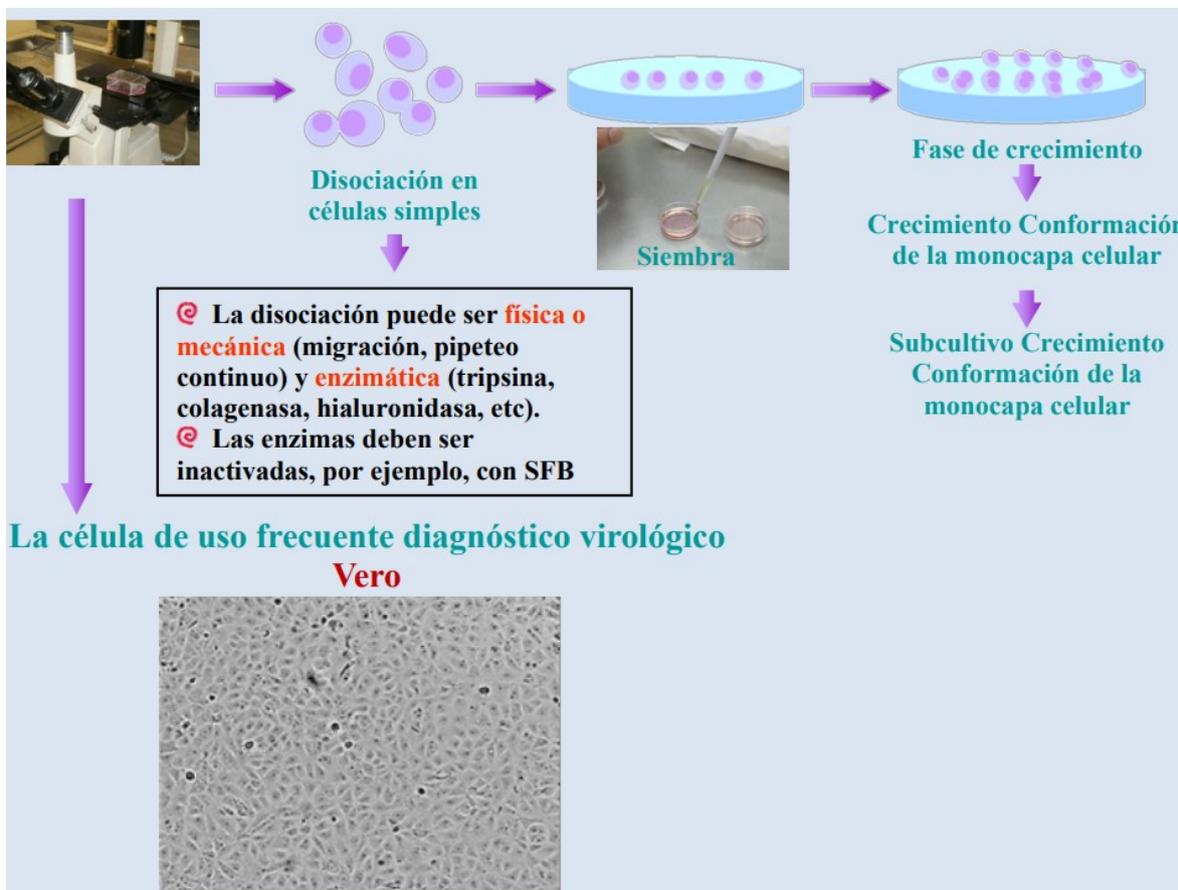
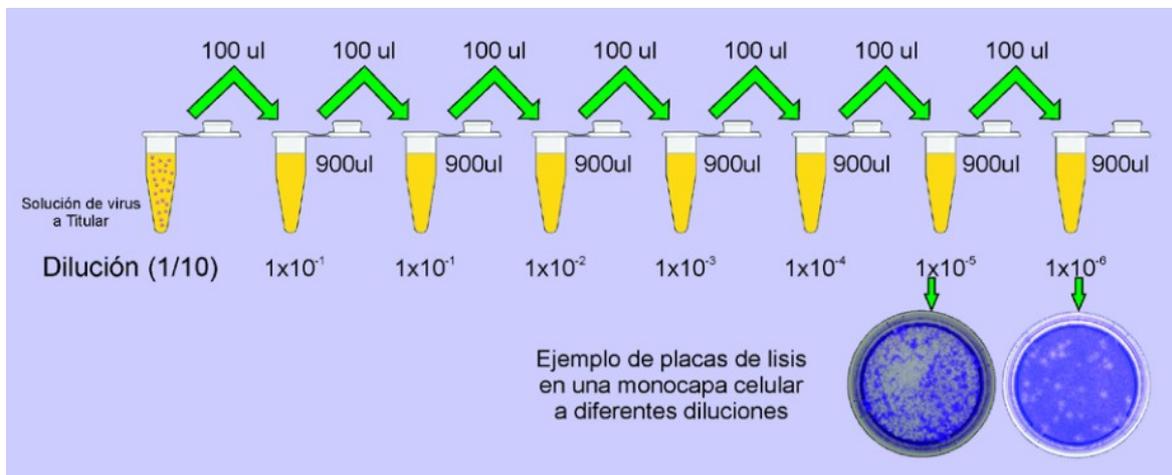


Fig. 2. Representación gráfica de los pasos del subcultivo (pasaje o repique).

## 2. TITULACIÓN VIRAL POR ENSAYO DE PLACA

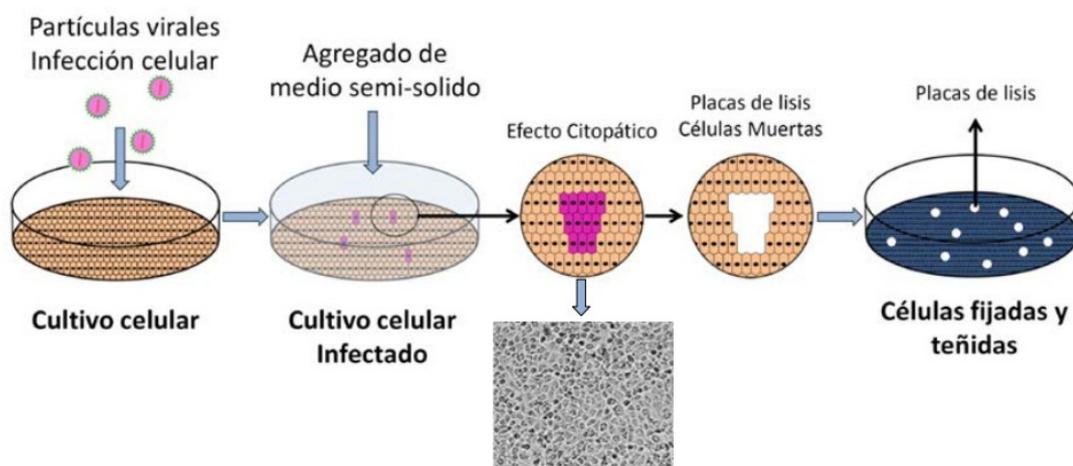
Un método clásico para la cuantificación viral consiste en contar las partículas capaces de causar efecto citopático en un cultivo celular en monocapa con medio semisólido (con consistencia tipo gel o gelatina). El efecto citopático consiste en la lisis celular y por tener medio semisólido la lisis se circunscribe a un área delimitada que toma forma circular debido a la muerte celular: una célula original en la que el virus se replica libera las partículas y luego muere; las partículas virales de la progenie infectan las células vecinas y repiten el ciclo anterior, de manera que a medida que van muriendo se forma la placa de lisis. Para lograr distinguir placas de lisis producto de una única

partícula infectante original es necesario realizar una dilución de la suspensión de virus de forma tal que nos permita distinguir las placas en una determinada dilución para poder cuantificar. La dilución se obtiene de la siguiente manera (Fig. 3):



**Fig. 3.** Dilución seriada de factor 10 (cada tubo tiene 10 veces menos virus que el anterior) y efecto en un cultivo en monocapa con medio semisólido (agar).

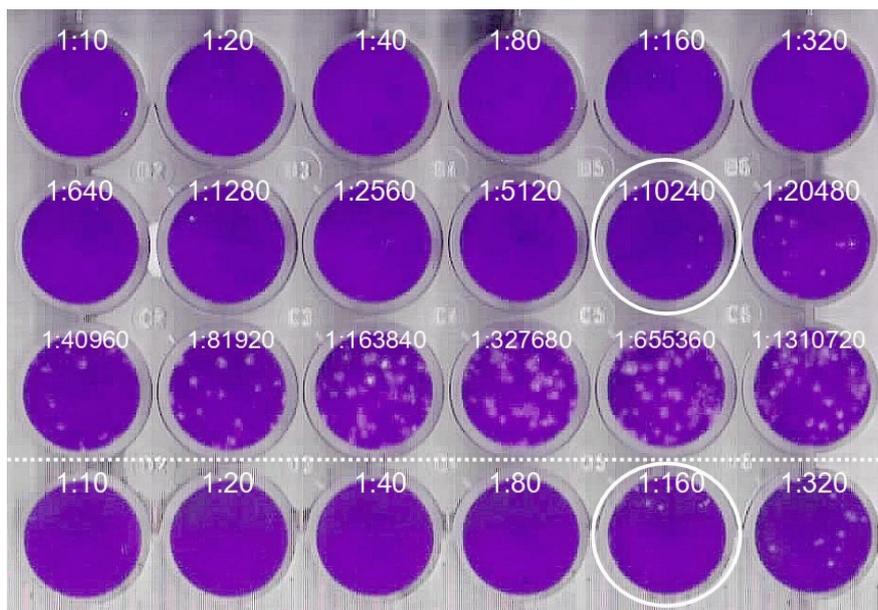
El fundamento de la formación de las placas de lisis es esquematizado en la siguiente figura (Fig. 4):



**Fig. 4.** Placas de lisis inducidas por preparados de virus citolíticos.

### 3. NEUTRALIZACIÓN VIRAL

Este es un ensayo biológico basado en la interacción “antígeno-anticuerpo”, que se realiza *in vitro* utilizando cultivo de células susceptibles, por ejemplo células Vero, como sustrato para la infección viral y que permite determinar presencia y título de anticuerpos neutralizantes (es decir, protectores) en plasma o suero. Esta muestra se diluye en serie con un factor de dilución 2 y cada dilución se enfrenta con una cantidad conocida y constante de virus viable (antígeno). Las mezclas obtenidas de “virus-plasma” son inoculadas en las monocapas confluentes de células y sobre ellas se coloca medio de cultivo semisólido para permitir la infección y la posterior formación de placas de lisis. Se debe realizar un control positivo el cual consiste en inocular los cultivos sólo con el virus y un control negativo sin virus para controlar la “salud” del cultivo (integridad de la monocapa). Transcurrido el tiempo del ensayo, las monocapas se fijan y tiñen para observar el resultado. Si una muestra de plasma tiene anticuerpos neutralizantes, estos se unen a la partícula viral e impiden que ocurra la infección de las células. Por lo tanto, en estos casos no se observan las placas de lisis, producto del efecto citopático, que sí ocurre en los controles y a diluciones muy altas del plasma, cuando la concentración de anticuerpos ya no es suficiente para neutralizar el virus (Fig.5).

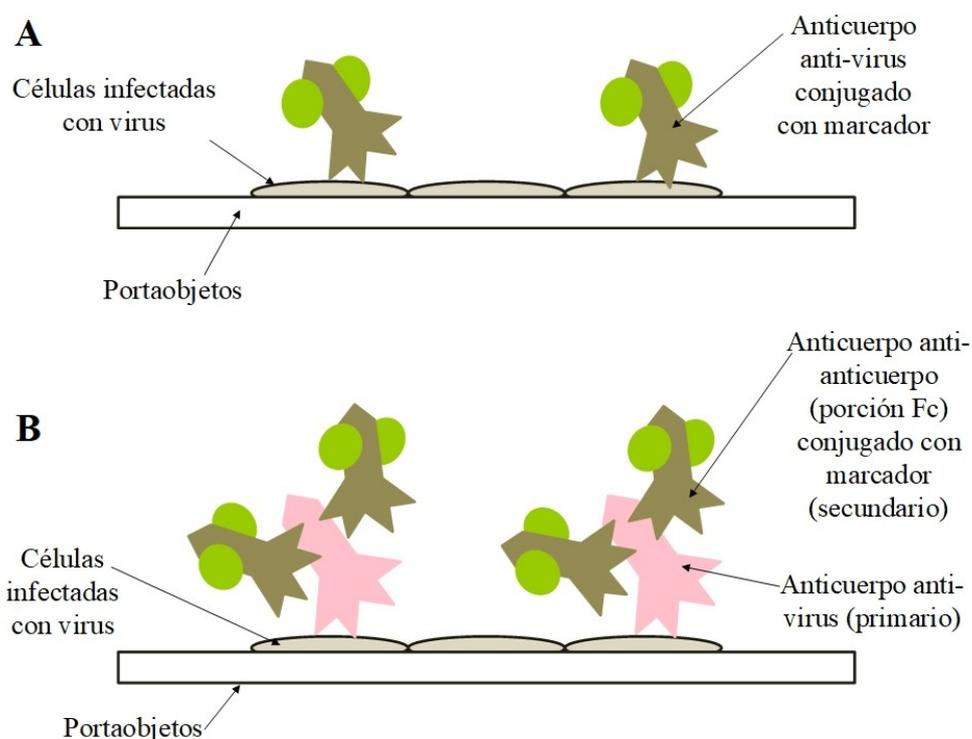


**Fig. 5.** Ensayo de neutralización para SARS-CoV-2 con plasma de pacientes COVID-19 convalecientes, realizado con cultivos de células Vero. La línea de puntos separa dos muestras de plasma diferentes y los círculos indican la dilución de plasma a partir de la cual se expresa el título de anticuerpos neutralizantes. Observar en la segunda fila que la muestra de plasma testeada tiene un título de anticuerpos neutralizantes de 10.240, mientras que en la otra es de 160. Fotografía cedida gentilmente por la Dra. Sandra Gallego publicada en “Estudio de anticuerpos neutralizantes en plasma de convalecientes de COVID-19”. XII Jornada Científica del Instituto de Virología “Dr. J. M.

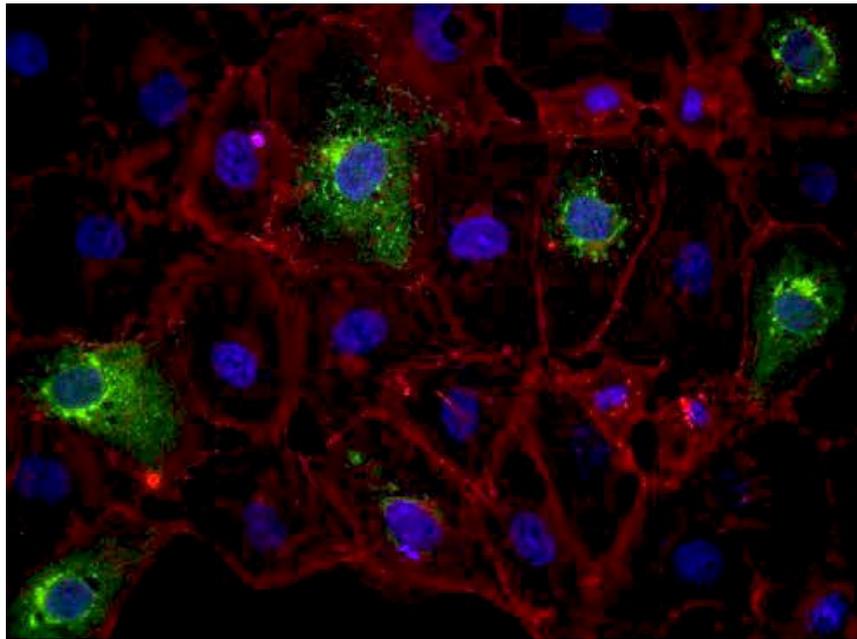
Vanella”, Démonos un respiro: observatorio de infecciones respiratorias virales. Córdoba, 4 de diciembre de 2020. Libro de Actas y Resúmenes, pp 31-35. ISSN 2591-4286.

#### 4. INMUNOFLUORESCENCIA

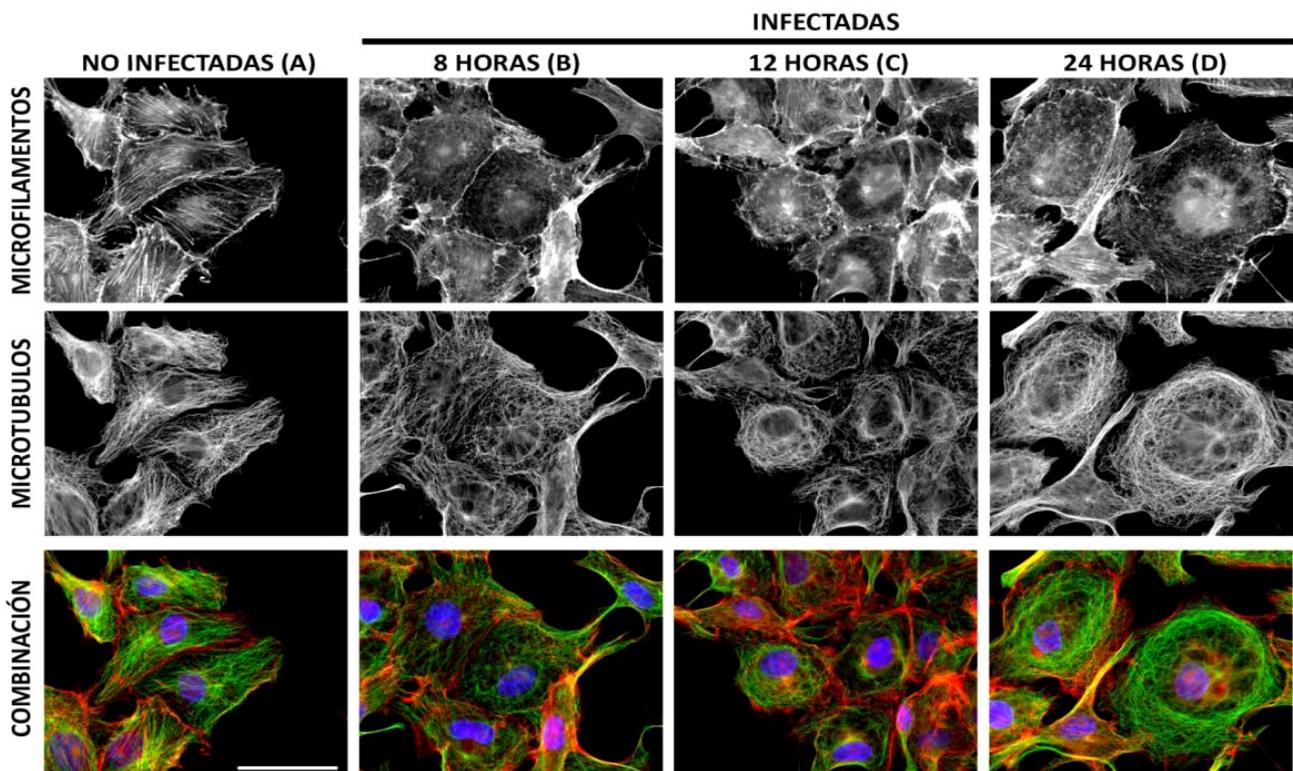
La inmunofluorescencia (IF) es una técnica que emplea anticuerpos conjugados con fluorocromos, aprovechando la capacidad que tienen los anticuerpos para unirse con alta especificidad y afinidad a una determinada molécula blanco (Fig. 6).



**Fig. 6.** Esquema básico de la técnica de inmunofluorescencia directa (A) e indirecta (B). El anticuerpo conjugado está unido a un fluorocromo, que en diagnóstico comúnmente es isotiocianato de fluoresceína (este emite luz de color verde manzana al ser iluminado con luz ultravioleta que tenga la longitud de onda de su máxima absorción). Otros fluorocromos: rodamina, texas red (emiten fluorescencia en tonos rojos / anaranjados). Ejemplos se muestran en las figuras 7 y 8.



**Fig. 7.** Inmunofluorescencia del virus Pixuna (verde) en células Vero. En rojo se aprecian los microfilamentos de actina y en azul los núcleos.



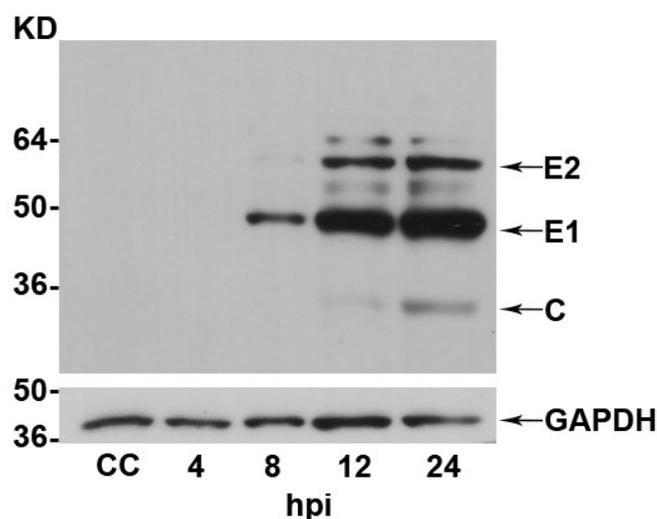
**Fig. 8.** Inmunofluorescencia de células Vero infectadas con el virus Pixuna. En verde se muestran los microtúbulos, en rojo los microfilamentos de actina y en azul los núcleos.

## 5. WESTERN BLOTTING

El western blotting, inmunoblotting o electrotransferencia + inmunotinción, es una técnica analítica usada para identificar proteínas específicas, ya sea del virus o anticuerpos humanos contra el virus infectante, en una mezcla compleja como la que se presenta en extractos celulares de tejidos infectados con virus o suero.

El procedimiento completo tiene tres etapas: separación por tamaño mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, transferencia a un soporte sólido y visualización mediante la marcación de proteínas con el uso de anticuerpos primarios o secundarios apropiados. Estos se conocen como componente “inmunocomplejo” de la técnica, ya que se encuentran conjugados con un compuesto que brindará la marca.

Mediante electroforesis en gel se separan las proteínas según su peso molecular. Luego son transferidas a una membrana adsorbente (típicamente de nitrocelulosa o fluoruro de polivinilideno) para posteriormente poder buscar la proteína de interés con anticuerpos específicos contra ella. LA unión antígeno-anticuerpo se detecta por actividad enzimática o fluorescencia, entre otros métodos (Fig. 9).



**Fig. 9.** Imagen de proteínas de la cápside y envoltura (C, E1 y E2) de virus Pixuna separadas por electroforesis, transferidas a membrana de nitrocelulosa y luego reveladas con anticuerpos conjugados con peroxidasa. Las proteínas proceden de lisados completos de células Vero en cultivo infectadas y cosechadas a diferentes tiempos postinfección (en horas).

En el caso del diagnóstico virológico, lo usual es la actividad enzimática, que permite observar los resultados a “ojo desnudo”. Por la complejidad y alto grado de purificación, especificidad y sensibilidad, este método puede utilizarse como ensayo diagnóstico confirmatorio en el estudio de infecciones como las retrovirales y las hepatitis B y C.

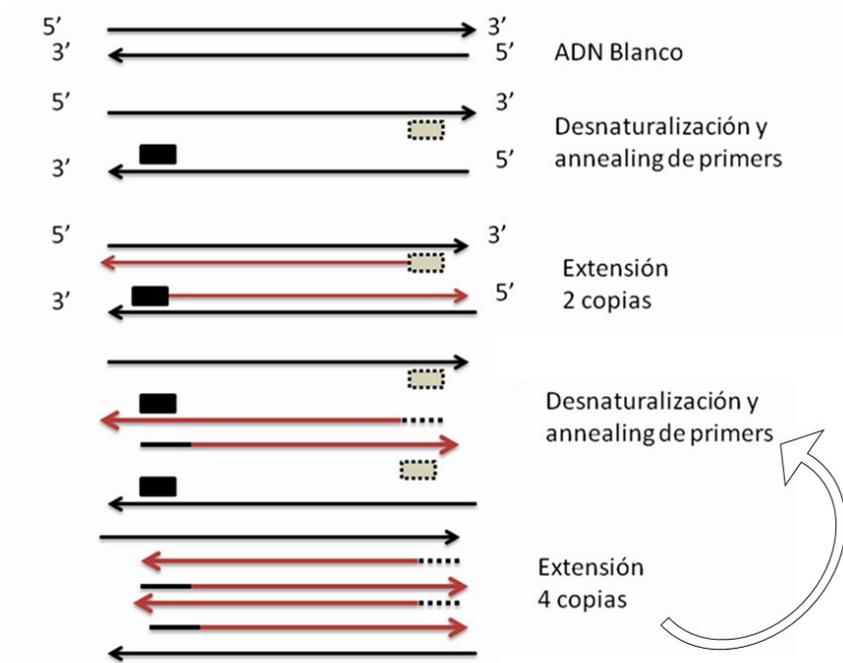
Los ensayos basados en inmunoblotting comerciales implican el uso de tiras de membrana adsorbente en las que ya se encuentran separadas las proteínas de interés, con las que se enfrenta el suero del paciente. Si el paciente tiene anticuerpos contra el virus, estos se unirán a las proteínas virales en la membrana y luego podrán ser detectados con anticuerpos conjugados dirigidos contra los anticuerpos humanos. El conjugado tiene una enzima que se hace reaccionar con su sustrato específico, el cual una vez metabolizado genera un producto coloreado que se deposita en la zona de la membrana donde se encuentra la proteína viral. La presencia de una o más bandas indica la presencia de anticuerpos contra el virus.

**Para pensar:** si quisieran saber si un individuo ha tenido contacto con el virus Píxuna (es decir, si tiene IgG específica contra este virus) y pudieran utilizar tiras de membrana fabricadas en el laboratorio, ¿qué tiras usarían (tiempo/controles) y por qué?

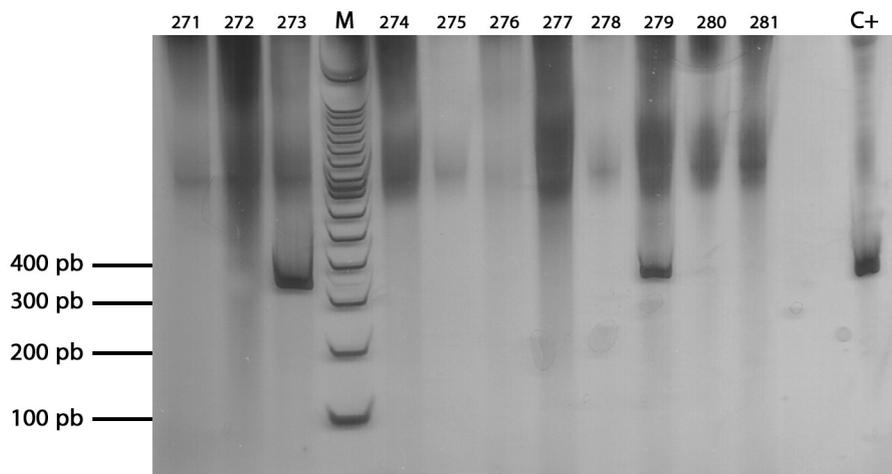
## **6. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)**

La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (polymerase chain reaction), es una técnica de biología molecular. Su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo número de copias de la secuencia original (el molde o templado). La figura 10 esquematiza la PCR y la figura 11 muestra el gel con las bandas de los productos de PCR cualitativa.

Esta técnica sirve para amplificar considerablemente un fragmento de ADN y la importancia de su utilidad reside en que tras la amplificación resulta mucho más fácil identificar, con una muy alta probabilidad, virus o bacterias causantes de una enfermedad. A continuación se esquematizan los pasos fundamentales de la técnica.



**Fig. 10.** Reacción en cadena de la polimerasa: fundamento.



**Fig. 11.** Imagen de gel de poliacrilamida teñido con nitrato de plata donde se separaron por electroforesis productos de PCR. M indica marcador de peso molecular de 100 pb, los números en la fila superior son códigos de muestras clínicas y C+ corresponde al control positivo de reacción.

**Para pensar:** observen la Fig. 11 y analicen las siguientes cuestiones.

- a) ¿De qué tamaño aproximado (pares de bases) dirían que es el producto esperado?
- b) ¿Cuáles de las muestras consideran positivas?

**Actividad de Aula Virtual del Bloque 2**

Elaborar un cuadro comparativo sobre métodos de diagnóstico virológico.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022

Aspectos a comparar	Métodos directos				Métodos indirectos			
	Aislamiento en cultivo	PCR/RT-PCR/qPCR	IF	Test rápido de antígenos	Neutralización	ELISA	IF	Western blotting
Objetivo de detección								
Fundamento								
Muestras clínicas								
Complejidad*								
Especificidad*								
Sensibilidad*								
¿Método rápido?***								
¿Permite cuantificar?								
Disponibilidad local*								
Costo*								
Ejemplos de infecciones virales en los que se puede usar el método								

\*Expresar en términos cualitativos relativos (por ejemplo: alta/baja; +/++/+++; amplia/acotada).

\*\* Consideren el tiempo aproximado / promedio de desarrollo (en minutos, horas o días según corresponda).

## BLOQUE 3

### INFECCIONES VIRALES EXANTEMÁTICAS FEBRILES

#### *MOMENTO 1*

José, de 34 años, ingresó al servicio de guardia del hospital con erupción cutánea y fiebre.

Durante el examen físico se distingue la morfología maculopapular morbiliforme del exantema y en el momento de la consulta el paciente revela que en días previos su hermano había recibido un diagnóstico de infección por virus sarampión (VS). Además, al ser interrogado sobre su estado de vacunación surge que no estaba vacunado con la triple viral.

Ante la sospecha de infección por VS se tomaron muestras de suero y secreciones nasofaríngeas para los análisis laboratoriales serológicos y moleculares. Los resultados fueron los siguientes:

- IgM anti-VS: positivo
- RT-PCR VS: positivo

- ➊ Realicen un listado con la información que recabarían para la historia clínica.
- ➋ Investiguen el algoritmo diagnóstico de acuerdo al programa nacional de vigilancia de sarampión y rubéola e indiquen qué medidas se deberían tomar.
- ➌ ¿Cómo interpretan los resultados de laboratorio? ¿Hubieran solicitado otros análisis?

## **MOMENTO 2**

Al día siguiente, el hijo menor de José, de 2 años, es atendido en la guardia con rinofaringitis, tos y erupción febril maculopapular y eritematosa, particularmente acentuado en las mejillas. Al consultar el carnet de vacunación se comprobó que no tenía aplicada la primera dosis de la triple viral.

El médico decide solicitar análisis para virus sarampión y parvovirus humano B19 (B19V).

A continuación, los resultados de laboratorio:

- IgM anti-VS: negativo
- RT PCR VS: positivo
- IgM anti-B19V: positivo
- PCR B19V: positivo

❶ ¿Por qué se realizaron ensayos para confirmar infección por sarampión y parvovirus B19? ¿Considerarían algún otro agente?

❷ Indiquen tipos de muestras y momentos óptimos de obtención para las pruebas realizadas en estos modelos virales.

❸ Expliquen brevemente el significado de los resultados.

### **MOMENTO 3**

Se avanzó con el análisis de los contactos estrechos. La esposa de José, de 33 años de edad, manifestó exantema maculopapular dos días después que su esposo. No tenía registro de aplicación de la triple viral. Sus resultados laboratoriales fueron los siguientes:

- IgM anti-VS: positivo
- IgG anti-VS: positivo
- RT-PCR VS: positivo
- IgM anti-B19: positivo
- IgG anti-B19: positivo
- PCR B19V: positivo

El hijo mayor de José, de 9 años, no desarrolló síntomas asociados a ninguna de las infecciones estudiadas y tenía el carnet de vacunación completo. Por estas razones, se decidió no incluirlo en el testeo para el rastreo epidemiológico.

Examinando la información disponible en el sistema nacional de notificación obligatoria de casos de exantema febril, se estimó que el probable **caso índice** de este brote intrafamiliar era la sobrina de José (hija de su hermano diagnosticado con VS, como se indica en el momento I).

José y su hermano viven en distintas localidades pero se visitan con regularidad; usualmente los grupos familiares se reúnen los fines de semana, por lo que hubo contacto estrecho entre ellos en los últimos 15 días.

Cuando la niña presentó erupción cutánea y la llevaron a la consulta, su médico pediatra determinó mediante diagnóstico clínico que se trataba de un cuadro de eritema infeccioso típico. La coinfección con VS en la niña se identificó a raíz de la investigación actual, 13 días después. En esta instancia se obtuvo una muestra de sangre y el suero de la niña fue positivo para IgM anti-VS. También se realizaron pruebas de laboratorio específicas para parvovirus B19 (serología y PCR) con esta muestra de suero de la niña y a sus hermanos gemelos de 9 años. Ello permitió confirmar el diagnóstico inicial de eritema infeccioso en la niña y revelar la infección primaria por B19V en ambos hermanos.

Para visualizar todos los resultados del laboratorio virológico, manifestaciones clínicas marcadoras de enfermedad y relaciones de parentesco de los casos estudiados observen la figura 1 y la tabla 1 a continuación. Analicen la información y luego respondan:.

- ❶ ¿Pueden proponer una posible vía de transmisión de VS (cuatro casos)?
  
- ❷ Representen en un gráfico de cinética (curvas de antígenos y anticuerpos) la historia natural de la coinfección del caso 6 de la figura 1 (el hijo de José de 2 años). Utilicen fechas de referencia y marquen signos y síntomas, completando el esquema con la mayor cantidad de datos posible.
  
- ❸ ¿Qué consideran que debió haber ocurrido en la consulta del día 6, semana -2?

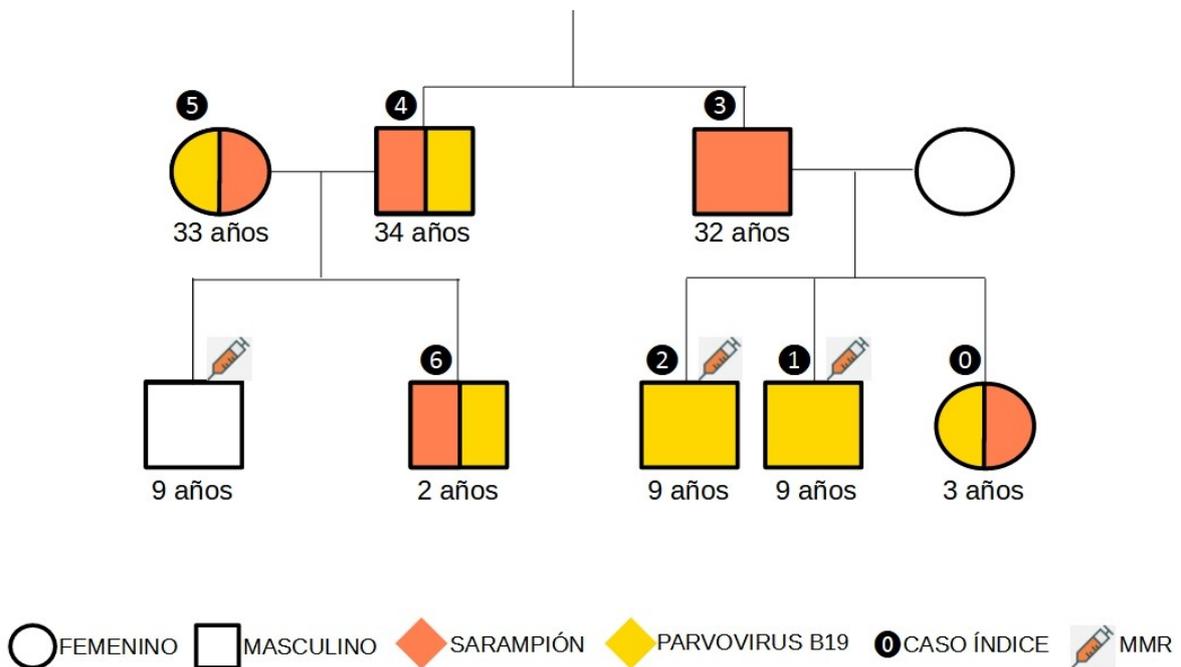


Fig. 1. Diagrama de las relaciones de parentesco entre los individuos estudiados en el brote.

**TABLA 1.** Brote intrafamiliar de parvovirus B19 y sarampión.

CASO	MMR	Marcadores de infección	Semana -2		Semana -1							Semana 0							DX
			Día6	Día7	Día1	Día2	Día3	Día4	Día5	Día6	Día7	Día1	Día2	Día3	Día4	Día5	Día6	Día7	
			Ex Er																
0 NIÑA 3 AÑOS	NO	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
1 NIÑO 9 AÑOS	SÍ	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
2 NIÑO 9 AÑOS	SÍ	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
3 HOMBRE 32 AÑOS	NO	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
4 HOMBRE 34 AÑOS	NO	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
5 MUJER 33 AÑOS	NO	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
6 NIÑO 2 AÑOS	NO	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																
7 NIÑO 9 AÑOS	SÍ	Clínica																	
		VS	RT-PCR																
		IgM																	
		B19V	PCR																
			IgM																

MMR: vacuna triple viral (sarampión, rubéola y paperas). VS: virus sarampión. B19V: parvovirus B19. Clínica indica el inicio de la manifestación marcadora de infección. Ex: exantema. Er: eritema. -: negativo. +: positivo. DX: diagnóstico.

\*Este fue el resultado en el laboratorio local. La muestra fue enviada al LNR para su confirmación y allí arrojó resultado negativo para IgM anti-VS (también fue negativa en la RT-PCR realizada en el LNR). Por lo tanto -y teniendo en cuenta el antecedente de vacunación con la triple viral- en este caso se descartó fehacientemente la infección por sarampión.

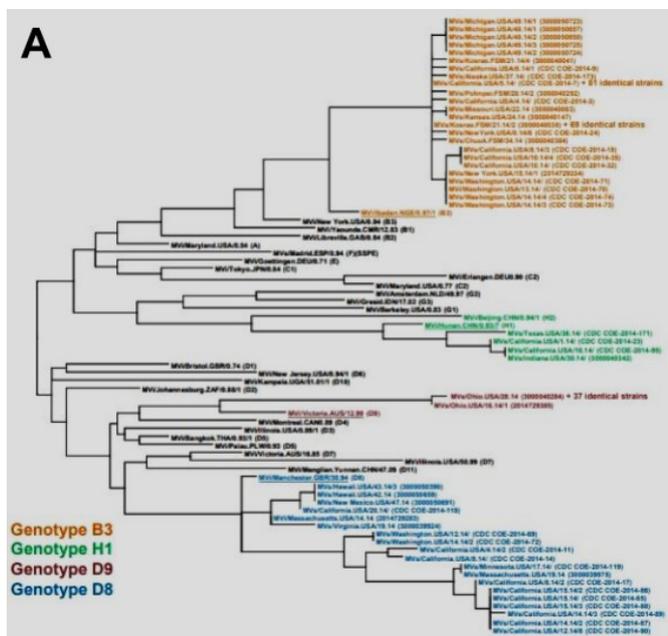
\*\*Diagnóstico clínico (no testado en el laboratorio local).

\*\*\*Asintomático. No se realizó investigación por laboratorio en este caso.

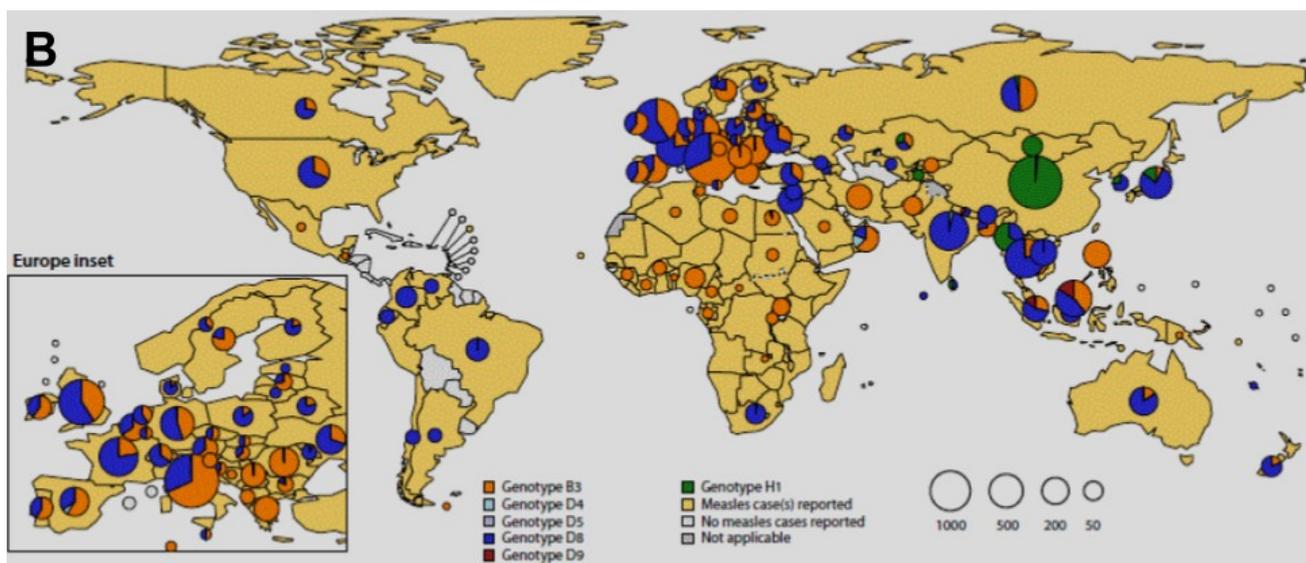
**MOMENTO 4**

En total, se diagnosticaron 6 casos de infección por B19V, incluidos 4 con coinfección por sarampión.

Las muestras positivas para VS se enviaron al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) donde se realizaron ensayos serológicos confirmatorios y se logró obtener ARN de calidad apropiada para la posterior prueba de secuenciación genómica en 3 de ellas. Estas secuencias nucleotídicas fueron analizadas con los programas bioinformáticos estándares para análisis filogenético, agrupando todas ellas en el genotipo D8 (Figura 2). Así, el LNR identifica al virus circulante como sarampión genotipo D8.



**Fig. 2.** A. Dendrograma representando el agrupamiento de secuencias de virus sarampión aisladas en diferentes localidades del mundo. B. Distribución global de genotipos de virus sarampión. El genotipo D8 se muestra en azul en ambos casos.



- ❶ Analicen los datos epidemiológicos relevantes de los últimos años en Argentina (les recomendamos consultar el boletín integrado de vigilancia nacional) e indiquen cuándo y dónde podrían haber ocurrido estos casos.
  
- ❷ Mencionen las acciones realizadas por el personal de salud/epidemiología a partir de la notificación de los casos de sarampión.

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 3***

Elaborar un mapa conceptual sobre el algoritmo diagnóstico de sarampión y rubéola actualmente vigente en Argentina.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 4

### INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS

#### **MOMENTO 1**

12 de marzo de 2021

El señor **Marcos Marconi**, de 58 años, obrero de la construcción, vive en Barrio Jardín y está realizando una obra de reparación en el Centro Vecinal. Hace 3 días que está con dolor muscular, fiebre, dolor de garganta, tos y por la noche padece escalofríos. Aun así, ha ido a trabajar, incumpliendo protocolos vigentes, seguramente por su necesidad y presión del empleador. **¡Precaución!** Su vecino tiene COVID, cuando se enteró no se juntó más a charlar por el aislamiento.

El día 12/03/21 Marcos concurre a la guardia del Hospital Rawson por decaimiento y los síntomas ya mencionados, le dice al médico que tiene asma y diabetes, le toman una muestra de secreciones respiratorias (por hisopado nasofaríngeo, HNF) para determinar SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios.

❶ ¿Qué metodologías de laboratorio se aplicarán? Comente.

Al inicio presentó aceleración del ritmo respiratorio, pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO<sub>2</sub> >93% respirando aire ambiental. Le recomendó reposo, hidratación, antifebriles y aislamiento.

**Joaquín**, su nieto, asiste a sala de 4 años en un jardín maternal del barrio y cuando sale visita a sus abuelos. Los sorprende como respeta las normas de bioseguridad que indican los docentes y la señalética. En esos días no asiste porque presenta rinitis, tos productiva, fiebre, dolor de garganta, estornudos, dolor de cabeza y por momentos principio de asma, además de conjuntivitis. Les había contado que su profe de música tenía COVID. Por esta situación, los agentes sanitarios concurren a la institución el 15 de marzo, dieron una charla sobre la situación epidemiológica general y del Jardín a toda la comunidad educativa y tomaron muestras de forma voluntaria a los alumnos que habían tenido contacto con el profesor infectado, bajo el consentimiento de los padres y el asentimiento de cada uno.

Volviendo al momento de la consulta de **Marcos** (12 de marzo), a las 48 horas el paciente aumenta la frecuencia respiratoria, >30 respiraciones/min, y la SpO<sub>2</sub> disminuye, <93% respirando aire ambiental. Las imágenes torácicas (radiografía) muestran opacidades bilaterales. La radiografía

presenta infiltrado basal derecho. Ante la gravedad del cuadro se le realiza una TAC de tórax que muestra infiltrado bilateral con patrón vidrio esmerilado y en parches. Todo compatible con neumonía viral. El paciente es internado.

El día 15 de marzo comienza con la alteración del estado mental, dificultad respiratoria con taquipnea, saturación de oxígeno baja en disminución, reducción de la diuresis, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja.

**2** Explique ¿cómo y por qué se dan estas manifestaciones orgánicas?

Al paciente se lo coloca de cúbito prono y se le indica dexametasona, dosis de 6 mg cada 12 h, con leve mejoría, posteriormente disminuye la  $PaO_2:FiO_2$  (PaFi), indicador de fallo respiratorio, requiere la utilización de cánula de alto flujo y luego, ante la disminución de la PaFi más signos de agotamiento respiratorio, es sometido a intubación orotraqueal con respiración mecánica asistida hasta 14 días después (29 de marzo). En esta etapa avanzada se colocaron inmunomoduladores como tocilizumab.

**3** ¿Cuándo se debería haber indicado la administración de inmunoterapia específica en el 2021?

**4** Mencionen ¿cuáles inmunoterapias conocen?

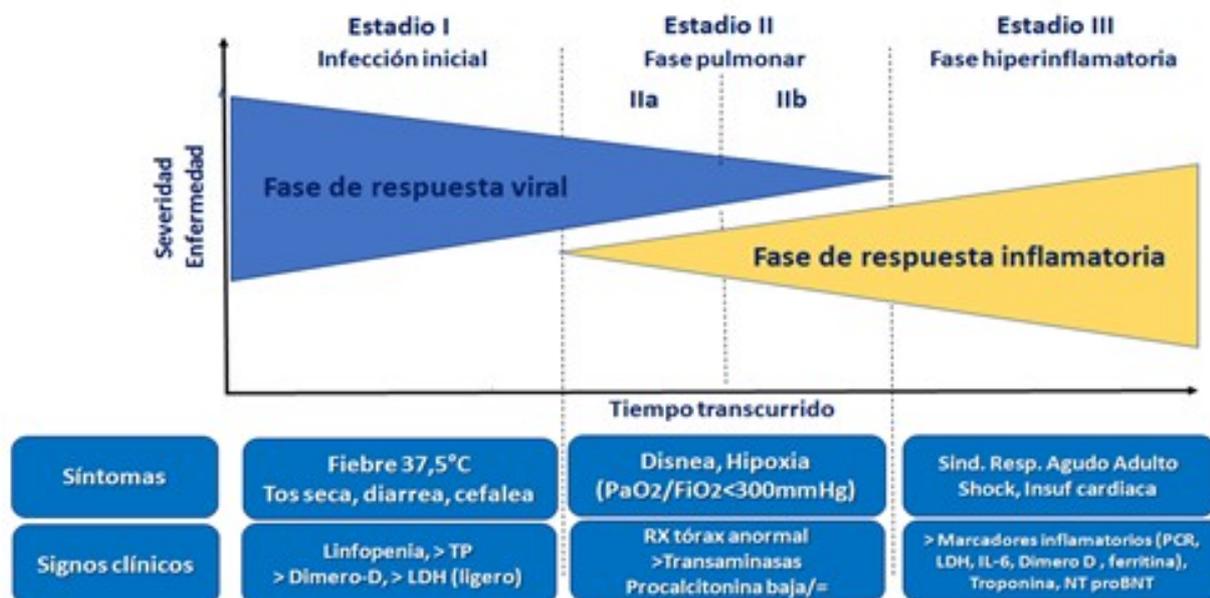
**5** ¿Consideran que la terapia con corticoides fue indicada en el momento adecuado?

Al cabo de 7 días (dentro del período de internación, día 22/3) se observa una leve recuperación de Marcos, igualmente continúa con asistencia respiratoria hasta el 29 de marzo. Siete días después, el 5 de abril, es dado de alta, con síntomas persistentes como astenia.

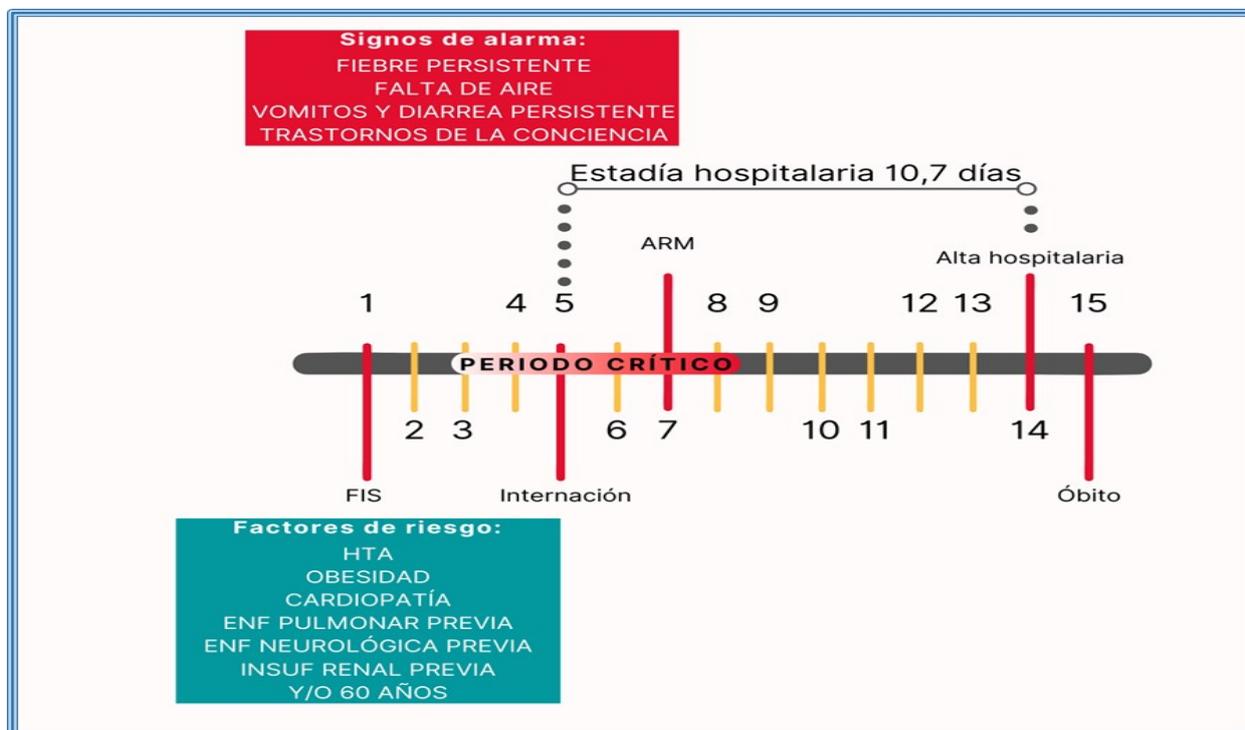
Observen en la figuras 1 y 2 las fases, factores de riesgo y signos de alarma en COVID19.

Bibliografía sugerida:

- Siddiqi and Mehra, J Heart Lung Transplant 2020;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- Staffolani S, Iencinella V, Cimatti M, Tavio M. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. Infez Med. 2022 Mar 1;30(1):22-29. doi: 10.53854/liim-3001-3.



**Fig. 1.** Clasificación de los estados de enfermedad de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos (tomado de Siddiqi and Mehra, J Heart Lung Transplant 2020;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012; modificado por José Manuel Revuelta).



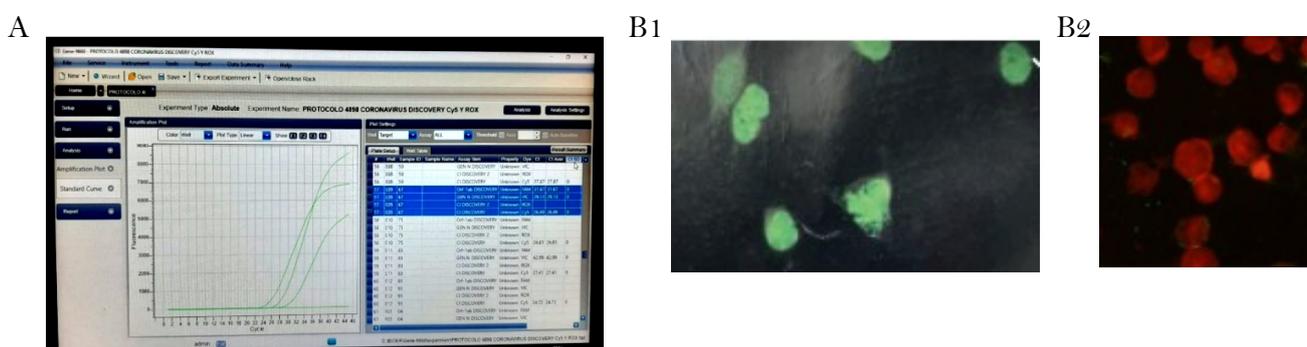
**Fig. 2.** Factores de riesgo y signos de alarma en COVID19.

**MOMENTO 2**

15 de marzo de 2021. De acuerdo a estas historias clínicas, observar y analizar los resultados diagnósticos.

**Marcos**

A continuación, se muestran imágenes correspondientes a ensayo de PCR en tiempo real para detección de SARS-CoV-2 (A) y ensayo de inmunofluorescencia directa (IFD) con fluoresceína (verde) del panel de virus respiratorios.

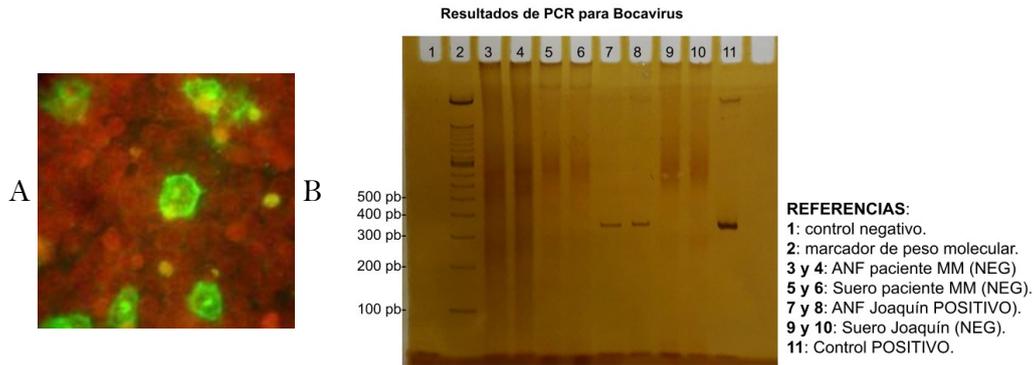


**Fig. 3.** Resultados del diagnóstico virológico por PCR (A) e IFD para SARS CoV-2 de Marcos (B). B1, muestra de células epiteliales del paciente con anticuerpos contra SARS-CoV-2; B2, imagen representativa de resultados negativos para los otros agentes del panel respiratorio testado (influenza, virus respiratorio sincicial, adenovirus, parainfluenza, metapneumovirus).

- ❶ ¿Cuál es el resultado de los ensayos diagnósticos de Marcos? ¿Cómo lo informaría?
- ❷ ¿En qué período de la enfermedad estaría? ¿Cómo fue el tratamiento?
- ❸ ¿Cuál cree Ud. que fue el diagnóstico final de Marcos?

**Joaquín**

Este niño transitó la enfermedad con rinorrea, tos con abundantes secreciones y algunas sibilancias, requiriendo 7 días con reposo y respetando todas las indicaciones del médico. Los resultados fueron los siguientes: VRS+ por IFD para los virus del panel y por biología molecular otro agente viral respiratorio no incluido en el panel de IFD, Bocavirus humano 1 (Fig. 4).



**Fig. 4.** A. Resultados del diagnóstico virológico por IFD (imagen del frotis de células epiteliales de Joaquín teñidas con anticuerpos monoclonales para Virus Respiratorio Sincicial). B. PCR para Bocavirus humano 1 a partir de extracto de ácidos nucleicos de la muestra de secreciones respiratorias de Joaquín.

④ ¿Es positivo? ¿Para qué virus respiratorio? Con respecto a su presentación ¿Fue un cuadro grave? ¿Hubo coinfección? ¿Y su estado inmune? ¿Qué tipos de anticuerpos estarían presentes aquí? ¿Qué hemos detectado aquí? ¿Cuáles anticuerpos solicitaríamos?

⑤ ¿Cómo clasificaría al cuadro respiratorio de Joaquín? ¿Alto ó bajo? Justifique su respuesta.

**MOMENTO 3**

- ❶ El Sr. Marconi aun con signos y síntomas siguió trabajando. ¿Qué efecto puede tener esto en la propagación del virus? Consideren la historia natural de la infección.
  
- ❷ Marcos se agravó y fue internado en el Hospital Rawson. Padeció la enfermedad gravemente, ya que presentaba estado crítico además de las comorbilidades, pero al ser revisado a tiempo y seguido permanentemente superó la instancia grave, aunque toda la manifestación clínica severa le llevó 14 días aproximadamente, hasta que su cuadro cedió. Aun así, quedó con anosmia, cansancio y decaimiento por varias semanas posteriores. ¿Marconi se habrá contagiado de su vecino o de su nieto?
  
- ❸ Joaquín presentó manifestaciones clínicas moderadas de una faringitis con principios de bronquiolitis leve. Se detectaron antígenos de RSV por IFD y ADN de Bocavirus por PCR. Discuta qué efecto puede tener la presencialidad escolar en la propagación de las infecciones respiratorias virales en general. Considerando la situación particular de Joaquín, ¿qué factores intrínsecos y extrínsecos juegan un rol en la respuesta de un hospedador a diversas infecciones que producen IRA a y b? Explique algún síndrome o complicaciones respiratorias que se presentaron en pacientes pediátricos.
  
- ❹ El COE fiscalizaba las medidas que impartía la Secretaría de Promoción y Prevención de la Salud y Área Epidemiología. Realizaron la contención de focos en la primera ola, para el 2021 y 2022 por la cantidad de casos se privilegió el testeo (más de 1 millón para el 2021), sin turno previo y con muchos lugares para este fin exclusivo, además de la atención hospitalaria y prehospitolaria, precoces. Con protocolos unificados de abordaje y tratamiento. Por eso Córdoba tiene unas las tasas de letalidad más baja del país.
  
- ❺ Es controvertido hoy hablar de fallo múltiple de órgano o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), en el último consenso de SEPSIS se sacaron estos términos. Por otro lado, lo más importante es que con COVID se revisaron muchos conceptos de SEPSIS.
  
- ❻ El tratamiento precoz para COVID incluye dexametasona, remdesivir e inmunoterapia. En etapas avanzadas se indica inmunomoduladores como tocilizumab y otros.

## **MOMENTO 4**

### *Consideraciones finales*

- ❶ Elaboren un diagrama que hipotetice ¿cómo suponen que fue la cadena de transmisión de la infección?
  
- ❷ Realicen un gráfico donde se observen los períodos de incubación, clínico/agudo con debilitamiento y convalecencia por las que atravesó Marcos. Indiquen en el mismo los períodos planteados en el texto (coloquen fechas de referencia). ¿Dónde creen ustedes que habrían aparecido los anticuerpos? Recuerden la historia natural de la infección/enfermedad comentada en la tercera parte inciso a).
  
- ❸ Grafiquen como fue la evolución de Joaquín.

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 4***

Elaborar un cuadro comparativo sobre los diferentes métodos de detección de infección por SARS-CoV-2 (métodos directos, serológicos, fundamento, información que brinda, muestra clínica, ventajas, desventajas, etc.)

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇒ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 5

### INFECCIONES VIRALES DEL TRACTO GASTROENTÉRICO

#### **CASO 1**

#### **MOMENTO 1**

El día 2 de Mayo de 2017 llega a la guardia de un centro médico privado de la Ciudad de Córdoba, Mateo, un niño de 8 meses de edad, con un cuadro de gastroenteritis y fiebre.

En la consulta, la madre del niño relata que su hijo fue vacunado contra rotavirus, con esquema completo de vacuna monovalente (formulación G1P8), a los 2 y 4 meses de edad.

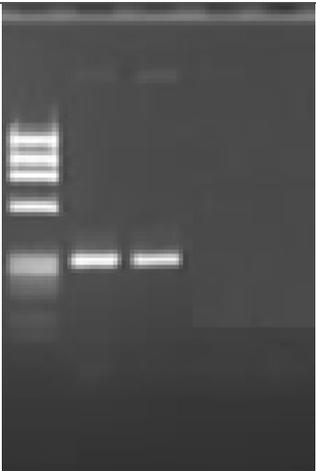
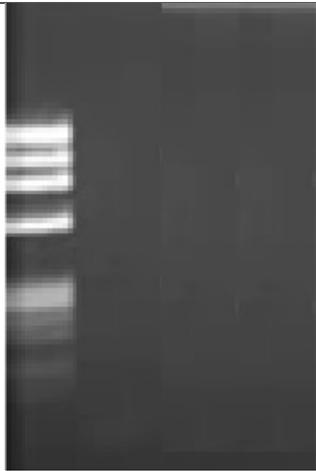
Luego del examen médico, el niño queda en observación en una sala de día con indicación de alimentación por amamantamiento, con mayor frecuencia a la habitual pero por períodos más cortos, y se le indica la toma de una muestra para diagnóstico virológico de norovirus, rotavirus y adenovirus.

- ❶ ¿Qué muestra biológica indican ustedes tomar, en qué cantidad, en qué tipo de recipiente y bajo qué condiciones?
  
- ❷ ¿Qué metodología indicarían ustedes realizar para la detección y caracterización genómica de norovirus y rotavirus?

**MOMENTO 2**

Inmunocromatografía para rotavirus y adenovirus.

Referencia: Mateo.

RT-PCR para Rotavirus de Mateo			RT-PCR para Norovirus de Mateo	
C1	C2	C3	C1	C2
				
Calle 1 marcador de peso molecular, calle 2 y 3 resultado positivo para rotavirus genotipo 2 (G2).			Calle 1: marcador de peso molecular, calle 2: resultado negativo para norovirus.	

❶ Interprete los resultados de laboratorio y complete la ficha de resultados.

INFORME DE RESULTADOS  
DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Inmunocromatografía para rotavirus y adenovirus:

RT-PCR para Norovirus:

***MOMENTO 3***

- ❶ ¿Cómo le explica a la mamá de Mateo que su hijo vacunado contra rotavirus está cursando una gastroenteritis por rotavirus?

**CASO 2**

El día 21 de Diciembre del año 2016 se celebró el casamiento de Ema y Juan, al que asistieron 162 invitados. Al día siguiente, comunicaciones telefónicas entre los parientes cercanos de la novia, dejan saber que 4 tíos, 3 tías, la hermana, 6 sobrinos y la abuela “se sienten mal”, en su mayoría sin fiebre, pero decaídos y con náuseas y algunos con vómitos. Al enterarse la novia les pide por favor que no se comuniquen con otros invitados “por comentarios que pudieran surgir” y les dice molesta: “¿Por qué en vez de insinuar cosas, mejor no piensan en las actividades que han realizado los días anteriores?!”. “O piensan en lo rico que hemos comido. Y que pareciera que nadie le sintió mal gusto a la comida porque se comieron todos los canapés sobre base de ensaladas crudas, las cazuelitas de cordero y pollo y la mesa dulce de frutas y tortas”.

**MOMENTO 1**

Esmeralda, la hermana de la novia, curiosa y estudiante de la Especialidad en Virología, se ocupa de recolectar una muestra clínica de cada uno de los afectados, las lleva a su laboratorio de prácticas y hace el estudio para norovirus.

- ❶ ¿Qué muestra biológica tomó Esmeralda, en qué cantidad, en qué tipo de recipiente y bajo qué condiciones?
- ❷ ¿Qué estudio virológico creen ustedes que se realizó y con qué metodología?

**MOMENTO 2**

<b>Resultado para Norovirus Genotipo I por la técnica de RT-PCR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tíos 1 y 3: positivo</li> <li>• Tíos 2 y 4: negativo</li> <li>• Tía 1 (esposa de Tío 1): positivo</li> <li>• Tía 2 (esposa de tío 3): negativo</li> <li>• Tía 3 (esposa de Tío 2): negativo</li> <li>• Hermana y abuela de la novia: positivo</li> <li>• 4 sobrinos de la novia: positivo</li> <li>• 2 sobrinos de la novia: negativo</li> </ul>

- ❶ Realicen un diagrama de las infecciones por grupo familiar. Los sobrinos no especificados quedan a criterio de ustedes para ubicarlos en uno o varios grupos familiares.
- ❷ ¿Consideran ustedes que todos los miembros de un mismo grupo familiar deberían estar infectados?
- ❸ Si hubiera individuos negativos conviviendo con positivos ¿terminarían todos infectados?
- ❹ ¿Qué refiere la bibliografía de infecciones sintomáticas y asintomáticas por norovirus?
- ❺ ¿Cómo responderían a las preguntas que hace el tío 3?: “¿Por qué yo estoy enfermo y mi mujer no tiene nada???? ¡¡¡Los dos estuvimos en el mismo lugar!!! ¿¿¿¿Que hago???? Me siento mal!!! He vomitado ya 4 veces!!!
- ❻ Investigue sobre los síntomas más frecuentes de la enfermedad por norovirus.

### **MOMENTO 3**

Esmeralda curiosa la llama a Ema y le pregunta: “Decime, entre vos y yo, ¿quedó algo de la comida del casamiento? ¿Aunque sea congelada?” Y Ema le responde “Mirá, quedó cantidad de ensaladas de hojas verdes sin preparar y algo de torta congelada”. Esmeralda entonces le dice: “¿Te molestaría que pase a buscar unas cuantas de esas hojas de ensalada para realizar un estudio?”. A lo que Ema responde: “No tengo problemas, siempre y cuando esto se guarde como un secreto” y además le pregunta: “Pero decime, Esmeralda... ¿qué estudio querés realizar en esas hojas verdes?” Esmeralda le responde: “jajaja!!!! Voy a buscar algún virus...”

- ➊ Investigue sobre la metodología que se utiliza para la detección de virus en hojas verdes.

**MOMENTO 4**

Resultado en verduras de hojas verdes.

Norovirus G1: Positivo

- ➊ Investigue las vías de transmisión de norovirus y el rol que juegan los alimentos contaminados en la diseminación de la infección viral.

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 5***

Elaborar un cuadro comparativo con los aspectos epidemiológicos más importantes de las gastroenteritis virales (prevalencia, incidencia, circulación anual, inmunoprevención).

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 6

### INFECCIONES VIRALES DEL TRACTO GENITAL

#### **MOMENTO 1**

Mónica Lezama tiene 35 años de edad, es mamá de 2 hijos, separada, trabaja como empleada de comercio y tiene el hábito de fumar 20 cigarrillos por día. No concurre al ginecólogo desde su última cesárea, hace 8 años. Hace un año y medio decidió consultar al médico clínico, por un dolor pélvico que aparecía durante las relaciones sexuales y continuaba luego de las mismas. El profesional le solicitó una prueba de urocultivo y otros análisis de rutina. Mónica no se los realizó porque con la toma de analgésicos los síntomas fueron cediendo.

Pasados varios meses los síntomas reaparecieron, por lo que decidió consultar a su ginecólogo, el Dr. Romero. El médico revisó la ficha y se sorprendió, ya que no la veía desde su última cesárea. La paciente se excusó por tener poco tiempo disponible para ella, por su trabajo además de la casa y los chicos. Le comentó sobre su separación desde hacía más de 2 años y que, actualmente, estaba en pareja desde hacía 6 meses.

Durante la consulta, Mónica relató que en general se siente bien, sus ciclos menstruales son regulares y refiere tener dispareunia; desconoce los antecedentes patológicos de su pareja pero ha aceptado que él no use preservativos. Ella desea realizarse un chequeo general y aprovechar la consulta para la colocación de un DIU.

Al examen físico, el Dr. Romero observó que no había alteraciones mamarias, retracciones, nódulos, ni secreción por pezón. Observó la presencia de abundante flujo y detectó la presencia de varias verrugas pequeñas en la zona inguinal, aconsejando la extracción de las mismas. Además realizó una toma de muestra para control por PAP e hizo pedidos para análisis de rutina y urocultivo. Inclusive le solicitó la detección de *Chlamydia trachomatis* por PCR en el primer chorro de orina. Después le explico a Mónica que debía volver con todos los resultados y, de acuerdo a los mismos, se le colocaría el DIU en la próxima consulta.

❶ ¿Cuáles pueden ser las causas que desencadenan los síntomas en Mónica?

❷ El médico tomó una muestra de flujo para realizar la búsqueda de: \_\_\_\_\_

❸ También le solicitó serología para: \_\_\_\_\_

PACIENTE: **Mónica Lezama**

MÉDICO SOLICITANTE: Dr. Romero

### HEMOCITOLOGICO COMPLETO

GLÓBULOS ROJOS:	4.290.000/mm <sup>3</sup>
HEMATOCRITO:	39%
GLÓBULOS BLANCOS:	8100/mm <sup>3</sup>
ERITROSEDIMENTACIÓN:	15 (1° hora)
Neutrófilos en cayado:	0%
Neutrófilos segmentados:	62%
Eosinófilos:	5%
Basófilos:	0%
Linfocitos:	26%
Monocitos:	7%
GLUCEMIA:	0.95 gr/L
UREMIA:	0.33 gr/L
COLESTEROL TOTAL:	2.5 gr/L

<b>UROCULTIVO:</b>	NEGATIVO
VDRL:	NEGATIVA
ANTICUERPOS ANTI-HIV:	No Reactivo
AgHBs:	No Reactivo
HBc	Reactivo
Anti-AgHBs	567 UI
Anti-HepC	No Reactivo

### EXUDADO VAGINAL

Parasitológico:	(fresco).
Examen directo:	4 leucocitos/campo
Coloración Gram:	Complejo GAMM
Cultivo micológico:	NEGATIVO
Cultivo bacteriológico:	NEGATIVO (desarrollo de flora normal)
<i>PCR plásmido de Chlamydia trachomatis:</i>	POSITIVO

### RESULTADO DEL EXAMEN PAPANICOLAU

La característica sobresaliente es la aparición de Efecto Citopático (ECP) expresado en coilocitos, que se caracterizan por un halo perinuclear en las células de la capa superior del epitelio, con núcleos hiper cromáticos y contorno irregular. Se observan inclusiones intracitoplasmáticas acidófilas.

**CITOMORFOLOGIA:** DISPLASIA MODERADA CIN 2.

Mónica asistió a la consulta del Dr. Romero con todos los resultados de sus análisis y con la inquietud de colocarse un DIU.

Como primera medida, el médico decide recetarle azitromicina 1 gr, en monodosis, tanto para Mónica como para su actual pareja.

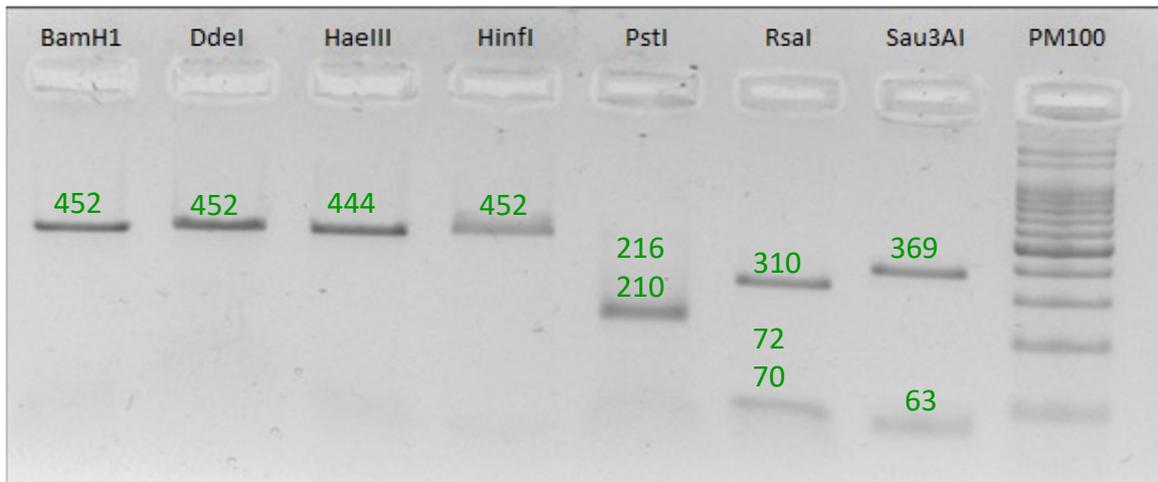
- ④ Si Ud. fuera el médico de Mónica, ¿qué decisión tomaría? ¿Solicitaría nuevos estudios? ¿Cuáles?
- ⑤ ¿Hay alguna relación entre la displasia observada en el PAP y las verrugas inguinales de Mónica?

PACIENTE: **Mónica Lezama**

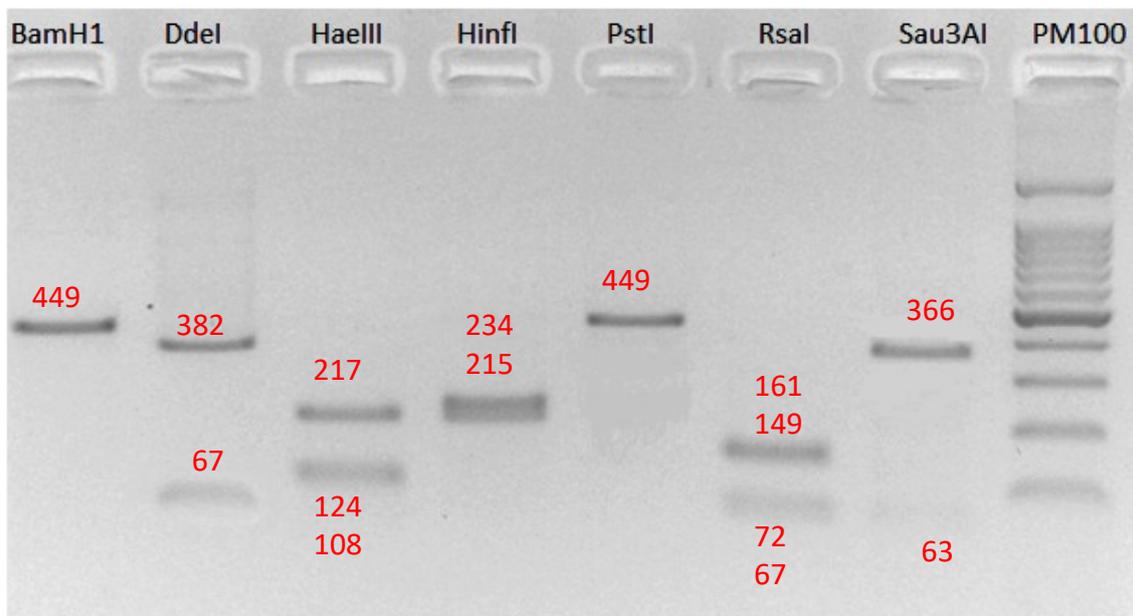
**RESULTADOS DEL LABORATORIO ESPECIALIZADO**

Analice los resultados de la PCR-RFLP de HPV para identificar el genotipo en la figura 1 y 2 utilizando los patrones de RFLP de Bernard et al., 1994 (tabla adjunta).

⑥ Células de cérvix:



⑦ Biopsia de verrugas:



⑧ En base a los genotipos detectados en las lesiones de la paciente y según sus antecedentes ¿Cuáles serían las indicaciones del médico para el tratamiento y el control de estas lesiones?

**Patrones de RFLP de HPV de mucosa. Fragmento de 450 pb de la región L1**

(Primers MY09,11. Bernard et al, JID 1994, 170:1077-1085; de Villiers et al, Virology 2004, 324:17-27).

Tipo HPV	BamH1	DdeI	HaeIII	HinfI	PstI	RsaI	Sau3AI
HPV 6b	449	382	217	234	449	161	366
Uncut 449pb		67	124	215		149	63
			108			72	20
HPV 11	366	447	217	234	242	216	366
Uncut 449pb	83	2	124	215	207	135	63
			108			72	20
HPV 13	372	326	204	240	213	175	372
Uncut 455pb	83	62	127	215	242	135	63
		67	124			73	20
HPV 16	452	452	444	452	216	310	369
Uncut 452pb			8		210	72	63
					26	70	20
HPV 18	372	432	455	455	242	135	372
Uncut 455pb	83	23			213	125	63
						85	20
						72	
						38	
HPV 26	455	455	455	455	353	365	372
Uncut 455pb					102	72	63
						18	20
HPV 31	452	283	328	237	216	380	369
Uncut 452pb		167	124	215	210	72	63
		2			26		20
HPV 31b	452	285	328	237	216	380	369
Uncut 452pb		90	124	215	210	72	63
		77			26		20
HPV 32	366	320	317	234	449	216	366
Uncut 449pb	83	108	124	215		161	63
		21	8			72	20
HPV 33	449	320	449	234	242	236	267
Uncut 449pb		77		215	207	102	162
		52				72	20
						39	
HPV 34	458	211	334	458	253	186	438
Uncut 458pb		151	124		179	161	20
		88			26	96	
		8				15	
HPV 35	452	294	261	452	426	177	369
Uncut 452pb		135	180		26	161	63
		23	8			72	20
			3			42	
HPV 39	455	324	455	355	330	260	249
Uncut 455pb		131		100	125	123	123
						72	63
							20
HPV 40	240	297	447	455	455	365	240
Uncut 455pb	132	158	8			90	132
	83						63
							20
HPV 42	366	341	449	234	449	242	366
Uncut 449pb	83	108		215		135	63
						72	20
HPV 44	455	297	223	455	455	222	405
Uncut 455pb		112	124			161	30
		46	108			72	20
HPV 45	372	324	447	455	242	338	372
Uncut 455pb	83	131	8		213	72	63
						45	20
HPV 51	237	362	379	452	452	380	237
Uncut 452pb	215	90	73			72	132
							63
							20
HPV 52	449	357	258	449	423	449	366
Uncut 449pb		92	183		26		63
			8				20
HPV 53	449	206	232	368	449	449	342
Uncut 449pb		158	217	81			87
		85					20
HPV 54	369	452	217	234	452	138	369
Uncut 452pb	83		127	218		125	63
			108			117	20
						72	
HPV 55	455	112	215	215	455	165	405
Subtipo HPV 44		111	124	207		161	30
Uncut 455pb		101	108	33		72	20
		85	8			57	
		46					

Tipo HPV	BamH1	DdeI	HaeIII	HinfI	PstI	RsaI	Sau3AI
HPV 56	449	307	275	449	242	310	429
Uncut 449pb		142	166		207	72	310
			8			49	20
						18	
HPV 57	449	211	449	449	296	449	328
Uncut 449pb		142			153		38
		50					33
		46					26
							24
HPV 58	449	348	449	235	216	306	366
Uncut 449pb		101		214	207	111	57
					28	32	20
							6
HPV 59	452	452	396	452	426	452	402
Uncut 452pb			56		26		24
							20
							6
HPV 61	455	455	212	455	455	185	372
Uncut 455pb			211			180	63
			24			72	20
			8			18	
HPV 62	449	449	232	449	341	359	399
Uncut 449pb			217		108	72	30
						18	20
HPV 64	375	211	334	367	253	186	375
Subtipo HPV 34	83	151	124	91	179	161	63
Uncut 458pb		87			26	72	20
		9				39	
HPV 66	366	291	449	449	207	449	366
(PAP88)	83	158			150		63
Uncut 449pb					66		20
					26		
HPV 67	449	307	266	234	423	310	366
Uncut 449pb		92	183	215	26	72	63
		50				67	20
HPV 68	372	455	455	215	455	260	249
(ME180)	83			140		85	123
Uncut 455pb				100		72	63
						38	20
HPV 69	372	455	223	455	455	365	372
Uncut 455pb	83		183			72	33
			49			18	30
							20
HPV 82	455	288	455	241	455	383	435
MM4, (W138)		167		214		72	20
Uncut 455pb							
HPV 83	369	452	383	452	317	380	369
MM7, (PAP291), LVX82	83		69		135	72	63
Uncut 452pb							20
HPV 84	452	220	346	214	452	310	369
MM8, (PAP155)		142	106	106		142	63
Uncut 452pb		90		95			20
				37			
HPV 73	458	243	458	458	432	201	408
MM9, (PAP238A)		215			26	161	30
Uncut 458pb						96	20
HPV 72	452	297	220	452	452	362	369
LVX100		155	208			72	63
Uncut 452pb			24			18	20
HPV 82 subtipo IS39	455	243	455	241	455	383	435
Uncut 455pb		212		214		72	20
HPV 70	372	455	232	240	242	231	372
CP141, LVX160	83		117	215	213	123	63
Uncut 455pb			106			72	20
						29	
Cand HPV 89	369	246	325	452	452	380	369
CP6108	83	152	127			72	33
Uncut 455pb		54					24
							20
							6
HPV 81	452	452	127	452	341	452	432
CP8304			121		11		20
Uncut 452pb			108				
			96				
HPV 72	455	300	220	455	455	365	372
CP4173, LVX100*		155	211			72	63
Uncut 455pb			24			18	20
HPV 71	452	320	217	346	360	380	381
CP8061		132	127	106	92	72	51
Uncut 452pb			108				20

Genotipos de bajo riesgo: 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72, 81.

Genotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82.

**MOMENTO 2**

Mientras tanto la vida continúa para su ex-esposo Julián Rodríguez, empresario. Él consulta al Dr. Facal (especialista en urología) por la aparición de pequeñas vesículas en su pene, que son muy dolorosas. El doctor le pregunta desde cuándo tiene estas lesiones, a lo que Julián responde “desde hace 5 días”.

Además de observar las vesículas con mayor localización en el glande y en forma de ramillete, el doctor le pregunta sobre sus antecedentes de ITS. Julián recuerda un episodio similar a este hace tres años, luego de un viaje por Europa, durante el cual mantuvo relaciones sexuales con una turista que también se alojaba en su hotel, sin el uso de preservativo.

- ❶ El médico analiza la clínica y epidemiología de Julián y presume como diagnóstico: \_\_\_\_\_
- ❷ Le solicita análisis serológicos para: \_\_\_\_\_
- ❸ ¿Ud. cree necesario otro análisis?

PACIENTE: **Julián Rodríguez**

MÉDICO SOLICITANTE:

**Resultados de serología**

Anticuerpos anti-HIV:	No Reactivo
VDRL:	2dils
FTABS	Negativo
AgHBs	No Reactivo
HBc	No Reactivo
Anti-HBs	>1000 UI
IgG anti-HSV:	Positiva (ELISA)
Anti-HepC	No Reactivo

④ Con estos resultados ¿se puede confirmar el diagnóstico etiológico?

**PACIENTE: Julián Rodríguez**

**RESULTADOS DE LABORATORIO ESPECIALIZADO**

Detección de HSV: POSITIVO para HSV tipo II.

Método: Aislamiento en cultivo celular de material de vesículas

- 5 ¿Con qué método confirma el tipo de HSV?
- 6 ¿Con qué otro método se puede confirmar la infección?
- 7 ¿Cuál es el tratamiento?

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 6***

Elaborar un mapa conceptual sobre el diagnóstico de VPH.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇒ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 7

### HEPATITIS VIRALES

¿De quién fue la culpa?

#### **MOMENTO 1**

Julio Moller es un pintor de 45 años de edad, casado y con dos hijos de 10 y 12 años. Hasta el día de su internación aparentemente estaba bien y realizaba sus labores cotidianas normalmente. Ese día Julio llegó a su casa a la hora de almorzar, se sentía algo cansado y “*con el estómago revuelto*”. Pidió a Paula, su esposa, un vaso de soda fría, para ver si se mejoraba. Al terminar de beber vomitó con abundante sangre y a continuación se desmayó. Paula, desesperada, llamó urgente una ambulancia. Julio fue trasladado de inmediato al hospital más cercano.

Ya en el hospital, el médico de guardia constató el estado de shock. El paciente estaba obnubilado y sudoroso, sus mucosas estaban pálidas y las extremidades frías. Tenía pulso débil y taquicárdico (140 pulsaciones por minuto) y la tensión arterial era de 70/40 mmHg.

En la piel del torax se observaban algunas lesiones de 1 a 2 mm de diámetro (angiomas en araña), de color rojo rubí, que mostraban palidez ante la vitopresión. También constató leve ginecomastia.

Al explorar el abdomen al médico le llamó la atención la palpación de una hepatomegalia, aumento de la consistencia y superficie hepática irregular. También presentaba abdomen algo globuloso, percutiéndose matidez compatible con ascitis. Decidió solicitar análisis urgentes y trasladar a Julio a la unidad de terapia intensiva.

❶ Enumeren las probables causas de la sintomatología presentada por Julio.

**MOMENTO 2**

Los resultados de los análisis fueron:

<b>SANGRE</b>	
Hematocrito	28%
Glóbulos Blancos	4000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	90000/mm <sup>3</sup>
Uremia	50mg%
Glucemia	110mg%
Sodio	135mEq/l
Potasio	4,8mEq/l
Protrombina	70%
TTPK	50"
GOT	190 U/l (VN:40 UI/l)
GPT	150 U/l (VN:40UI/l)
FAL	410 U/l(VN. hasta 304)
γ- GT	90U/l (VN. hasta 40)
Bilirrubina total	3,1 mg% (VN. hasta1)
Bilirrubina directa	1,8mg% (VN. hasta 0,4)
Proteínas totales	5,6g%
Albumina	2,8g%
<b>ORINA</b>	
Densidad	1025
pH	5,5
Pigmentos biliares	+
Sedimento	Normal

Internado en terapia intensiva y con estos resultados, se colocó una vía venosa central y se comenzó a expandir su volemia con suero y sangre. En ese momento Julio presentó un nuevo vómito de sangre.

Se decidió comenzar tratamiento con somatostatina intravenosa y realizar una gastroscopía.

Mientras el paciente se recuperaba, el médico realizó el interrogatorio indirecto a través de su esposa, acerca de los antecedentes patológicos de Julio. Supo así que el paciente había tenido un "ataque de hígado" poco después de casarse (15 años atrás) y tuvo que ser operado, extrayéndosele la vesícula biliar, que aparentemente estaba "llena de piedras". Paula recordaba que la cirugía se había complicado, ya que a Julio tuvieron que realizarle transfusiones de sangre durante la operación.

Ante las preguntas sobre enfermedades previas, Paula respondió que Julio le había comentado que tuvo hepatitis cuando era niño, se "había puesto amarillo" y estuvo 40 días en cama. También había tenido mononucleosis infecciosa a los 18 años.

Al realizar la gastroscopía se observaron várices esofágicas sangrantes, procediéndose a la esclerosis endoscópica de las mismas, cohibiendo la hemorragia. Se agregó medicación adecuada.

El paciente continuó con la medicación mientras llegaban los demás resultados, esencialmente aquellos que pudieran confirmar la etiología de la probable hepatitis de Julio.

- ❶ Analicen los resultados de los exámenes de laboratorio realizados.
  
- ❷ Consideren los antecedentes de Julio.
  
- ❸ Con estos nuevos datos ¿podrían orientarse sobre el o los agentes causantes de la patología de Julio? ¿Cuáles serían?
  
- ❹ Diagramen un pedido de laboratorio especializado cuyos resultados lo acerquen más a definir el diagnóstico.

**MOMENTO 3**

## Resultados de la serología viral

IgG anti -HAV	Positivo
IgG anti -CMV	Positivo
IgG anti -EBV	Positivo
AgHBs	Positivo
Anti-HBs	Negativo
Anti-HBc total	Positivo
AgHBe	Positivo
Anti-HBe	Negativo
Anti-HCV	Negativo
Anti-HIV	Negativo
Alfafetoproteína	10ng/ml (V.N. hasta 4,8)
Ferritina	390ng/ml (V.N. hasta 284 ng/ml)
Ácidos biliares totales	40umol/l (V.N. hasta 6)
Anticuerpos anti-musculo liso	Negativo
Anticuerpos anti-mitocondriales	Negativo
Anticuerpos anti-núcleo	Negativo
Anticuerpos anti-LKM1	Negativo

- ❶ ¿Pueden con estos datos serológicos aportados por el laboratorio especializado establecer el agente causante de la patología de Julio?
- ❷ ¿Pueden determinar en qué etapa de la infección está Julio? Según su parecer, si fuera necesario pedir algún otro estudio, enumere que más indicaría.
- ❸ ¿Cuál es el valor pronóstico de los marcadores estudiados?
- ❹ ¿Indicarían algún tratamiento? En caso de hacerlo, ¿cómo lo realizaría y cómo controlaría su efectividad?

**MOMENTO 4**

Julio evolucionó favorablemente, pasando a sala común después de tres días de terapia intensiva. Se realizó una nueva gastroscopía, con segunda sesión de esclerosis de várices esofágicas. Se practicó luego una laparoscopia: este estudio permitió observar la superficie del hígado de aspecto nodular, hipertensión portal con aumento de circulación colateral a nivel del peritoneo visceral y del ligamento falciforme, esplenomegalia y ascitis. Se decidió realizar biopsia hepática guiada por laparoscopia y determinación de ADN viral por PCR.

Julio se recuperó y fue dado de alta en buen estado general. Se le indicó el tratamiento. Se lo citó a controles periódicos y se le prohibió la ingesta de alcohol y antiinflamatorios no esteroideos. Antes de irse con su esposa de vuelta a su hogar, donde debía hacer reposo y no volver a trabajar por un tiempo, se recibieron los resultados de la biopsia.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA:*****Coloración de hematoxilina–eosina***

Se observa importante infiltrado inflamatorio y necrosis de hepatocitos en la zona portal y periportal, que se extiende al resto del parénquima. Algunos hepatocitos se observan cargados de pigmento biliar. Marcada hipertrofia de las células de Kupfer.

***Tinción de reticulina***

Se observa intenso aumento de la fibrosis con formación de pseudo-lóbulos.

❶ ¿Cuál es su diagnóstico?

❷ Indiquen las conductas a seguir en lo que se refiere al pronóstico y prevención, teniendo en cuenta la epidemiología y transmisión de este virus. Justifiquen sus recomendaciones.

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 7***

Representar en un gráfico de ejes x/y la cinética de antígenos, anticuerpos y marcadores clínicos de la infección de Julio.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 8

### VIROSIS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS

#### *MOMENTO 1*

La señora M. P., con domicilio en la ciudad de Córdoba, ingresa el día 20 de febrero a la guardia del Hospital Rawson, con fiebre 39°C, cefalea, mialgias, artralgias y exantema desde hace 48 h. De inicio brusco, con astenia y se agrega diarrea en el día de la consulta. Sano sin antecedentes mórbidos, tóxicos ni alérgicos.

En su relato, manifiesta haber viajado a Salta a visitar unos parientes aproximadamente un mes atrás, y luego no se movió de su lugar de residencia.

El médico solicita un análisis citológico completo y teniendo en cuenta la vigilancia de síndromes febriles solicita al laboratorio de virología el estudio de virus transmitidos por mosquitos (arbovirus).

❶ Investigue sobre la situación epidemiológica actual de los arbovirus en Argentina y cuáles de ellos podrían ser posibles agentes etiológicos de este caso.

## **MOMENTO 2**

Al día siguiente el laboratorio informa una ligera plaquetopenia (100.000 mm<sup>3</sup>) y leucopenia (2.400 mm<sup>3</sup>).

El laboratorio de Virología le informa:

Técnica de MAC-ELISA para virus DENGUE (DENV) - anticuerpos IgM en suero (20/02):

**Negativo**

Analicen:

❶ Según este resultado, ¿la señora M. P. está cursando una infección aguda por DENV?

❷ Utilice el algoritmo diagnóstico que brinda el Ministerio de Salud

(<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/flujograma-dengue-diagnostico-de-laboratorio>) y responda:

a) ¿De acuerdo al tiempo de extracción de la muestra (días post infección) el/los métodos diagnósticos empleados para procesar la misma fueron aplicados correctamente?

SI       NO

b) ¿Qué métodos diagnósticos directos e indirectos se utilizan para estudiar un caso sospechoso de infección por DENV?

DIRECTOS:

INDIRECTOS:

c) Frente a un resultado de laboratorio que indique **infección probable** por DENV ¿qué estudio serológico debe solicitar el médico para poder confirmar el caso?

3 Usted debe informar a su paciente el siguiente resultado:

*Titulación de anticuerpos neutralizantes para Flavivirus:*

Muestra y fecha	Flavivirus		
	<i>Dengue-1</i>	<i>Encefalitis Saint Louis (SLE)</i>	<i>West Nile</i>
Suero de la fase aguda (25/2)	1:20	1:40	Negativo
Suero de la fase convaleciente (18/3)	1:80	1:40	Negativo

- a) ¿Cuál es el agente etiológico que causó la infección?
  - b) ¿Cómo se denomina la aparición de anticuerpos en una muestra negativa o el aumento de 4 veces el título de anticuerpos entre dos muestras pareadas?
  - c) ¿En qué etapa de la infección por virus SLE se encuentra?
  - d) En este caso, para llegar a un diagnóstico de infección aguda, resultaría útil conocer la presencia de anticuerpos neutralizantes en una única muestra?
- 4 ¿Cómo debe proceder el médico ante las autoridades de Salud Pública?
  - 5 ¿Qué medidas preventivas le indica en domicilio al paciente?
  - 6 ¿Por qué es importante que el médico mantenga la comunicación y /o control clínico del paciente?

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 8***

Elaborar un cuadro comparativo con los principales aspectos epidemiológicos de las arbovirosis presentes en Argentina (distribución geográfica, prevalencia, circulación anual, inmunoprevención).

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## BLOQUE 9

### RETROVIRUS HUMANOS

#### MOMENTO 1

Miriam es una mujer de 29 años que acaba de enterarse que está embarazada. Las constantes campañas de prevención de HIV lograron captar su atención y ella se preocupa porque advierte que ha tenido múltiples situaciones de riesgo (relaciones sexuales con diferentes personas sin uso de preservativo). Decide por esto ir a consultar a su ginecólogo de confianza, el Dr. Sánchez.

En la entrevista con el médico Miriam relata que está embarazada, que ha tenido múltiples parejas sexuales y que actualmente no tiene pareja estable. Además, confiesa que muy pocas veces ha usado preservativo, que este es un embarazo no buscado y que hace unos años se inyectaba drogas, aunque actualmente no lo hace más.

El Dr. Sánchez le explica que durante su embarazo deberán programar visitas con el objetivo de vigilar su evolución, y que durante estas visitas se le realizarán análisis para detectar infecciones que puedan ser transmitidas al bebé. El doctor también le explica cuáles son las enfermedades que se pueden transmitir por relaciones sexuales sin protección y los riesgos para el bebé. Intenta calmarla, la aconseja y le solicita el análisis serológico de control prenatal para Chagas, Toxoplasmosis, HIV, HBV, HCV y Sífilis.

El Dr. Sánchez le hace saber que va a realizarle un pedido médico aparte para la detección de HIV que no va a llevar su nombre y apellido sino un código especial.

Para esto le pregunta su nombre completo y fecha de nacimiento y le pregunta también si ella está de acuerdo con hacerse un análisis para HIV, ya que nadie puede obligarla, ni siquiera él que es su médico.

❶ ¿Cómo se confecciona el código de solicitud de análisis para HIV? ¿Es necesario?



**Clínica La Maternidad**

*Rp:* \_\_\_\_\_

**FMISO 25031989**

*Paciente de 29 años, primer control de embarazo.*

*Solicito: Test de HIV.*

*Dx: Situación de riesgo. Embarazo. Múltiples parejas sexuales sin protección.*



Dr. Juan Alberto Sánchez  
Médico Especialista en Ginecología  
MP 11258 ME 4099

- ❷ ¿Qué muestra biológica se utiliza, cómo se obtiene y cómo se envía al laboratorio?
- ❸ ¿Qué importancia tienen el resto de los estudios?
- ❹ ¿Solicitaría otros análisis? ¿Por qué?
- ❺ ¿Qué recaudos tomaría a la hora de efectuar estos estudios en caso de una menor embarazada?

**MOMENTO 2**

Ante las dudas de la paciente y su acompañante, en particular en relación al resguardo de su identidad, seguridad y consecuencias legales para ella y su futuro hijo, el médico le manifiesta que cuando vaya a tomarse la muestra de sangre al laboratorio, los profesionales le pedirán que firme un consentimiento en el cual ella dejará explícita autorización para realizarse el test y que nadie puede exigirle saber su identidad ya que existen leyes que la amparan.

Modelo de Consentimiento Informado:

Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella"  
Laboratorio de virus linfotrópicos humanos  
Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Córdoba



Córdoba, 27 de julio de 2018

Por la presente FMISO 25031989 declaro de forma libre y voluntaria, con plena capacidad para ejercer mis derechos, que he sido suficientemente informada/o de la conveniencia de realizarme una prueba diagnóstica para la detección de HIV 1/2. Se me ha explicado en que consiste la prueba, los beneficios del diagnóstico temprano para el cuidado de la Salud y el alcance y significado de los resultados.

Se me ha asegurado también la confidencialidad de los resultados y me han sido comunicados mis derechos al debido asesoramiento y la asistencia en caso de estar infectada/o por el VIH, en el marco de la legislación vigente.

Consiento expresamente que se me efectúe dicha prueba y las que fueran necesarias para la confirmación de los resultados.

Firma

- ❶ ¿Qué implica la firma de un consentimiento informado?
- ❷ ¿Cuál es la legislación vigente respecto del HIV en Argentina? ¿Qué leyes regulan procedimientos diagnósticos para HIV e ITS?

**MOMENTO 3**

Miriam se dirige al Instituto de Virología para realizarse los estudios solicitados por el Dr. Sánchez. En este lugar le toman una muestra de sangre para realizar el test de HIV y firma allí el consentimiento informado.

**Resultados del laboratorio remitidos al médico:**

1<sup>ra</sup> muestra sangre: 28/07/2018

**A) ELISA (Ag/Ac):**

Resultado REACTIVO (2.728/2.821)

Valor de corte de la técnica (CO): 0,250.

**B) Aglutinación de partículas para detección de anticuerpos anti-HIV-1 y anti-HIV-2**

Resultado: REACTIVO frente a HIV-1.

**C) Western blot**

gp160 (env): D

gp 120 (env): MD

p24 (gag): F

p17 (gag): MD

Resultado: INDETERMINADO

Criterio de interpretación del Western blot: el de Cruz Roja Americana.

- ❶ ¿Cuál de los estudios realizados es una prueba de screening?
- ❷ ¿Por qué el test de ELISA se informa como “Reactivo” o “No reactivo” y no como “Positivo” o “Negativo”?
- ❸ ¿Qué circunstancias pueden arrojar un resultado “Indeterminado” en el test de Western blot?
- ❹ ¿Cómo se procede con la paciente ante este resultado de laboratorio?

**MOMENTO 4**

Ante estos resultados el médico decide derivar la paciente a un infectólogo, el Dr. López, del Hospital Misericordia. El Dr. Sánchez le explica a Miriam que necesitará ver a otro médico especialista para continuar con sus estudios.

Miriam pide turno con el Dr. López y va a la consulta. El Dr. López la entrevista, revisa los resultados del laboratorio y decide pedir una segunda muestra para realizar las determinaciones de carga viral y recuento de linfocitos CD4.

2<sup>ta</sup> muestra: 04/08/2018

**A) Carga viral:** 80.000 copias/ml (Log 4.85).

**B) Recuento de linfocitos T CD4+:** 500 células/mm<sup>3</sup> (25%).

**C) Recuento de linfocitos T CD8+:** 600 células/mm<sup>3</sup> (30%).

**D) Ratio CD4/CD8:** 0.83.

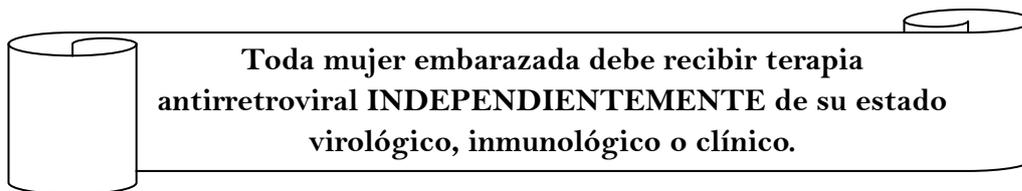
**E) Test de resistencia Basal:** No hay resistencia frente a los antivirales ensayados.

- ❶ En su opinión ¿la paciente se encuentra enferma de inmunodeficiencia?
- ❷ ¿Por qué el médico consideró que lo mejor era solicitar una nueva muestra para realizar en ese momento la determinación de carga viral? ¿Por qué no esperar hasta que aparezcan los anticuerpos?
- ❸ ¿Cómo se procede con el diagnóstico en un adulto luego de un resultado positivo por técnicas moleculares?

**MOMENTO 5**

El médico decide que Miriam debe iniciar un tratamiento con los antirretrovirales (ARV) inmediatamente. Le explica la situación, la contiene y pide apoyo de la psicóloga del hospital.

Además, transcurrido un mes, el médico solicita una determinación de anticuerpos contra HIV en una nueva muestra de sangre.



3ra muestra: 04/09/2018

**A) ELISA:**

Resultado: REACTIVO (>3)

**B) Western blot:**

gp160: F

gp 120: F

p24: F

p17: F

p68 (pol): F

p55 (gag): D

p52 (pol): D

**Resultado:** SEROLOGÍA POSITIVA CONFIRMADA PARA HIV-1

El médico infectólogo acuerda con el médico ginecólogo y el neonatólogo para que tome los recaudos necesarios referentes al embarazo, parto y puerperio.

❶ ¿Qué impacto en la transmisión congénita del HIV han tenido las medidas de tratamiento y profilaxis materna?

- ❷ ¿Cómo establecería diagnóstico de certeza de infección congénita del HIV en un recién nacido?
- ❸ ¿Qué relevancia epidemiológica tienen los estudios centinelas de HIV en mujeres embarazadas?

***Actividad de Aula Virtual del Bloque 9***

Elaborar un mapa conceptual sobre los algoritmos diagnósticos vigentes en Argentina para infección por VIH en adultos y en pacientes pediátricos. Expliquen brevemente.

¡No olviden cargarla en el Aula Virtual!

<https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/> ⇨ Módulo Optativo Virología Médica 2022.

## DESAFÍO I

### UN CASO INUSUAL

#### **MOMENTO 1**

El Dr. Alfredo Cáceres revisó el informe médico de la defunción del Sr. J. P.

La historia clínica especificaba que un hombre de mediana edad había sido encontrado tirado en la calle en estado de sopor, una tarde durante el mes de marzo. Fue llevado al hospital donde siguió en ese estado hasta las tres de la mañana. A esa hora despertó temblando, excitado. El examen físico del paciente revela que había signos de confusión, se quejaba de dolor de cabeza, presentaba fiebre sin foco y mostraba rigidez de la nuca. Se constató que tenía delirio y alucinaciones, el pulso irregular y sudaba profusamente. Permaneció así por aproximadamente 28 h. La historia clínica continua diciendo que el paciente, al ingresar al hospital, no tenía aliento alcohólico y que cuando el médico intentó hacerle beber algo de alcohol, a modo de medicina, no quiso tomar ni una gota. Bebió un poco de agua pero con mucha dificultad. Se le solicitaron análisis de laboratorio clínico, una radiografía de tórax, una TAC y un estudio de líquido cefalorraquídeo.

Al cabo de ese tiempo el delirio cesó de pronto y el paciente recobró la calma y la lucidez, pero manifestaba que le dolían el estómago y la cabeza, tuvo vómitos sin náuseas, no sabía que era el tercer día que estaba en el hospital y tampoco recordaba como había llegado allí.

El médico de guardia aprovechó este momento para realizarle algunas preguntas. El paciente refirió que era fotógrafo y trabajaba para la revista de una fundación dedicada a la naturaleza. Relató que eso lo había llevado a viajar mucho, conocía todos los ecosistemas de Argentina, hacía unos meses había estado en las provincias del noroeste y en Perú y Bolivia y un año antes, en la selva amazónica.

El paciente reveló también que era alcohólico (aunque llevaba seis meses sin beber), que había “probado drogas”, y que era propenso a la depresión.

❶ ¿Qué situaciones clínicas podrían plantear en este momento?

## **MOMENTO 2**

Los datos de los análisis de rutina dieron normales con una fórmula leucocitaria normal con la presencia de algunas células de irritación.

La radiografía de tórax no indicó ninguna anormalidad.

Los resultados del líquido cefalorraquídeo fueron los siguientes:

- aspecto claro y límpido.
- proteínas: valores ligeramente elevados.
- glucosa: valores normales.
- células: 150, predominio de mononucleares.

TAC: no se observa presencia de masa ocupante, ni dilatación del sistema ventricular.

Los datos de la historia clínica del día siguiente indican que el paciente estuvo lúcido 24 h, pero esa noche sufrió una recaída. Su respiración se tornó superficial, empezó de nuevo a decir incoherencias y a alucinar, mostró parálisis facial y a las pocas horas murió.

Se realizó la autopsia y el equipo médico tuvo la posibilidad de solicitar investigación de pruebas específicas.

❶ Con estos datos ¿pueden descartar alguno de los diagnósticos clínicos planteados? ¿A qué etiología se orientan?

❷ ¿Qué pruebas específicas solicitarían y qué resultados esperarían encontrar?

***MOMENTO 3***

- ➊ Realicen la justificación de todos los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio del diagnóstico etiológico que ustedes plantearon.

## DESAFÍO II

### EL AIRE PURO DEL CAMPO

#### **MOMENTO 1**

Cuando Juan se levantó de la cama era aún de noche y estaba transpirado. Poco tiempo después comenzó con escalofríos. A la mañana pensó sentirse mejor, pero el termómetro marcaba más de 38°C, no pudo leer con precisión. ¿¿Donde habría dejado sus anteojos?! Intentó buscarlos, pero sintió su cuerpo dolorido y desistió de su intención. El sol comenzó a asomar por su ventana y un resplandor le hizo abrir los ojos, se acomodó para levantarse e ir a desayunar, pero no tenía apetito, más bien náuseas y dolor abdominal.

“Algo me habrá caído mal”, dedujo. Mientras tanto, pensaba que hacía unos cuantos años había decidido dejar la Ciudad de Córdoba a fin de disfrutar el aire puro del campo.

Al poco tiempo volvió a dormirse.

El sol se ocultó, aún no tenía deseos de comer o levantarse. La noche trajo la oscuridad a su cuerpo. Ahora temblaba, la temperatura era elevada, ya no hacía falta termómetro. Entonces tuvo que ir al baño a vomitar.

“¿Donde habré dejado el Uvasal? Este dolor seguro que afloja”, pensó.

Tenía pensado terminar la limpieza del galpón y acumular leña para el invierno. Hacía varias semanas que había comenzado a ordenarlo.

Los días siguientes no cambiaron mucho la escena; sin embargo, le comenzó a molestar la tos. Fue entonces que decidió no continuar con el “Uvasal”, pues no parecía que fuera bueno para ello. A la mañana del tercer día se sintió peor, le costaba respirar. Preocupado, decidió acudir a la guardia del Hospital de Epuén. Era la madrugada.

## **MOMENTO 2**

### **En el hospital**

El médico de guardia (qué joven era) examinó e interrogó a Juan.

“Podría ser mi hijo”, reflexionó Juan.

Luego de escuchar a Juan, el médico decidió solicitar una radiografía de tórax.

Al mediodía Juan había empeorado, respiraba con mayor dificultad y continuaba la tos. Cuando volvió, el médico de guardia le dijo:

-Todo bien en la placa, don Juan, reposo y nada más.

-¿Como nada más? -Preguntó Juan. Su hablar entrecortado hizo dudar al médico.

Fue entonces cuando decidió consultar con su Jefe de Guardia, quien luego de un minucioso examen le indicó:

-Pedí un laboratorio completo y buscá el oxímetro de dedo, quiero ver como satura.

El oxímetro mostró una saturación del 58%. Preocupado, decidió su internación en sala.

Al día siguiente, los resultados indicaban:

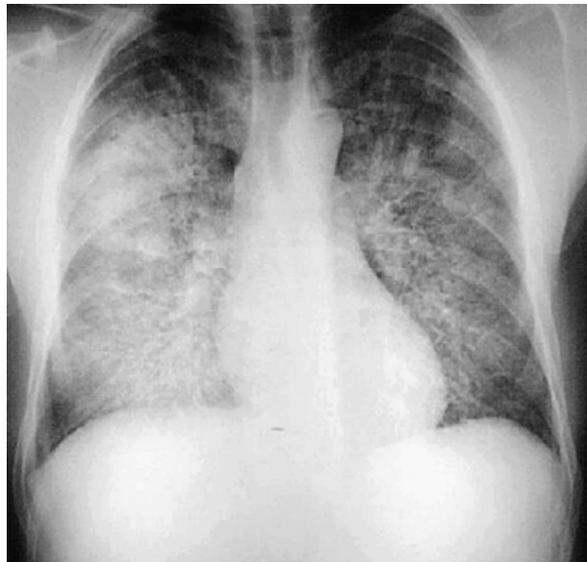
- Hematocrito elevado
- Trombocitopenia
- Leucocitosis (> 12.000) con desviación a la izquierda.
- Eritrosedimentación ligeramente aumentada.

A la tarde Juan continuaba con tos y dificultad respiratoria, aumento de la frecuencia respiratoria y de la presión arterial. El médico de sala decidió solicitar una nueva placa de tórax.

“Lo antes posible”, añadió.

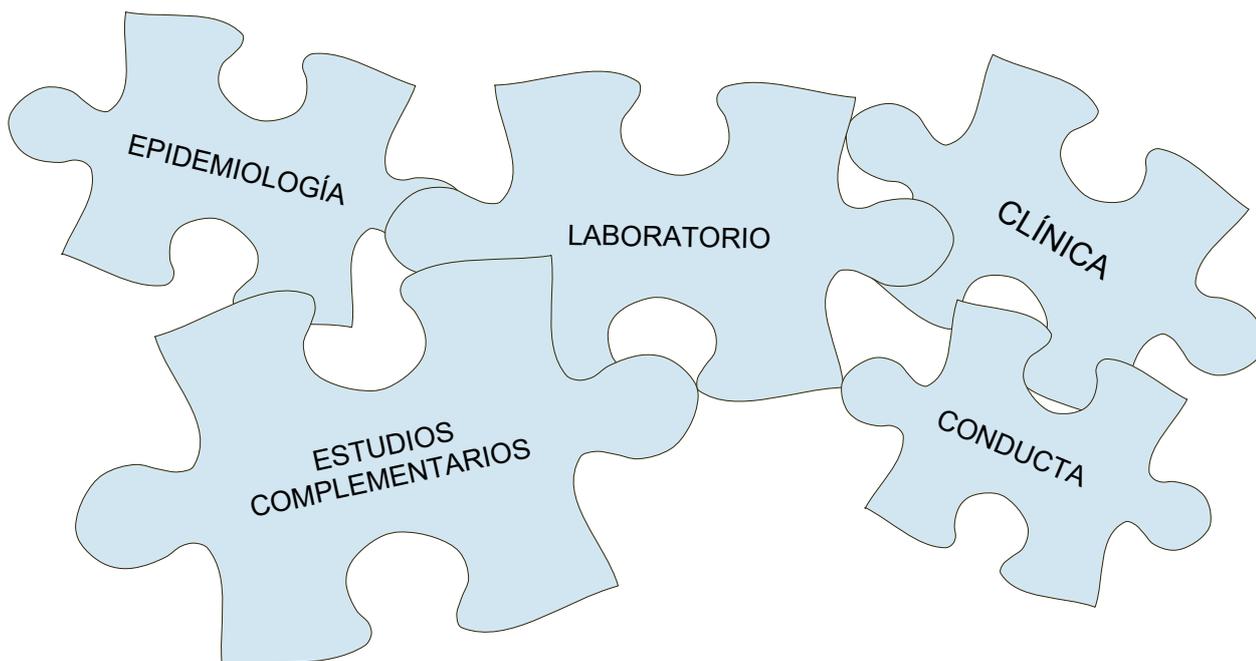
### **MOMENTO 3**

La placa de tórax:



Apenas la vio, el médico decidió su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En la mañana, antes del cambio de guardia, Juan comienza con edema pulmonar y finalmente fallece.

**PARA REFLEXIONAR:** ¿Qué le sucedió a Juan? Interpreten toda la información provista. Algunas ideas para pensar:



## AUTOEVALUACIÓN

Para la autoevaluación:

1. Redactar un resumen personal (individual) sobre lo aprendido durante esta asignatura.

A modo de guía, considerar lo siguiente para su elaboración (sin necesariamente limitarse a ellas):

- ¿Cuáles son las principales virosis humanas y qué aspectos novedosos sobre ellas hemos abordado?
- ¿Cuáles son las bases que encausan la correcta interpretación de los resultados de pruebas de diagnóstico virológico?
- ¿Qué situaciones particulares demuestran la importancia de obtener un diagnóstico etiológico en las infecciones virales?
- ¿Cuáles son los fundamentos de los métodos diagnósticos más frecuentes y en qué contexto son útiles?
- Teniendo en cuenta las herramientas que hemos utilizado, ¿qué pautas seguirías para resolver nuevas situaciones “problema”?
- ¿Cuáles son las ventajas de realizar un diagnóstico de laboratorio para utilizarlo en el tratamiento, vigilancia y prevención de patologías virales?

Extensión sugerida: 1 (una) página.

## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Instituto de Virología “Dr. J. M. Vanella”

Calle Enf Gordillo Gómez s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba.

Tel. +54 351 4334022

<http://inviv.webs.fcm.unc.edu.ar/>

María Pilar Adamo: [mpadamo@fcm.unc.edu.ar](mailto:mpadamo@fcm.unc.edu.ar)

Silvia Nates: [snates@fcm.unc.edu.ar](mailto:snates@fcm.unc.edu.ar)

María Belén Colazo Salbetti [belensalbetti@unc.edu.ar](mailto:belensalbetti@unc.edu.ar)

## ENCUESTA SOBRE EL CURSO

Para terminar, les pedimos su opinión acerca de la experiencia que han tenido con esta asignatura. Esto contribuye a mejorarla continuamente.



Al finalizar completen y envíen la encuesta on line referida a la valoración que ustedes hacen de los distintos aspectos del módulo. La misma es **individual** y **anónima**. ¡Gracias!

<https://forms.gle/ZZkQxfBLCnS4WXkH6>