



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Comunicaciones Orales

## III Congreso Nacional de GESIDA y 5.<sup>a</sup> Reunión Docente de la RIS

Sevilla, 8-11 de noviembre de 2011

Miércoles, 9 de noviembre. Sala Auditorium Al-Andalus (11:00-12:30 h)

### OR-01. VIH-1 Y CÉLULAS DENDRÍTICAS: LA CAPTURA VIRAL NO SE CORRELACIONA CON LA PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA Y LA ACTIVACIÓN INDUCIDA A CÉLULAS T

M.T. Rodríguez Plata<sup>1</sup>, A. Urrutia<sup>2</sup>, S. Cardinaud<sup>2</sup>, M.J. Buzón<sup>1</sup>, N. Izquierdo-Useros<sup>1</sup>, J.G. Prado<sup>1</sup>, M.C. Puertas<sup>1</sup>, I. Erkizia<sup>1</sup>, B. Clotet<sup>1</sup>, A. Moris<sup>2</sup> y J. Martínez-Picado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IrsiCaixa-Institut de Recerca de la SIDA, Badalona. <sup>2</sup>INSERM, Faculté de Médecine Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

**Antecedentes:** Las células dendríticas (CD) son las células presentadoras de antígeno más potentes del sistema inmunitario, conectando la inmunidad innata y la adquirida. Sin embargo, en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), las CD también contribuyen a la diseminación de la infección viral, ya que son unas de las primeras células en interactuar con el VIH-1 y migrar a los tejidos linfoides, donde contactan con los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, las células diana del VIH-1.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es analizar la capacidad de CD maduras con LPS o con un cóctel de citocinas ampliamente utilizado en inmunoterapia (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 con prostaglandina E2) para inducir una respuesta inmune *in vitro* a clones de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> VIH-1-específicos. Previamente, determinamos la capacidad de capturar VIH-1 y de transmitirlo (*transinfección*) de las diferentes poblaciones de CD. Para evaluar la presentación antigénica, maximizando la captura viral y bloqueando la *trans*-infección, analizamos en paralelo un virus VIH-1 replicativo (HIV<sub>NL4-3</sub>) y un virus VIH-1 deficiente en Integrasa no infeccioso (HIV<sub>NL4-3 $\Delta$ IN</sub>).

**Resultados:** Las CD maduras con LPS capturan grandes cantidades de VIH-1, a diferencia de las CD inmaduras o maduras con el cóctel de citocinas ( $p = 0,0390$ ). La mayor captura viral de las CD maduras con LPS resulta en una mayor *trans*-infección a las células diana ( $p = 0,0156$ ), pero no se traduce en una mayor presentación antigénica de clase-I o de clase-II. Las CD maduras con LPS o con el cóctel de citocinas durante la adquisición del antígeno viral inducen una mayor respuesta a los clones de linfocitos T CD8<sup>+</sup> VIH-1-específicos. Las CD maduras con LPS pero no con el cóctel de citocinas presentan mejor los antígenos derivados de VIH-1 a los clones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> VIH-1-específicos. No se observan diferencias en cuanto a captura vi-

ral y presentación antigénica entre el HIV<sub>NL4-3</sub> y el HIV<sub>NL4-3 $\Delta$ IN</sub>, pero la *trans*-infección queda totalmente bloqueada con el HIV<sub>NL4-3 $\Delta$ IN</sub>.

**Conclusiones:** La captura de VIH-1 en las CD no se correlaciona con la presentación antigénica y la activación inducida a células T. El virus HIV<sub>NL4-3 $\Delta$ IN</sub> se comporta como un virus replicativo, pero al no ser infeccioso parece ser una aproximación atractiva como candidato a inmunógeno.

### OR-02. LAS CÉLULAS PLASMATICOIDES DENDRÍTICAS REDUCEN LA PRODUCCIÓN DE VIH EN LOS CONTROLADORES DE ÉLITE

K. Machmach<sup>1</sup>, M. Leal<sup>1</sup>, C. Gras<sup>2</sup>, P. Viciano<sup>1</sup>, M. Genebat<sup>1</sup>, E. Franco<sup>3</sup>, F. Boufassa<sup>4</sup>, O. Lambotte<sup>5</sup>, J.P. Herbeuval<sup>2</sup> y E. Ruiz-Mateos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>CNRS UMR 8147, Université Paris Descartes, Paris. <sup>3</sup>Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas Sevilla/Huelva y Banco de Tejidos, Sevilla. <sup>4</sup>INSERM U1012, Bicêtre, Paris. <sup>5</sup>AP-HP, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bicêtre Hospital, Paris.

**Introducción:** En la infección por el VIH existe un grupo de sujetos capaces de mantener los niveles de carga viral por debajo de los límites de detección en ausencia de tratamiento antirretroviral; estos sujetos se definen como controladores de élite del VIH (EC). Los principales mecanismos responsables de ese control siguen siendo parcialmente desconocidos. La inmunidad adaptativa y los factores genéticos, aunque estén implicados, no explican de forma completa este fenómeno. Por otra parte, las células plasmaticoides dendríticas (pDC) son las principales productoras de IFN de tipo I en respuesta a infecciones virales, y hasta el momento se desconoce la implicación de las pDC en el control de la infección por el VIH en los EC.

**Objetivos:** Analizar los niveles periféricos de las pDC y las tasas de producción de IFN- $\alpha$  mediante estimulación de TLR9, así como determinar la habilidad de las pDC de reducir la producción de VIH *in vitro* y la inducción de apoptosis sobre células T infectadas. Hemos comparado los EC con sujetos infectados por el VIH vírgenes para cualquier tratamiento antirretroviral (ART) con cargas virales altas (> 10.000 copias/ml), así como con sujetos bajo ART con cargas virales indetectables, y sujetos sanos como grupo de referencia.

**Resultados:** Hemos observado niveles preservados de pDC así como de producción de IFN- $\alpha$  en los EC comparados con los demás sujetos. Las pDC de los EC presentaban una mayor capacidad de reducir la producción del VIH *in vitro* y de inducir apoptosis de células T infectadas, mientras que las pDC de los sujetos vírgenes apenas

respondían sin previo estímulo a través del TLR9 que es una vía independiente del VIH.

**Conclusiones:** La preservada funcionalidad de las pDC de los EC de reducir la producción viral puede ser uno de los mecanismos implicados en el control espontáneo de la viremia del VIH en estos sujetos. Nuestros resultados demuestran la importancia de la inmunidad innata en la patogénesis del VIH, y el conocimiento de los mecanismos en los que están implicadas las pDC podría ser de gran ayuda para el diseño de nuevas terapias.

#### OR-03. TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON (PEG-INF) PLUS RIBAVIRIN (RBV) OF 67 HIV-INFECTED PATIENTS WITH RECURRENT HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION (OLT): RESULTS OF THE FIPSE OLT-HIV-COHORT STUDY (2002-08)

J.M. Miró<sup>1</sup>, L. Castells<sup>2</sup>, A. Valdivieso<sup>3</sup>, J. Torre-Cisneros<sup>4</sup>, M. Abradelo<sup>5</sup>, J.R. Fernández<sup>3</sup>, R. Barcena<sup>6</sup>, M. Laguno<sup>1</sup>, I. Pérez<sup>1</sup>, C. Manzardo<sup>1</sup>, A. Rimola<sup>1</sup> and Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS-Universidad de Barcelona, Barcelona.

<sup>2</sup>Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital de Cruces, Bilbao. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

**Background:** Recurrent HCV infection after OLT is a major cause of graft loss and death in HIV/HCV-coinfected patients. We evaluate the efficacy and safety of treatment with PEG-INF and RBV for recurrent HCV after OLT in 67 HIV-infected recipients.

**Methods:** Prospective multicenter cohort study. Between 2002 and 2008, 155 liver transplants were performed in Spain. Fifty-three patients died (34%), 147 (95%) were HIV/HCV-co-infected, and 72 (49%) started anti-HCV therapy with PEG-INF (alfa-2a [N = 23] or alfa-2b [N = 49]) plus RBV planned for 48 weeks. We present the results of 67 evaluable patients. Sustained virological response (SVR) was defined as undetectable serum HCV-RNA viral load (VL) 6 months after therapy. We performed an intention-to-treat (ITT; M = F) and per-protocol (PP) analysis.

**Results:** Median (IQR) age was 42 (38;46) years, 76% of recipients were males, and former drug use (73%) was the most common HIV risk factor. Median pre-OLT (IQR) MELD was 15 (12;20). Efavirenz-based regimens were the most common post-OLT (46%) antiretroviral treatment. Median (IQR) CD4 cell count pre-OLT was 297 (202;428) cells/mm<sup>3</sup> and 61 (91%) patients had undetectable plasma HIV-RNA VL. Patients received cyclosporine -or tacrolimus-based regimens in 29% and 71% of cases, respectively. Genotypes 1, 2, 3, 4 and others/non-typable were detected in 37 (55%), 2 (3%), 15 (22%), 10 (15%), and 3 (4%) cases, respectively. Median (IQR) peak serum HCV-RNA VL rebound after OLT was 8,700,000 (1,885,000; 25,000,000) IU/mL. None of the 147 patients cleared HCV infection without anti-HCV therapy. Treatment was started a median (IQR) of 9 (5;15) months after OLT. Overall, early virological response (decrease of 2 logs in HCV-RNA VL at 12 weeks), end of therapy response, and SVR were seen in 21 (31%), 19 (28%), and 14 (21%) cases, respectively. By ITT analysis (N = 67), SVR rates for genotypes 1/4 or 2/3 were 8.5% and 59%, respectively. Anti-HCV treatment was stopped early in 40 cases (60%) due to non-virological response (15 cases, 38%), treatment toxicity (14 cases, 35%), death (6 cases, 15%), and other reasons (5 cases, 12%). By PP analysis (N = 27), SVR rates for genotypes 1/4 or 2/3 were 27% and 82%, respectively.

**Conclusions:** The cure rate with PEG-INF plus RBV was low (21%), especially for genotypes 1/4. New anti-HCV drugs are necessary to improve the rate of SVR in HIV/HCV-coinfected liver recipients.

#### OR-04. IMPACTO DE VARIACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE LDL EN LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA Y SU EFECTO SINÉRGICO CON EL GENOTIPO DE LA INTERLEUCINA 28B (IL28B) EN LA CINÉTICA VIRAL INMEDIATA DEL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC GENOTIPOS 1 Y 4 EN TRATAMIENTO CON IFN-PEG/RBV

K. Neukam<sup>1</sup>, A. Rivero-Juárez<sup>2</sup>, A. Caruz<sup>3</sup>, F. Di Lello<sup>1</sup>, I. Pérez-Camacho<sup>4</sup>, J.A. Mira<sup>5</sup>, A. Camacho<sup>2</sup>, J. Macías<sup>1</sup>, A. Rivero<sup>2</sup>, S. García-Rey<sup>5</sup>, N. Merchante<sup>1</sup> y J.A. Pineda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Departamento de Biología Molecular, Universidad de Jaén, Jaén. <sup>4</sup>Hospital de Poniente, Almería. <sup>5</sup>Hospital de Valme, Sevilla.

**Antecedentes/Objetivo:** Las variaciones en el gen de la interleucina 28B (IL28B) tienen un valor predictivo alto de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes coinfectados por VIH y hepatitis C (VHC) genotipo 1-4 tratados con interferón pegilado más ribavirina (IFN-PEG/RBV) e influye en los niveles plasmáticos de LDL y la cinética viral inmediata. Los niveles elevados de LDL se asocian con RVS y puede existir una interacción con el sistema LDL/receptor de LDL (LDL-r). El objetivo fue evaluar el impacto del genotipo de LDL-r en la RVS en pacientes coinfectados por VIH/VHC en tratamiento con IFN-PEG/RBV y si existe un efecto sinérgico con IL28B sobre la cinética viral inmediata en la subpoblación coinfectada por los genotipos 1-4.

**Métodos:** Estudio prospectivo en el que se incluyeron 184 pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con IFN-PEG/RBV en dos hospitales andaluces. Se determinaron las variaciones en los polimorfismos de un nucleótido único rs14158 de LDL-r y 129679860 de IL28B. Se determinó la RVS, así como el ARN-VHC basal (B) y en los días 7, 14 y 28 en 77 enfermos. Se evaluó el descenso de ARN-VHC en estos puntos en función de los distintos perfiles genéticos de IL28B/LDL-r.

**Resultados:** Veintiocho (38%) pacientes con LDL-r no-CC y 61 (55%) con LDL-r CC alcanzaron RVS (p = 0,028). En pacientes con genotipo 1-4, las frecuencias de RVS en pacientes con LDL-r no-CC y CC fue del 20 y el 41% (p = 0,020), respectivamente, y respecto a la asociación entre los genotipos de IL28B/LDL-r: CC/CC= 18/26 (69%); CC/no-CC: 6/20 (30%); no-CC/CC: 12/48 (25%); no-CC/no-CC: 4/29 (29%); p < 0,001. En el grupo de pacientes con LDL-r CC se observó un menor porcentaje de recidivas (13 vs. 30%; p = 0,023). En pacientes con genotipo CC de IL28B se observó un mayor descenso de la ARN-VHC (UI/mL) en los días 7, 14 y 28 en aquellos pacientes con LDL-r CC que en los LDL-r no-CC (día 7: 1,18 ± 0,78 vs. 0,51 ± 0,46, p = 0,01; día 14: 1,56 ± 0,87 vs. 0,89 ± 0,82; p = 0,012; día 28: 2,17 ± 0,59 vs. 1,6 ± 0,91; p = 0,001). No se observaron diferencias en el descenso del ARN-VHC en función del genotipo de LDL-r en pacientes con genotipo IL28B desfavorable en ninguno de los tiempos analizados.

**Conclusiones:** Las variaciones en el rs14158 predicen RVS en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con IFN-PEG/RBV con genotipo 1-4 del VHC. Existe un efecto sinérgico entre los genotipos de IL28B y LDL-r sobre la cinética viral inmediata del VHC, así como sobre la RVS en estos pacientes.

#### OR-05. EVOLUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y DEL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH TRAS UNA INTERVENCIÓN INTENSIVA Y MULTIDISCIPLINAR SOBRE EL ESTILO DE VIDA: RESULTADOS A LAS 96 SEMANAS

M. Saumoy, A. Navarro, M. Olmo, E. Ferrer, J.M. Ramon, R. Vila, A. Vila y D. Podzamczar

Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

**Objetivo:** Comparar la eficacia de una intervención intensiva y multidisciplinaria sobre el estilo de vida, con una intervención convencional, en el riesgo cardiovascular (RCV).

**Métodos:** Estudio piloto, randomizado de 3 años de duración. Criterios de inclusión: adultos con infección por el VIH, tratamiento antirretroviral estable, carga viral indetectable, riesgo cardiovascular > 10%. Randomización 1:1: 1) Grupo intervención: actuación intensiva y multidisciplinar sobre el estilo de vida realizada por dietista (consejos dietéticos y ejercicio) y médico de medicina preventiva (abandono del hábito tabáquico); 2) Grupo control: visitas de rutina. Controles cada 4 meses. En cada visita se determinó colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, triglicéridos (TG), glucosa e insulina. El RCV calculado mediante la ecuación de Framingham y el índice tobillo-brazo (ITB) se determinaron basalmente y de forma anual. Se presentan los datos a las 96 semanas.

**Resultados:** Se incluyeron 54 pacientes, 27 en cada rama. Todos eran hombres excepto una mujer, edad media 52 años (DE 8,9). El RCV basal fue 16,74% (DE 5,76) y el 42,6% recibía fármacos hipolipemiantes. No hubo diferencias entre ramas en las variables antropométricas, metabólicas, RCV e ITB. A las 96 semanas se observó una disminución de CT 0,78 mmol/L (IC 95%, 0,36-1,19;  $p = 0,001$ ) y LDL-c 0,55 mmol/L (IC 95%, 0,14-0,94;  $p = 0,01$ ) y un aumento de HDL-c/CT 0,025 (IC 95%, 0,00012-0,05;  $p = 0,04$ ), únicamente en el grupo intervención. Una mayor proporción de pacientes dejaron de fumar en el grupo intervención 33,48% (CI 95%, 7,54-54,21;  $p = 0,008$ ) versus 8,33% (CI 95%, -17,18-32,75;  $p = 0,68$ ). El RCV disminuyó sólo en el grupo intervención: 4,4% (CI 95%, 1,3-7,47;  $p = 0,007$ ). No hubo cambios en el ITB.

**Conclusiones:** En pacientes con RCV elevado, una intervención intensiva y multidisciplinar en el estilo de vida se asoció a una mejora significativa del perfil lipídico y del abandono del hábito tabáquico. Esta mejoría se tradujo en una disminución del RCV. El ITB que estaba dentro del rango de normalidad no se modificó a lo largo del estudio.

#### OR-06. PROYECTO ICEBERG: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN VIH MEDIANTE MÉTODO RÁPIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

F. Jover Díaz, J.M. Cuadrado Pastor, E. Calabuig Barbero, E. Ascuña Vásquez y S. Rodríguez

Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante.

**Objetivos:** 1) Determinar la prevalencia de infección VIH en pacientes entre 18-65 años atendidos en U.E.I. 2) Determinar el grado de inmunosupresión y estadio SIDA en los casos de nuevo diagnóstico. 3) Valorar el grado de aceptación y satisfacción de la realización del test rápido.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional. Periodo mayo 2009-septiembre 2010. Realizamos un *screening* de infección VIH tipo "Opt-out" (ofrecimiento con rechazo voluntario). Se utilizó el test Ora-Quick Advance Rapid HIV-1/2<sup>®</sup> (OraSure Technologies) usando muestras de fluido oral. La confirmación de la infección se estableció mediante métodos serológicos habituales. Se realizó una encuesta post-test para evaluar el grado de aceptación y satisfacción de los pacientes.

**Resultados:** Se realizó el test rápido VIH en 165 pacientes (81,3% ingresados). Edad media: 40,7 ± 10,3 años (66,8% varones). Procedencia: España (71,1%), Sudamérica (15,8%), Europa (8,9%), África (4,1%). Había recibido asistencia sanitaria en el último año a cualquier nivel el 72% (la mayoría a varios niveles entre ellos urgencias y atención primaria), con una mediana de visitas de 2,2 (0-3). Motivo de consulta: fiebre (37,6%), ITU (26,7%), neumonía (14,1%), IPPB (8,4%), meningitis (4,7%), hepatitis viral (4,3%), TBC (2,5%), ITS (1,7%). Factores de riesgo VIH: relaciones sexuales, de riesgo o no (93,7%), consumo de drogas/exADVP (11,7%). Ningún paciente rechazó la realización del test diagnóstico VIH. En 9/165 pacientes el resultado del test rápido fue positivo, siendo por tanto la prevalencia de nuevas infecciones del 5,4%. La mediana de CD4 fue de 267 (3-526) y la mediana de carga viral VIH fue 157.000 copias/ml. Se diagnosticaron varias infecciones oportunistas: leishmaniasis visceral (1 caso), TBC diseminada (1 caso), toxoplasmosis cerebral (1 caso) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1 caso). Los resultados de la encuesta post test demostraron

una gran aceptación por su sencillez (100%), rapidez (96,9%) y facilidad en la toma de muestras (100%), rapidez en la obtención de los resultados (98,7%) y reproducibilidad en otros pacientes (98,7%).

**Conclusiones:** La prevalencia de infección VIH en pacientes atendidos en nuestra unidad es elevada (5,4%) respecto a otras poblaciones (general, ingresados por patología médica y/o quirúrgica). Teniendo a nuestra disposición una herramienta terapéutica tan efectiva como el TARGA deberíamos plantearnos la realización del test VIH de manera universal, según las últimas recomendaciones. Dada su elevada fiabilidad diagnóstica, sencillez de realización y rapidez, los test rápidos pueden servir como método de *screening* universal de la infección en pacientes con patología infecciosa.

Jueves, 10 de noviembre. Sala Auditorium Al-Andalus (11:00-12:30 h)

#### OR-07. LA PROGRESIÓN RÁPIDA EN INDIVIDUOS INFECTADOS POR VIH-1 ESTÁ MARCADA POR LA AUSENCIA DE RESPUESTAS ESPECÍFICAS T CD8+ FRENTE AL VIRUS

J. García Prado<sup>1</sup>, J. Dalmau<sup>1</sup>, M. Rotger<sup>2</sup>, I. Erkizia<sup>1</sup>, A. Rauch<sup>3</sup>, B. Mothe<sup>1</sup>, E. Palou<sup>4</sup>, C. Brander<sup>1</sup>, B. Clotet<sup>1</sup>, A. Telenti<sup>2</sup> y J. Martínez-Picado<sup>1</sup>

Instituto de Investigación de SIDA, IrsiCaixa, Badalona. <sup>2</sup>Instituto de Microbiología, Hospital Universitario y Universidad de Lausanne, Lausanne. <sup>3</sup>Hospital Universitario y Universidad de Bern, Bern. <sup>4</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona, Barcelona.

**Objetivos:** Los seres humanos presentan una notable variabilidad en su evolución clínica frente a la infección por VIH-1. Si bien algunas personas son capaces de controlar durante años la replicación del virus en ausencia de tratamiento, otros pierden de forma acelerada linfocitos T CD4+ y/o progresan a SIDA en los 3 años posteriores a la infección. Este grupo de individuos se conocen como progresores rápidos. Estudios previos han demostrado el papel clave de las respuestas celulares T CD8+ frente al VIH-1 en el control global de la replicación viral. El objetivo de este estudio es evaluar el papel de las repuestas adaptativas T CD8+ frente al VIH-1 en individuos infectados con progresión rápida.

**Métodos:** El estudio incluye un total de 30 individuos VIH+; de estos 17 son progresores rápidos (PR) y 13 progresores estándar (PE). Tipamos todos los pacientes para los cuatro dígitos de las moléculas de HLA-A, B y C. Además, cuantificamos las respuestas celulares específicas T CD8+ frente al virus mediante ELISPOT de IFN-gamma usando un panel de péptidos óptimos, en células mononucleares de sangre periférica durante la seroconversión y post-seroconversión (media = 25 meses). También secuenciamos el gen gag del VIH-1 a partir de ARN plasmático en los dos grupos del estudio.

**Resultados:** Nuestros datos demuestran una disminución en la frecuencia de respuestas T CD8+ en los PR frente al grupo de PE durante la seroconversión ( $p = 0,0049$ ) y post-seroconversión ( $p = 0,005$ ). El inicio del tratamiento antirretroviral tras la seroconversión en el grupo de PR no favorece la recuperación o generación de nuevas respuestas T CD8+ frente al VIH. Cabe destacar que 4 individuos del grupo de PR presentan alelos protectores frente a la infección por VIH-1 (HLA-B\*5801 y HLA-B\*2710). En este grupo, los datos de las secuencias demuestran la presencia de virus con mutaciones de escape en Gag frente a las respuestas T CD8+ inmunodominantes durante la infección aguda, TW10 y KK10 respectivamente.

**Conclusiones:** La progresión rápida en individuos infectados por VIH-1 está relacionada con una baja frecuencia de respuestas celu-

lares T CD8+ frente al virus. Las respuestas celulares no se recuperan tras la introducción de tratamiento antirretroviral en el grupo de PR. La falta de respuestas celulares estaría asociada, en algunas ocasiones, con la presencia de variantes virales con mutaciones de escape, que limitarían el control inmunitario de la replicación viral en las fases tempranas de la infección.

#### OR-08. EFECTO DE LA INACTIVACIÓN DE LA RNasa H SOBRE LA FIDELIDAD DE COPIA DE LA RETROTRANSCRIPTASA DEL VIH-1 GRUPO O

M. Álvarez, R.N. Afonso, V. Barrioluengo y L. Menéndez-Arias

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Madrid.

**Antecedentes:** La retrotranscriptasa (RT) del VIH-1 es un heterodímero formado por subunidades de 66 y 51 kDa. La subunidad mayor (p66) contiene el dominio RNasa H con su triada catalítica, constituida por Asp<sup>443</sup> (D443), Glu<sup>478</sup> (E478) y Asp<sup>498</sup> (D498). Cambios en estas posiciones conducen a la pérdida de la actividad RNasa H de la RT. Previamente demostramos que la RT del VIH-1 grupo O (RT\_VIH-1\_O) presentaba una fidelidad de copia 2,5 veces superior a la de la RT del VIH-1 grupo M-subtipo B (Álvarez et al. J Mol Biol. 2009;392:872-84). En el presente trabajo analizamos los efectos de las mutaciones D443N y E478Q sobre la fidelidad de copia de la RT\_VIH-1\_O.

**Métodos:** Se obtuvieron variantes recombinantes de la RT\_VIH-1\_O, portadoras de los cambios de aminoácido V75I, D443N, E478Q, V75I/D443N y V75I/E478Q, además de la RT silvestre (WT). Se determinó su actividad RNasa H y afinidad por complejos DNA-DNA. Se llevaron a cabo ensayos de fidelidad basados en la expresión de *lacZ* utilizando el fago M13, medidas de extensión de extremos correcta o incorrectamente apareados, basadas en la obtención de parámetros cinéticos en el estado estacionario ( $k_{cat}$  y  $K_m$ ), y ensayos de extensión de iniciadores en presencia de 3 de los 4 dNTPs.

**Resultados:** Las RT portadoras de D443N o E478Q carecen de actividad RNasa H. En ensayos basados en *lacZ*, observamos que D443N y E478Q producen una disminución de la frecuencia de mutantes de 4,2 y 6,2 veces, respectivamente. Del mismo modo, V75I/D443N y V75I/E478Q presentaban menores tasas de error que el mutante V75I. Los espectros de mutación mostraron un incremento significativo en la proporción de inserciones y deleciones introducidas por las RTs carentes de actividad RNasa H. El aumento de fidelidad causado por D443N y E478Q se vio confirmado por los resultados de los ensayos de incorporación de nucleótido en el estado estacionario y de extensión de iniciadores en ausencia de un dNTP. Las mutaciones en el dominio RNasa H no afectan a la afinidad de la RT por complejos DNA-DNA.

**Conclusiones:** Los cambios D443N y E478Q, que inactivan la RNasa H de la RT\_VIH-1\_O, producen un aumento de 2 a 6 veces en la fidelidad de copia de la enzima. Las RT carentes de actividad RNasa H tienen mayor tendencia a introducir inserciones y/o deleciones, si bien no tenemos evidencia concluyente sobre el mecanismo molecular responsable de estas diferencias.

#### OR-09. ESTUDIO PERICO: ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO MULTICÉNTRICO DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C EN PACIENTES COINFECTADOS VHC/VIH COMPARANDO UN RÉGIMEN DE INDUCCIÓN CON DOSIS ALTAS DE RIBAVIRINA (RBV) FRENTE A DOSIS HABITUALES

P. Labarga y V. Soriano, en nombre del Grupo Español del Estudio Perico

Hospital Carlos III, Madrid.

**Antecedentes:** Una mayor exposición inicial a RBV podría aumentar las tasas de respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes VHC/VIH.

**Métodos:** El estudio de Perico es un ensayo clínico randomizado con dos brazos de tratamiento, administrando pegIFN $\alpha$ -2a 180 microgramos/semana a ambos más RBV o 1.000-1.200 o 2.000 mg/día en pacientes coinfectados VIH / VHC nunca expuestos a IFN. Se administró 50.000 UI subcutánea semanal de EPO a los pacientes asignados al brazo de inducción. Después de la semana 4 de tratamiento todos los pacientes recibieron dosis estándar de RBV y se suspendió la EPO. La duración del tratamiento fue de acuerdo con la RVR: 48 semanas en G1/4 y 24 semanas en el G2/3 si RVR; 72 y 48 semanas, respectivamente, si no RVR.

**Resultados:** 365 pacientes (174 rama de inducción de RBV y 191 rama RBV estándar) fueron evaluados (73% varones, edad media 43 años, 80% VHC-G 1 / 4, 72% RNA-VHC > 500.000 UI/mL, 48% Metavir F3-F4; IL28B genotipo CC 41%). No hubo diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento en estos datos. La proporción de pacientes que lograron la RVS (análisis ITT) fue del 43% en el grupo de inducción y el 47% en el grupo estándar ( $p = 0,4$ ). Como era de esperar, fue mayor en pacientes con VHC-G2 / 3 vs G1 / 4 (82 frente a 36%;  $p < 0,001$ ), en IL28B CC vs CT / TT (74 vs 35%;  $p < 0,001$ ) y en pacientes con valor basal de RNA-VHC < 500.000 UI / mL (61 vs 39%;  $p < 0,001$ ). Una tendencia se observó en los pacientes con Metavir F3-F4 vs F0-F2 (40 frente a 51%;  $p = 0,06$ ). La RVS fue de 80 vs 31% ( $p < 0,001$ ) en los pacientes que terminaron frente a no completar la duración prevista del tratamiento. El análisis multivariado (OR [IC 95%];  $p$ ) mostró que el RVS se asoció con IL28B CC (3,3 [1,3-8,6]; 0,01), genotipos 2/3 (10 [20-50]; 0,009) y la terminación de la duración prevista de la terapia (10 [3,6-25];  $< 0,001$ ).

**Conclusiones:** La terapia de inducción con altas dosis de RBV con EPO no mejora las tasas de RVS en pacientes coinfectados VIH/VHC. La eritropoyetina administrada de forma preventiva podría mitigar el beneficio de las dosis altas de RBV, aumentando la absorción de RBV por los eritrocitos.

#### OR-10. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA MORTALIDAD POR CAUSA HEPÁTICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES VIH POSITIVO EN ESPAÑA, 1997-2008

J. Berenguer Berenguer<sup>1</sup>, B. Alejos Ferreras<sup>2</sup>, V. Hernando Sebastián<sup>2</sup>, P. Viciano<sup>3</sup>, J.A. Oteo<sup>4</sup>, J.L. Gómez Sirvent<sup>5</sup>, D. Dalmau<sup>6</sup>, J. Portilla<sup>7</sup>, S. Moreno<sup>8</sup>, J. del Amo<sup>2</sup> y C. Coris<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>Centro Nacional de Epidemiología, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>4</sup>Hospital San Pedro de La Rioja. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Canarias.

<sup>6</sup>Mutua de Terrasa. <sup>7</sup>Hospital de Alicante. <sup>8</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>9</sup>Grupo Multicéntrico.

**Introducción:** Se ha observado anteriormente que la proporción de usuarios de drogas inyectables (UDI) en CoRIS —cohorte multicéntrica de adultos VIH + naïve a tratamiento antirretroviral en España— se redujo del 67,3% en 1997 al 14,5% en 2006, con un descenso paralelo de la prevalencia de coinfección por el VHC del 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006. El objetivo de este estudio es evaluar la tendencia temporal de mortalidad por causa hepática en CoRIS.

**Métodos:** Se analizaron datos de CoRIS desde 1997 hasta 2008, dividido en dos períodos calendarios: 1997-2003 y 2004-2008. La causa de muerte se obtiene a través del cruce con el Fichero Nacional Básico de Defunciones (FNBD). Las muertes están codificadas de acuerdo con la CIE-10 y se consideran tres categorías de causa de muerte: VIH/sida, hepática códigos B15-B19, C22-C229, K70-K77, K922, K65, R18 y otras. Se utilizaron modelos de regresión de Poisson para estudiar tasas de mortalidad e identificar factores de riesgo.

**Resultados:** Entre 1997-2008 se incluyeron 6.065 pacientes: 76% hombres, 31% IDU, el 36% VHC + ( $n = 2.187$ ), edad promedio 35 años, mediana de CD4 + 335 cel/ml. Durante 19.416 años-personas (PA) de seguimiento se observaron 250 muertes en total (tasa de mortalidad:

12,9 / 1000 PA). La tabla muestra las tasas de muerte global y causa específica en ambos períodos, las razones de tasas (RT) e intervalos de confianza (IC) al 95% en el período 2004-08 tomando el período 1997-2003 como referencia. Los resultados se presentan estratificados por estatus VHC. El análisis multivariado no modifica los resultados principales.

	1997-03	2004-08	
	Tasa x 1.000 pa	Tasa x 1.000 pa	RT (95%IC) ref. 97-03
Global			
Total	16,5 (14,2-19,1)	8,5 (6,7-10,6)	0,51 (0,39-0,67)
VHC-	8,8 (6,3-12,5)	4,6 (3,3-6,5)	0,52 (0,32-0,85)
VHC+	18,7 (15,7-22,2)	23,6 (17,5-31,9)	1,27 (0,90-1,79)
Hepática			
Total	1,8 (1,1-2,8)	0,7 (0,3-1,5)	0,39 (0,15-0,96)
VHC-	0,8 (0,3-2,6)	0,1 (0,0-1,0)	0,17 (0,01-1,70)
VHC+	2,4 (1,5-3,9)	2,8 (1,2-6,8)	1,19 (0,4-3,2)
VIH/sida			
Total	9,3 (7,6-11,3)	4,8 (3,6-6,5)	0,52 (0,36-0,74)
VHC-	4,4 (2,7-7,2)	3,2 (2,1-4,8)	0,71 (0,38-1,36)
VHC+	10,2 (8,1-12,9)	11,2 (7,3-17,4)	1,01 (0,67-1,80)
Otras causas			
Total	5,4 (4,2-7,0)	3,0 (2,0-4,4)	0,55 (0,35-0,87)
VHC-	3,6 (2,1-6,2)	1,3 (0,7-2,5)	0,36 (0,15-0,84)
VHC+	6,1 (4,5-8,3)	9,6 (5,9-15,4)	1,57 (0,90-2,76)

**Conclusiones:** Tomando como referencia los primeros años de TARGA, se observa una reducción de la mortalidad global y causa específica en toda la población. Estas tendencias se deben en gran parte a los pacientes VHC-, ya que estas disminuciones no se observan en los pacientes VHC+.

#### OR-11. COHORTE NACIONAL DE NIÑOS INFECTADOS POR VIH (CORISPE): SITUACIÓN ACTUAL Y ÚLTIMOS RESULTADOS

S. Jiménez de Ory<sup>1</sup>, M.L. Navarro Gómez<sup>1</sup>, P. Soler Palacín<sup>2</sup>, M. Espiau Guarner<sup>2</sup>, A. Noguera Julián<sup>3</sup>, D. Falcón Neyra<sup>4</sup>, D. Blázquez Gamero<sup>5</sup>, J. Saavedra Lozano<sup>1</sup>, M. Rivera Cuello<sup>6</sup>, M. García López-Hortelano<sup>7</sup>, J.A. Couceiro Gianzo<sup>8</sup>, L. Fernández Silveira<sup>9</sup>, J.T. Ramos Amador<sup>10</sup>, M. Méndez<sup>1</sup>, C. Gavilán Martín<sup>11</sup>, J.L. Santos Pérez<sup>12</sup>, A. Mur Sierra<sup>13</sup>, L.M. Ciria Calavia<sup>14</sup>, I. Pocheville Guruceta<sup>15</sup>, J. Martínez Pérez<sup>16</sup>, A.I. Menasalvas Ruiz<sup>17</sup>, M. Herranz Aguirre<sup>18</sup>, M.A. Roa Francia<sup>19</sup>, T. Vallmanya Cucurull<sup>20</sup>, E. Colino Gil<sup>21</sup>, J. Beceiro Mosquera<sup>22</sup>, J. Echeverría Lecuena<sup>23</sup>, J. Gómez Sirvent<sup>24</sup>, F. Pelechano Ribes<sup>25</sup>, M. Lillo Lillo<sup>26</sup>, C. Pérez Méndez<sup>27</sup>, P. Ruiz del Árbol<sup>28</sup>, L. Mayol Canals<sup>29</sup>, J. Escribano Subías<sup>30</sup>, F. Lendínez Molinos<sup>31</sup>, M.T. Coll<sup>32</sup>, V. Pineda<sup>33</sup>, P. Terol Barrero<sup>34</sup>, L. García Rodríguez<sup>35</sup>, P. Solís Sánchez<sup>36</sup>, B. Losada Pinedo<sup>37</sup>, M. Teresa Palacio<sup>38</sup>, R. Montiel Crespo<sup>39</sup>, M.J. Muñoz Vilches<sup>40</sup>, A. Grande Tejada<sup>41</sup>, A.G. Andrés<sup>42</sup>, M.J. Oliván del Cacho<sup>43</sup>, C. Flores González<sup>44</sup>, A. Soriano<sup>45</sup>, C. Calvo Rey<sup>46</sup>, M.C. Garijo Ayestarán<sup>47</sup>, F.J. Romero Sala<sup>48</sup>, M. Garzón Gómez<sup>49</sup>, M.L. Cuadrillero Rubio-Chávarri<sup>50</sup>, M.A. Muñoz Fernández<sup>1</sup>, C. Fortuny Guasch<sup>2</sup>, M.I. de José Gómez<sup>51</sup> y Grupo de Trabajo Corispe

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>5</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Carlos Haya, Málaga. <sup>7</sup>Hospital Carlos III, Madrid. <sup>8</sup>C.H. Universitario de Pontevedra, Pontevedra. <sup>9</sup>Hospital La Fe, Valencia. <sup>10</sup>Hospital de Getafe, Getafe. <sup>11</sup>Hospital de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante. <sup>12</sup>Hospital Virgen de las Nieves, Granada. <sup>13</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>14</sup>Hospital Miguel Servet, Zaragoza. <sup>15</sup>Hospital de Cruces, Bilbao. <sup>16</sup>Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid. <sup>17</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>18</sup>Hospital Virgen del Camino, Pamplona. <sup>19</sup>Hospital de Móstoles, Móstoles. <sup>20</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

<sup>21</sup>Hospital Materno Infantil de Las Palmas, Las Palmas. <sup>22</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. <sup>23</sup>Hospital de Donostia, San Sebastián. <sup>24</sup>Hospital Virgen de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>25</sup>Hospital General de Castellón, Castellón. <sup>26</sup>Hospital de Albacete, Albacete. <sup>27</sup>Hospital de Cabueñes, Gijón. <sup>28</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>29</sup>Hospital Josep Trueta, Girona. <sup>30</sup>Hospital Sant Joan de Reus, Reus. <sup>31</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>32</sup>Hospital de Granollers, Granollers. <sup>33</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell. <sup>34</sup>Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>35</sup>Hospital de Mataró, Mataró. <sup>36</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>37</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>38</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. <sup>39</sup>Hospital La Línea de la Concepción, La Línea de la Concepción. <sup>40</sup>Hospital de Poniente, El Ejido. <sup>41</sup>Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz. <sup>42</sup>Hospital de León, León. <sup>43</sup>Hospital San Jorge, Huesca. <sup>44</sup>Hospital Puerta del Mar, Cádiz. <sup>45</sup>Hospital Joan XXIII, Tarragona. <sup>46</sup>Hospital Severo Ochoa, Leganés. <sup>47</sup>Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, Logroño. <sup>48</sup>Complejo Hospitalario de Cáceres, Cáceres. <sup>49</sup>Hospital General de Lanzarote, Lanzarote. <sup>50</sup>Hospital General de Fuerteventura, Fuerteventura. <sup>51</sup>Hospital La Paz, Madrid.

**Objetivos:** Describir la situación actual de la Cohorte Nacional de Niños Infectados por VIH (CoRISpe), a septiembre de 2011.

**Métodos:** Cohorte abierta, prospectiva y retrospectiva, multicéntrica, de pacientes infectados por VIH, principalmente por transmisión vertical, diagnosticados con menos de 18 años de edad. En ella están participando 73 hospitales de la red pública de toda España, que asisten a niños VIH+. A través de aplicaciones online se han recogido durante el período 2009-2011 variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y de tratamientos de los pacientes incluidos en la Cohorte. CoRISpe tiene también vinculación con el Biobanco Pediátrico de VIH y los investigadores están participando de manera activa en el envío de muestras.

**Resultados:** Se trata de una cohorte de pacientes en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes infectados, principalmente por transmisión vertical, en los que las características de la infección son muy diferentes a las de las cohortes de adultos o de cohortes pediátricas en países donde el control de la infección VIH no es posible. Los nuevos diagnósticos que se están incluyendo en dicha cohorte se deben a oportunidades perdidas en la actualidad en cuanto a la prevención de la transmisión vertical, junto con casos de niños nacidos fuera España. Actualmente están en marcha proyectos de investigación con las muestras de estos pacientes que se encuentran almacenadas en el Biobanco.

**Conclusiones:** La Cohorte Nacional de Niños Infectados por VIH (CoRISpe), que se encuentra en funcionamiento desde 2008, está en el momento actual muy consolidada. La información obtenida de esta cohorte permite conocer la situación de la infección VIH pediátrica en nuestro país, lo que constituye una herramienta muy útil para poder diseñar estrategias preventivas y de mejora de la salud de estos pacientes.

#### OR-12. COHORTE PROGRESIVA DE TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA. DATOS A 4 AÑOS. GRUPO SEINORTE

F. Rodríguez Arrondo<sup>1</sup>, M.A. von Wichmann<sup>1</sup>, J.A. Iribarren<sup>1</sup>, O. Ferrero<sup>2</sup>, J. Muñoz<sup>2</sup>, K. Aguirrebengoa<sup>3</sup>, J. Goikoechea<sup>3</sup>, M.A. García<sup>4</sup>, E. Martínez<sup>4</sup>, J. Portu<sup>5</sup>, L. Metola<sup>6</sup> y R. Silvarriño<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Donostia, San Sebastián. <sup>2</sup>Hospital de Basurto, Bilbao. <sup>3</sup>Hospital de Cruces, Bilbao. <sup>4</sup>Hospital Galdakao. <sup>5</sup>Hospital Txagorritxu. <sup>6</sup>Hospital San Pedro, Logroño. <sup>7</sup>Hospital San Eloy, Baracaldo.

**Introducción:** El objetivo de este estudio es valorar las tasas de incidencia de tumores no definitorios de sida (TNDS), factores de riesgo y evolución, en una cohorte prospectiva de pacientes infectados por el VIH.

**Métodos:** Hemos recogido de forma prospectiva todos los nuevos casos de TNDS diagnosticados en 7 hospitales del grupo SEINORTE desde enero de 2007 hasta diciembre de 2010, lo que supone un seguimiento de aproximadamente 28.000 pacientes/año. Hemos analizado la edad, sexo, grupo de riesgo, tipo de tumor, factores de riesgo (TNDS relacionados con infecciones, y con tabaco), el nadir de CD4, los CD4 en el momento del diagnóstico del tumor, haber tenido previa o concomitantemente diagnóstico de sida, el uso o no de TARGA y el tiempo conocido de infección por VIH.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 47 años (rango 16-80). El grupo de riesgo fue 58,7 (%), ADVP, 30,8 (%) heterosexual, 7,7 (%) homosexual y 2,8 (%) otros. La incidencia de TNDS fue de 5,27 por 1.000 pacientes/año. La mediana de CD4 en el diagnóstico del tumor fue

de 357 (6-1317). El nadir de CD4 era de 139 (1-1200). La mediana de antigüedad fue de 15 años (0-27). Los TNDS más frecuentes fueron, los cánceres de pulmón (29) seguido de hígado (27), cabeza y cuello (17), anal (15), pene/vulva/vagina (10), piel (7), carcinoma indiferenciados (7), colon (6), hematológicos (6) y otros (22). La antigüedad fue mayor en los TNDS relacionados con infecciones, sobre todo en el de hígado. El nadir de CD4 fue menor en el cáncer anal. El 40% de los pacientes ha fallecido.

**Conclusiones:** La incidencia de TNDS está en aumento. Predictores de TNDS en nuestra cohorte fueron el tabaco y la coinfección por VHC. El hepatocarcinoma se asocia a una mayor antigüedad de la infección por el VIH y el cáncer anal a un bajo nadir. La mortalidad es alta. La implantación de programas de *screening* de TNDS debería ser considerada.