

Sesión 12

VIH. Clínica. Resistencia a antirretrovirales

239

UTILIZACIÓN DE LOS TEST DE RESISTENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. FACTORES PREDICTIVOS DE EVOLUCIÓN VIROLÓGICA EN PACIENTES CON MULTIFRACASOS A TRATAMIENTOS ANTIRETROVIRALES (TARV)

M. Riera, M. Peñaranda, M.A. Ribas, J. Murillas, A. Campins, A. Salas, M. Leyes y C. Villalonga

Objetivos: Describir la utilización de los test de resistencias genotípicas (TRG) por fracaso virológico en la práctica clínica. Describir la evolución a largo plazo de los pacientes a los que se solicitó evaluando los factores predictivos de la evolución virológica.

Método: Estudio retrospectivo observacional de los pacientes con infección por VIH a los que se solicitó TRG por fracaso virológico (FV) entre 1/10/99 y 31/12/01 en el Hospital Son Dureta. Las variables evaluadas fueron edad, Factores de riesgo para VIH, TARV previos en meses, linfocitos CD4 nadir y en la solicitud, PRC-VIH cémit y en la solicitud, cambios en el TARV tras recibir TRG, evolución clínica, virológica e inmunológica a los 18 meses. Para evaluar los factores predictivos de CV<50cop/mL a los 12 meses se realizó análisis univariante y multivariante.

Resultados: Se incluyeron 198 pacientes con una media de 5 años de TARV previo con 7 fármacos y una mediana de 5 combinaciones. Tras recibir el TRG se modificó el TARV en 143 (74%), en 25 se realizó el cambio coincidiendo con la petición y en 21 no se realizó por CV < 5.000 cop/mL. Durante el seguimiento 11 pacientes fallecieron y 16 se perdieron de control. Se observó disminución de 1 log de la PCR-VIH en 43%, 44% y 60% a los 6, 12 y 18 meses y era < 50 cop/mL en 36,5%, 36% y 40,7%. El incremento medio de los CD4 fue de 59,74 y 94 cels/mm³. Las variables predictivas de presentar FV (PCR-VIH> 50 cop/mL) en el análisis multivariante a los 12 meses fueron la CV cémit y el nº de mutaciones NAM. Las variables asociadas a nuevo cambio del tratamiento por FV fueron el nº de IP previos utilizados, presentar unos CD4 <200 cels/mm³ en el momento de la solicitud, el nº de mutaciones en el gen de la proteasa y principalmente el TARV de rescate iniciado (IP no potenciados o Abacavir).

Conclusiones: Los TRG se utilizan para modificar la terapia antirretroviral en el 75% de pacientes. A los 18 meses un 40% de los pacientes presentan CV indetectables y un aumento progresivo en los CD4. Los factores que mejor predicen la evolución virológica son la CV cémit y las mutaciones en el gen de la TR. El nº de IP previos, nº de mutaciones en el gen de la PR y la utilización de IP no potenciados o Abacavir se relacionaron con necesidad nuevo cambio de TARV por fracaso virológico.

240

BENEFICIO NETO DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA GENOTÍPICAS O FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH QUE FRACASAN AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

J. Ena, R.F. Ruiz de Apodaca, C. Amador, C. Benito y F. Pasquau
Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

Fundamento: Existe nueva información sobre los beneficios y limitaciones de las pruebas de resistencia a los fármacos antirretrovirales. Nuestro objetivo ha sido evaluar el be-

eneficio neto de las pruebas de resistencia en pacientes con fracaso virológico.

Métodos: Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el impacto clínico de las decisiones sobre el cambio de tratamiento basadas en las pruebas de resistencia versus las tomadas según los cuidados estándar. La población estudiada fueron los pacientes VIH con fracaso virológico. Las medidas de desenlace analizadas fueron: la proporción de pacientes con ARN-VIH no detectable, el descenso de ARN-VIH y el incremento de linfocitos CD4 al final del seguimiento. Los ensayos clínicos fueron identificados en búsquedas realizadas en MEDLINE, EMBASE y libros de congresos.

Resultados: Fueron identificados 8 ensayos clínicos con un total de 1908 pacientes. Las pruebas de resistencia fenotípica o genotípica incrementaron la proporción de pacientes con ARN-VIH no detectable (38,7% vs. 30,6%). El RR combinado fue 1.24 (IC95%: 1,09-1,41, $p = 0,002$). El número de pacientes necesario a tratar fue 13 (IC95%: 8-27). Hubo heterogeneidad entre los estudios en cuanto a la reducción del ARN-VIH (diferencia media ponderada 0,30 log₁₀ copias/mL [IC95%: 0,25-0,46]) y en el incremento de células CD4 (diferencia media ponderada -21 cels x 10⁶/mL [IC95%: -36 a -6]) obtenido por los pacientes que recibieron pruebas de resistencia en comparación con aquellos que recibieron cuidados estándar.

Conclusión: El beneficio neto de las pruebas de resistencia es relativamente modesto. Es necesario identificar el subgrupo de pacientes que reciba el mayor beneficio de las pruebas de resistencia.

241

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETRÓVIRALES EN PACIENTES CON PRIMOINFECCIÓN POR EL VIH-1 (PHI) EN BARCELONA (1997-2003)

M. Arnedo-Valero, O. Sued, X. Claramonte, J.L. Blanco, F. García, E. Martínez, J. Mallolas, T. Pumarola, J.M. Gatell y J.M. Miró

Objetivo: Estudiar la prevalencia de las mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en pacientes PHI en Barcelona durante los últimos 7 años (1997-2003).

Métodos: Se diagnosticaron 57 casos de PHI. Todos ellos presentaron una serología negativa durante los 3 meses previos al diagnóstico de la infección. Las resistencias a los antirretrovirales fueron detectadas en muestras de plasma utilizando el sistema de secuenciación ViroSeq HIV Genotyping v.2 system (Applied Biosystems).

Resultados: 43 pacientes (75%) presentaron una primoinfección asintomática. 40 pacientes eran homosexuales, 8 heterosexuales y 9 ADVP. La mediana de edad fue de 32 años (19-66) y 48 (84%) de los casos fueron hombres. La mediana de la carga viral basal en plasma y del nivel de CD4 fue de 5 log₁₀/mL (4.4-5.7) y 572 cells/mm³ (362-682) respectivamente. Todos los pacientes presentaron un subtipo B. 5 pacientes (8.8%) presentaron al menos una mutación primaria. Dos pacientes (3.5%) presentaron resistencias al menos a dos familias de fármacos antirretrovirales y un paciente (1,7%) presentó una mutación de multi-resistencia. Mutaciones primarias de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y inhibidores de la proteasa (IP) se observaron en 4 (7%), 3 (5.2%) y 4 pacientes (7%), respectivamente. No se detectó en ningún caso el complejo Q151M o la inserción 69. En un 77% de los casos se detectaron polimorfismos en el gen de la proteasa y el 56% de los pacientes presentaron mutaciones secundarias en el gen de la transcriptasa inversa. Un paciente presentó la mutación T215S paso intermedio al desarrollo de la mutación T215Y. La prevalencia de los genotipos asocia-

dos a resistencia fue del 8% en el período 1997-1999 y del 9.4% en el período 2000-2003 ($p = NS$).

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones de resistencia primaria del VIH-1 a los antirretrovirales en pacientes con PHI fue del 9% sin que se haya constatado un incremento durante los últimos 7 años (1997-2003).

242

PREVALENCIA DE RESISTENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES VIH NAIVE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

J. Colomina¹, L. Llobat¹, A. Burgos¹, F. Pasqual², F. Gutiérrez³, J. López Aldeguer⁴, L. Gimeno⁵, C. Minguez⁶ y Grupo de Estudio de Resistencias Primarias del VIH en la Comunidad Valenciana. *Hospitales de 'La Ribera (Alzira-Valencia), ²Villajoyosa (Alicante), ³General de Elche (Alicante), ⁴La Fe (Valencia), ⁵General de Alicante y ⁶General de Castellón.*

Objetivo: Conocer la prevalencia de mutaciones en los genes que codifican para la Retrotranscriptasa (RT) y la Proteasa (P) del HIV, y que confieren resistencias a antirretrovirales en pacientes no tratados en la Comunidad Valenciana.

Pacientes y método: Se han estudiado un total de 61 pacientes infectados por HIV-1 y no tratados, procedentes de las tres provincias de la Comunidad Valenciana y distribuidos de la siguiente manera: 8 de Castellón, 25 de Valencia y 28 de Alicante. De todos ellos se han recogido datos sobre: edad, sexo, vía de transmisión, estadio clínico, CD4+, carga viral, sintomatología de la primoinfección, y sobre la fuente de infección. El estudio de detección de resistencias se ha realizado mediante estudio genotípico por secuenciación (ViroSeq HIV-1 Genotyping System, Applied Biosistem).

Resultados: a) Epidemiología: el 62% de los pacientes eran hombres; la edad media fue de 40 años; las vías de transmisión mayoritarias fueron ADPV (36%) y heterosexual (34%); los estadíos de VIH mayoritarios fueron el A1 (23%) y el A2 (20%); el recuento medio de CD4+ fue de 375; la carga viral media fue de 217.363 copias/mL; de los que se conoce el dato, sólo el 7% tuvo primoinfección sintomática y en el 78% de los casos no se conocía la fuente de infección. b) Estudio de resistencias: Respecto a la RT, en el 97% de los casos estudiados no se detectaron resistencias primarias. Sólo en 2 pacientes (3%) se detectaron mutaciones codificadoras de resistencia, en uno tanto a NRTI como a NNRTI, y en otro sólo a nevirapina. En otros 3 pacientes se detectaron mutaciones menos relevantes (215D, 333D, 68G). Respecto a la Proteasa, en el 23% de los casos no se detectó ninguna mutación. En el resto, se detectaron mutaciones secundarias, siendo la mayoría de ellos polimorfismos. Tan solo en una muestra se detectaron mutaciones primarias, la cual coincide con el paciente que también presentaba resistencia en la RT.

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones que confieren resistencias a antirretrovirales frente a la RT y la P en paciente naive de la Comunidad Valenciana es del 3%. Ello sugiere la no sistemática realización de estudios de resistencias en este grupo de pacientes.

243

RESISTENCIAS GENOTÍPICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH, "NAIVE", CON ESTADIOS AVANZADOS DE SIDA, EN MADRID

A. Goyenechea, P. Rivas, R. García Delgado, M. de Górgolas y M.L. Fernández Guerrero

Objetivos: Determinar la prevalencia de resistencias genotípicas primarias a antirretrovirales en pacientes con SIDA y su posible asociación con variables epidemiológicas e inmunológicas.

Métodos: Estudio prospectivo de 37 pacientes "naïve" con SIDA en Madrid (desde Junio 2002 a Junio 2003) a los que se les realizó: test genotípico de resistencias INNO-LIPA, carga viral y estudio de reconstitución inmune.

Resultados: La edad media fue de 38,9 años (+/- 8,9), siendo 89,2% varones. La mayoría eran caucasianos (59,5%) o hispanos (37,8%), siendo el 67,6% homosexuales. La mediana de la carga viral basal fue de 159.744 copias/ml (5,2 log), la media de CD4 fue 115 cel/ μ l (8,6%). Once pacientes (29,7%) tenían mutaciones: 5 (13,5%) a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), 1 (2,7%) a los inhibidores no nucleósidos (INNTI) y 5 a los inhibidores de la proteasa viral (IP). En relación a las mutaciones en la región de la transcriptasa inversa, 4 pacientes presentaban una sola mutación, 1 era portador de 2 y también sólo 1 contaba con 3 mutaciones. El recuento de mutaciones en la región de la proteasa era el siguiente: 3 pacientes con 3 mutaciones, 1 con 2 y 1 con 4. Las mutaciones más frecuentemente encontradas fueron: K70R y T69D para los INTI, V106A para los INNTI y V82A y I54V para los IP. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de resistencias y las distintas variables epidemiológicas. En los pacientes portadores de resistencias se observa una tendencia a recuentos más bajos de CD4 ($p = 0,11$). La expresión de marcadores de activación de los CD4 (CD4CD38) fue significativamente superior ($p = 0,04$) en las muestras con mutaciones que en aquellas de pacientes infectados por una cepa salvaje.

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones en pacientes naïve, con estadios avanzados de SIDA, en Madrid es muy alta (29,7%). Con la finalidad de evitar fracasos terapéuticos en estos pacientes, la realización de un test genotípico de resistencias previo al inicio del tratamiento podría estar indicado.

244

RESISTENCIAS GENOTÍPICAS DEL HIV EN PACIENTES NAIVE Y EN 1º FRACASO TERAPÉUTICO

I. Viciana, E. Martín, R. Rodríguez, M. Gallardo, E. Granados, E. Clavijo, V. García y A. Pinedo

Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Objetivos: Conocer la presencia de mutaciones de resistencia del HIV al tratamiento antirretroviral en pacientes NAIVE y en situación de 1º fracaso.

Pacientes y método: En un período de 2 años hemos realizado estudio de resistencia genotípicas del HIV a 828 pacientes, pertenecientes a 6 hospitales de Málaga y 3 de Cádiz, mediante secuenciación con el sistema Trugene HIV-1 genotyping kit (Bayer).

Resultados: De los 828 pacientes, 29 (3,4%) eran NAIVE, 260 (30,7%) estaban en 1º fracaso, 258 (30,4%) en 2º fracaso, 277 (32,7%) en 3º ó más fracaso y 9 (1,1%) eran mujeres embarazadas. Respecto a los pacientes NAIVE, amplificaron 26 de las 29 muestras, y en 6 casos (23%) se detectaron mutaciones de resistencia. En cuanto a los pacientes en 1º fracaso, las pautas de tratamiento más frecuentemente utilizadas fueron 2AN + 1 IP en 117 casos (43,3%), 2 AN + 1NAN en 101 (37,4%) y 3AN en 23 casos (8,5%). Las mutaciones que aparecieron con mayor frecuencia fueron la 184V (56%), 103N (29,7%), TAMS (22-29%), 90M (18%) y 46I (14,6%). En 12 pacientes fracasó un régimen que contenía TNF, detectándose en dos de ellos la mutación 65R. En 12 pacientes fracasó una pauta que incluía LPV/RT, presentando 4 de ellos mutaciones para IP.

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones de resistencia del HIV en pacientes NAIVE fue del 23%. Las pautas de tratamiento que fracasaron con mayor frecuencia fueron aquellas con 2 AN + 1 IP y 2AN +1NAN, posiblemente debido a la presencia de las mutaciones 184V, 103N y 90M.

245

PREVALENCIA DE MUTACIONES DEL VIH-1 ASOCIADAS A RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES MULTITRATADOS

A. Suárez, M.C. Agreda y J.J. Picazo

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción: Las mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa (TI) y proteasa (P) del VIH-1 asociadas a resistencia, disminuyen la sensibilidad a los agentes antirretrovirales, siendo causa de fallo terapéutico. El objetivo de este estudio es evaluar en pacientes multitratados con antirretrovirales, la prevalencia de mutaciones de resistencia en los dos últimos años.

Material y método: Se analizó el plasma de 213 pacientes infectados por VIH-1, 94 en el año 2002 y 119 en el 2003, llevándose a cabo un estudio genotípico para identificar la presencia de mutaciones en los genes de la TI y de la P viral, mediante un método de secuenciación automática (ViroSeq HIV-1 Genotyping System Applied Biosystems). La interpretación de la sensibilidad a los antirretrovirales se evaluó por un algoritmo incluido en el sistema ViroSeq y la base de datos de Standford (standford.edu/hiv).

Resultados: En la región de la TI se han detectado 633 mutaciones, de las que 186 estaban implicadas en resistencia a los antirretrovirales no análogos de nucleósido (NAN). En el gen de la P se encontraron 578 mutaciones, de ellas 490 (85%) eran secundarias. Los codones 184, 215 y 103 fueron los que con más frecuencia presentaban mutaciones en la región de la TI, apareciendo en el año 2003 nuevas mutaciones K65R, F116Y y T238N, y desapareciendo la F227L. Con respecto al gen de la P fue la mutación L63P la encontrada con mayor frecuencia, apareciendo en el año 2003 las mutaciones L33F, I47V y D60E no descritas anteriormente. Multirresistencia por presencia de la mutación Q151M encontramos 1 en el 2002 y 2 en el 2003. La resistencia a AZT se mantiene en el 31% de los pacientes y disminuye para los NAN en el 2003 (44,3%-37,6%). En general los inhibidores de proteasa presentan una sensibilidad superior al 66%, siendo Nelfinavir el de mayor resistencia (23-27%). En 6 ocasiones se obtuvo una secuencia viral salvaje. El estudio genotípico no pudo llevarse a cabo en 37 casos (16,9%), por no obtenerse suficiente cDNA para la secuenciación.

Conclusiones: 1) En el año 2003 se produce un aumento general del número de mutaciones y por tanto de la resistencia a los antirretrovirales excepto en los NAN y para la mutación M184V que confiere resistencia a 3TC. 2) La mutación L63P es la más prevalente en la región de la proteasa, aunque no confiere resistencia por ella misma. 3) Sin duda los estudios de resistencia mejoran el manejo clínico en muchos casos de fracaso múltiple al tratamiento antirretroviral.

246

RESISTENCIAS GENOTÍPICAS DE VIH-1 EN PRESOS INFECTADOS

J. García Guerrero¹, J. Portilla Sogorb², P. Sáiz de la Hoya Zamácola³, A. Marco Mouriño⁴, S. Moreno Guillén⁵ y J. Pérez Payá⁶

¹Centro Penitenciario de Castellón; ²Hospital General, Alicante,

³Centro Penitenciario Alicante I; ⁴Centro Penitenciario

Barcelona- Hombres; ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid;

⁶Hospital General, Alicante y Grupo EREP.

Objetivo: Conocer la prevalencia de mutaciones de resistencia de VIH-1 en infectados presos en España, naïves y pretratados.

Método: Estudio transversal de prevalencia. Selección aleatoria de la muestra en junio de 2002, mediante conglomerata-

do bietápico. En la primera etapa se seleccionaron 15 prisiones según probabilidad proporcional a su tamaño y población infectada. En la segunda, se seleccionaron por muestreo aleatorio simple 38 pacientes por centro, 30 pretratados y 8 *naïves*. De todo paciente con ≥ 2.000 copias de ARN-VIH, en diciembre de 2002 se obtuvieron muestras sanguíneas para genotipado mediante secuenciación automática (True-Gene) en tres laboratorios diferentes. Se calculó la prevalencia de mutaciones en ambos grupos (*naïves* y pretratados), definidas estas según el documento de la IAS-USA: [D'Aquila RT et al. Topics HIV Med 2003;11(3):92-7]. Para la comparación de proporciones se utiliza la χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Los resultados se expresan en porcentajes, medias y medianas (p25-p75).

Resultados: Participaron 12 prisiones, incluyéndose 419 pacientes. Se realizó analítica a 184, de los que se obtuvieron secuencias víricas válidas en 133 (90 pretratados y 43 *naïves*), representativos del total de la muestra. 92,5% hombres, con edad media de $35,5 \pm 3,2$ años. La mayoría eran UDIs (121; 90,9%) y 36 (27,1%) reconocían prácticas de riesgo en prisión. La mediana de CD4+ fue de 347/ml (203- 518) y de CV de 26.983 copias/ml de ARN-VIH (6.926- 87.100). Cumplían criterios de Sida 29 (21,8%). En *naïves* hubo 5 (11,6%) muestras con mutaciones de resistencia, mientras que en pretratados se detectaron 35 (38,9%) ($p = 0,002$). 3 (6,9%) pacientes *naïve* y 20 pretratados mostraron mutaciones de INTI ($p = 0,05$). Para INNTI se detectaron mutaciones en 3 *naïves* y 21 (23,3%) pretratados ($p = 0,04$); mientras que para IP se detectaron mutaciones en 3 y 14 (14,5%) pacientes respectivamente (p:n/s). Mutaciones a las tres familias de fármacos se detectaron en 1 (2,3%) y 5 (5,5%) pacientes respectivamente (p:n/s). En un paciente pretratado se detectó un complejo Q151M de multirresistencia a INTI.

Conclusiones: Hay una baja prevalencia de mutaciones entre los pacientes pretratados. Los pretratados presentan más mutaciones que los *naïves*. La prevalencia detectada entre los *naïves* no justifica la realización sistemática de tests de resistencia previos al primer TARV.

El Grupo de Estudio de Resistencias en Prisiones (EREPP) está formado por: Isabel García Benasach (C.P. A Lama- Pontevedra), Miguel Bedia Collantes (C.P. Alicante I), Agustín Herrero Matías (C.P. Castellón), Nieves Castrillo Hospital (C.P. El Dueso-Santofé), Jesús Serrano González (C.P. Madrid II), Miguel Martín Casillas (C.P. Madrid V), Luis Hidalgo Benito (C.P. Málaga), Carlos Gallego Castellví (C.P. Quatre Camins- Barcelona), Vicente Zarauza Tristánch (C.P. Sevilla I), Rosa Araújo Pérez (C.P. Valencia), Alberto Esteban Vicente (C.P. Zuera-Zaragoza) y Fernando García Ruiz (C.P. Albacete-Granada).

247

CONCORDANCIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE RESISTENCIAS GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS FRENTE A LA ESTAVUDINA EN PACIENTES VIH

L. Martín*, F. García**, M. Álvarez**, N. Chueca**, M.C. Maroto** y P. Manchado*

*Hospital Carlos Haya, Málaga; **Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Objetivos: Analizar el nivel de concordancia entre dos algoritmos genotípicos y el fenotipo virtual en la interpretación de las mutaciones de resistencia frente a la estavudina.

Material y métodos: Se han estudiado muestras de 104 pacientes infectados por VIH-1 recibidas en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Cecilio durante 7 meses (Mayo-Diciembre 2002). En un 32,7% de los casos los pacientes presentaban un primer fracaso, un 33,7% un segundo fracaso, 32,7% se encontraban en situación de multifracaso y en el 1% de los casos se solicitó test de resistencia en mujeres embarazadas. Se realizó el genotipado de VIH en la transcriptasa reversa mediante el sistema Trugene HIV-1 genotyping kit (Visible Genetics) y se utilizaron dos algoritmos genotípicos: Visible Genetics® y Retrogram®. En 97 casos se realizó estudio fenotípico mediante fenotipo virtual.

Las discordancias aparecidas fueron clasificadas en mayores (aquellas causadas por una interpretación sensible por un algoritmo y resistente por otro) y menores (interpretación sensible o resistente por un sistema y posible resistencia o actividad disminuida por otro).

Resultados: En nuestro medio, al comparar los dos algoritmos de interpretación genotípicos utilizados, obtenemos que 85 de las 104 muestras muestran concordancia en la interpretación de resultados (81,73%). El porcentaje de discordancias es del 18,27% siendo fundamentalmente discordancias mayores (11,5%). El porcentaje de concordancia al comparar los dos sistemas genotípicos con el fenotipo virtual es del 52,6% para Visible y 44,4% en el caso de Retrogram. Las discordancias mayores obtenidas en el caso de Visible y fenotipo son del 29,9% y las menores del 17,5%. Cuando comparamos Retrogram y fenotipo las discordancias mayores ascienden a un 46,4% y las menores a un 9,3%.

Conclusiones: Las discordancias frente al d4T en la interpretación de resistencias genotipo/fenotipo son mayores que las genotipo/genotipo. Estas son causadas fundamentalmente por discordancias mayores. Entre los dos sistemas genotípicos analizados, la interpretación dada por Visible se asemeja más a la aportada por el fenotipo virtual.

248

RESPUESTA VIROLÓGICA EN PACIENTES CON INFECIÓN POR VIH Y QUE PRESENTAN LA MUTACIÓN K65R

C. Gutiérrez, M.J. Pérez-Elías, C. Page, J.L. Casado, F. Dronda, A. Moreno, A. Antela y S. Moreno

Antecedentes: La sustitución K65R ha venido asociándose como una mutación de multirresistencia, seleccionada por múltiples análogos de nucleósidos (tenofovir, abacavir, ddI) y puede afectar la respuesta a estos fármacos. Recientemente se ha descrito un incremento en la frecuencia de esta mutación después de la introducción del tenofovir. Sin embargo existe poca información sobre la respuesta virológica al tenofovir, abacavir, ddI, en pacientes con infección por VIH, que presentan la mutación K65R sola o en combinación con otras mutaciones.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un análisis de la base de datos que contenía todos los genotipos realizados en nuestro hospital desde 1996 para evaluar la presencia de la mutación K65R, el año de aparición de la misma, el patrón de mutaciones que la acompañaba, los fármacos implicados en su selección y la respuesta virológica al HAART.

Resultados: De un total de 951 genotipos analizados, la mutación K65R fue encontrada en 11 casos (1,1%). Antes de la introducción del tenofovir (1996- 2002) sólo 2 pacientes de 842 (0,2%) desarrollaron la mutación; esta se acompañaba de la M184V y diversas NAM's. Estos dos pacientes habían recibido ddI y 3TC, y uno de ellos además d4T y ddC. Después de la introducción del tenofovir, la K65R se encontró en 9 de 109 pacientes (8,2%). Estos pacientes habían recibido tratamientos previos con tenofovir ($n = 6$), abacavir ($n = 4$), ddI ($n = 8$) o 3TC ($n = 9$). Siete pacientes presentaron únicamente la mutación M184V acompañando a la K65R, y en 2 pacientes que habían recibido ddI la mutación se presentó sola. La respuesta virológica sólo pudo ser evaluada en 10 pacientes ya que uno falleció al poco de detectarse la mutación. 9 de los 10 pacientes restantes alcanzaron una carga viral de VIH < 400 copias/ml, con tratamientos que contenían tenofovir (4 pts), abacavir (3 pts) y/o ddI (6 pts) más un refuerzo con un IP (6pts) o con un ITINAN (4 pts). Los 9 pacientes mantuvieron una respuesta virológica sostenida tras una mediana de seguimiento de 32 semanas.

Conclusiones: Se ha producido un incremento considerable en el último año en la aparición de la mutación K65R, posiblemente debido a la administración en los regímenes terapéuticos del tenofovir. El impacto clínico de esta mutación no

está claro, sin embargo los virus que la presentan parecen replicar peor a pesar de estar bajo tratamientos a los cuales deberían ser resistentes.

249

PREVALENCIA DE RESISTENCIAS GENOTÍPICAS EN PACIENTES VIH. CORRELACIÓN CON LAS PAUTAS TERAPÉUTICAS EMPLEADAS EN SU TRATAMIENTO

C. Labayru, R. Blanco, J.M. Eiros, B. Hernández y R. Ortiz de Lejarazu

Departamento de Microbiología. Hospital Universitario. Facultad de Medicina de Valladolid.

Objetivos: En primer término describir las pautas de tratamiento empleadas en nuestro entorno asistencial, y en segundo lugar, establecer la prevalencia de resistencias en pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR), analizando la relación entre la aparición de mutaciones con los regímenes terapéuticos seguidos junto con otras variables de interés.

Material y métodos: Se analizaron 191 muestras de plasma, correspondientes a otras tantas solicitudes de pacientes que estaban recibiendo TAR. Se analizaron mediante la técnica de genotipado VERSANT TM HIV 1 Resistance Assay (LiPA. Bayer Corporation. Tarrytown, NY, USA) para determinar la presencia de mutaciones en los codones 41, 69, 70, 74, 75, 103, 106, 151, 181, 184 y 215 del gen de la Transcriptasa Inversa (TI) (VERSANT TM HIV 1 RT, LiPA RT) y en los codones 30, 46, 48, 50, 54, 82, 84 y 90 del gen del la Proteasa (VERSANT TM HIV 1 Protease, LiPA P). Se analizaron las diferentes pautas de tratamiento recibido, así como las variables epidemiológicas relevantes en la infección VIH.

Resultados: Se constató la existencia de 72 combinaciones terapéuticas diferentes a lo largo del estudio, siendo la triple terapia la modalidad prescrita en el 73,46% de los casos. La prevalencia global de resistencias se situó en el 72,32%. El porcentaje de mutaciones en el gen de la TI fue de 71,43% siendo las mutaciones más frecuentes la M184V, seguida de T215Y y L41M. En el caso del gen de la P la prevalencia de resistencias fue de 53,38%, siendo las mutaciones más frecuentes la V82A seguida de L90M y I84V. El 61,02% de los pacientes presentaban una o varias mutaciones frente a los ITI incluidos en su pauta de tratamiento, lo mismo que el 28,81% para IP. El 23,73% de los pacientes presentaban mutaciones tanto frente a los ITI como a los IP incluidos en su tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento antirretroviral que los pacientes recibían en el momento de la solicitud de carga viral, muestra una importante variabilidad de prescripción en la práctica clínica asistencial. La prevalencia de resistencias en nuestro estudio se situó por debajo de lo comunicado por otros autores, sin embargo un alto porcentaje de ellos recibían una combinación terapéutica frente a la que presentaban mutaciones de resistencia.

250

UNA ESCALA PRONÓSTICA SENCILLA PARA EVALUAR LA GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA POR *P. CARINII* EN PACIENTES CON VIH EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

J. García Cañete, M. Górgolas, I. Gadea, J.J. Granizo, R. García Delgado y M.L. Fernández-Guerro

División de Enfermedades Infecciosas. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: La neumonía por *P. carinii* puede tener una elevada mortalidad, particularmente cuando se retrasa el tratamiento antimicrobiano o con esteroides. Disponer de una escala sencilla para valorar el pronóstico de la infección en pacientes con alta sospecha de infección por *P. carinii*, puede ser de gran utilidad en el Servicio de Urgencias.

Métodos: En un estudio retrospectivo de 130 pacientes con SIDA y neumonía por *P. carinii* microbiológicamente documentada, se recogieron 160 variables incluyendo aspectos clínicos, analíticos, microbiológicos y radiológicos que se correlacionaron con la mortalidad en análisis uni y multivariado.

Resultados: En el estudio de regresión logística condicional seis variables se asociaron con la mortalidad: edad > 39 años, proteínas séricas totales > 6,3 g/dL, Leucocitos totales > 5.000/ μ L, LDH sérica > 700 mU/mL, ausencia de tóxos productiva y co-infección bacteriana. Los cinco primeros pueden determinarse con facilidad en el Servicio de Urgencias. La presencia de 4 o más de estos factores está fuertemente asociado con un mal pronóstico (sensibilidad 97,9%, especificidad 72,7%, valor predictivo positivo 96,6%, valor predictivo negativo 80%). Los pacientes con cinco o seis variables en el momento del ingreso tuvieron una mortalidad del 100%.

Conclusiones: El pronóstico de la neumonía por *P. carinii* en pacientes con infección por VIH puede determinarse con bastante certeza en el S. de Urgencias con el empleo de cinco variables: edad, proteínas totales séricas, leucocitos totales, LDH sérica y ausencia de tóxos productiva.

251

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON Y SIN SIDA. EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTI-RETROVIRAL SOBRE LA SUPERVIVENCIA

P. Robles, A. Goyenechea, P. Rivas, J. Esteban, M. Górgolas y M.L. Fernández-Guerro

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción: La incidencia de TBC diseminada ha aumentado en los últimos 20 años principalmente por la epidemia de SIDA. Una comparación de este grupo particular con sus homónimos sin SIDA no ha sido hecha. Además, las ventajas del tratamiento anti-retroviral administrado precozmente no han sido bien probadas.

Métodos: Análisis retrospectivo de casos de TBC diseminada con cultivos+ para *M. tuberculosis* en pacientes con y sin SIDA estudiados entre 1986 y 1999.

Resultados: La incidencia de TBC diseminada aumentó progresivamente de 1.1/10.000 ingresos en 1986 hasta 7/10.000 ingresos en 1993 y disminuyó a 2.2/10.000 ingresos en 1998. En total se estudiaron 109 casos (73/67% HIV+ y 36/33% HIV-). Tratamiento con esteroides (16%), diabetes (8%), alcoholismo (8%), neoplasia (6%), e inmunosupresión (6%) fueron los factores de riesgo más corrientes en pacientes HIV-. La proporción hombre/mujer fue más alta en HIV+ (9:1 vs 1.2:1) mientras que la edad media fue mayor en HIV-. Solo la pérdida de peso, las adenopatías y los signos focales fueron más frecuentes en HIV+ ($p < 0,05$). VS elevada, anemia, hiponatremia y Rx de tórax normal fueron también más frecuentes en HIV+ (13,6% vs 0%; $< 0,05$). Se observó patrón miliar en proporción similar (72% vs 66%). No se observaron diferencias respecto a la reactividad del Mantoux. La mortalidad global de la TBC diseminada fue 25,6%, mayor que en otras formas de TBC (9,3%, $p < 0,05$). La mortalidad en pacientes HIV- fue mayor que en HIV+ (38% vs 19%; $p < 0,05$). 19 pacientes empezaron tratamiento anti-retroviral al tiempo del diagnóstico de la TBC. Los pacientes que empezaron HAART no diferían de los no tratados en CV o CD4. La mortalidad del grupo tratado con HAART fue inferior a la de los no tratados a las 8 semanas del diagnóstico de TBC.

Conclusiones: Mientras que la frecuencia de TBC diseminada en HIV- se ha mantenido estable, la TBC diseminada en HIV+ aumentó en los 90 para disminuir al final de la década. La mortalidad en HIV- fue mayor que en HIV+. La terapia antiviral precoz diminuyó la mortalidad de la TBC diseminada asociada a SIDA.

252**TRATAMIENTO CON MILTEFOSINA DE LA LEISHMANIASIS VISCERAL (LV) REFRACTARIA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH**

E. Calvo, V. García Arias, P. Miralles, J. Berenguer, J. Cosín, J.C. López, B. Padilla y J. Gómez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La LV en pacientes infectados por el VIH tiene un curso tórpido con frecuentes recaídas y hasta la fecha no se conocen tratamientos ni profilaxis secundarias (PS) lo suficientemente eficaces.

Objetivos: Comunicar los resultados del tratamiento con miltefosina por vía oral en 6 pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y LV refractaria al tratamiento con glucantime y anfotericina B liposómica.

Material y métodos: Pacientes: 4 hombres y 2 mujeres (5 Ex ADVP) con mediana de edad de 40 años. Todos tenían sida previo, 5 tenían carga viral de VIH < 50 c/ml y la mediana de CD4+ al inicio del tratamiento con miltefosina era 101/mm³. Los 6 tenían LV recidivante (mediana 4 episodios previos) confirmada microbiológicamente con gran hepatoplenomegalia, pancitopenia y frecuentes manifestaciones atípicas. En los 6 se solicitó miltefosina en régimen compásivo antes la falta de respuesta al tratamiento con anfotericina B liposomal (4 mg/kg/d).

Resultados: Todos recibieron miltefosina (50 mg/12 horas) durante 28 días. Dos recibieron una fase de inducción (100 mg/12 horas) durante 2 sem. Se practicó esplenectomía tras el tratamiento en 2 pacientes y radioterapia esplénica en 1 paciente. Tras el tratamiento, 3 recibieron PS con miltefosina (50 mg /12 horas) indefinidamente. Se observó curación o mejoría en los 6 pacientes. No se observaron efectos adversos en ningún paciente. Los 3 que no recibieron PS recidivaron; uno falleció y los otros 2 respondieron con éxito a un nuevo tratamiento con miltefosina. De los 3 que realizaron PS ninguno ha recidivado tras una mediana de seguimiento de 16 sem.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la miltefosina oral puede ser un buen tratamiento de la LV en pacientes infectados por VIH, incluso en formas recidivantes y refractarias. Nuestros datos también sugieren que la PS con miltefosina puede evitar o retrasar las recaídas de LV en este grupo de población.

253**UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO EN ORINA MEDIANTE LA AGLUTINACIÓN DEL LÁTEX EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO EN ENFERMOS VIH POSITIVOS CON LEISHMANIOSIS VISCERAL**

P. López*, C. Riera*, R. FISA*, E. Ribera**, J. Carrión*, V. Falco**, I. Molina**, M. Gállego* y M. Portús*

*Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universitat de Barcelona. **Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

Objetivo: Evaluar la aplicación de la detección de antígeno de *Leishmania* en orina (DAO) en el diagnóstico y control evolutivo después del tratamiento de la leishmaniosis visceral (LV) en pacientes coinfectados con el VIH.

Material y métodos: Se efectúa la DAO (KAtex, Kalon Biological Ltd, UK) en 108 muestras de orina pertenecientes a 49 pacientes VIH positivos con LV y 59 sujetos control (16 pacientes VIH positivos y 43 individuos sanos sin historia previa de LV). Despues del tratamiento se realiza el seguimiento (mediana 11 meses) en 23 de los 49 pacientes, en paralelo

con un cultivo de sangre periférica (148 muestras de orina y 148 muestras de sangre obtenidas simultáneamente).

Resultados: La DAO fue positiva en 42/49 (sensibilidad 85,7%) de las muestras de orina obtenidas durante el episodio de LV. No se detectó ningún falso positivo en los grupos control (VP negativo 89,4%, 59/66). *Seguimiento posterior al tratamiento:* 11 pacientes presentaron 18 recidivas siendo la DAO positiva en 16/18. En ausencia de clínica la DAO fue positiva en 71/130 (54,6%) y el cultivo de sangre en 25/130 (19,2%) siendo positivos simultáneamente los dos métodos en 22 casos y negativos en 56. En 49 casos la DAO fue positiva y el cultivo negativo y en 3 la DAO fue negativa y el cultivo positivo.

Conclusiones: La DAO mediante KAtex presenta una elevada sensibilidad para el diagnóstico de la LV. Durante el seguimiento la detección de antigenuria en ausencia de clínica indica infección, pero no es criterio suficiente para diagnosticar una recidiva. La obtención de resultados negativos, en pacientes que no han recidivado, señala que la DAO puede ser un método de gran utilidad para monitorizar la eficacia del tratamiento

254**CARACTERIZACIÓN DE LA VIREMIA EN LA INFECCIÓN POR HERPESVIRUS HUMANO 8 EN RELACIÓN AL SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO AL SIDA**

E. Martrò, M.J. Cannon, S.C. Dollard, T.J. Spira, A. Scott Laney, Chin-Yih Ou, P.E. Pellett, J. Casabona y V. Ausina

Introducción: El Sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia endotelial causada por el herpesvirus humano 8 (HVH8) y es particularmente agresivo en pacientes con sida. La detección del genoma del HVH8 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sujetos VIH positivos correlaciona con el desarrollo de SK. No obstante, la tasa de detección está alrededor del 50% incluso en pacientes con SK. Por otro lado, existe controversia sobre el estado replicativo – lítico o latente– del virus en sangre y la relevancia de este estado en la patogenia del SK.

Objetivos: Estudiar la frecuencia de PBMC infectadas por el HVH8 (FC), la carga viral total en PBMC (CV) y el número de genomas virales por célula infectada (GC), para determinar si el ADN del HVH8 detectado es el resultado de una infección lítica o latente, y esclarecer las causas de la baja tasa de detección en sangre.

Material y métodos: Se obtuvo sangre total de 13 pacientes coinfectados por VIH y HVH8, 9 con SK. Se desarrolló una reacción dúplex de PCR en tiempo real para la amplificación del HVH8 (*orf37*) y un gen celular de copia única (RNase P) acoplado a un ensayo de diluciones limitantes para calcular las tres variables (FC, CV y GC) a partir de un total de 13 µg de ADN de PBMC. Asimismo se determinaron los anticuerpos (Ac) anti HVH8, la carga viral del VIH y el HVH8 en plasma y el recuento de CD4.

Resultados: El método diseñado permitió la detección del HVH8 en PBMC en 6/9 pacientes con SK (3 de ellos también PCR + en plasma) y en 1/4 pacientes HVH8 seropositivos sin SK. El rango de FC fue de <0,3 a 30 células infectadas/10⁶ PBMC, la CV de 0,3 a 1090 copias/10⁶ PBMC, y el GC de 3 a 331 genomas por célula infectada. Estos datos indican infección latente y lítica. La tasa de detección del HVH8 y el título de Ac fueron mayores en los pacientes con SK.

Conclusiones: 1) Debido a la baja FC (hasta 1 célula infectada en 2 ml de sangre) los métodos estándar de muestreo para PCR han subestimado la prevalencia del HVH8 en PBMC; 2) Tanto el título de Ac como la CV en PBMC determinada a partir de un volumen de sangre suficiente, pueden ser marcadores de riesgo de SK en pacientes coinfectados por HVH8 y VIH; 3) El HVH8 puede persistir en linfocitos B circulantes latentemente infectados, y replicarse líticamente en las PBMC, pudiendo participar en la patogenia del SK transportando virus a los tejidos donde se desarrolla el SK.

255

INFECCIÓN AGUDA POR VIH (IAVIH): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, VIROLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS DE 78 PACIENTES (1997-2003)

O. Sued, J.M. Miró, X. Claramonte, F. García, M. Plana, M. Arnedo, C. Gil, J.L. Blanco, E. Martínez, J. Mallolas, T. Pumarola, T. Gallart y J.M. Gatell

Hospital Clinic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Objetivos: Describir la forma de presentación y las características clínicas, virológicas e inmunológicas de los pacientes con IAVIH atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona desde Enero de 1997 hasta Marzo del 2003.

Métodos: Estudio observacional prospectivo. El diagnóstico se estableció en base a la existencia de un patrón serológico compatible con IAVIH en los 90 días previos a la consulta (ELISA previo negativo seguido de ELISA positivo, o ELISA positivo basal con Western blot (WB) indeterminado, seguido de un WB positivo). Los datos epidemiológicos, clínicos, biológicos, terapéuticos y evolutivos se recogieron en un CRD informatizado. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: Durante el período estudiado se diagnosticaron 78 pacientes consecutivos con IAVIH, 63 (81%) varones, edad media (rango) 31(19-66) años. Riesgo de exposición al VIH: 9 (11%) usuarios a drogas por vía parenteral, 51 (65%) homo o bisexuales y 18 (23%) heterosexuales. El intervalo (media, RIQ) entre la fecha de la exposición al VIH y la primera visita fue de 72 (42-113) días. 58 pacientes (74%) presentaron una IAVIH sintomática. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (98%), astenia (84%), artromialgias (64%), linfoadenopatías (53%), faringitis (50%), sudoración nocturna (48%) y rash (43%). 3 pacientes (4%) tuvieron manifestaciones neurológicas y 4 (5%) precisaron ingreso hospitalario. La media (RIQ) de duración de los síntomas fue de 14 (7-21) días. La asociación de fiebre y rash se presentó en el 43% de los casos y de fiebre, faringitis y adenopatías (similar a mononucleosis infecciosa) en el 29% de casos. En 54 casos se realizó un estudio genotípico de resistencias. Todas las infecciones fueron por el subtipo B y cinco pacientes (10%) tuvieron una mutación primaria a algún fármaco antirretroviral (10%). La media (RIQ) de la carga viral basal fue de 4,9 (4,3-5,5) log₁₀/mL con un 13% de casos mayor del límite de detección (>6 log₁₀/mL). Los pacientes sintomáticos presentaron una carga viral basal más alta (5,2 versus 5,6 log₁₀/mL). La cifra media (RIQ) de linfocitos CD4 basal fue de 563 (360-711) células/mm³. y la media (RIQ) de seguimiento fue de 117 (55-225) semanas. 46 pacientes (59%) iniciaron tratamiento antirretroviral (TARV) con una media (RIQ) de 73 (38-102) días desde el inicio de la infección, de los que el 50% se incluyeron en ensayos clínicos.

Conclusiones: La IAVIH se diagnosticó preferentemente en pacientes que la adquirieron por vía sexual, siendo sintomática en casi el 75% de casos. Los pacientes sintomáticos tuvieron una CVP más elevada. La mitad de los pacientes que iniciaron TARV lo hicieron en el contexto de ensayos clínicos.

256

COMPARACIÓN ENTRE UNA PRUEBA DE 4^a GENERACIÓN Y UNA INMUNOCROMATOGRAFÍA CAPILAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH, Y POSIBLE UTILIDAD DE SU USO COMBINADO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE INFECCIÓN PRIMARIA

R. Ortiz de Lejarazu, C. Avellaneda, C. Labayru, B. Hernández, J.M. Eiros y M. Ortega

Objetivo: Comparar dos pruebas de diagnóstico de VIH, un enzimoinmunoanálisis fluorescente (ELFA) de 4^a generación (Vidas HIV Duo, BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia) y una prueba rápida de inmunocromatografía capilar (ICC)

(Determine HIV 1/2 Abbott, Japan Co. Ltd), y el posible valor de su uso combinado para la detección de infecciones primarias (IP).

Material y métodos: Se ensayaron 1019 muestras consecutivas remitidas al laboratorio de virología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para diagnóstico de infección por VIH. En todas ellas se realizaron dos test de diagnóstico: un ELFA de 4^a generación diseñado para detectar en la misma reacción y de forma simultánea Ag p24 y anticuerpos (Ac) frente al VIH, y una prueba basada en el principio de ICC que sólo detecta Ac. Cada prueba fue realizada e interpretada de forma ciega por personas distintas. El ELFA de 4^a generación se consideró negativo cuando ofreció un valor menor de 0'25 UFR. El test de ICC siguiendo las indicaciones del fabricante se consideró positivo cuando apareció cualquier tonalidad de color rojizo y negativo cuando no apareció ninguna. Todas las muestras positivas por el ELFA de 4^a generación fueron confirmadas por Western Blot (WB) (Western blot bioblot HIV-1 plus, Biokit, Barcelona, España) que fue leído por un técnico independiente aplicando los criterios de positividad de la OMS. En los casos con WB indeterminado o negativo se determinó la carga viral mediante RT-PCR (Cobas HIV-1 Amplicor Monitor Roche Diagnostics). Se consideró que la muestra pertenecía a un paciente con IP cuando el ELFA de 4^a generación fue mayor o igual a 0,25 UFR, el WB negativo o indeterminado, y la RT-PCR positiva.

Resultados: Se produjo coincidencia en el resultado de ambas pruebas en 1.003 muestras, con un índice kappa de 0,81 (IC 95% 0,71-0,9). Se detectaron 4 casos de infección primaria (0,4%, IC 95% 0,1-1). Cuando el ELFA de 4^a generación fue positivo la probabilidad de que se tratara de una infección primaria fue mayor cuando Determine ofreció un resultado negativo (2/10 frente a 2/33), aunque la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

Conclusiones: El test rápido Determine presenta una buena correlación con el ELFA de 4^a generación. Un resultado negativo en el test Determine tras un ELFA de 4^a generación positivo aumenta la sospecha de que se trate de una infección primaria.

257

EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y EFICACIA Y TOLERANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LOS PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS, ANTES Y DESPUÉS DE LA ERA DE LA TRIPLE TERAPIA

J. Alonso, M. Tejeda, A. Salinas, E. Alonso, D. Blazquez, P. Rivas, A. Goyenechea, M. Górgolas y M. Fernández-Guerrero
Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: La edad parece condicionar la evolución de la infección por el VIH y la eficacia y tolerancia del tratamiento antirretroviral. La triple terapia mejora significativamente la historia natural y progresión de la infección por el VIH, probablemente de igual forma en todos los intervalos de edad.

Métodos: Estudio retrospectivo de 23 pacientes VIH-positivo > 60 años que comenzaron tratamiento antes de 1996 (grupo A) comparados con 32 pacientes VIH-positivo > 60 años que comenzaron tratamiento a partir de 1996 (grupo B). Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, inmunológicos y virológicos. También se compararon modificaciones del tratamiento, enfermedades oportunistas, efectos secundarios farmacológicos, número de hospitalizaciones y tasas de supervivencia. El seguimiento de los pacientes se realizó entre 1991 y 2003.

Resultados: No se encontraron diferencias entre los dos grupos en relación al sexo y al factor de riesgo asociado a la infección. Tampoco hubo diferencias significativas en relación al estadío clínico o al estadío inmunológico en el mo-

mento del diagnóstico. Las modificaciones de tratamiento fueron más numerosas en el grupo de los que comenzaron a ser tratados antes de 1996 ($p = 0,001$), particularmente en las realizadas por fracaso clínico o inmunológico ($p = 0,0001$). Las enfermedades oportunistas se presentaron con mucha más frecuencia en el grupo A ($p = 0,008$); también los efectos secundarios farmacológicos, aunque la diferencia no fue significativa en este caso ($p = 0,057$); no hubo diferencia en cuanto al número de hospitalizaciones. 7 pacientes del grupo A y 5 del grupo B murieron durante el período de estudio; a excepción de una, todas las muertes estaban relacionadas con el SIDA. No se encontraron diferencias significativas en relación con la supervivencia entre los dos grupos.

Conclusiones: La introducción de la triple terapia ha supuesto una significativa mejoría en la evolución de la infección por el VIH y en la eficacia y tolerancia del tratamiento antirretroviral en los pacientes mayores de 60 años, fundamentalmente reduciendo el número de fracasos del tratamiento y disminuyendo la tasa de aparición de enfermedades oportunistas.

258

ENFERMEDAD DE GRAVES (EG) TRAS TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) Y RECONSTITUCIÓN INMUNE (RI) EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH/SIDA

C. Natera, M.J. Pérez-Elías, O. González-Albarrán, G. Roy, A. Calañas, P. Martí-Belda, A. Moreno, A. Antela, F. Dronda, H. Calle de la, R. Álvarez, V. Abraira y S. Moreno

Introducción: Se han descrito 5 pacientes (pat) con infección por VIH/SIDA y EG en relación con la RI tras TARGA. **Objetivos:** Analizar la incidencia, prevalencia y evolución postratamiento de la EG en una cohorte de pat con más de 15 años de seguimiento.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en la cohorte de enfermos VIH positivos del Hospital Ramón y Cajal. Revisando y caracterizando hormonal (TSH, T3 libre, T4 libre), inmunológica (TSI, CD4) y virológicamente (VIH-ARN) aquellos con EG, al diagnóstico y evolutivamente. Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartílico). Comparamos la incidencia con la de la población general de raza caucásica (PG) y la prevalencia de EG en la consulta de endocrinología (CEE) en el mismo período.

Resultados: En el período 1990-1997 no se observó ningún caso de EG, mientras que en 1997-2003 se diagnosticaron 6. En este último se estimó una incidencia de EG de 0,66 (IC 95% 0,14-1,2) 1000 pat/año de seguimiento, 0,73 (IC 95% 0,08-1,4) en varones (V), y una prevalencia de 1,8 (IC 95% 0,2-3,8) 1000 pat/año 2003, 2,4 (IC 95%-0,3-5,1) en V. La incidencia en la PG fue de 0,5-1 1000 pat/año (V 0,53) y la prevalencia en las CEE de 3,7 (IC95% 2,5-4,9) 1000pat/año 2003, 1,7 (IC95% 0,5-2,9) en V. La distribución por sexos fue de 2:1 (V/M), (distribución PG 1:5) con una mediana de 38,5 años (35-49). El 66% de los pat eran ADVP, el 80% estadio C3, habían recibido un tiempo de TAR de 78 meses (54-96), de ellos TARGA 51 meses (27-72). Los CD4 nadir y pre-TARGA fueron de 37 cel/ μ L (3-90) y 44 cel/ μ L (11-90), respectivamente, al diagnóstico habían ascendido a 682 cel/ μ L (250-1272). La carga viral pre-TARGA y al diagnóstico fue de 5.2 log (4.8-5.7) y 1.75 log (1,7-2,2), respectivamente. El 100% presentaron alteración de hormonas tiroideas, detección de TSI > 9U/L y captación difusa en la gammagrafía tiroidea. A los 6 meses (sobre 5 pat), el tratamiento con tiotiamidas no controló la enfermedad (100% T3L ó T4L altas, 100% TSH baja y 80% TSI alta). Tampoco a los 12 meses (3 pat), indicándose tratamiento con Yodo radiactivo, curativo en 2 casos.

Conclusiones: Observamos una incidencia y prevalencia de la EG en pacientes VIH, tras la RI relacionada con el TAR-

GA, similares a las de la PG pero con diferente distribución de sexo y edad. El tratamiento farmacológico no controla la actividad inmunológica ni la enfermedad.

259

EVOLUCIÓN DE ESTIRPES CELULARES DEL SISTEMA INMUNE DIFERENTES DE LINFOCITOS CD4 DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON SIDA

R. García, C. Seoane, S. Raso, P. Rivas, A. Goyenechea, M. Górgolas y M. Fernández-Guerrero

Departamento de Inmunología y Enfermedades Infecciosas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Antecedentes y objetivos: La evolución de la carga viral VIH-1 y de los linfocitos CD4 son los indicadores más ampliamente aceptados en la evolución de pacientes con SIDA a lo largo del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, otras células de la respuesta inmune que no se estudian normalmente, pueden dar otra idea diferente de la eficacia del tratamiento en la recuperación de la respuesta. En el presente trabajo se detalla la situación inicial y evolución con el tratamiento antirretroviral de células responsables de la respuesta innata (Natural Killer) y de células citotóxicas (CD8CD28), así como de marcadores de activación linfocitaria en pacientes con SIDA y sin tratamiento antirretroviral previo.

Pacientes, metodología: Se estudiaron 16 pacientes con criterios de SIDA sin tratamiento antirretroviral previo y que iniciaron tratamiento con AZT+3TC+Abacavir. Las poblaciones linfocitarias se midieron por citometría de flujo en un FASC Calibur (BD) utilizando anticuerpos monoclonales directamente marcados con diferentes fluorocromos.: CD4, CD8, CD3- CD56+CD16, CD8+CD28+, CD38, CD95, CD25 y HLA-DR. La carga viral se midió por Roche Amplicor Ultra sensible.

Resultados y conclusiones. En condiciones basales los pacientes presentaban unos niveles de células NK inferiores a los sujetos sanos ($8,8 \pm 5,6\%$ versus $13,7 \pm 6,4\%$ $p = 0,01$). La proporción de células CD8 con fenotipo citotóxico CD8+CD28+ también resultaron inferiores en los pacientes con SIDA ($12,8 \pm 7,6\%$. Valores normales: 19-80%). Durante 1 año de tratamiento, además de los parámetros de descenso de carga viral y aumento de CD4, se pudo observar un descenso en la hiperactivación tanto de CD4 como de CD8 y que los linfocitos CD8 con fenotipo citotóxico, CD8+CD28+, aumentaban en el 62% de los pacientes en los que había descenso de carga viral y aumento de células CD4 y CD8. Sin embargo, que las células NK sólo aumentaron en 4 de los 16 pacientes, en los que los CD4 subieron por encima de 300 cel/ul y permanecieron iguales o descendieron en el 68% de los pacientes, probablemente porque las células NK son reservorios del VIH y no es fácil su erradicación. La estabilización de las poblaciones CD4 y la recuperación de la capacidad citotóxica de los linfocitos CD8 pueden ser más importantes que la simple elevación numérica de estas poblaciones.

260

ANÁLISIS GENÉTICO DE NUEVAS SECUENCIAS LTR EN SUBTIPOS NO-B DEL VIH-1

E. Ramírez de Arellano Morales, V. Soriano y A. Holguín

Introducción: La activación transcripcional de los genes del VIH-1 está modulada por la interacción de factores celulares y proteínas virales con secuencias específicas de los extremos largos repetidos del VIH-1 (LTR). Sin embargo, existen pocos estudios sobre la variabilidad genética del LTR en subtipos no-B del VIH-1.

Métodos: Se secuenciaron las regiones reguladoras, promotoras y TAR del LTR a partir del DNA proviral de 54 individuos VIH-1 positivos previamente subtipados en el gen de la proteasa (PR): 10A, 6C, 3D, 3F, 26G, 2H, 3J y 1U. La determinación del subtipo genético en el LTR se realizó por análisis filogenético. Posteriormente, se compararon las secuencias de dichas regiones en el LTR.

Resultados: Se encontraron los siguientes subtipos en la LTR: 11A, 2B, 5C, 1D, 2E, 2F, 16G, 3J, 2H y 2U. Ocho muestras no pudieron ser amplificadas probablemente por su alta variabilidad genética. Se detectaron recombinantes LTR/PR en el 28,3% de las muestras. Se caracterizaron los primeros subtipos J y H en LTR, no descritas previamente. Varios subtipos presentaban marcadores genéticos específicos en la LTR. Así, secuencias específicas en la región del Core-NRE y mutaciones específicas de subtipo en la región TAR estaban presentes en los subtipos H/D/C y A/E/J respectivamente. Una inserción de 6 a 26 pb fue encontrada en la región polimórfica MFNLP de los subtipos J, H, y F y en el 54,5% y 18,7% de los subtipos A y G respectivamente. El número de sitios NF-kB también variaba dependiendo del subtipo y se encontraron mutaciones en el primer sitio NF-kB de los tres presentes en el subtipo C. Una caja TAAAA en lugar de TATAA en la región del promotor fue encontrada en los subtipos J, E y en el 18,7% de los subtipos G. Una alta variabilidad en el tercer sitio Sp1 se observó en todos los subtipos, siendo el primer sitio Sp1 el más conservado.

Conclusiones: La región LTR presenta alta variabilidad genética intersubtipo y marcadores específicos de subtipos no-B. Ello podría determinar diferencias en los niveles de transcripción entre las variantes no-B del VIH-1. Además, hemos descrito nuevas secuencias J y H. Por último, la región LTR podría emplearse para subtípar las variantes del VIH-1.

261

DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE 1.144 ASPIRADOS DE MÉDULA ÓSEA REALIZADOS DURANTE UN PERÍODO DE 16 AÑOS

P. Martínez*, M.E. Valencia, V. Moreno, J. González Lahoz
Servicios de *Hematología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid.

Fundamento: El aspirado de médula ósea (MO) es una exploración poco cruenta que se utiliza con fines diagnósticos en el estudio de citopenias, organomegalías y cuadros de fiebre de origen desconocido.

Pacientes y métodos: Se revisan de forma retrospectiva los 1.144 aspirados de MO realizados durante el espacio de tiempo comprendido entre 1986 y 2001. En este período irrumpió la infección por el VIH y por ello, la descripción de los hallazgos se ha dividido en pacientes VIH+ y VIH-.

Resultados: Del total de los aspirados realizados, 273 se hicieron en pacientes sin VIH y 871 en enfermos con VIH. Los hallazgos más frecuentes en el global de la serie fueron: MO reactiva (48,6%), procesos infecciosos activos (con granulomas sugestivos de micobacterias en el 10,8% y leishmaniasis en el 9,8%), infiltración medular por procesos linfoproliferativos (5,8%) y hallazgos compatibles con el síndrome de la esplenomegalia tropical (2,6%). Los resultados fueron muy diferentes según el estado de portador del VIH: La leishmaniasis visceral, los granulomas de origen tuberculoso y la infiltración por procesos linfoproliferativos fueron más frecuentes en los pacientes con infección por VIH, mientras que la brucelosis y la esplenomegalia tropical se diagnosticaron únicamente en los pacientes sin VIH.

Conclusiones: El aspirado de MO es un método diagnóstico rápido y poco cruento en patologías que pueden cursar con infiltración de la misma. Su rentabilidad es superior al 50% y la presencia o no de infección por VIH condiciona los hallazgos en un alto porcentaje de los casos.