

STERIS Lote n.º 2557, caducidad Marzo, 13, 2009)) que habitualmente se utilizan como control biológico de esterilización. Se llevaron a cabo 8 experiencias en las que se modificó el tiempo de exposición del laringoscopio al desinfectante y el tiempo de activación de la solución desinfectante. Para cada caso se realizó cinco veces la experiencia, de forma que en total se realizaron 40 experiencias. La metodología de trabajo llevada a cabo fue la siguiente: 1) Contaminación de las palas del laringoscopio. 2) Proceso de desinfección con Adaspor®. 3) Inactivación de la solución desinfectante. 4) Sembrado de muestras en medio de cultivo.

**Resultados:** Cuando el tiempo de contacto fue de 5 minutos, los cultivos fueron negativos, tanto el día 1 como el día 12, para las 10 experiencias. Cuando el tiempo de contacto fue de 10 minutos, los cultivos fueron negativos, tanto el día 1 como el día 12, para las 10 experiencias (en una placa creció una colonia de SCN, que se consideró contaminación durante la siembra de la misma)

**Conclusiones:** La solución Adaspor® nos permite realizar una desinfección de alto nivel en materiales semicríticos. Esta capacidad desinfectante se mantiene durante al menos doce días. La solución Adaspor® presenta acción biocida frente a cepas multirresistentes de *A. baumannii*.

## Sesión 17: VIH

### 244. PREVALENCIA DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A ETRAVIRINA Y APLICACIÓN DE UN NUEVO SCORE DE INTERPRETACIÓN

S. Bernal, J.C. Palomares, L. Pérez, N. Sivianes y E. Martín Mazuelos

UGC Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

**Introducción y objetivos:** Etravirina (ETV), un nuevo antirretroviral (AR) de la familia de los no análogos de nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (NNRT) con un perfil de mutaciones de resistencia diferente a los habituales NNRT (Efavirenz y Nevirapina), y podría ser activo frente a virus multirresistentes a ambos. El objetivo fue estudiar la prevalencia de las mutaciones de resistencia a los NNRT en general y las de ETV en particular y determinar la posible respuesta a ETV aplicando un score de interpretación según el perfil de mutaciones de cada secuencia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo entre 2006 y 2008 de las mutaciones a NNRT en el gen pol del VIH en todas las muestras enviadas para estudio de resistencia al Centro de Referencia de estudios de resistencia del VIH del H.U.Valme. La secuenciación se hizo con el sistema TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit (Siemens). Se estableció la posible respuesta a ETV mediante un score propuesto por la empresa comercializadora del fármaco (JANSSEN-CILAG)

**Resultados:** Se estudiaron 810 secuencias (el 93,2% subtipo B). El motivo de la petición fue: Naive/primo infección: 323 muestras, 1º Fracaso de tratamiento: 193, 2º Fracaso: 101 y Multifracaso: 168. Un 71,3% no presentaban ninguna mutación de resistencia a NNRT. Las mutaciones más frecuentes fueron: K103N (51,9%), Y181C (16%), L100I (13%) V90I (12,1%), G190A (11,7%). Un 20,1% presentaban alguna mutación específica a ETV. La frecuencia de estas mutaciones fue: Y181C (22,7%), L100I (18,4%), V90I (17,7%), G190A (16,5%), K101E (11,6%), E138A (11,6%), V106I (9,2%), A98G (8,6%), V179D/T/F (8,6%), G190S (5,52%), M230L (1,8%). Aplicando el score para predecir la respuesta a ETV según las mutaciones halladas, 670 secuencias (82,7%) tendrían respuesta máxima (score <= 2), 58 (7,1%) tendrían respuesta intermedia (score 2,5-3,5) y 13 (1,6%) tendrían una disminución progresiva de la respuesta (score >= 4). De estas últimas, 8 se corres-

pondrían con multifracasos, 3 con 1º ó 2º fracaso de tratamiento y 1 naive.

**Conclusiones:** 1) Las principales mutaciones detectadas a NNRT fueron K103N, Y181C, L100I V90I, y G190A. 2) Un 20,1% de secuencias presentaban mutaciones a ETV. Las más frecuentes fueron Y181C, L100I, V90I, G190A, K101E, E138A, V106I, y A98G. 3) La mayoría de las secuencias presentarían respuesta máxima a ETV. Solo un 1,6% tendrían una mala respuesta.

### 245. SENSIBILIDAD A ETRAVIRINA EN PACIENTES CON RESISTENCIA A FÁRMACOS NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

I. Vicianá<sup>1</sup>, L. Mora<sup>1</sup>, A. Gutiérrez<sup>1</sup>, J. Ruiz<sup>1</sup>, J.D. Colmenero<sup>2</sup>, J. de la Torre<sup>3</sup>, J. Roldán<sup>4</sup>, M. Grana<sup>5</sup>, S. Fernández<sup>6</sup>, A. Vergara<sup>7</sup>, M. Torres<sup>8</sup> y M. Pérez<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Costa del Sol. Marbella. <sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Antequer. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Ronda. <sup>6</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Axarquía. <sup>7</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Vélez Málaga. Hospital de Puerto Real. <sup>8</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Algeciras. <sup>9</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de La Línea. Cádiz.

**Introducción:** La Etravirina (TMC-125) es una diril-pirimidina que pertenece al grupo farmacológico de No Análogos de Nucleósidos de nueva generación, cuya característica principal, a diferencia de Nevirapina y Efavirenz, es su elevada barrera genética. La Etravirina es sensible a cepas virales con mutaciones de resistencia específicas de esta familia de fármacos.

**Objetivos:** Determinar la sensibilidad a Etravirina en pacientes en fracaso virológico con mutaciones de resistencia a no análogos en nuestro centro de referencia durante el año 2008.

**Pacientes y métodos:** Hemos revisado los estudios de resistencias genotípicas de VIH-1 realizados durante el año 2008 en nuestro laboratorio, de los pacientes procedentes de los nueve hospitales de nuestra área de referencia. El estudio genotípico se llevó a cabo con el sistema Trugene HIV-1 (Siemens Healthcare diagnostics) y la interpretación de sensibilidad a Etravirina por el score derivado de los estudios DUET y por el nuevo score predictor de respuesta que tiene en cuenta el peso de cada mutación. Para el manejo de los datos se utilizó el programa SPSS 15.0.

**Resultados:** Durante el año 2008, hemos realizado 857 estudios de resistencia genotípica de VIH-1, a 658 hombres (76,8%) y 199 mujeres (23,2%), con edad media de 40 años (11-68), media de CD4 360 células y 4 log de media de carga viral. El 44,2% eran pacientes naive, 19,8% en primer fracaso terapéutico, 13,7% en segundo fracaso, 21,5% multifracaso y 0,8% mujeres embarazadas. En los estudios de resistencia de pacientes en fracaso, en 221 (46,2%) detectamos la secuencia wild-type. De los 252 pacientes que presentaron mutaciones, 156 (61,9%) seleccionaron mutaciones a fármacos no análogos de nucleósidos, con una resistencia a Nevirapina y Efavirenz del 92,3%, y a Etravirina del 25% (Score DUET). Utilizando el algoritmo ponderado (181I/V = 3 puntos, 101P-100I-181C-230L = 2,5 puntos, 138A-106I-190S-179F = 1,5 puntos, 90I-179D-101E-101H-98G-179T-190A = 1 punto), 108 pacientes presentaron score entre 0-2, 39 individuos entre 2,5-3,5, y 9 entre 4-7,5. Por lo tanto, en el 69,2% de los casos se podría esperar una alta respuesta a Etravirina, en el 25% una respuesta intermedia, y en el 5,8% baja respuesta al fármaco.

**Conclusiones:** La resistencia a Nevirapina y Efavirenz es muy elevada (> 90%) en pacientes con mutaciones a esta familia de fármacos. En estos casos, la Etravirina puede ser un fármaco útil para el tratamiento de rescate de sujetos pretratados que estén en fracaso viro-

lógico y que presenten una ó dos mutaciones de resistencia a fármacos no análogos de nucleósidos de primera generación.

#### 246. PREVALENCIA E HISTORIA NATURAL DE LA MUTACIÓN DE RESISTENCIA EN EL CODÓN 103 DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA EN UNA COHORTE DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

S. Fiorante<sup>1</sup>, J. Villar<sup>2</sup>, J. Llenas<sup>1</sup>, D. Maseda<sup>1</sup>, R. Rubio<sup>1</sup>, R. Delgado<sup>2</sup> y F. Pulido<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad VIH. <sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Introducción:** Con la generalización del uso de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), la mutación en el codón 103 de la transcriptasa inversa (TI) es un hallazgo cada vez más frecuente, con importantes implicaciones para el tratamiento antirretroviral. Estudiamos la prevalencia de mutaciones en este codón y la evolución de las mismas en una cohorte de pacientes con infección VIH.

**Material y métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva los resultados de los genotipos de VIH realizados desde enero de 2002 hasta diciembre de 2008 en una cohorte de 3.456 pacientes seguidos durante ese periodo en una unidad monográfica de infección VIH. El tiempo hasta la desaparición de la mutación se estima mediante una curva de Kaplan Meier.

**Resultados:** Se realizaron 1 o más genotipos virales en muestras procedentes de 866 pacientes. En 108 de ellos se objetivó la presencia de una mutación (N o S) en el codón 103 de la TI (12,5% de los pacientes en los que se realizó estudio genotípico del VIH; 3,12% de prevalencia en la cohorte global). En 15 de los casos (13,9%), la mutación se detectó en pacientes que no habían recibido con anterioridad efavirenz ni nevirapina. En los pacientes que recibían tratamiento basado en ITINAN, la mediana de tiempo hasta la aparición de la mutación en posición 103 fue de 3,1 años. La mediana de tiempo hasta la desaparición de la mutación en posición 103 una vez retirado el ITINAN fue de 4,7 años.

**Conclusiones:** La presencia de mutaciones en el codón 103 de la TI es un hallazgo frecuente en los estudios genotípicos realizados en nuestra población de pacientes infectados por VIH, generalmente en relación con la toma previa de ITINAN. Una vez seleccionada, esta mutación puede persistir durante varios años incluso en ausencia de presión farmacológica.

#### 247. EVALUAR QUÉ SISTEMA DE CÁLCULO DEL NÚMERO DE FÁRMACOS ACTIVOS PREDICE MEJOR LA RESPUESTA VIROLÓGICA, AL PAUTAR UNA TERAPIA DE RESCATE CON FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES NUEVOS, EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH Y MULTIRRESISTENCIA

M.J. Pérez-Elías<sup>1</sup>, C. Gutiérrez<sup>1</sup>, D. López<sup>1</sup>, A. Muriel<sup>2</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, J. Casado<sup>1</sup>, E. Delsol<sup>1</sup>, F. Dronda<sup>1</sup>, M.A. Rodríguez<sup>3</sup>, E. García<sup>2</sup>, B. Hernández<sup>2</sup>, J.C. Galán<sup>4</sup> y S. Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Enfermedades Infecciosas. <sup>2</sup>Estadística. <sup>3</sup>Farmacia. <sup>4</sup>Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** La eficacia de la terapia de rescate en pacientes multirresistentes ha mejorado radicalmente al disponer de varios fármacos antirretrovirales nuevos. Las últimas guías recomiendan utilizar al menos 3 fármacos plenamente activos en estos pacientes. Esta regla no ha sido validada en la práctica clínica.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el análisis todos los episodios de terapia de rescate en pacientes con > 3 log ARN-VIH, resistencia  $\geq$  2 familias y en los que se pautó al menos un fármaco nuevo (tipranavir TPV-, darunavir-DRV- enfuvirtide -ENF-, raltegravir-RAL-, maraviroc-MRV y etravirina-ETV-). Se evaluaron 4 formas de calcular el n.º de fármacos activos: AD1 (suma del número de fármacos

totalmente sensibles interpretado según Stanford HIVdb); AD2 (igual que AD1 pero TPV y DRV son interpretados por sus respectivos "scores ponderados" validados en función de la respuesta virológica); AD3 (igual que AD1 pero el valor de cada fármaco se multiplica por su potencia: 0,7 para los ITANs y 2 para los IPs, ITINANs, ENF, RAL, MRV y ETV o por la mitad, 0,35 y 1, respectivamente si existe resistencia intermedia, y son cero si resistentes); y AD4 (igual que AD3 pero usando los scores ponderados de TPV y DRV). Se definió respuesta virológica como VIH-ARN < 1,7 log a las 24 semanas. Los análisis uni y multivariados se han realizado aplicando un modelo GEE para evitar el sesgo de pacientes repetidos en diferentes episodios.

**Resultados:** Se analizaron 141 episodios de terapia de rescate correspondientes a 75 pacientes de 04/01 a 04/08: 61% varones, edad media 43 años, 38% habían sido ADVP, una media de 334 meses de tratamiento, y con un ARN-VIH y CD4 basales de 4,2 log y 253 cell/mcL. Los fármacos nuevos incluidos en el TR fueron: 46% TPV, 30% DRV y 24% otros IPs, además de lo anterior un 47% ENF, 22% RAL, 5,7% MRV y 5% ETV. AD1 y AD2 no resultaron predictores de respuesta virológica. En cambio con AD3 (3,7 vs. 3,2; p = 0,048) y AD4 (3,7 vs. 3,2; p = 0,025), sí se encontró asociación. Se realizaron análisis multivariados predictivos con AD3 y AD4 junto a sexo, edad, tiempo de duración del TAR, VIH-ARN y CD4 basales. En el modelo final, sólo un valor más alto de AD4 (OR 1,35 por cada unidad de AD4 95% IC 1,05-1,75; p = 0,016), y una menor VIH-ARN (OR 2,9 por cada log 95% CI 1,74-4,86; p < 0,001) predijeron de forma independiente la RV.

**Conclusiones:** Al diseñar un régimen de rescate con FN en pacientes multirresistentes, el factor independiente de RV más importante es la carga viral basal. Para que el cálculo de los fármacos activos sea predictivo de respuesta debe considerarse no sólo la sensibilidad, sino también la potencia de los fármacos, los valores intermedios de resistencia y además utilizar los sistemas de interpretación validados para interpretar la sensibilidad.

#### 248. IMPACTO DEL EMPLEO DEL GENOTIPO ACUMULADO SOBRE LA INTERPRETACIÓN DE LA RESISTENCIA EN PACIENTES VIH QUE FRACASAN A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

M. Álvarez<sup>1</sup>, A. García<sup>2</sup>, V. Guillot<sup>1</sup>, M. Johnson<sup>2</sup>, N. Chueca<sup>1</sup>, J. Hernández-Quero<sup>3</sup>, A.M. Geretti<sup>2</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. <sup>2</sup>Servicio de Virología. Royal Free Hospital. London. <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

**Introducción:** Los pacientes VIH en fracaso terapéutico con frecuencia poseen más de un genotipo de resistencia a lo largo de su historia de tratamiento antirretroviral (ART), y en ese período han acumulado numerosas mutaciones de resistencia. El objetivo de este estudio fue comparar los niveles de resistencia a los distintos antirretrovirales considerando el último genotipo o la combinación de todos los genotipos del paciente ("genotipo acumulado").

**Pacientes y métodos:** Se seleccionaron aquellos pacientes en fracaso terapéutico con más de un genotipo de resistencia dentro de dos cohortes clínicas (Hospital Universitario San Cecilio, Granada y Royal Free Hospital, London). Todas las secuencias fueron interpretadas mediante: Stanford (v 5.1.1), ANRS (v 2008.07) y Rega (v 7.1.1). Para cada paciente, el score de susceptibilidad genotípica (GSS) se calculó de acuerdo al último genotipo y al acumulado de acuerdo a las siguientes categorías: susceptible (S) = 1; resistencia intermedia (I) = 0,5; y alto nivel de resistencia (R) = 0. Las medianas se compararon empleando el test de Wilcoxon.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 632 genotipos entre los años 1999-2008 pertenecientes a 227 pacientes, con una media de 2 test por paciente (rango 2-9); la mediana del tiempo entre el primero y el último genotipo fue de 21,9 meses (rango 2-76). Cuando com-  
pa-

ramos el último genotipo con el acumulado, se detecta un cambio en la interpretación de S a I/R en 5,3-23,8% de los casos para los NRTIs, 2,2-16,3% para los NNRTIs y 0-7,5% para los IPs. Para los NRTIs el cambio más común fue el incremento de la resistencia a 3TC y FTC en el genotipo acumulado por la detección previa de M184V. Los cambios en la interpretación para los otros NRTIs no fueron relevantes, y principalmente fueron debidos a los diferentes scores de M184V y K70R. Para los NNRTIs, la etravirina fue el fármaco menos afectado (2,2-9,2%). Para los IPs, el cambio menos frecuente fue para TPV/r y DRV/r (0-4%) y el más frecuente para SQV/r y IDV/r (5,7-7,5%). La mediana del GSS del régimen ART seleccionado después del último genotipo fue del 2,5 (rango 0-4) y para el acumulado de 2 (rango 0-4), las diferencias fueron significativas ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Hallamos diferencias en la predicción de los niveles de resistencias antirretrovirales entre el último genotipo y el acumulado, pero la mayoría estaban relacionadas con la mutación M184V. Los efectos sobre nuevos fármacos incluyendo la etravirina, tipranavir y darunavir fueron escasos, pero importantes. En ausencia de datos históricos, el GSS del genotipo acumulado fue significativamente menor que el del último genotipo.

#### 249. CONCORDANCIA Y VALOR PREDICTIVO DE RESPUESTA VIROLÓGICA ENTRE EL SISTEMA DE INTERPRETACIÓN DE STANFORD HIVDB Y LOS SCORES PONDERADOS DE TIPRANAVIR Y DARUNAVIR

M.J. Pérez-Elías<sup>1</sup>, C. Gutiérrez<sup>1</sup>, J. Casado<sup>1</sup>, E. Delsol<sup>1</sup>, D. López<sup>1</sup>, A. Muriel<sup>2</sup>, E. García<sup>2</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, F. Dronda<sup>3</sup>, M. Pumares<sup>1</sup>, M.A. Rodríguez<sup>3</sup>, B. Hernández<sup>2</sup>, J.C. Galán<sup>4</sup> y S. Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. <sup>2</sup>Servicio de Estadística. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** En la terapia de rescate actual ha sido fundamental el desarrollo de dos inhibidores de la proteasa (IPs) con actividad frente a cepas resistentes, tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). Utilizar el mejor sistema de interpretación de los genotipos basales es esencial para pautar adecuadamente el régimen de rescate.

**Material y métodos:** Valorar la concordancia y el valor predictivo de respuesta virológica (RV) entre dos sistemas de interpretación de resistencia a TPV y DRV, el programa Stanford HIVdb (STdb) acceso 09/2008 y sus respectivos scores ponderados que han sido validados en función de la respuesta clínica (SP) (TPV –J Scherer– y de Darunavir –Meyer S–). Se utilizó la prueba de Kappa y la escala de valoración de Landis para valorar la concordancia. Los valores originales se categorizaron en sensible (S), intermedio (I) y resistente (R); y posteriormente en 2 categorías S e I/R para calcular el kappa. Se definió RV como un ARN-VIH < 1.7 log a las 24 semanas.

**Resultados:** Se analizan 141 genotipos basales correspondientes a 75 pacientes: 61% varones, de edad media 43 años, 38% habían sido ADVP, todos con exposición a 3 familias de antirretrovirales, con una media de 334 meses de tratamiento, y con un ARN-VIH y CD4 basales de 4,2 log y 253 cell/mcL. La sensibilidad interpretada a TPV por STdb fue de (47,5%, S) (31,9%, I) y (20,6%, R) y por su SP (52,5%, S) (46,8%, I) y (0,7%, R), mientras que para DRV por STdb fue de (63,1%, S) (36,2%, I) y (0,7%, R) y por su SP (62%, S) (37%, I) y (0%, R). La concordancia de los valores de TPV fue de (37,6% ambos S), (37,6% ambos I/R), (9,9% S por STdb e I/R por SP) y (14,9% I/R por STdb y S por SP), kappa 0,5 (moderado), y para los valores de DRV (56% ambos S), (30,5% ambos I/R), (7,1% S por STdb e I/R por SP) y (16,4% I/R por STdb y S por SP), kappa 0,7 (considerable). En 65 y 45 pacientes que recibieron como terapia de rescate un régimen con TPV o DRV ninguno de los valores de sensibilidad individual, ni de los valores compuestos incluyendo todos los fármacos de la combinación resultó predictivo de respuesta virológica.

**Conclusiones:** Existen discordancias significativas en la interpretación de la sensibilidad genotípica de TPV entre el programa de Stanford HIVdb y su score ponderado, mientras que el grado de acuerdo para el DRV entre ambos sistemas es mejor. Se precisan poblaciones más amplias para validar su impacto en la respuesta virológica.

#### 250. RESCATE CON NUEVOS FÁRMACOS EN PACIENTES VIH+: ESTUDIO PROSPECTIVO 2006-2009

H. Azkune Galparsoro, J.A. Iribarren Loyarte, M.J. Bustinduy Odriozola, M.J. Aramburu Bengoetxea, J. Arrizabalaga, F. Rodríguez Arrondo, M.A. von Wichman, X. Camino y M. Goenaga

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Donostia Ospitalea. Gipuzkoa.

**Introducción:** A pesar de la eficacia del TARGA, sigue habiendo pacientes que albergan virus resistentes a las 3 familias clásicas. En los últimos 3 años se han comercializado nuevos fármacos bien avalados por ensayos clínicos, que pueden ser útiles en estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y seguridad de los tratamientos de rescate actuales, basados en los nuevos antirretrovirales (Darunavir-DRV, Etravirina-ETR, Raltegravir-RTG y Maraviroc-MVC).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes con fracaso (definido como Carga Viral (CV) detectable) e inician rescate con combinaciones que incluyan alguno de los nuevos fármacos ya descritos. Se analizan, características demográficas, antecedentes de TAR previo, fármacos utilizados en el rescate, genotipo acumulado de resistencias en el momento basal, situación inmuno-virológica basal y evolución de la misma, así como, la seguridad y efectos secundarios de las pautas.

**Resultados:** 33 de los 1.135 pacientes con TARGA en nuestro centro a enero de 2009 han comenzado el rescate con alguno de los nuevos fármacos. 29 con estudio de resistencias. Varones, 82%, edad media 44 años, 48% UDVP. N.º de tratamientos previos: Media 6,8 (R: 1-17), monoterapia o biterapia inicial 78,8%, TARGA inicial 11,2%, uso en rescate previo: Tipranavir 24%, T20 12%. Resistencias: ITIAN 100% (TAMs 93%), ITINAN 83% (ETR: 0 con "score" de escasa respuesta), IP 100% (Primarias el 93%, 62% alguna mutación a DRV).

Mediana y R de CV y CD4 previos al inicio de rescate: 13.700 (73-683593), 266 (25-637). Combinaciones de rescate; % de pacientes con DRV 75, RTG 72, MVC 42, ETV 18%. 69% más de 1 fármaco nuevo. Mediana de seguimiento 11 meses (R: 1-33). Evolución de CV (mediana y % de indetectabilidad) y CD4 (mediana) a los 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses: CV mediana < 39 en todas, 74, 71, 87, 66,6, 100 y 100%, CD4 362, 446, 408, 254, 208 y 370. Seguimiento: 0 fallecidos, 3 ingresos (2 NAC, 1 celulitis), 4 cambios de tratamiento (1 por interacción con MVC, 1 por aumento transaminasas, 1 por ascitis, 1 paso a pauta subóptima), otros eventos 2 (1 dudosa neuropatía y 1 recaída en UDVP).

**Conclusiones:** 1. Los fármacos de las nuevas familias son eficaces, seguros y bien tolerados. No hubo fallecimientos ni infecciones oportunistas. Se ha obtenido muy buena respuesta inmunovirológica en pacientes con resistencias múltiples previas. 2. Aunque han existido resistencias previas a ITINAN, la ETR puede ser un fármaco útil en nuestra cohorte.

#### 251. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES VIH MULTIRRESISTENTES EN SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL VIRGEN MACARENA

C. Machado, V. Palomo, M. Maestre, M.J. Ríos, F. Fernández-Cuenca, J. Gálvez, A. Domínguez, M.A. Muniain y J. Rodríguez-Baño

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**Objetivos:** En los últimos años se han comercializado varios fármacos antirretrovirales que han mostrado buenos resultados de eficacia

en pacientes con infección por virus multirresistentes en ensayos clínicos. Existen aún pocos estudios que hayan analizado la eficacia de estos fármacos en la vida real. Evaluamos la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral (TAR) de rescate incluyendo fármacos de última generación en pacientes con VIH multirresistente.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes adultos con infección VIH en seguimiento en nuestro centro, con virus resistente a fármacos de las 3 familias principales a los que, estando en fracaso virológico, se había iniciado un TAR de rescate optimizado incluyendo alguno de los siguientes: tipranavir (TPV), darunavir (DRV), raltegravir (RTG), maraviroc (MRV) y etravirina (ETV), con un seguimiento mínimo de 24 semanas. La variable resultado evaluada fue haber conseguido carga viral (CV) < 50 copias/ml a las 24 semanas. Se recogieron variables demográficas, conducta de riesgo, coinfecciones, estadio clínico, CD4 + y CV al inicio y durante el tratamiento, pauta de TAR, adherencia (considerada como insuficiente si es < 80%) y el score de fármacos activos en el régimen de rescate (considerando 1 los que fueron sensibles y 0,5 los de actividad disminuida).

**Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes (72% hombres, mediana de edad de 42 años), con una mediana CD4 + de 238 cel/ml (rango: 7-546) y una mediana de CV de 69.800 copias/ml (rango: 265-511.000); categoría clínica: 56% C, 11% B y 33% A. El 44% estaban coinfectados por el virus VHC y el 39% habían sido usuarios de drogas parenterales. Para el 11% el contagio había sido por transmisión vertical, para el 22% la conducta de riesgo fue la homosexualidad y para el 28% la heterosexualidad. La duración mediana de la infección VIH fue de 16 años (rango: 23-8). Con el primer TAR indicado, el score de fármacos activos fue de 3 en 4 (22%) y de 4 en 1 (5,6%). Las pautas incluyeron TPV en 10, DRV en 6, MRV en 2, RTG en 2 y ETV en 2; además, 12 recibieron T20. Consiguieron CV < 50 copias/ml 11 pacientes (61%) a las 24 semanas; el score de fármacos activos fue 3 en 4 de ellos (36%) y en ninguno de los 7 pacientes con fracaso virológico ( $p = 0,1$ ). De los pacientes que fracasaron, 5 tuvieron mala adherencia. La nueva pauta de rescate en estos 7 pacientes también fracasó (el score fue 3 en un solo paciente).

**Conclusiones:** En este análisis preliminar y limitado por el número de pacientes, hemos constatado resultados de eficacia virológica similar a la encontrada en los ensayos clínicos realizados en pacientes parecidos con los fármacos de última generación. Los fracasos se asociaron a problemas de adherencia y bajo score de fármacos activos.

## 252. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y VIROLÓGICAS DE PACIENTES VIH MULTITRATADOS QUE INICIAN TRATAMIENTO CON RALTEGRAVIR

V. Guillot<sup>1</sup>, A. Peña<sup>2</sup>, M. Álvarez<sup>1</sup>, V. García-Casas<sup>1</sup>, V. Gutiérrez-Ravé<sup>3</sup>, J.M. Fernández-Peláez<sup>4</sup>, C. Hidalgo<sup>5</sup>, J. Pasquau<sup>5</sup>, J.J. Hernández Burruezo<sup>6</sup>, M. Omar<sup>6</sup>, J. Hernández-Quero<sup>2</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

<sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Santa Ana. Motril.

<sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Poniente. El Ejido.

<sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>6</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ciudad de Jaén.

**Introducción:** Raltegravir es el primero de los inhibidores de la integrasa que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con infección VIH con resistencia a fármacos de varias familias. Existen pocos datos, fuera del contexto de ensayos clínicos, sobre las características clínicas de los pacientes que inician Raltegravir, y sobre la secuencia de la integrasa en el fracaso virológico en estos pacientes. En este estudio presentamos las características clínicas y virológicas

de los pacientes que han iniciado Raltegravir en 5 hospitales del Sudeste de Andalucía.

**Pacientes y métodos:** Desde Agosto de 2007, 56 pacientes han iniciado tratamiento con Raltegravir, con una mediana de edad de 44,5 años (17-70), una media de carga viral de 4,67 log (rango 1,8-5,76) cp/ml y una mediana de 387 (24-987) CD4/ $\mu$ l. Antes de iniciar raltegravir se estudió la secuencia de RT y Proteasa utilizando el Trugene HIV-1 genotyping kit (Siemens NAD, Barcelona). La secuencia de la Integrasa se ha estudiado en el momento de iniciar Raltegravir (basal) y en aquellos pacientes que fracasaron al tratamiento, mediante el empleo de un sistema casero en la plataforma Trugene.

**Resultados:** En esta cohorte, antes de iniciar Raltegravir los pacientes habían experimentado una mediana de 10 líneas de tratamiento antirretroviral. En el basal, las mutaciones más prevalentes en la RT fueron M41L (58%), T215Y (50%), M184V (48%) y L210W (45%) para NRTIs, K103N (37%), G190A (22%) y Y181C (11%) para NNRTIs, y L90M (44%), V82A (22%) and I84V (13%) para Inhibidores de la proteasa. Empleando el genotipo acumulado y la interpretación de Stanford, la mediana del GSS para el régimen que acompañó a Raltegravir fue de 1,5. Hasta la fecha, 8 pacientes (14,3%) han sufrido fracaso virológico, destacando que sólo 3 lo han hecho con más de 400 copias/ml. En dos muestras no pudimos amplificar el gen de la integrasa en el fracaso, detectando mutaciones de resistencias en 2/6 (33,3%) pacientes, siempre con CV > 400 copias/ml. En 1 paciente la mutación N155H se reemplazó rápidamente por Q148H/G140S.

**Conclusiones:** En esta cohorte, el fracaso a Raltegravir se ha asociado con viremias bajas y con una moderada incidencia de mutaciones de resistencia. Los pacientes que fracasan a Raltegravir con niveles bajos de viremia lo hacen sin mutaciones de resistencia.

## 253. EVALUACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE RESCATE CON TIPRANAVIR-ENFUVIRTIDA O DARUNAVIR-RALTEGRAVIR EN PACIENTES VIH POSITIVOS CON MÚLTIPLES FRACASOS DEL TRATAMIENTO PREVIOS

E. Delsol, M.J. Pérez-Elías, J.L. Casado, A. Moreno, F. Dronda, M. Pumares, P. Martí-Belda, C. Gutiérrez, B. Hernández y S. Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** En pacientes con fracaso y multirresistencia, las combinaciones de tipranavir más enfuvirtida (TPV + ENF) o darunavir más raltegravir (DRV + RTG) han sido ampliamente utilizadas como terapia de rescate. Sin embargo, no existe una evaluación clínica comparativa de su eficacia en pacientes en similar situación, dada su disponibilidad en diferentes momentos.

**Material y métodos:** Estudio de la eficacia y durabilidad de la combinación TPV + ENF ó DRV + RTG en una cohorte retrospectiva de pacientes VIH pretratados con multirresistencia. Se incluyeron aquellos pacientes VIH, naïves a los cuatro fármacos, que tenían un test de resistencias genotípico al inicio, y con seguimiento mayor de 24 semanas. En todos los casos se estimó la susceptibilidad a TPV o DRV según puntuaciones recientemente comunicadas (scores).

**Resultados:** Un total de 64 pacientes fueron incluidos (29 con TPV + ENF, 35 con DRV + RTG). No hubo diferencias significativas en ambas poblaciones en sexo, edad, práctica de riesgo, número de tratamientos previos (media, 18 líneas de tratamiento), o cifra de CD4+ a la inclusión (214 vs 289/mm<sup>3</sup>). Sin embargo, los pacientes en DRV + RTG habían recibido un mayor tiempo de tratamiento (323 vs 396 meses,  $p = 0,002$ ), y presentaban mayor número de mutaciones en el gen de la proteasa (9,86 vs 11,94,  $p = 0,02$ ). Según los test genotípicos, 48% y 43% de los pacientes presentaban una cepa sensible a TPV o DRV, siendo el resto de categoría intermedia y sin existir cepas resistentes (media score a TPV 3,69, media a DRV 3,09). Sí existieron diferencias significativas en la carga viral a la inclusión, con una mediana de 4,26 log vs 3,21 log en TPV + ENF y DRV + RTG, respectiva-

mente. A las 48 semanas, la respuesta virológica por ITT fue de 29% vs 78%, mediada por la alta tasa de abandono del regimen con TPV + ENF, y la probabilidad de permanecer en la misma terapia fue del 62% a 24 semanas y 36% a 48 semanas en TPV + ENF vs 61% y 60% en DRV + RTG. En un análisis multivariable, la carga viral basal (HR 2,24, por cada log de aumento) y recibir DRV + RTG (HR 0,10) se asociaron a respuesta virológica. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la durabilidad del tratamiento cuando se ajustó por carga viral a la inclusión y tolerancia. En los dos casos, la valoración genotípica inicial de TPV o DRV no influyó en el grado o duración de la respuesta.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, la combinación de DRV + RTG presentó mayor eficacia y durabilidad que la obtenida por TPV + ENF en una cohorte de pacientes con múltiples fracasos previos, aunque la respuesta estuvo determinada por la carga viral a la inclusión y la alta tasa de suspensión en el grupo de TPV + ENF. Igualmente, las puntuaciones genotípicas basales frente TPV ó DRV no fueron determinantes de la respuesta al tratamiento, dada la alta proporción de pacientes con cepas susceptibles.

#### 254. EFICACIA A 48 SEMANAS DE UNA PAUTA DE RESCATE CON RALTEGRAVIR, DARUNAVIR Y ETRAVIRINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH Y MÚLTIPLES FRACASOS TERAPÉUTICOS PREVIOS

A. Rueda<sup>1</sup>, M. AlKassam<sup>2</sup>, C. Rosado<sup>2</sup>, L. Alba<sup>3</sup> y M. Telenti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Central de Asturias.

**Objetivo:** Evaluar la asociación de raltegravir (RAL), darunavir/ritonavir (DRV/r) y etravirina (ETR), más dos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITIAN), en pacientes con infección por VIH en fracaso terapéutico por múltiples resistencias y/o intolerancias.

**Pacientes y método:** Estudio observacional, prospectivo, realizado en una cohorte de 8 pacientes con infección VIH y multifracaso terapéutico. Características de los pacientes: 6 varones/2 mujeres; edad media 49 años (lím 40-64); tiempo desde el diagnóstico de infección VIH 15 años (lím 7-20); estadio VIH: 7 sujetos estadio C, 1 sujeto estadio B; ningún paciente presentaba coinfección con VHB; un sujeto presentaba coinfección con VHC. Todos los pacientes recibieron RAL, DRV/r y ETR y una combinación de 2 ITIAN. Un sujeto recibió los primeros 2 meses enfuvirtide que se sustituyó posteriormente por ETR. Se recogieron datos demográficos y parámetros clínicos (vía de transmisión, fecha del diagnóstico, estadio clínico, tiempo con tratamiento antirretroviral y fármacos recibidos). Se recogieron datos de la carga viral (CV) plasmática, recuento de CD4, analítica general y efectos secundarios.

**Resultados:** Basal: carga viral media 208.000 UI/mL (lím 1.100-1.100.000); linfocitos CD4 media 182 (lím 22-334). En la semana 4, la CV disminuyó  $> 1 \log_{10}$  en todos los pacientes, y en 7 sujetos ésta fue indetectable ( $CV < 50$ ). A la semana 36-48, 5 de los 7 pacientes que continuaban en el estudio mantenían CV indetectables, y los otros 2 habían conseguido descensos en la CV  $> 2 \log_{10}$ . En todos los pacientes se apreció un incremento de CD4 (media 145 cels/uL; lím 18-352). Un paciente presentó incremento leve de la CK (tox grado 1); y otro, alteración del estado de ánimo (tox grado 2); este sujeto suspendió la medicación por decisión propia. En ambos casos los eventos se resolvieron durante la evolución. En 5 pacientes los ITIAN se suspendieron tras 1) haber presentado previamente resistencias a los ITIAN, 2) demostrarse dos cargas virales negativas, y 3) desear los pacientes la simplificación de la terapia.

**Conclusión:** La asociación RTV + DRV/r + ETR se mostró altamente eficaz en el tratamiento de la infección por el VIH en pacientes en fracaso terapéutico por múltiples mutaciones de resistencias y/o toxicidades.

#### 255. LA DETECCIÓN DE CEPAS X4 POR MÉTODOS GENOTÍPICOS ES MEJORADA CON LA EXPANSIÓN DE LAS SECUENCIAS V3 EN TODAS LAS COMBINACIONES POSIBLES

N. Chueca<sup>1</sup>, V. Guillot<sup>1</sup>, M. Álvarez<sup>1</sup>, J. López-Bueno<sup>1</sup>, L. Martín<sup>1</sup>, A. Peña<sup>2</sup>, V. García-Casas<sup>1</sup>, J. Parra<sup>2</sup>, L. Muñoz<sup>2</sup>, J. Hernández-Quero<sup>2</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica. <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

**Introducción:** Tras la aprobación del Maraviroc (Celsentri®) para el tratamiento de pacientes con VIH+ multirresistentes, se ha hecho necesaria la detección del tropismo de estas cepas. La secuencia del dominio V3 del VIH contribuye mayoritariamente a determinar el tropismo. En la actualidad existen varias herramientas bioinformáticas disponibles en internet entrenadas para determinar el tropismo a partir de estas. Dichas herramientas presentan, en general, una alta especificidad pero baja sensibilidad para detectar cepas X4. Existen varias estrategias para mejorar la sensibilidad de la detección de cepas X4, y una de ellas podría ser la expansión de las secuencias V3 consenso, que contienen mezclas, en todas las combinaciones posibles.

**Material y métodos:** Se estudian 175 muestras que previamente se han analizado con el ensayo Trofile™ (Estudio Allegro). Se parte de 1 mL de plasma y el ARN viral extraído es amplificado y secuenciado usando la plataforma de Trugene (Siemens NAD). Previo al análisis, las secuencias V3 consenso con mezclas se expanden en todas sus posibles combinaciones. Cada secuencia V3 consenso y cada una de las secuencias expandidas se analiza mediante 4 herramientas bioinformáticas (PSSMx4r5, PSSMsinsi, SVM, y Geno2pheno). La sensibilidad y especificidad para detectar variantes X4 se comparó para cada sistema de predicción. Para las secuencias expandidas, se informa como resultado de tropismo X4 si al menos una de las secuencias expandidas ha sido clasificada como X4.

**Resultados:** 30/175 (17,1%) de las muestras fueron "Non Reportable" por el ensayo Trofile™, y 4 (2,2%) no pudieron ser amplificadas por el ensayo de V3. 100 secuencias consenso V3 (57,14%) tenían mezclas de aminoácidos y fueron expandidas. Tras la expansión, el 56% de las muestras presentaron el mismo resultado de tropismo que la secuencia consenso pero el 44% de las muestras con secuencias expandidas modificaron su resultado de tropismo, y como consecuencia, en 35 pacientes (79,5%) se estimó el tropismo como X4. Teniendo en cuenta cada uno de los predictores, la sensibilidad/especificidad varió de 66,7%/89,7% a 80,6%/84,1% para geno2pheno, de 51,4%/90,7% a 54,1%/89,7% para SVM y de 43,2%/98,1% a 62,2%/88,8% y 40,5%/99,1% a 54,1%/96,3% para PSSMsinsi y PSSMx4r5 respectivamente.

**Conclusiones:** La expansión de la secuencias V3 consenso con mezclas en todas las combinaciones posibles mejora la sensibilidad para detectar la cepas X4 y debería realizarse antes de emplear las herramientas bioinformáticas.

#### 256. PREVALENCIA Y ACTITUD DE LOS CLÍNICOS ANTE LA REPLICACIÓN DE BAJO NIVEL (40-1.000 COPIAS/ML) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

M. Torralba, T. Sánchez<sup>1</sup>, A. Amorós<sup>1</sup>, A. Costa, S. Laínez, B. Martínez, A. Espinosa, L. Sánchez, A. Lázaro<sup>1</sup> y M. Rodríguez-Zapata

Servicio de Medicina Interna, <sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Hospital Universitario de Guadalajara.

**Introducción y objetivos:** El objetivo del TARGA es lograr una carga viral (CV) del VIH por debajo del límite de detección ( $< 50$  copias/mL). Sin embargo, muchos pacientes no logran dicho objetivo aunque tampoco existe una replicación viral  $> 1.000$  copias/mL que permita la realización de un test de resistencias. Nuestro objetivo fue conocer

la prevalencia de este problema, analizar las causas de la replicación de bajo nivel (RBN) y determinar si los clínicos modifican el tratamiento en estos pacientes.

**Material y métodos:** Diseño de cohorte retrospectivo. Se analizaron todos los pacientes desde septiembre del 2007 hasta enero del 2009 que habían recibido TARGA durante todo ese tiempo nuestro Hospital y que habían logrado una CV < 40 copias/ml. Se definió una RBN como la detección de una carga viral > 40 copias y menor de 1.000 copias/ml en dos determinaciones consecutivas. Se estudió el tipo de TARGA y el porcentaje de adherencia según la dispensación del Servicio de Farmacia en todos los pacientes.

**Resultados:** Se estudiaron 151 pacientes con una mediana de edad 44 años (IIQ: 40-48 años) siendo el 68% varones. Tras un seguimiento de entre 1 y 1 año y 4 meses, el 33% de los pacientes presentaron una RBN. El 41, 27, 26 y 6% de los pacientes con RBN habían recibido un primer, segundo, tercer o más de tres TARGA. El 59% recibía 2 análogos de nucleósidos (AN) y un no análogo (NN) y el 39% dos AN más un inhibidor de proteasa (IP) y el resto otras pautas. La mediana de tiempo entre que el paciente se encontraba con CV indetectable hasta que presentaba dos determinaciones consecutivas de baja replicación viral fue de 8,6 meses (IIQ: 7-10 meses). La mediana de CV fue de: 146 copias (IIQ: 77-244 copias/ml). Tras una mediana de 8,6 meses de seguimiento la mediana de incremento de linfocitos CD4 fue de 40 cel/mcl (IIQ: -60 a +140 linfocitos CD4/mcl). El 90% de los pacientes tenían un 95% o más de adherencia. Tras la detección de la RBN, el TARGA se modificó en el 26,6% de las ocasiones. El 17% de los pacientes con NN modificaban el TARGA tras la detección de la RBN frente a un 43% de los pacientes con IP ( $p = 0,071$ ).

**Conclusiones:** La RBN es un problema frecuente en nuestras consultas a pesar de una adherencia satisfactoria. La mayoría de los clínicos no modifican el TARGA. Persiste un incremento leve aunque clínicamente significativo de los linfocitos CD4 a pesar de la replicación viral. Existe una tendencia a modificar el TARGA cuando los pacientes toman IP en lugar de NN.

## Sesión 18:

Hongos

### 257. EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD IN VITRO A VORICONAZOL DE CEPAS CLÍNICAS DE *CANDIDA* SPP. EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL TIEMPO

A. Gómez-López, M. Cuenca-Estrella y J.L. Rodríguez-Tudela

Servicio de Micología. CNM-ISCIII. Majadahonda. Madrid.

**Introducción:** Recientemente el Subcomité de Antifúngicos del Comité Europeo para la evaluación de la sensibilidad a antimicrobianos (AFST-EUCAST) ha establecido puntos de corte para Voriconazol (VRC) y algunas especies de *Candida* (<http://www.srga.org/eucast-wt/MICTAB/index.html>). Estos puntos de corte clasifican las cepas como resistentes cuando el valor de CMI para VRC es mayor de 0,125 mg/L y son aplicables a cepas de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Hemos evaluado el patrón de sensibilidad a voriconazol en cepas de *Candida* desde que la EMEA aprobó su uso como tratamiento de primera línea en infecciones asociadas a *Candida* en pacientes no neutropénicos y para el tratamiento de infecciones invasoras por *Candida* spp resistente a fluconazol y su evolución en estos años de uso.

**Material y métodos:** Se ha analizado la actividad in vitro VRC y fluconazol (FLC) frente 1.544 cepas de *Candida* recibidas en el Servicio de Micología del CNM-ISCIII, desde el año 2004. La CMI se determinó siguiendo las directrices del EUCAST.

**Resultados:** La distribución por especies de las cepas analizadas se resume a continuación: 697 cepas de *C. albicans* (45%), 304 *C. glabrata* (20%), 245 *C. parapsilosis* (16%), 194 *C. tropicalis* (13%), 81 *C. krusei* (5%), y 18 *C. guilliermondii* (1%). Un 5,16% de las cepas de *C. albicans* mostraron CMI a VRC por encima del punto de corte recientemente establecido (CMI VRC > 0,125 mg/L). Se observa un incremento en el número de cepas resistentes a lo largo del periodo de estudio (0,67% en 2004 a 6,41% en 2008). Del mismo modo, un 2,04% de las cepas de *C. parapsilosis* y un 9,28% de las *C. tropicalis* mostraron CMI elevadas a este antifúngico, con un incremento notable a lo largo del tiempo (0% a 3,26% para *C. parapsilosis* y 6,98% a 10,77% para *C. tropicalis*). La tasa de resistencia encontradas aplicando los mismos puntos de corte (VRC > 0,125 mg/L) varió entre 32,24% para *C. glabrata*, 93,83% para *C. krusei* y 38,9% para *C. guilliermondii*. Además, la frecuencia de aislamientos con CMI elevadas se incrementó desde un 18,52% a 40,0% en *C. glabrata* y se mantuvo por encima del 92% y el 20% para *C. krusei* y *C. guilliermondii* respectivamente. Todas las cepas con CMI elevadas a voriconazol mostraron resistencia cruzada a FLC (Media Geométrica de la CMI a FLC > 4 mg/L).

**Conclusiones:** La aplicación de los nuevos puntos de corte para VRC y su evaluación a lo largo del tiempo evidencia un notable incremento en la tasa de resistencia para especies de *Candida*.

### 258. EVALUACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE FLUCONAZOL DEL CLSI Y EL EUCAST MEDIANTE TÉCNICAS DE MINERÍA DE DATOS

I. Cuesta<sup>1</sup>, C. Bielza<sup>2</sup>, P. Larrañaga<sup>2</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>1</sup> y J.L. Rodríguez-Tudela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Inteligencia Artificial. Facultad de Informática. Universidad Politécnica. Madrid.

**Introducción:** Los puntos de corte de fluconazol del CLSI y del EUCAST, son diferentes a pesar de que las metodologías de referencia empleadas producen resultados de CMI similares. Así el CLSI considera que una cepa con una CMI  $\geq 64$  mg/L es resistente mientras que el EUCAST lo hace con una CMI  $\geq 8$  mg/L. Uno de los pasos más importantes para obtener estos puntos de corte es la correlación de las CMI con la evolución clínica de los pacientes. El objetivo de este trabajo es analizar los datos disponibles en la literatura de correlación in vitro, in vivo del CLSI y del EUCAST mediante técnicas de Minería de Datos.

**Material y métodos:** Se identificaron 3 artículos en la literatura (Rex et al., CID 1997, 235; Clancy et al., AAC, 2005, 3171; Rodríguez-Tudela et al., AAC 2007, 3599) que contenían datos adecuados para ser analizados mediante algoritmos de clasificación supervisada. Cada una de las bases de datos generada se analizó individualmente. Se aplicaron los siguientes algoritmos: J48, OneR, Naïve Bayes, Simple Logistic (todos ellos disponibles en el software Weka) y CART. Se definió la MIC como variable predictora y se mantuvo la evolución de los pacientes como variable dependiente tal y como aparece en cada uno de los trabajos seleccionados. Se analizó la sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos, el valor del área bajo la curva ROC y el Coeficiente de Correlación de Matthews (MCC) para cada modelo generado por los diferentes algoritmos.

**Resultados:** La tabla 1 recoge los resultados. El modelo generado por CART, para los 3 set de datos, predice fallo de tratamiento para una MIC > 4 mg/L, con un buen soporte estadístico. Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos con otros clasificadores.

**Conclusiones:** Los puntos de corte que se obtienen al aplicar los diferentes algoritmos de clasificación a los 3 set de datos son similares y más próximos a los establecidos por el EUCAST. El análisis mediante estas técnicas puede ayudar a homogeneizar la interpretación de los datos de correlación in vitro in vivo y ayudar a la obtención de puntos de corte globales para los antimicrobianos.