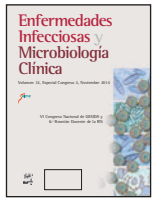




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Comunicaciones Orales

VI Congreso Nacional de GESIDA y 8.^a Reunion Docente de la RIS

Málaga, 25-28 de noviembre de 2014

Miércoles, 26 de noviembre. Sala Auditorio 2
(08:30-10:30 h)

CO-01. COMPARISON OF THE PROGNOSTIC VALUE OF LIVER BIOPSY AND FIB-4 IN PATIENTS COINFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND HEPATITIS C VIRUS

J. Berenguer¹, F.X. Zamora², T. Aldámiz-Echevarría¹, M.A. Von Wichmann³, M. Crespo⁴, J. López Aldegue⁵, C. Quereda⁶, M.J. Téllez⁷, M.J. Galindo⁸, J. Sanz⁹, I. Santos¹⁰, J.M. Guardiola¹¹, F. Pulido¹², C. Barros¹³, E. Ortega¹⁴ and J. González²

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Hospital Donostia, San Sebastián. ⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁵Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁶Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁷Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁸Hospital Clínico Universitario, Valencia. ⁹Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. ¹⁰Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ¹¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹³Hospital General de Móstoles, Móstoles. ¹⁴Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Background: We compared the prognostic value of liver biopsy (LB) and FIB-4 index in patients with HIV/HCV coinfection.

Methods: We studied patients from the GESIDA 3603 Study Cohort in whom fibrosis was evaluated at baseline using both LB (METAVIR) and FIB-4. We assessed overall death (OD) and liver-related events (LRE), defined as decompensation or hepatocellular carcinoma, whichever occurred first. We used ROC curves to determine the ability of LB and FIB-4 to predict outcomes. We also assessed the association between advanced fibrosis—LB (F ≥ 3) or FIB-4 (≥ 3.25)—and outcomes using multivariate Cox regression analysis.

Results: The study sample comprised 903 patients (328 with sustained viral response). Baseline fibrosis by LB was: F0, 71; F1, 242; F2, 236; F3, 236; F4, 118. Fibrosis by FIB-4 was: ≤ 1, 148; > 1 and < 3.25, 597; ≥ 3.25, 158. After a median follow-up of 62 months, there were 46 deaths, 64 DE, and 13 HCC. The AUROCs for OD or LRE, for LB and FIB-4 were 0.648 and 0.742, respectively; $p = 0.006$. Similar results were found for patients without SVR and for OD and LRE separately. The adjusted hazard ratios and 95% confidence interval of OD or LRE was 1.907 (1.237–2.940) ($p = .003$) for advanced fibrosis assessed by LB and 3.707 (2.389–5.752) ($p < 0.001$) assessed by FIB-4.

Conclusions: FIB-4 outperformed LB as a predictor of OD and LRE. These findings are of relevance for clinical practice and research and

call into question the role of LB as a gold standard for assessing prognosis in HIV/HCV coinfection.

CO-02. TRIM5a IMPROVES ANTIVIRAL CD8+ T-CELL RESPONSES AND SYNERGIZES INTRINSIC RESTRICTION AND ADAPTIVE IMMUNITY AGAINST HIV-1 INFECTION

E. Jimenez-Moyano¹, H. Kloverpis², R. Peña¹, N. Izquierdo-Useros¹, B. Clotet¹, P. Goulder³, G. Towers⁴ and J. G-Prado¹

¹Fundacion Irsicaixa. ²Research Institute for Tuberculosis and HIV, K-RITH. ³University of Oxford. ⁴University College of London.

Background: TRIM5a restricts HIV-1 infection in a species-specific manner. Its antiviral potency is based on the association with the incoming viral capsid inducing proteasome dependent premature viral uncoating. The role of TRIM5a in adaptive immunity remains uncharacterised but potential through its association with the cellular proteasome. Here, we aim to investigate the contribution of TRIM5a to adaptive immunity against HIV-1.

Methods: We generated a model of TRIM5a HIV-1 restriction in U937/HLA-B*27:05 cells transduce with vectors for the expression of rhesus TRIM5a (Trh), owl monkey TRIM (TCyp) or in the absence of expression, control cells (EV). Viral restriction and uptake were evaluated after HIV-1 infection expressing GFP upon integration. HIV-1 uptake was measured by intracellular p24 staining and virus restriction by the reduction of GFP+ cells in all cell lines. Moreover, to determine the contribution of TRIM5a to CD8+ T-cell antiviral activity E, Trh or TCyp infected cells were co-cultured in the presence of HIV-1 specific CD8+ T-cells. TRIM5a mediated CD8+ T-cell HIV-1 inhibition was calculated = (% GFP in U937 in the presence of CD8+ / % GFP in U937 in the absence of CD8+) and TRIM5a mediated CD8+ T-cell activation measured by the secretion of MIP1B/CD107a cytokines.

Results: These experiments revealed a significantly increased in HIV-1 restriction by Trh and TCyp when compare to EV (53.8% EV vs 6.9% Trh, $p < 0.0001$) and (53.8% EV vs 19.7% Trh, $p > 0.0001$). Similarly, we found an augment of intracellular p24 in Trh and TCyp when compare to E that identified an inverse correlation between HIV-1 uptake and restriction by TRIM5a (Spearman = -0.50, $p < 0.001$). Furthermore, our data demonstrated a relative increase of CD8+ T-cell antiviral activity in TRIM5a expressing cell lines (E vs Trh, $p = 0.0003$; E vs TCyp, $p < 0.0001$) associated to higher frequency of MIP1B/CD107a expression (E vs Trh, $p < 0.0001$; E vs TCyp, $p < 0.0001$).

Conclusions: Our results define a novel role of TRIM5a acting not only as a HIV-1 restriction factor, but also as an adaptive mediator improving CD8+ T-cell mediated antiviral activity and propose an alternative pathway for protection against HIV-1.

CO-03. TELAPREVR COMBINATION THERAPY IN TREATMENT-NAÏVE AND -EXPERIENCED HCV/HIV CO-INFECTED PATIENTS (INSIGHT STUDY): SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE AT 12 WEEK FINAL ANALYSIS

M.L. Montes Ramírez¹, M. Nelson², P.M. Girard³, J. Sasadeusz⁴, A. Horban⁵, B. Grinsztejn⁶, N. Zakharova⁷, A. Rivero⁸, E. Lathouwers⁹, K. Janssens¹⁰, S. Ouwkerk-Mahadevan¹⁰ and J. Witek¹⁰

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Chelsea and Westminster Hospital, St Stephen's Centre. ³Hôpital St Antoine. ⁴Royal Melbourne and Alfred Hospitals. ⁵Warsaw Medical University, Hospital of Infectious Diseases. ⁶STD/AIDS Clinical Research Laboratory, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. ⁷Saint-Petersburg AIDS Center. ⁸Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC. ⁹Janssen Infectious Diseases BVBA. ¹⁰Janssen Research & Development LLC.

We report the SVR12 final analysis of a Phase 3 study of telaprevir in combination with peginterferon (P)/ribavirin (R) in HCV-genotype 1, treatment-naïve and -experienced patients with HCV/HIV co-infection (INSIGHT). Patients receiving stable, suppressive HIV antiretroviral therapy (ARV), containing atazanavir/ritonavir, efavirenz, darunavir/ritonavir, raltegravir, etravirine or rilpivirine, received telaprevir 750 mg q8h (1,125 mg q8h if on efavirenz) plus P (180 µg once-weekly) and R (800 mg/day) for 12 weeks, followed by an additional 12 weeks (non-cirrhotic HCV treatment-naïve and relapse patients with extended rapid viral response [eRVR]) or 36 weeks (all others) of PR alone. Analysis was performed when all patients had completed the follow-up visit 12 weeks after last planned dose. 162 patients were enrolled and treated (65 efavirenz, 59 atazanavir/ritonavir, 17 darunavir/ritonavir, 17 raltegravir, 4 etravirine). Mean age was 45 years, 78% were male, 92% were Caucasian; mean CD4 count was 687 cells/mm³. 64 patients (40%) were HCV treatment-naïve and 98 (60%) were treatment experienced (29 relapsers, 18 partial responders and 51 null responders). 64% were subtype 1a. 30% had bridging fibrosis (17%) or cirrhosis (13%). 19% of patients discontinued telaprevir: 9% due to an adverse event (AE), 8% reaching a virologic endpoint and 2% for other reasons (non compliance or not defined). Treatment responses are shown in table. Most frequently reported (≥ 20% patients) AEs were pruritus 43%; fatigue 27%; rash 34%, anorectal events 30% and influenza-like illness (25%). Anemia was reported in 15% of patients; 6% of patients experienced serious AEs.

Conclusions: In this Phase 3 study of HIV-infected, HCV treatment-naïve and -experienced patients, 49% achieved eRVR and 57% reached SVR12. In patients with an eRVR, SVR12 rates were > 80%, irrespective of prior treatment history.

CO-04. ANÁLISIS DE PATRONES DE SPLICING DE RNAS DE VIH-1 IN VIVO MEDIANTE ULTRASECUENCIACIÓN

M. Thomson¹, Y. Vega¹, E. Delgado¹, C. Carrera¹, J. de la Barrera¹, I. Cuesta¹, F. Díez Fuertes¹, A. Mariño², A. Ocampo³, S. Pérez Castro³, C. Miralles³, I. López Miragaya³, H. Álvarez², P. Ordóñez² y A. Zaballos¹

¹Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ²Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol. ³Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Introducción: Los RNAs de VIH-1 se generan a partir de un único transcrito primario mediante un complejo mecanismo de *splicing*, clasificándose en tres categorías principales: 1) RNA genómico no procesado; 2) RNAs de *splicing* único (SU); 3) RNAs de *splicing* doble (SD). La complejidad del *splicing* de VIH-1 se incrementa por la incorporación opcional de pequeños exones no codificantes a la secuencia *leader* de varios RNAs y la redundancia de sitios 3' de *splicing* (3'ss) en RNAs de Rev y Nef. El conocimiento de los patrones de *splicing* del VIH-1 *in vivo* es escaso, siendo el actual estudio el primero en analizarlos mediante ultrasecuenciación.

Métodos: Se obtuvieron células mononucleadas de sangre periférica de 19 individuos infectados por VIH-1 en diversos estadios, separándose mediante un método inmunomagnético linfocitos CD4⁺ CD25⁺ (activados). A partir de RNA total se amplificaron RNAs de VIH-1 de SD en todas las muestras y de SU en 13 mediante RT-PCR+PCR anidada utilizando cebadores que reconocen los exones externos comunes a todos los RNAs de cada categoría. La ultrasecuenciación se realizó utilizando el sistema 454 GS Junior+ (Roche). Las secuencias se identificaron mediante alineamiento con secuencias de referencia generadas mediante la combinación de todos los exones conocidos del VIH-1, utilizando el programa MAFFT. En secuencias que no alineaban perfectamente con las de referencia, se utilizó el programa Sequence Locator para mapear los segmentos en el genoma del aislado HXB2.

Resultados: Se obtuvieron 9182 secuencias de SD y 3929 de SU (promedio por muestra, 483 y 302, respectivamente) mapeables al genoma del VIH-1, correspondientes a 65 diferentes clases de RNAs (51 de SD y 14 de SU) (promedios, 9,3 de SD y 4,3 de SU por muestra). En 4 muestras, se identificaron 5 nuevos 3'ss, 3 utilizados por RNAs de Rev y 2 por RNAs de Nef. Se observó una gran diversidad de patrones de expresión relativa de las diferentes clases de RNAs de cada categoría, difiriendo frecuentemente de los patrones conocidos en infección *in vitro*. En la mayoría de las muestras, la expresión relativa de los RNAs de Vpr de SU fue considerablemente mayor de lo descrito.

Conclusiones: Se describe el primer análisis mediante ultrasecuenciación de la expresión de RNAs de VIH-1 generados mediante *splicing in vivo*, observándose una gran diversidad de patrones en diferentes individuos, difiriendo notablemente en muchos casos de los descritos *in vitro* e identificándose 5 nuevos sitios de *splicing* no descritos en la literatura.

Table CO-03. HCV RNA viral responses

	Treatment naïve (N = 64)		Prior relapse (N = 29)		Prior partial responder (N = 18)		Prior null responder (N = 51)		Overall (N = 162)	
Response by eRVR										
Week 4 and 12 (eRVR)	Yes 37	No 27	Yes 14	No 15	Yes 10	No 8	Yes 19	No 32	Yes 80	No 82
SVR12 planned (< 25 IU/mL)	84%	37%	93%	33%	100%)	38%	84%	16%	88%	28%
Response by planned treatment duration										
Planned treatment duration (weeks)	24	48	24	48	48		48		24 or 48	
On-treatment virologic failure	2 (5)	12 (44)	0	1 (6)	5 (28)		21 (41)		41 (25)	
Relapse	2 (5)	2 (7)	0	1 (6)	0		3 (6)		8 (5)	
SVR12 planned (< 25 IU/mL)	31/37 (84)	10/27 (37)	12/13(92)	6/16 (38)	13 (72)		21 (41)		93 (57)	

CO-05. CARACTERIZACIÓN DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL INDUCIDA POR TENOFIVIR EN CÉLULAS RENALES

L. Milián-Medina¹, A. Blas-García¹, J.V. Esplugues², L. Pallardó³, J.E. Peris⁴ y J.L. Górriz³

¹Universidad de Valencia-FISABIO, Valencia. ²Universidad de Valencia-FISABIO-CIBERehd, Valencia. ³Hospital Dr. Peset-FISABIO, Valencia.

⁴Universidad de Valencia.

Introducción: El uso de tenofovir se ha asociado a toxicidad renal pero, aunque estudios realizados *in vivo* sugieren la implicación de la mitocondria, los mecanismos de dicha toxicidad aún no han sido plenamente elucidados. Puesto que la entrada de este fármaco en la célula está limitada por la necesidad de transportadores, hemos evaluado el efecto agudo tanto de tenofovir como del profármaco, tenofovir disoproxil fumarato, sobre la función mitocondrial y la proliferación y viabilidad de células epiteliales de túbulo proximal renal. Además, hemos analizado la correlación entre los efectos y la acumulación intracelular de tenofovir.

Métodos: Se evaluaron parámetros de función mitocondrial (consumo de oxígeno, potencial de membrana mitocondrial, producción de especies reactivas de oxígeno) y parámetros de supervivencia/proliferación celular (número de células, ciclo celular, viabilidad) en la línea celular NRK52E estimuladas 24h con tenofovir o tenofovir disoproxil fumarato empleando técnicas de biología celular. Los niveles intracelulares de tenofovir se midieron por cromatografía líquida de alta resolución y la expresión relativa de los genes antioxidantes Nrf2, catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa se analizó por RT-PCR.

Resultados: Debido a la diferente accesibilidad intracelular de los compuestos, se requirieron concentraciones mucho menores del profármaco (5, 50, 100 μ M) que de tenofovir (100, 500, 3.000 μ M) para alcanzar niveles intracelulares similares. Los efectos en las células fueron similares para ambos productos, inhibiendo la proliferación celular al detener el ciclo celular en la fase G2/M, aunque sólo la concentración más alta del profármaco redujo la viabilidad. Ambos compuestos alteraron la función mitocondrial, provocando un aumento de la concentración dependiente del consumo de oxígeno y de la producción de superóxido mitocondrial. En cambio, el potencial de membrana se vio únicamente afectado por el profármaco. La expresión de genes antioxidantes se vio incrementada por ambos, alcanzando significatividad en el caso de la superóxido dismutasa.

Conclusiones: Este trabajo demuestra por primera vez que tenofovir induce toxicidad mitocondrial en un modelo *in vitro* de células renales y que la gravedad de estos efectos depende directamente de la concentración intracelular del fármaco. Tanto tenofovir como su profármaco inducen una disfunción mitocondrial caracterizada por el aumento de la producción de superóxido y el desacoplamiento de la cadena de transporte electrónico, así como la sobreexpresión de genes antioxidantes como mecanismo de defensa ante el estrés oxidativo generado, que podría ser responsable de los efectos deletéreos observados sobre la proliferación y viabilidad.

CO-06. DENDRÍMEROS CARBOSILANO COMO AGENTES TRANSPORTADORES DE SI-RNA FRENTE A LA INFECCIÓN CEREBRAL POR EL VIH-1

S. Álvarez¹, M.J. Serramía¹, E. Fuentes-Paniagua², M.I. Clemente¹, J. Sánchez-Nieves², R. Gómez⁴, J. de la Mata² y M.A. Muñoz-Fernández¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

²Universidad de Alcalá, Madrid.

Introducción: La nanotecnología ofrece una nueva plataforma para la administración terapéutica de antirretrovirales en el sistema nervioso central (SNC). Fármacos antirretrovirales nanoformulados

ofrecen multifuncionalidad, es decir, la capacidad para empaquetar múltiples agentes diagnósticos y terapéuticos en el mismo nanocompuesto, el transporte dirigido, el paso a través de la barrera hematoencefálica y la liberación controlada de la droga.

Métodos: Se utilizó en dendrímero de segunda generación 2G-(NMe₃)₁₁-FITC. Los experimentos *in vitro* se realizaron en cultivos de células NHA, astrocitos primarios humanos. Se estudió viabilidad por MTT y eficiencia de uptake por citometría de flujo y microscopía confocal. Los experimentos de funcionalidad se realizaron estudiando la infectividad de los virus de los sobrenadantes de los astrocitos tratados con el dendríplex, sobre cultivos de células TZM-bl. Los experimentos *in vivo* se realizaron en un modelo de ratones BALB/c, y se determinó la biodistribución del complejo 2G-(SNMe3I)₁₁-FITC/siRNA mediante el sistema de imagen sensible de imagen fluorescente *in vivo* (IVIS Lumina), 1 y 24 horas post-inoculación. Además, se comprobó mediante microscopía confocal de secciones de tejido cerebral embebidos en OCT.

Resultados: La eficiencia de entrada del siRNA acompañado fue significativamente superior que la del siRNA solo en astrocitos primarios. Además, se observó un alto silenciamiento de los virus provenientes de los cultivos de astrocitos tratados con el dendríplex (dendrímero-siRNA) en comparación con los virus de células sin tratar o tratadas sólo con el siRNA. En el modelo *in vivo*, se comprobó la llegada del complejo al cerebro, asegurando así la capacidad del mismo de atravesar la barrera hematoencefálica. Estudios anatomopatológicos confirmaron la ausencia de lesiones cerebrales a nivel cerebral tras la administración del dendríplex.

Conclusiones: El dendrímero 2G-(SNMe3I)₁₁-FITC es capaz de transportar eficientemente siRNA hasta el cerebro. Además, este dendrímero transporta siRNA al interior de las células sin alterar su funcionalidad, esto es, permitiendo el silenciamiento de los genes diana. Estos resultados ponen de manifiesto el potencial de esta nanoformulación en el tratamiento de trastornos neurológicos, como la demencia-VIH.

CO-07. SIGLEC-1 RECEPTOR IS DETECTED ON MYELOID CELLS FROM INFLAMED LYMPHOID TISSUES

M. Pino Clavería¹, E. Erikson², I. Erkizia¹, S. Benet¹, B. Clotet¹, O.T. Keppler², J. Martínez-Picado³ and N. Izquierdo-Useros¹

¹AIDS Research Institute IrsiCaixa. ²Universitätsklinikum Frankfurt.

³Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats ICREA.

Background: HIV-1 cell-to-cell transmission is a potent infectious pathway that could boost viral dissemination in tissues. The Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 (Siglec-1, CD169) receptor expressed on dendritic cells captures HIV-1 and promotes HIV-1 cell-to-cell transmission. Siglec-1 is up-regulated upon dendritic cell exposure to immune activation signals, such as interferon- α (IFN α). In lymphoid tissues of untreated HIV-1-infected patients, IFN α is increased in response to HIV-1 infection. Thus, IFN α in lymphoid tissues of these patients could augment Siglec-1 expression on myeloid cells contributing to HIV-1 spread. Since Siglec-1 expression on lymphoid tissues of untreated HIV-1-infected patients has not been assessed, and tissue specimens biopsies of those patients are not frequently performed, we first studied Siglec-1 expression on inflamed lymphoid tissues from HIV-1 negative individuals exposed or not to IFN α as a model for chronic infection.

Methods: Tonsils from HIV-1 negative individuals were surgically removed either due to acute tonsillitis (inflamed) or obstructive hypertrophy (non-inflamed). Tissue sections were stained for Siglec-1 by immunohistochemical staining. Immunofluorescence staining with several myeloid cell markers (BDCA-1, DC-LAMP, ZBTB46, CD68 and Langherin) were performed to characterize Siglec-1⁺ cells expressed in inflamed tonsils. Furthermore, we characterized the ex-

pression of Siglec-1 sorted cells isolated from non-inflamed tonsils of HIV-1 uninfected individuals after IFN α treatment using flow cytometry.

Results: Immunohistochemical analyses of lymphoid tissues from HIV-1 uninfected individuals with a decreasing degree of inflammation showed a concomitant reduction in the number of Siglec-1⁺ cells. Immunofluorescence analyses confirmed the same results. However, only the cell surface marker CD68 co-expressed with Siglec-1⁺ cells. Flow cytometry analyses of tonsil cells revealed an up-regulation of Siglec-1 after IFN α treatment. Moreover, sorted Siglec-1⁺ cells from IFN α -treated tonsils, also co-stained with several myeloid markers, such as BDCA1, CD11c, HLA-DR, CCR7 and CD86.

Conclusions: The expression of Siglec-1 is up-regulated in inflamed lymphoid tissues. Microscopy and flow cytometry analyses suggest that Siglec-1⁺ cells from lymphoid tissues are myeloid cells. Detection of Siglec-1 within inflamed or IFN α -treated lymphoid tissues suggests that this receptor could mediate HIV-1 capture and transmission in these compartments, boosting HIV-1 spread.

CO-08. VALOR DE LA CITOLOGÍA DE CANAL ANAL, PCR VPH-AR, Y CINETEC PLUS PARA EL DESPISTAJE DE LESIONES DISPLÁSICAS ANALES DE ALTO GRADO EN POBLACIÓN DE HSH-VIH+

P. Viciano Fernández, M. Trastoy, X. Bosh, E. Sánchez-Rivas, J. Praena, M. Herrero, N. Espinosa, C. Roca, L.F. López-Cortes, S. Ramiro, M. Fontillón, M. Sánchez-Agüera, S. Llaves, I. Rivas y N. Chacón

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivo: El riesgo de cáncer de canal anal (CaA) está aumentado en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH+, por lo que se recomienda una evaluación anual. La mayoría de los CaA están precedidos por lesiones precursoras (neoplasia intraepitelial anal de alto grado: AIN-AG), causadas por infección persistente de virus del papiloma humano carcinogénicos (VPH-AR). La posibilidad de diagnosticar y tratar las lesiones precursoras, ha posibilitado el desarrollo e implantación de programas despistaje de CaA, a pesar de la dificultad de aprendizaje y de la rentabilidad de las técnicas empleadas (citología anal, detección de VPH-AG, biomarcadores p16/Ki-67, anoscopia de alta resolución (AAR) con biopsias de canal anal). El objetivo fue evaluar la rentabilidad, en nuestra unidad, de cada una de estas técnicas para el diagnóstico de AIN-AG.

Métodos: Cohorte transversal para evaluación de displasia anal en HSH-VIH+. El despistaje consistió en inspección, tacto rectal, toma concomitante de citología anal líquida, genotipos VPH-AR, AAR y biopsia del canal anal. Incluimos todas las efectuadas entre enero 2011 a julio 2014, que presentaran resultados citológicos e histológicos válidos en ambas determinaciones. Entre enero de 2013 a enero de 2014 se realizó CINETEC Plus en las citologías. Analizamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, de la citología, PCR de VPH-AR y CINETEC Plus para la detección de AIN-AG.

Resultados: En ese período se efectuaron 829 AAR. Las citologías no fueron valorables en un 3,61% y las biopsias en el 12,6%. En 698 casos (84,1%) dispusimos de ambas muestras válidas, sobre los que se hace el análisis. Los resultados citológicos fueron: normales 42,3%, ASCUS 12,8%, LSIL 33,7% y HSIL en un 11,2%. En cambio las biopsias fueron

normales 43,4%, AIN-1 y/o condiloma en el 38,7% y AIN-AG (AIN-II/III) en el 17,9%. La rentabilidad para diagnósticas AIN-AG según resultados de citología $\geq$ ASCUS, para VPH-AR positiva, y CINETEC+ positivo se muestran en la tabla.

Conclusiones: La sensibilidad de PCR de VPH-AR, y de la citología anal es alta, pero mantienen una baja especificidad, para detectar AIN-HG. CINETEC plus, mejora la especificidad, pudiendo ser útil en casos de ASCUS y LSIL. Se requiere hacer AAR y toma de biopsias múltiples para el diagnóstico correcto de AIN-HG en HSH-VIH+.

CO-09. EL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO SE ASOCIA CON DESÓRDENES METABÓLICOS Y DISMINUCIÓN EN LA TASA DE RESPUESTA A INTERFERÓN MÁS RIBAVIRINA EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC

D. Pineda-Tenor¹, J. Berenguer², M.A. Jiménez-Sousa¹, M. García-Álvarez¹, T. Aldámiz-Echevarría², A. Carrero², S. Vázquez-Morón¹, P. García-Broncano¹, C. Díez², F. Tejerina², M. Guzmán-Fulgencio¹ y S. Resino¹

¹Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción y objetivo: La relación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO (fat mass and obesity associated) y la obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina (RI) y diabetes mellitus tipo 2 ha sido ampliamente demostrada en la población general. Sin embargo, su implicación en pacientes coinfectados por el virus inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus hepatitis C (VHC) es aún desconocida. Nuestro objetivo fue analizar la relación entre este polimorfismo y el sobrepeso/obesidad, RI y esteatosis; así como con la respuesta al tratamiento basado en interferón alfa pegilado más ribavirina (pegIFN α /RVB), en pacientes coinfectados VIH/VHC.

Métodos: Se realizó un estudio transversal que incluyó 261 pacientes coinfectados VIH/VHC, en el que se analizó la relación del polimorfismo con las alteraciones metabólicas. En un segundo estudio, que incluyó a un subgrupo de 173 pacientes tratados, se analizó la asociación con la respuesta al tratamiento antiviral del VHC. El polimorfismo rs9939609 fue genotipado a partir del ensayo GoldenGate[®]. Las principales variables analizadas fueron: i) alteraciones metabólicas: RI (homeostatic model assessment (HOMA-RI), sobrepeso/obesidad (índice de masa corporal (IMC)) y esteatosis hepática (hepatocitos grasos $\geq$ 10%); ii) respuesta virológica al pegIFN α /RVB: respuesta virológica temprana (EVR) y respuesta virológica sostenida (SVR).

Resultados: El genotipo AA de rs9939609 se asoció con unos valores superiores de HOMA-RI (ratio de la media aritmética ajustada (aAMR) = 1,32; p = 0,027) e IMC (aAMR = 1,08; p = 0,002). Además, los portadores rs9939609 AA presentaron mayor probabilidad de tener valores de HOMA-RI $\geq$ 2,5 (odds ratio ajustado (aOR) = 2,42; p = 0,049), BMI $\geq$ 27,5 kg/m² (aOR = 3,46; p = 0,024), BMI $\geq$ 30 kg/m² (aOR = 6,14; p = 0,016), y esteatosis (aOR = 3,65; p = 0,015). Con respecto a la respuesta al tratamiento, la presencia del alelo A para rs9939609 se asoció con menor probabilidad de alcanzar EVR (aOR = 0,57; p = 0,046) como SVR (aOR = 0,57; p = 0,044).

Conclusiones: El polimorfismo rs9939609 se asocia a una mayor frecuencia alteraciones metabólicas y menor respuesta al tratamiento con pegIFN α /RVB en pacientes coinfectados VIH/VHC.

Tabla CO-08.

	Citología (698)		VPH-AR (669)		CINETEC+ (208)	
Sensibilidad	98/125	78,4%	106/119	89,07%	29/43	67,4%
Especificidad	268/573	46,7%	139/450	30,8%	95/165	57,5%
VPP	98/403	24,3%	106/517	20,5%	29/99	29,3%
VPN	268/295	90,8%	139/152	91,4%	95/109	87,1%

CO-10. IMPACT OF MINORITY DRUG-RESISTANT AND X4 HIV-1 ON FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN LATE PRESENTERS WITH ADVANCED DISEASE

M. Casadellà Fontdevila¹, C. Manzardo², M. Noguera Julián¹, D. Podzamczar³, P. Domingo⁴, S. Pérez¹, C. Pou¹, B. Clotet¹, J.M. Gatell², J.M. Miró² and R. Paredes¹

¹Fundació Irsicaixa. ²Hospital Clínic de Barcelona. ³Hospital de Bellvitge-Idibell, Barcelona. ⁴Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Objective: To investigate if the efficacy of first-line combined antiretroviral therapy (cART) in late presenters can be improved by detecting minority drug-resistant (DRMV) and/or X4 HIV-1 variants.

Methods: Post hoc, combined analysis of 2 open-label, prospective, randomized clinical trials comparing first-line ART with efavirenz (EFV) vs ritonavir-boosted protease inhibitors (PI/r) in ART-naïve, HIV-1-infected subjects, with CD4+ counts < 100 cells/mm³ and wildtype HIV-1 by bulk sequencing. Stored pre-ART samples were re-analyzed for the presence of DRMVs and X4 HIV-1 using 454 sequencing. The detection threshold for DRMVs was 0.5%; X4 HIV-1 was defined as presence of ≥ 2% variants with a Geno2Pheno FPR ≤ 3.5%. Survival analyses including Kaplan-Meier curves & Cox regression were used to evaluate the association between X4 HIV and DRMVs and risk of virological failure.

Results: From 141 evaluable subjects, 57 received EFV- and 84 PI/r-including first-line cART. Median pre-cART CD4+ counts and HIV-1 RNA levels were 39 cells/mm³ and 257,424 copies/mL, respectively; 35.5% of subjects had X4 HIV. Detection of DRMVs leading to an ART-specific HIVdb score ≥ 10, increased the risk of virological failure in subjects initiating EFV [Log-Rank p = 0.048, HR = 4.3 (95CI: 0.8, 25.0), p = 0.074], but not in those starting PI/r. Presence of X4 HIV did not affect virological outcomes, but was associated with impaired CD4+ count recovery over 2 years [214 vs 315 cells/mm³ with X4 vs R5 HIV, respectively, p = 0.017].

Conclusions: Detection of pre-existing DRMVs may improve the efficacy of first-line NNRTI-based cART in late presenters, whereas X4 HIV-1 predicts impaired CD4+ T-cell restoration.

Jueves, 27 de noviembre. Sala Auditorio 2
(08:30-10:30 h)

CO-11. FIRST-LINE RAL + DRV/R IS NON-INFERIOR TO TDF/FTC + DRV/R: THE NEAT001/ANRS143 RANDOMISED TRIAL

J.R. Arribas¹, B. Clotet², L. Richert³, A. Babiker⁴, P. Domingo⁵, M.J. Tellez⁶, H. Knobel⁷, J.M. Gatell⁸, V. Soriano⁹, P. Miralles¹⁰, J. Portilla¹¹, M. Márquez¹², B. Moyano¹³, C. Saiz¹⁴, J.J. González-García¹ and F. Raffi¹⁵

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ³Inserm U897. ⁴MRC Clinical Trials Unit.

⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁶Hospital Clínic San Carlos, Madrid. ⁷Hospital del Mar, Barcelona. ⁸Hospital Clínic de Barcelona. ⁹Hospital Carlos III, Madrid. ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ¹¹Hospital General Universitario, Alicante.

¹²Hospital Clínic Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

¹³Fundación SEIMC-GESIDA. ¹⁴EFFICE. ¹⁵Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

Background: NEAT001/ANRS143 is a randomised, open-label, non-inferiority study comparing efficacy, safety and tolerability of darunavir/ritonavir (DRV/r) plus either raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in antiretroviral (ARV) treatment-naïve HIV-

infected adults. We present the final results from the trial, which involved 78 clinical sites from 15 countries.

Methods: Primary outcome was time to first occurrence of failure defined as virologic (change of treatment before W32 because of HIV RNA viral load (VL) drop < 1 log₁₀ copies/mL (c/mL) by W18 or VL ≥ 400 c/mL at W24, or confirmed VL ≥ 50 c/mL at or after W32) or clinical (death, AIDS, serious non-AIDS events) by W96. The pre-defined non-inferiority margin was an absolute difference of at most 9% for the failure rate of RAL vs TDF/FTC in the intent-to-treat (ITT) analysis estimated by Kaplan-Meier methods. Major secondary endpoints included safety, changes in CD4 and HIV RNA, and genotypic resistance.

Results: There were 805 patients (88% men), with median age 38 years, VL 4.77 log₁₀ c/mL, CD4 333 cells/mL, and 123 weeks' follow-up. Outcomes (RAL [n = 401] vs TDF/FTC [n = 404]) were as follows: 17.4% vs 13.7% met the primary endpoint (difference: 3.7%, 95% CI: -1.1%, 8.6%); 23.0% vs 19.8% either met the primary endpoint or stopped the randomised regimen for any reason (difference: 3.2%, 95% CI: -1.8, 8.2%); no significant difference in terms of serious adverse events (SAE) or grade 3 or 4 AE or treatment modifying AE (9.8 vs 8.0 per 100 person-years (py), log rank p = 0.17; 9.5 vs 7.0 per 100 py, p = 0.16; 4.1 vs 4.1 per 100 py, p = 0.84, respectively). Median CD4 increases at W96 were +267 (RAL) and +266 (TDF/FTC) cells/mL (p = 0.92). Mean changes in creatinine clearance from baseline at W96 were +1.3 vs -4.1 mL/minute, p = 0.004, and changes in total cholesterol/HDLc ratio were 0.0 vs 0.0, respectively (p = 0.67). Treatment-emergent resistance was seen in 5/28 (RAL) vs 0/13 (TDF/FTC) patients with available genotype at failure.

Conclusions: The nucleoside-sparing regimen RAL + DRV/r was non inferior to TDF/FTC + DRV/r in terms of W96 virological/clinical efficacy, with similar immunological reconstitution, safety and tolerability, in first-line ARV therapy.

CO-12. DOLUTEGRAVIR + ABACAVIR/LAMIVUDINA ES ESTADÍSTICAMENTE SUPERIOR A TENOFOVIR/EMTRICITABINA/ EFAVIRENZ COMO TRATAMIENTO DE INICIO DE LA INFECCIÓN POR VIH: RESULTADOS A 96 SEMANAS

J. Berenguer¹, D. Podzamczar², P. Vicianá³, M. Górgolas⁴, S. Moreno⁵, M. Peñaranda⁶, F. Gutiérrez⁷, A. Antela⁸, C. Granier⁹, B. Wynne⁹ y K. Pappa⁹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁴Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Hospital Universitario Son Espases, Baleares. ⁷Hospital General Universitario, Elche. ⁸Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁹GSK.

Introducción: En el análisis primario de 48 semanas (sem.), dolutegravir (DTG) 50 mg + abacavir (ABC)/lamivudina (3TC) QD fue superior a tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC)/efavirenz (EFV) QD como tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio, con 88% vs 81% de supresión virológica (ARN-VIH-1 < 50 c/mL por algoritmo *snapshot* [p = 0,003]); la seguridad/tolerabilidad fue favorable para DTG + ABC/3TC. Presentamos los resultados a 96 sem.

Métodos: SINGLE (ING114467) es un estudio de TAR de inicio, de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con doble enmascaramiento que compara la eficacia y seguridad de DTG + ABC/3TC con TDF/FTC/EFV (ATR). Se estratificó por carga viral basal de ARN-VIH-1 (≤ vs > 100,000 c/mL) y células CD4 (≤ vs > 200 cels/mm³).

Resultados: Se incluyeron 833 sujetos (84% hombres); los grupos de TAR fueron similares en el momento basal. En la sem. 96, 80% de los sujetos en DTG+ABC/3TC y 72% de los sujetos en ATR alcanzaron ARN-VIH-1 < 50 c/ml (diferencia 8,0%, IC95%: +2,3%, +13,8%), alcan-

zando la superioridad estadística pre-especificada ($p = 0.006$). Las diferencias en eficacia se debieron principalmente a más discontinuaciones por acontecimientos adversos (AAs) en el grupo de ATR (11%) vs 3% con DTG + ABC/3TC. Las diferencias en el tiempo hasta supresión virológica (28 vs 84 días; $p < 0,0001$) y el cambio medio de CD4+ a las 96 sem. (325 vs 281 céls/mm³, $p = 0,004$) también favorecieron a DTG+ABC/3TC. DTG+ABC/3TC se toleró mejor que ATR, siendo los AAs asociados al sistema nervioso (23 vs 50%, $p < 0,001$) y trastornos psiquiátricos (32 vs 40%, $p = 0,021$) más frecuentes con ATR, mientras que el insomnio fue más frecuente con DTG+ABC/3TC (17 vs 11%, $p = 0,021$). Pocos sujetos experimentaron fracaso virológico entre sem. 48 y 96 (aumentó de 4 a 6% en ambos brazos). No hubo mutaciones a inhibidores de la integrasa (INI) o a análogos de nucleósidos (ITIAN) a las 96 sem. en el grupo de DTG+ABC/3TC, mientras que se observaron mutaciones primarias a EFV e ITIAN en 6 y 1 paciente, respectivamente, en el grupo de ATR.

Conclusiones: A lo largo de 96 semanas, DTG+ABC/3TC dio lugar a una supresión potente y duradera de la replicación viral, que fue estadísticamente superior a la pauta de ATR. DTG+ABC/3TC tuvo un perfil de seguridad favorable, con pocas suspensiones por fracaso virológico y sin mutaciones primarias emergentes a INI e ITIAN durante el tratamiento.

CO-13. NON-INFERIORITY OF DUAL-THERAPY (DT) WITH LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R) PLUS LAMIVUDINE (3TC) VS TRIPLE-THERAPY (TT) WITH LPV/R PLUS TWO NUCLEOS(T)IDES (NRTIS) FOR MAINTENANCE OF HIV VIRAL SUPPRESSION: 48-WEEK RESULTS OF OLE STUDY

J. Arribas¹, J. Pich², J.F. Zamora³, J. Mallolas², V. Estrada⁴, M. Crespo⁵, D. Podzamczek⁶, J. Portilla⁷, F. Dronda⁸, J.A. Iribarren⁹, P. Domingo¹⁰, F. Pulido¹¹, M. Montero¹², H. Knobel¹³, J. Gatell² and OLE Study Group¹

¹Hospital La Paz, Madrid. ²Hospital Clínic de Barcelona. ³Hospital Barros Luco Trudeau. ⁴Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁶Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ⁷Hospital General Universitario de Alicante. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁹Hospital de Donostia, San Sebastián. ¹⁰Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹¹Hospital 12 de Octubre, Madrid. ¹²Hospital La Fe, Valencia. ¹³Hospital del Mar, Barcelona.

Background: DT with LPV/r plus 3TC may be as effective, better tolerated and substantially less costly than TT with LPV/r 2 NRTIs for maintenance of viral suppression.

Methods: OLE is a 48-week multicenter, open-label, non-inferiority trial (margin -12%) in which HIV-infected patients with < 50 copies/mL for ≥ 6 months on TT with LPV/r plus 3TC or FTC plus a third nucleos(t)ide, with no resistance to LPV/r or 3TC/FTC were randomized (1:1) to continue TT or switch to DT with LPV/r and 3TC. Primary endpoint was therapeutic failure (= 2 consecutive viral loads > 50 or death, AIDS defining event, loss to follow up or change or interruption of randomized therapy in the modified-ITT population (excluding major protocol violations and never exposed patients) at 48 weeks. Secondary endpoints were protocol defined virological failure (> 50 copies/mL, confirmed), any episode of detectable viral load, changes in CD4 cells and lipids, and overall tolerability at 48 week.

Results: 250 patients were randomized to continue TT ($n = 127.63\%$ with TDF/FTC, 28% with ABC/3TC) or to switch to DT ($n = 123$). Baseline characteristics including prior cART exposure and known virological failures were balanced between arms. Proportion of patients free of therapeutic failure (TT vs DT): In the m-ITT population: 90.9% (110/121) vs 91.5% (108/118), difference -0.61; 95% CI -6.9% to 8.1%; in the ITT population: 86.6% (110/127) vs 87.8% (108/123), difference -1.19 (95% CI -7.29 to 9.61). 3 patients per arm developed protocol-defined virological failure. Proportion of patients without any episode of detectable viral load (m-ITT) was 87.6% and 87.3% in TT and DT respectively (difference 0.3%; 95% CI -8.9% to 8.3%). Switching to DT was not associated with significant changes in lipid fractions and creatinine relative to continuing TT. Severe adverse events and study drug discontinuations due to Adverse event occurred in 7.3% and 3.3% in TT and in 7.4% and 0.8% of patients in DT ($P = NS$).

Conclusions: DT with LPV/r plus 3TC was non-inferior and as well tolerated as LPV/r plus two NRTIs for maintenance of viral suppression. DT has the added benefit of preserving options and reducing the cost

CO-14. SWITCHING TO DUAL THERAPY (ATAZANAVIR/RITONAVIR+LAMIVUDINE) VS STANDARD TRIPLE THERAPY (ATAZANAVIR/RITONAVIR+TWO NUCLEOS(T)IDES) IS SAFE AND EFFECTIVE IN PATIENTS ON VIROLOGICALLY STABLE ANTIRETROVIRAL THERAPY: 48-WEEK PRIMARY ENDPOINT RESULTS FROM A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL (SALT STUDY)

J.A. Pérez Molina¹, R. Rubio², A. Rivero³, J. Pasquau⁴, I. Suárez⁵, M. Riera⁶, M. Estébanez⁷, J. Santos⁸, J. Troya⁹, A. Mariño¹⁰, A. Antela¹¹, J. Navarro¹², H. Esteban¹³ and Grupo de Estudio Gesida 7011

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Hospital 12 de Octubre, Madrid. ³Hospital Reina Sofía, Madrid. ⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ⁵Hospital Infanta Elena, Madrid. ⁶Hospital Son Espases, Baleares. ⁷Hospital La Paz, Madrid. ⁸Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. ⁹Hospital Infanta Leonor, Madrid. ¹⁰Hospital Arquitecto Marcial, Ferrol. ¹¹Hospital Clínico Universitario de Santiago. ¹²Hospital de Vall d'Hebron, Barcelona. ¹³Fundación SEIMC-GESIDA.

Background: Triple therapy is effective controlling HIV but can have toxic effects and is costly. We investigated in a multicentre, open-label, non-inferiority clinical trial whether 3TC+ATV/r is non-inferior to 2NRTI+ATV/r, in HIV+ patients on a stable 3-drug regimen who switch therapy because of toxicity, intolerance, or simplification.

Methods: Inclusion criteria: no previous treatment failure or resistance mutations to the study medications, HIV-RNA < 50 copies/mL for ≥ 6 months, and HBsAg-negative. Control arm nucleosides were selected at the discretion of the investigator. The primary endpoint was virological response rate (HIV-RNA < 50 cop/mL) by TLOVR. ATV/r+3TC was classed as non-inferior to ATV/r+2NRTIs if the lower bound of the 95%CI for the difference between groups was no lower than -12% (per-protocol population). Neurocognitive function (5 domains) change was compared (by GDS change).

Results: 286 patients were included (273 per-protocol population). Nucleos(t)ides used in control arm were: TDF+FTC 75.6%, ABC+3TC 23.7% and ZDV+3TC 0.7%. At week 48, remained with HIV-RNA < 50

Table CO-14. Baseline characteristics

	ATV/r+3TC (n = 143)	ATV/r+2NRTIs (n = 143)
Median age, years (IQR)/female	45.5 (38-52)/31%	45 (36-48)/22.5%
Reason for switching: intolerance/toxicity/simplification/other	2.8%/22.7%/73.8%/0.7%	4.3%/14.2%/80.1%/1.4%
HCV-RNA+	20.3%	20.3%
Median nadir/baseline CD4 cell/μL (IQR)	204 (90-309)/579 (397-770)	222 (140-329)/617 (441-801)
Median months of viral load < 50 copies/mL (IQR)	27.0 (16-49)	28.5 (15-58.5)
Switched treatment including NNRTI/PIr/TDF	31.5%/61.5%/81.1%	30.1%/64.3%/78.3%

cop/mL 83.6% in the ATV/r+3TC arm vs 78.4% in the ATV/r+2NRTIs arm (difference 5.2%; 95%CI, -4.8% to 15.2%). Number of patients with virologic failure (confirmed HIV-RNA > 50 cop/mL: 5 vs 4), death (1 vs 0), ART-related toxicity discontinuation (2 vs 7), study withdrawal (7 vs 9) and lost of follow up (4 vs 4) were similar in the two groups. Only one patient, taking ATV/r+2NRTIs developed resistance mutations (M184V). Number of blips (19 vs 23), mean CD4 cells/ μ L change (9.9 vs -9.2), III-IV adverse events (54.3% vs 55.3%), GDS change (-0.259 [95CI: -0.04 to -0.07] vs -0.082 [-0.2 to 0.07]), renal function tests, bone density and fat gain/distribution were also similar between study arms, while changes in lipids were related to previous therapy (TDF and/or PI use).

Conclusions: ATV/r+3TC is effective, safe and has demonstrated to be non-inferior to ATV+2NRTIs as switching therapy in HIV+ virologically suppressed patients.

CO-15. SIMPLIFICATION OF A RITONAVIR-BOOSTED PI WITH TRUVADA TO STRIBILD MAINTAINS HIV SUPPRESSION AND IS WELL-TOLERATED

J.R. Arribas¹, J.I. Pérez Valero¹, G. Pialoux², J. Gathe³, G. Di Perri⁴, J. Reyes⁵, J. Alcalá⁶, P. Ferrer⁶, P. Kwon⁶, W. Garner⁶ and D. Piontkowsky⁶

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²UPMC, Hôpital Tenon APHP.

³Baylor College of Medicine. ⁴University of Torino, School of Medicine.

⁵Hôpital Gui de Chauliac. ⁶Gilead Sciences.

Background: Antiretroviral (ARV) regimen simplification can improve treatment adherence and quality of life. We report the Week (W) 48 results of a prospective, randomized, open-label, ongoing Phase 3b trial of a regimen simplification to the single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Stribild, STB) from ritonavir-boosted protease inhibitor (PI + RTV) with truvada (TVD) regimens.

Methods: Virologically suppressed subjects on PI + RTV + TVD regimens for ≥ 6 months were randomized (2:1) to switch to STB or remain on their baseline PI regimen. Eligibility criteria included CrCl ≥ 70 mL/min, no documented resistance to emtricitabine or tenofovir DF, exposure to no more than 2 prior ARV regimens, and no history of virologic failure. The primary endpoint was the proportion of subjects who maintained HIV-1 RNA < 50 c/mL at W48 by FDA snapshot algorithm (12% noninferiority margin). If noninferiority was established, then superiority would be tested per a prespecified sequential testing procedure.

Results: A total of 433 subjects (86% male, 19% non-white, 18% age ≥ 50 years) were randomized and treated (293 STB; 140 PI). At randomization, RTV-boosted atazanavir (40%) and RTV-boosted darunavir (40%) were the most common PIs used; median years since first ARV use was 3; 19% were on their second ARV regimen. Baseline characteristics were similar between the two groups. At W48, 94% of subjects on STB maintained HIV-RNA < 50 c/mL compared to 87% on PI (difference 6.7%, 95% CI +0.4% to +13.7%; $p = 0.025$). Rates of virologic failure were low (0.7% STB vs 1.4% PI) with no emergent resistance in either group. The safety and tolerability profiles of STB were consistent with those reported in previous

studies. Grade 3 or 4 adverse events (AEs) were low and similar in both groups. AEs leading to drug discontinuation were low, 2.0% vs 2.9% respectively. At W48, median changes in CrCl (mL/min) were -7.5 and 0.4, respectively, with no cases of proximal renal tubulopathy in either group. There was a larger decrease from baseline in fasting triglycerides for STB compared to PI (median: -16 vs +3 mg/dL; $p = 0.001$) and no change in other lipid parameters.

Conclusions: Switching to STB compared to continuing a ritonavir-boosted PI with truvada resulted in significantly higher rates of virologic suppression without emergence of resistance. STB was well-tolerated with a favorable safety profile. Switching to STB from a multiple-tablet, PI-based regimen may be an option for patients wishing to simplify their ARV therapy.

CO-16. TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR MÁS RIBAVIRINA ORAL DE LA INFECCIÓN DEL VHC (GENOTIPOS 1-4) EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH (ESTUDIO PHOTON-2)

F.X. Zamora¹, R. Rubio², J.M. Molina³, C. Orkin⁴, D.M. Iser⁵, M. Nelson⁶, C. Stephan⁷, B. Massetto⁷, A. Gaggari⁷, L. Ni⁷, E. Svarovskaia⁷, D. Brainard⁷, M. Subramanian⁷, J.G. Mchutchison⁷, M. Puoti⁸ y J.K. Rockstroh⁹

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital Universitario 12 de

Octubre, Madrid. ³Hospital de Saint-Louis. ⁴Barts Health NHS Trust.

⁵Alfred Hospital. ⁶Centro St. Stephens. ⁷Gilead Sciences, Inc., Foster City.

⁸AO Ospedale Niguarda Ca' Granda. ⁹Hospital Universitario de Bonn.

Introducción y objetivo: Muchos pacientes coinfectados por VIH/VHC necesitan un tratamiento contra el VHC, libre de interferón, eficaz, bien tolerado, de administración simple y que pueda combinarse ampliamente con el tratamiento antirretroviral (TAR). Nuestro estudio evalúa la seguridad y eficacia de sofosbuvir (SOF) más ribavirina (RBV) en pacientes coinfectados por VIH/VHC genotipos (GT) 1-4.

Métodos: 274 pacientes infectados por VIH/VHC de los GT 1-4, 20% con cirrosis compensada, recibieron SOF 400 mg /día y RBV 1.000-1.200 mg/día. Los pacientes GT 1, 3 y 4 naïve y GT 2 y 3 previamente tratados, fueron tratados durante 24 semanas. Los pacientes GT 2 naïve fueron tratados 12 semanas. La variable principal de eficacia fue la RVS12. Las evaluaciones de seguridad incluyeron niveles de ARN-VIH y CD4.

Resultados: La tabla muestra las características basales y las tasas de RVS12 (> 80% en cada grupo). El 97% estaban recibiendo TAR y la mediana de CD4 fue > 500 células/mm³ en todos los grupos. 31 de los 38 pacientes que no consiguieron RVS12, presentaron recaída, 1 presentó rebote virológico y 6 interrumpieron voluntariamente el seguimiento. En 29/32 pacientes con fallo virológico se secuenció el gen de la proteína no estructural 5B (NS5B). En ninguno de ellos se detectó la mutación S282T y en 5 emergió la variante L159F. Cinco pacientes (2%) abandonaron el tratamiento con SOF por acontecimientos adversos (AA) y en 15 (6%) se comunicaron AA de grado 3/4. No se observaron cambios significativos en el porcentaje de CD4. Cuatro pacientes presentaron rebote del ARN-VIH que no necesitó modificación del TAR.

Conclusiones: El tratamiento con SOF+RBV, libre de interferón, en pacientes coinfectados por VIH y VHC (GT1-4 naïve y pretratados)

Tabla CO-16.

GT (N)	GT 1 SE (112)	GT 2 SE (19)	GT 3 SE (57)	GT 4 SE (31)	GT 2 CE (6)	GT 3 CE (49)
Genotipo IL28B CC,%	43	63	53	29	50	51
Cirrosis,%	15	5	5	26	33	47
Log ₁₀ ARN del VHC (UI/mL), media (DE)	6,3 (0,7)	6,7 (0,7)	6,3 (0,7)	5,9 (0,9)	6,4 (0,6)	6,3 (0,8)
ARN- VHC semana 4 < 25 UI/mL, (%)	97	100	98	100	100	96
Recaída,%	13	5	7	16	17	13
RVS12,%	84	90	91	84	83	86

SE = naïve; CE = pretratados.

consigue elevadas tasas de erradicación de la infección por VHC. Su tolerancia es muy buena y se puede coadministrar de forma segura con múltiples regímenes de TAR.

CO-17. MANTENIMIENTO DE LA EFICACIA VIROLÓGICA Y DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS TRAS CAMBIO A UNA BITERAPIA LIBRE DE ANÁLOGOS EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

M.C. Romero-Sánchez¹, A.I. Álvarez-Rioz², E. Bernal-Morell³, M. Genebat¹, F. Vera⁴, M.R. Benhnia¹, Y.M. Pacheco¹, J. Bravo-Urbiet⁵, C. Galera-Peñaranda⁶, R.S. de Pablo-Bernal¹, M.A. Abad-Carrillo¹, M. Leal¹ y E. Ruiz-Mateos¹

¹Laboratorio de Inmunovirología, Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ²Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBiS/CSIC/SAS/Universidad de Sevilla). ³Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ⁴Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Santa María del Rosell-Santa Lucía, Cartagena. ⁵Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia. ⁶Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción y objetivo: Los eventos no SIDA (ENOS) son la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes infectados por el VIH con carga viral suprimida. Una inflamación crónica de bajo grado se ha asociado con la aparición de estos eventos. Se requieren estrategias novedosas para disminuir los parámetros inflamatorios en estos pacientes. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el mantenimiento de la supresión viral y potenciales cambios en biomarcadores de inflamación, activación inmune y coagulación en pacientes con carga viral suprimida a los cuales se les cambia el tratamiento antirretroviral supresor a otro que consiste en una biterapia libre de análogos que incluye Maraviroc.

Métodos: Estudio retrospectivo que se llevó a cabo en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y en el Grupo de Estudio VIH de la Región de Murcia (VIH-GEMUVIH). A 58 pacientes consecutivos con carga viral indetectable y con tropismo R5, se les cambió su régimen antirretroviral supresor a una biterapia que incluía MVC a 150 mg/una vez al día junto con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir. Se determinaron los niveles de CD40L soluble, CD14 soluble, beta-2 microglobulina, Dímeros D, PCRus y ADN mitocondrial, en el momento del cambio y tras una mediana de 24 semanas tras el cambio.

Resultados: Se observó que tras el cambio a una biterapia sin análogos, el 96,6% de los pacientes mantenían la carga viral suprimida y los niveles de CD4+ no cambiaron significativamente (31 semanas de mediana de seguimiento). Por otro lado, cuando globalmente analizamos los niveles de los biomarcadores tras el cambio de tratamiento, no se produjeron cambios significativos en ninguno de los biomarcadores analizados. Sin embargo, en un análisis más detallado comprobamos como los pacientes con niveles más altos (por encima de la mediana) de sCD40L ($p = 0,002$), beta-2 microglobulina ($p = 0,025$), y CD14 soluble ($p = 0,009$) disminuían significativamente los niveles de estos biomarcadores tras el cambio de tratamiento tras 24 semanas de seguimiento.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio muestran como cambiar a una biterapia sin análogos disminuye los biomarcadores de inflamación y mantiene la eficacia inmunoviológica. Los potenciales beneficios de este régimen garantizan la investigación de la potencial asociación de este tipo de terapia con la disminución de la morbi-mortalidad en pacientes infectados por el VIH a causa de ENOS.

CO-18. OUTCOME OF 215 HCV/HIV-COINFECTED LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

J.M. Miró¹, M. Montejo², M. Blanes³, M. Abradelo⁴, S. del Campo⁵, L. Castells⁶, A. Rafecas⁷, C. Manzardo¹, I. Pérez¹, F. Agüero¹, A. Rimola¹ and Grupo de Investigadores Cohorte FIPSE TOH VIH⁸

¹Hospital Clínic de Barcelona. ²Hospital de Cruces, Barakaldo. ³Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁷Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ⁸Fundación SEIMC/GESIDA.

Background: We compared the survival after liver transplantation (LT) between HCV/HIVcoinfected patients and HCV-monoinfected patients. We also identified prognostic factors in HCV/HIV-coinfected LT recipients.

Methods: Consecutive 215 HCV/HIV-coinfected patients who underwent LT between 2002 and 2012 and followed until June 2013 at 22 Spanish centers were matched with 613 HCV-monoinfected patients who received LT during the same period at the same institutions. Other matched criteria were age (± 10 years), gender, HBV infection, and hepatocellular carcinoma. All patients had serum HCV RNA positive at LT.

Results: A total of 90 (42%) HCV/HIV-coinfected and 184 (30%) HCV-monoinfected recipients died during a median (IQR) follow-up of 3 (1-6) years. Retransplantation was performed in 11 (5%) and 43 (7%) patients, respectively. Survival at 1, 3, and 5 years for HCV/HIV-coinfected and HCV monoinfected patients, according to the different HCV genotypes, is shown in the table. Five-year survival for HCV genotype 1 in HIV-infected recipients was 40% (29-51) in comparison with 68% (63-73) for HIV-negative recipients ($p < 0.001$). Survival rates for genotypes 2 and 3 were excellent and similar in both groups ($p = 0.172$). In HCV/HIV-coinfected recipients, pre-transplant predictive factors of post-transplant survival (HR, 95% CI) were: HCV genotype 1 (1.94 [1.19-3.14]), MELD score (per unit increase; 1.14 [1.00-1.07]), site LT volume (> 1 case/year; 0.58 [0.37-0.94]), HCV viral load ($> 400,000$ units/mL; 1.62 [1.03-2.57]), and plasma HIV suppression on cART (0.47 [0.24-0.90]). Anti-HCV treatment with pegylated-interferon plus ribavirin was administered in 42% of recipients in each group, and sustained virological response (SVR) was achieved in 22% of HCV/HIV-coinfected patients and 37% of HCV-monoinfected patients ($p < 0.01$). In patients with SVR, 5-year survival after anti-HCV therapy was 84% and 97%, respectively ($p = 0.139$).

Conclusions: 1) LT is a valid option for HCV/HIV-coinfected patients with genotypes 2 and 3, but more challenging for patients with genotypes 1 and 4; however, survival greatly improves in patients with SVR to anti-HCV therapy. The new available direct-acting antiviral agents (DAA) will improve the post-LT rates of SVR and therefore the outcome of coinfecting recipients with genotypes 1 and 4; 2) Plasma HIV viral load should be suppressed before LT; and, 3) LT in HCV/HIV coinfecting patients should be performed at selected sites.

CO-19. RESERVORIO VIRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INFECTADOS POR EL VIH-1: EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PRECOZ Y DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

M. Martínez-Bonet¹, M.C. Puertas², C. Fortuny³, M.J. Mellado⁴, P. Rojo⁵, M.A. Muñoz-Fernández¹ y J. Martínez-Picado²

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ³Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Pese a que la terapia antirretroviral combinada (TARc) consigue disminuir la replicación del VIH-1 hasta niveles indetecta-

bles, el establecimiento de la latencia del VIH-1 impide la erradicación de la infección. En los casos de transmisión vertical, estudios previos sugieren que el inicio precoz de la TARc puede evitar, al menos en parte, el establecimiento del reservorio viral (principalmente linfocitos T CD4⁺ latentemente infectados) y acelera disminución del reservorio, aunque señalan que la interrupción de la TARc podría ser necesaria para determinar si la cura funcional del VIH-1 se puede lograr en estos niños.

Objetivo: Analizar el impacto de la iniciación antirretroviral temprana y de la interrupción temporal del tratamiento sobre el tamaño del reservorio latente de VIH-1 en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica sostenida.

Métodos: En este estudio retrospectivo se han incluido 23 pacientes pediátricos (mediana edad = 7,86 años (IQR: 4,65-9,78)) infectados por el VIH-1 vía vertical bajo TARc con iniciación antirretroviral precoz (TP: < 3 meses, 14 pacientes) o tardía (TT: > 3 meses y < 1 año, 9 pacientes) y con supresión virológica (CV < 50 cp/ml) sostenida a largo plazo (mediana tiempo de supresión = 4,47 años (IQR: 3,42-6,87)). Las muestras criopreservadas de células mononucleares de sangre periférica proceden del BioBanco VIH HGM y de la cohorte pediátrica coRISpe nodo 1 y 2. Se ha cuantificado el ADN viral total asociado a linfocitos T CD4⁺, purificados por selección negativa, mediante PCR digital (ddPCR).

Resultados: Los análisis preliminares muestran que existe correlación positiva entre el tiempo hasta inicio de tratamiento y la cantidad de ADN de VIH/10⁶ linfocitos T CD4⁺, mientras que no se observa correlación entre la cantidad de ADN de VIH/10⁶ linfocitos T CD4⁺ y el tiempo necesario para alcanzar la supresión desde el inicio del tratamiento o el tiempo en supresión en el momento de la muestra. Puesto que de algunos pacientes que habían tenido interrupción temporal de tratamiento se disponía de muestras longitudinales pre- y post-interrupción, se analizó en estos casos la variación de ADN de VIH/10⁶ linfocitos T CD4⁺ a lo largo del tiempo, observándose un aumento irreversible en el tamaño del reservorio viral tras la interrupción del tratamiento.

Conclusiones: El inicio precoz del TARc (durante los tres primeros meses de vida) disminuye el tamaño del reservorio viral establecido. Es conveniente considerar con cautela las interrupciones de tratamiento, puesto que parecen tener un efecto en cuanto al restablecimiento de reservorio.

evaluó en 207 pacientes a los que se les preguntó si contestaron sin ayuda, en papel/formato electrónico, tiempo en finalizar y si tuvieron algún problema. Se calculó la Sensibilidad (SE), Especificidad (ES) y Valores Predictivos Positivo (VPP) y Negativo (VPN) para predecir infección por VIH.

Resultados: Se realizaron 5.329 Cuest-PR&CC y PR-VIH. 50,36% mujeres, mediana de edad 37 años (28-47), y la mayoría españoles (74,9%). La tasa de nuevos diagnósticos (TND) fue 4,1% y 51,2% Cuest PR&CC positivos. El grado de concordancia Kappa entre Cuest 1 y 2 global fue 0,82 (casi perfecto), similar para la parte de CC (0,89), mientras que en la parte de PR fue menor (0,78). El 90,8% realizaron ellos mismos el Cuest PR&CC, y el 98,1% en papel. La mediana de tiempo en finalizarlo fue 3 minutos (2-4), y 37 pacientes (17,9%) necesitaron alguna aclaración (17 con preguntas de CC, 2 idioma y 18 otros). La SE del Cuest PR&CC para predecir infección por VIH fue 100%, con ES del 49%. El VPP fue 0,80% mientras que el VPN alcanzó 100%. Considerando únicamente las 6 preguntas de PR, o las 14 de CC, la SE desciende al 86,4% o 91%, respectivamente, manteniendo VPN del 99,9%.

Conclusiones: Un Cuest PR&CC fiable y viable, discriminó aquellos pacientes sin infección por VIH sin perder ningún diagnóstico. El Cribado de las PR&CC junto con la PR-VIH a aquellos con riesgo, resulta ser una estrategia de diagnóstico eficiente. La mejor capacidad predictiva se obtuvo combinando las preguntas de PR&CC.

CO-20. UTILIDAD Y VALIDACIÓN DE UN SENCILLO CUESTIONARIO DE PRÁCTICAS DE RIESGO Y CONDICIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH

C. Gómez Ayerbe¹, A. Muriel¹, C. Santos², P. Pérez Elías², A. Díaz¹, C. Quereda¹, R. Barea², L. Polo², E. Navas¹, S. Bañón¹, J.L. Casado¹, A. Moreno¹, J.M. Hermida¹, S. Moreno¹ y M.J. Pérez Elías¹

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Centro de Salud García Noblejas, Madrid.

Introducción: Antes de la realización de la prueba de VIH se recomienda la evaluación de las prácticas de riesgo y condiciones clínicas (PR&CC) asociadas a la infección. Un cuestionario (Cuest) estructurado de PR&CC podría facilitar la evaluación del riesgo y aumentar la solicitud de la prueba VIH.

Métodos: Se ha calculado la Fiabilidad, la Viabilidad y la Capacidad Predictiva de un cuestionario estructurado de PR&CC. A los pacientes 18-60 años, que acudían a recibir asistencia al Servicio de Urgencias (SU) o Centro de Salud (CS) se les realizó un Cuest-PR&CC y una Prueba Rápida VIH (PR-VIH). 6 preguntas del Cuest interrogaban sobre prácticas de riesgo, y 14 sobre condiciones clínicas, considerándose el Cuest positivo con al menos una pregunta afirmativa. La fiabilidad se evaluó en 100 pacientes a los que se les repitió el Cuest con las preguntas en diferente orden (Cuest 1 y Cuest 2). La viabilidad se