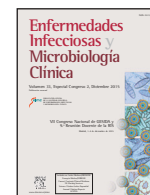




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Pósters Orales

VII Congreso Nacional de GESIDA y 9.^a Reunión Docente de la RIS

Madrid, 1-4 de diciembre de 2015

Miércoles, 2 de diciembre. Sala Auditorio
(15:00-16:45 h)

PO-01. ELVITEGRAVIR CONCENTRATIONS IN SEMINAL PLASMA IN HIV-1 INFECTED PATIENTS

A. Imaz¹, J. Niubó¹, A.D. Kashuba², E. Ferrer¹, C.S. Sykes², N. Rozas¹, L. Acerete¹, A. Vila¹ and D. Podzamczar¹

¹Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA.

Objective: To quantify elvitegravir concentrations in semen of HIV-1 infected patients receiving antiretroviral therapy (ART) with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (EVG/COBI/FTC/TDF) single tablet regimen.

Methods: Phase IV, cross-sectional study including HIV-1 infected male adults with suppressed plasma HIV-1 RNA who switched ART to EVG/COBI/FTC/TDF. Total EVG concentrations at the end of the dosing interval (C_{24h}), as well as HIV-1 RNA were measured in paired seminal (SP) and blood plasma (BP) samples four weeks after switching to EVG/COBI/FTC/TDF. A validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was used to quantify EVG concentrations and HIV-1-RNA was determined by real-time PCR (detection limit 40 copies/mL).

Results: Ten patients were included. Median age was 40 years (range 24-47), median time on ART was 50 months (10-186), median time with plasma HIV-1 RNA < 40 copies/mL 37 months (7-113) and median CD4+ T cell count 737 cells/ μ L (190-1122). No patient was co-infected by HBV or HCV. Previous ART regimens before switching to EVG/COBI/FTC/TDF were TDF/FTC plus darunavir/ritonavir, abacavir/lamivudine + darunavir/ritonavir and TDF/FTC plus etravirine in 5, 4 and 1 individuals, respectively.

Four weeks after switching to EVG/COBI/FTC/TDF, HIV-1 RNA was < 40 copies/mL in both BP and SP in all patients. The median EVG C_{24h} in BP was 277 ng/mL (64.8-1790) and in SP 169 ng/mL (12.8-792). EVG C_{24h} in SP was at least 23-fold the *in vitro* IC₅₀ of HIV-1 clinical isolates (0.04-0.55 ng/mL). In all but one patient EVG C_{24h} in SP was also higher than the blood plasma protein binding-adjusted (BP-PA) IC₉₅ of wild type HIV-1 (45 ng/mL). A significant correlation was observed between BP and SP EVG concentrations (Spearman Rho 0.952, p < 0.001). The SP-to-BP EVG concentrations ratio was 39.9% (19.7%-92.4%).

Conclusions: Seminal EVG concentrations in patients treated with EVG/COBI/FTC/TDF were sufficient to contribute to maintaining HIV-1-RNA suppression in this compartment.

PO-02. EFFICACY AND SAFETY OF DORAVIRINE 100MG QD OR EFAVIRENZ 600MG QD WITH TDF/FTC IN ART-NAIVE HIV-1 INFECTED PATIENTS: WEEK 24 RESULTS

J. Portilla¹, J.M. Gatell², F. Raffi³, A. Plettenberg⁴, D. Smith⁵, C. Hoffmann⁶, K. Arasteh⁷, M. Thompson⁸, D.P. Hagins⁹, J.O. Morales-Ramírez¹⁰, X. Xu¹¹ and H. Teppeler¹¹

¹Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ²Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ³COREVIH, Pays de Loire. ⁴IFI-Institute for Infections, Hamburgo. ⁵Albion Centre, Sidney. ⁶ICH Study Center, Hamburgo. ⁷EPIMED/Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlín. ⁸AIDS Research Consortium of Atlanta, Atlanta. ⁹Chatham County Health Dept, Savannah. ¹⁰Clinical Research Puerto Rico, San Juan.

¹¹Merck & Co, Inc, Kenilworth.

Background: Doravirine (DOR), an investigational NNRTI with a novel resistance profile, was compared with efavirenz (EFV) in a double-blind, randomized, 2-part study in ART-naïve HIV-1 infected patients also receiving tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC). In Part 1 (dose selection), DOR 25, 50, 100 and 200mg QD showed rates of virologic suppression similar to EFV 600mg QD; DOR 100mg was selected for ongoing evaluation. Part 2 enrolled additional patients to DOR 100mg or EFV. At week 8 (Parts 1+2 combined), DOR 100mg showed significantly fewer CNS AEs than EFV.

Methods: Week 24 results were analyzed for the DOR 100 mg and EFV groups in Part 1 (n = 42/group) and Part 2 (n = 66/group) combined. Patients were stratified at randomization by screening RNA $\leq$ /> 100,000 copies/mL. Primary endpoints were the % of patients with HIV RNA < 40 c/mL (efficacy) and the % with pre-specified CNS events (safety).

Results: Mean baseline RNA was 4.6 log₁₀ c/mL in both the DOR and EFV groups, and mean CD4 counts were 432 and 448 cells/ μ L, respectively. Discontinuation rates were 4.6% for DOR and 12.0% for EFV. The most common drug-related AEs in the DOR and EFV groups, respectively, were nausea (7.4%; 5.6%), dizziness (6.5%; 25.0%), abnormal dreams (5.6%; 14.8%), nightmare (4.6%; 8.3%) and sleep disorder (3.7%; 6.5%). The most common CNS AEs (all causality) were dizziness (DOR 9.3%; EFV 27.8%), insomnia (7.4%; 2.8%), abnormal dreams (6.5%; 17.6%), and nightmares (6.5%; 8.3%). Lab abnormalities $\geq$ Grade 2 were uncommon in both groups.

Conclusions: DOR 100 mg qd demonstrated antiretroviral activity and immunological effect similar to EFV (each with TDF/FTC) and was generally safe and well tolerated during 24 weeks of treatment in ART-naïve, HIV-1 infected patients. Treatment-emergent CNS AEs through week 24 were significantly less common in the DOR group than in the EFV group.

Table PO-02

Week 24 Efficacy & Safety			
Endpoint	DOR†	EFV†	Difference
	(N = 108)	(N = 108)	[DOR-EFV] (95% CI)
HIV RNA < 40 c/mL‡	72.2%	73.1%	-1.2 (-13.0, 10.5)
HIV RNA < 200 c/mL‡	88.9%	87.0%	1.9 (-7.0, 11.0)
Mean change in CD4 count§	154/mm ³	146/mm ³	8 (-37, 52)
One or more adverse events (AE)	75.9%	84.3%	-8.3 (-19.1, 2.4)
Drug-related AE	27.8%	55.6%	-27.8 (-39.9, -14.8)
Serious AE	0.9%	4.6%	-3.7 (-9.6, 0.9)
Discontinued due to AE	0.9%	5.6%	-4.6 (-10.8, 0.1)
One or more CNS AE	26.9%	46.3%	-19.4 (-31.7, -6.6)*

†with TDF/FTC.

‡Non-completer = Failure (NC = F) approach to missing data.

§Observed Failure (OF) approach to missing data.

*Prespecified safety hypothesis, p < 0.001

PO-03. DUAL TREATMENT WITH ATAZANAVIR/R+3TC VS TRIPLE TREATMENT WITH ATAZANAVIR/R+2 NUCLEOS(T)IDES IN VIROLOGICALLY STABLE PATIENTS WITH HIV-1 (SALT STUDY): 96-WEEK RESULTS FROM A RANDOMISED, OPEN LABEL, NON-INFERIORITY TRIAL

J.A. Pérez Molina¹, R. Rubio², A. Rivero³, J. Pasquau⁴, I. Suárez-Lozano⁵, M. Riera⁶, M. Estébanez⁷, J. Santos⁸, J. Sanz-Moreno⁹, J. Troya¹⁰, A. Mariño¹¹, A. Antela¹², J. Navarro¹³, H. Esteban¹⁴ and Grupo de Estudio GESIDA 7011¹⁵

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. ⁶Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. ⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁸Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. ⁹Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

¹⁰Hospital Infanta Leonor, Madrid. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol. ¹²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ¹³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁴Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid. ¹⁵Madrid.

Objective: SALT is 96-week multicenter clinical trial that compares ATV/r+3TC with ATV/r+2NUC(t)s in HIV-1-positive patients on 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 status. Patients were randomly switched to ATV/r+3TC or ATV/r+2NUC(t)s selected at the discretion of the investigator. The primary endpoint was HIV-1-RNA < 50 copies/mL by TLOVR in the per protocol population at 48 weeks. ATV/r+3TC was considered non-inferior to ATV/r+2NUC if the 95%CI for the difference between arms was not below -12%. Change in neurocognitive function (Global Deficit Score-GDS) was assessed. We present the follow-up results at 96 weeks.

Results: The sample comprised 286 patients (268 per-protocol). The control arm nucleos(t)ides were TDF+FTC (71%), ABC+3TC (23%), and ZDV+3TC (1%). At week 96, 74.4% had HIV-RNA < 50 cop/mL in the ATV/r+3TC arm vs 73.9% in the ATV/r+2NRTIs arm (difference, 0.5%; 95%CI, -10.7% to 11.8%). The number of patients was similar in both groups for virologic failure (confirmed HIV-RNA > 50 cop/mL): 9 vs 5), death (1 vs 0), discontinuation because of ART-related toxicity (7 vs 11), study withdrawal (7 vs 9), and loss to follow-up (6 vs 6). Only 1 patient (ATV/r+2NRTIs) developed resistance mutations (M184V). Values were also similar in both groups for number of blips (36 vs 30), mean change in CD4/μL (19.2 vs 18.4), grade III-IV adverse events (70.7% vs 70.2%; mainly hyperbilirubinemia), change in GDS (-0.275

Table PO-03. Baseline characteristics

	ATV/r+3TC (n = 143)	ATV/r+2NUC(t)s (n = 143)
Median (IQR) age, years/female	45 (38-52)/31%	45 (36-48)/22%
Reason for switching: intolerance/toxic effects/simplification	3%/22%/74%	4%/14%/80%
Median (IQR) nadir/baseline CD4 cell/μL	211 (90-309)/579 (397-770)	215 (139-323)/614 (443-796)
Median (IQR) months of viral load < 50 copies/mL	27 (16-51)	29 (15-58)
Switched treatment including NNRTI/PI/rTDF	33%/64%/83%	32%/66%/81%

[95%CI: -0.4 to -0.1] vs -0.222 [-0.4 to 0.06]), renal function, bone density, and fat gain/distribution. Changes in lipid values were related to previous TDF and/or PI use.

Conclusions: Switching to ATV/r+3TC after 96 weeks in virologically suppressed patients is effective, safe and non-inferior compared to ATV/r+2NUC(t)s.

PO-04. SUPERIOR EFFICACY OF ELVITEGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DF IN HIV-1-INFECTED, VIROLOGICALLY SUPPRESSED SUBJECTS SWITCHED FROM PI AND NNRTI-BASED REGIMENS: POOLED RESULTS OF STRATEGY-PI AND STRATEGY-NNRTI (WEEK 96)

A. Antela¹, J.R. Arribas², A. Pozniak³, P. Viciano⁴, P. Domingo⁵, S. Rajy⁶, W. Garner⁶, J. Demorin⁶, B. Box⁷, T. Nguyen-Clearly⁶ and D. Piontkowsky⁶

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Celsea and Westminster Hospital, London. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Hospital Universitario San Pau, Barcelona. ⁶Gilead Sciences, Foster City, CA. ⁷Gilead Sciences, Madrid.

Background: The single tablet regimen (STR), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (STB) is used for antiretroviral (ARV) treatment simplification and/or optimization for tolerability in HIV-1 infected patients who are virologically suppressed. Switching to STB from PI+RTV+FTC/TDF or NNRTI+FTC/TDF-based regimens [stay on baseline regimens (SBR)] was investigated in two open-label studies, STRATEGY-PI and STRATEGY-NNRTI, respectively. In this pooled Week 96 (W96) analysis, efficacy and safety of switching to STB from "Either Regimen" were investigated.

Methods: HIV-infected, virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) subjects on "Either Regimen" for ≥ 6 months with no prior VF or resistance to FTC/TDF, estimated creatinine clearance ≥ 70 mL/min, and ≤ 2 prior ARV regimens were randomized (2:1) in an open-label manner to either switch to STB or SBR. The primary endpoint was the proportion of subjects who maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL at W48 (FDA Snapshot algorithm, 12% non-inferiority margin). Efficacy outcomes of the two studies at W96 (final endpoint) were pooled for this analysis.

Results: Of 867 subjects randomized and treated, 862 were included in the pooled efficacy analysis [STB n = 580; SBR n = 282]. Most on STB were male (89%) and white (79%); their median age was 42 years and median time since initiating ARVs was 3 years. The most common regimens were ATV+RTV+FTC/TDF, DRV+RTV+FTC/TDF, and EFV/FTC/TDF. When switched from SBR, statistically superior virological success at W96 was achieved by STB vs SBR [87% vs 75%; difference 11.6% (95%CI: 5.8% to 17.3%); p < 0.001]. VF rates were 2% STB vs 4% SBR, with no resistance development on STB. The difference favoring STB was mainly due to non-virologic reasons; 11% STB vs 21% and SBR had "No virologic data". Grade 3-4 adverse events (AEs) occurred in 44/584 (8%) STB vs 22/283 (7%) SBR. Discontinuation

(DC) due to AEs occurred in 18/584 (3%) STB vs 7/283 (2%) SBR. DC due to renal AEs were uncommon on STB (4/584; 0.7%). One subject on STB developed proximal renal tubulopathy.

Conclusions: In this analysis, switching to STB from PI+RTV or NNR-TI-based regimens resulted in statistically superior virologic success, with no resistance development. STB provides a durable, safe and well tolerated STR option for patients wanting to simplify their existing ARV regimen.

PO-05. EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS PRIMARIAS Y MUTACIONES EN PACIENTES VIH NAÍVE EN CORIS EN EL PERÍODO 2007-2015

M. Álvarez Estévez¹, A.B. Pérez¹, R. Camacho-Luque¹, N. Chueca¹, J.A. Iribarren², J.L. Gómez-Sirvent³, M. Masiá⁴, A. Aguilera⁵, J. Peraire⁶, E. Bernal⁷, S. Monge⁸ y F. García¹

¹CHU Granada, PTS-San Cecilio, Instituto de Investigación ibs, Granada.

²Hospital Universitario Donostia, Donostia. ³Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ⁴Hospital de Elche, Elche. ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁶Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. ⁷Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁸Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid.

Introducción y objetivo: La cohorte CoRIS permite evaluar anualmente la transmisión de cepas de VIH con mutaciones de resistencia (MR) en pacientes naive y la prevalencia de resistencias primarias (RP) a los fármacos empleados en tratamientos de inicio. Nuestro objetivo ha sido analizar la evolución de ambos parámetros desde el año 2007 al 2015.

Pacientes y métodos: En el período analizado se recogieron secuencias de RT y PROT de 4734 pacientes. Para la evaluación de la transmisión de mutaciones de resistencia se ha aplicado la metodología propuesta por la OMS-2009. Para estimar la prevalencia de la RP a los fármacos de primera línea y el subtipo de VIH-1 en la proteasa se ha utilizado el algoritmo de Stanford v 7.0.1.

Resultados: La prevalencia total de MR fue del 7,6% (6,8-8,4) entre los años 2007 a 2015. Siendo del 3,5% (2,9-4,0) para los ITIANs, sobre todo representado por mutaciones revertientes de 215 (1,2%), K219ENR (1,0%) y M41L (0,9%); hallamos un porcentaje similar para los ITINANs [3,5% (3,0-4,1)], en este caso las mutaciones en los codones 138 (4,3%) y 103 (2,9%) son las más numerosas. Respecto a los IPs, el porcentaje de mutaciones fue del 1,8% (1,4-2,2), siendo las mutaciones los codones 46 (0,9%) y 90 (0,3%) las aisladas con mayor frecuencia. Su evolución por año se mantiene estable en el período evaluado, variando entre el 6,2 y el 8,5% para las mutaciones de resistencias totales, entre 3,0 y 4,3 para los ITIANs, entre 2,3 y 4,6 para los ITINANs y entre 0,7 y 2,5 para los IPs. Hallamos un 0,9% (0,6-1,1) de mutaciones a más de una familia. La prevalencia global de resistencias a fármacos de primera línea fue del 10,9% (10-11,8), manteniéndose estable a lo largo del período evaluado. Cuando analizamos de forma independiente por grupos de fármacos, las resistencias a ITIANs descienden de forma significativa ($p = 0,048$) desde 2007 hasta 2015, situándose globalmente en un 2,1%. 750 pacientes tenían un subtipo no-B (15,8%). Se produce un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en la evolución de los subtipos no-B en el período analizado, pasando de un 10,2% en 2007 a un 17,4% en 2015.

Conclusiones: En el período analizado la evolución de las mutaciones de resistencia en pacientes naive permanece estable. La resistencia a fármacos de primera línea de forma global también permanece estable, a excepción de los ITIANs. Observamos un incremento de subtipos no-B a los largo de estos años.

PO-06. THE PHARMACOKINETICS OF TENOFOVIR AND TENOFOVIR DIPHOSPHATE FOLLOWING ADMINISTRATION OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE VERSUS TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

B. Box Andres¹, J.M. Custodio², W. Garner², C. Callebaut², M. Fordyce², A. Plummer², L. Zhong², M.D. Miller², S. Mccallister², B.P. Kearney² and J.Z. Zack²

¹Gilead España, Madrid. ²Gilead Sciences, Inc, CA USA, Foster City, California.

Introduction: Tenofovir alafenamide (TAF) is an investigational pro-drug of tenofovir (TFV) with distinct metabolism designed to maximize antiviral potency and clinical safety. Compared to tenofovir disoproxil fumarate (TDF 300 mg; Viread®), TAF is more stable in plasma, has a lower dose, provides higher intracellular levels of the active moiety tenofovir-diphosphate (TFV-DP), and has lower circulating tenofovir (TFV). TAF 10 mg has been coformulated into a single tablet regimen containing elvitegravir 150 mg (EVG, E), cobicistat 150 mg (COBI, C) and emtricitabine 200 mg (FTC, F) (E/C/F/TAF), which provides TAF exposure comparable to TAF 25 mg single agent due to intestinal Pgp inhibition by COBI. The pharmacokinetics (PK) of plasma TFV and intracellular TFV-DP in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) was compared in subjects receiving either E/C/F/TAF or the approved E/C/F/TDF (Stribild®, STB).

Materials and methods: Intensive steady state substudy data was pooled from one Phase 2 and two Phase 3 randomized, double-blind, multi-site studies evaluating the safety and efficacy of E/C/F/TAF vs STB in antiretroviral treatment-naïve adult subjects. Fifty-five subjects in the E/C/F/TAF group and 36 subjects in the STB group participated in the plasma PK substudy; 31/55 of those on E/C/F/TAF and 19/36 of those on STB participated in the PBMC PK substudy. Statistical comparisons of TFV and TFV-DP exposure were made using geometric mean ratios (GMR) and associated 90% confidence intervals (CI) with E/C/F/TAF serving as the test treatment and STB serving as the reference treatment.

Results: Plasma TFV exposure (AUC_{tau}) following once daily administration of E/C/F/TAF was 91% lower than the TFV exposure observed following once daily administration of STB (GMR (90% CI) TFV AUC_{tau}: 8.90 (8.20, 9.65)). Conversely, the intracellular PBMC TFV-DP exposure (AUC_{tau}) was 4.4-fold higher in subjects receiving E/C/F/TAF, relative to subjects receiving STB (GMR (90% CI) TFV-DP AUC_{tau}: 437 (286, 669)). These data demonstrated reduced systemic TFV exposure (~86% lower) and higher intracellular TFV-DP concentrations (5-7-fold higher) following 10 day monotherapy of TAF 25 mg vs TDF 300 mg.

Conclusions: Administration of E/C/F/TAF resulted in substantially lower plasma TFV with markedly higher intracellular TFV-DP concentrations relative to STB. The lower plasma TFV exposures from E/C/F/TAF versus STB or other TDF-containing regimens may potentially reduce off-target effects associated with TFV, in particular renal and bone toxicity. Additionally, the higher intracellular concentrations from E/C/F/TAF versus STB demonstrate stable and effective loading of the active moiety TFV-DP into the target cells by TAF.

PO-07. ELVITEGRAVIR (EVG)/COBICISTAT (COBI)/EMTRICITABINE (FTC)/TENFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) IS SUPERIOR TO RITONAVIR (RTV) BOOSTED ATAZANAVIR (ATV) PLUS FTC/TDF IN TREATMENT NAÏVE WOMEN WITH HIV-1 INFECTION (WAVES STUDY)

B. Box¹, K. Squires², C. Kityo³, S. Hodder⁴, F. Post⁵, L. Dau⁶, K. White⁶, H. Cao⁶ and J. Szwarcberg⁶

¹Gilead España, Madrid. ²Thomas Jefferson University, Medicine Center, Philadelphia. ³Joint Clinical Research Centre, Kampala. ⁴West Virginia Clinical and Translational Science Institute, Morgantown. ⁵Kings College London, London. ⁶Gilead Sciences, Inc., Foster City.

Background: Women are under-represented in HIV antiretroviral therapy (ART) studies. The Women Antiretroviral Efficacy and Safety study (WAVES) is the first all-women, international, randomized, double-blind, phase 3 trial designed to evaluate the safety and efficacy of EVG/COBI/FTC/TDF versus ATV+RTV+FTC/TDF.

Methods: HIV-1 infected, ART naïve women were randomized (1:1), in a double-blind, global study (North America, Europe, Africa, Asia). Entry criteria included HIV RNA > 500 copies(c)/mL and estimated GFR ≥ 70 mL/min. Women who become pregnant had the option to continue on study drug. The primary efficacy endpoint was the proportion of women achieving a HIV-1 RNA < 50 c/mL at Week 48. Safety was assessed throughout the study.

Results: 575 women were enrolled (EVG/COBI/FTC/TDF, n = 289 vs ATV+RTV+FTC/TDF, n = 286). Demographic and baseline characteristics were balanced and reflect the global nature of the study (Table 1). The median age was 35 years and 78% had asymptomatic HIV infection. EVG/COBI/FTC/TDF was statistically superior to ATV+RTV+FTC/TDF, with 87.2% and 80.8%, respectively, achieving HIV-1RNA < 50 c/mL at week 48 (adjusted difference 6.5%, 95%CI 0.4% to 12.6%). Mean increases in CD4 cell counts were similar (Table 1). No subject experienced virologic failure with resistance in the EVG/COBI/FTC/TDF arm, compared to 3 (1%) in the ATV+RTV+FTC/TDF arm (M184V/I). Both regimens were generally well tolerated, with most adverse events being mild (grade 1) in severity. Mean decreases in eGFR were small and similar at week 48 (-4.5 vs -2.3 mL/min, p=0.15) with no discontinuations due to renal adverse events (AEs) in the EVG/COBI/FTC/TDF arm. Percent changes in BMD at week 48 were similar at spine (-3.09 vs -3.26, p = 0.69) and hip (-3.02 vs -2.55, p = 0.37). Of the 24 pregnancies reported, 13 women elected to continue study drugs.

Table 1 PO-07. Characteristics

Baseline characteristics	EVG/COBI/FTC/TDF n = 289	ATV+RTV+FTC/TDF n = 286	P value
Median BL Age (years)	34	35	0.86
Race (%)			0.23
Black	49.5	46.5	-
White	44.3	41.6	-
Asian	3.1	5.9	-
Median BL CD4 (cells/μl)	344	370	0.40
Median BL HIV-1 RNA (copies/ml)	28,840	36,310	0.62
Week 48			
Mean change of CD4 (cells/μl)	221	212	0.40
HIV-RNA < 50 copies/ml (%)	87.2	80.8	0.034
Discontinuations(AE,n)	5	19	-
Virological Failure (%)	9	11.9	-
Emergent Resistance (n)	0	3	-

Conclusions: EVG/COBI/FTC/TDF was superior to ATV+RTV+FTC/TDF at 48 week, and demonstrated its safety and efficacy for the treatment HIV-1 infection in women

PO-08. SWITCHING FROM A TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF)-BASED REGIMEN TO A TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF)-BASED REGIMEN: DATA IN VIROLOGICALLY SUPPRESSED ADULTS THROUGH 48 WEEKS OF TREATMENT

P. Vicianá¹, T. Mills², J. Andrade³, G. Diperrí⁴, J. van Lunzen⁵, E. Koenig⁶, R. Elion⁷, M. Cavassini⁸, J. Valdez Madruga⁹, J. Brunetta¹⁰, D. Shambraw¹¹, E. Dejesus¹², A. Plummer¹³, Y.P. Liu¹³, J. Alcalá¹⁴ and S. Mccallister¹³

¹Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ²SoCal Men's Medical Group, Los Angeles. ³Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara. ⁴University Hospital Amadeo de Savoia, Turin. ⁵Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg. ⁶Instituto Dominicano de Estudios Viroológicos IDEV, Santo Domingo. ⁷Whitman-Walker Health, Washington. ⁸Centre Hospitalier Universitaire Valdois, Lausanne. ⁹Centro de Referenda e Treinamento Em DST/AIDS, Sao Paulo. ¹⁰Maple Leaf Research, Toronto. ¹¹La Playa Medical Group, San Diego. ¹²Orlando Immunology Center, Orlando. ¹³Gilead Science, Foster City. ¹⁴Gilead Sciences, Sevilla.

Background: Despite a favorable efficacy and safety profile, TDF-based regimens may be associated with renal toxicity and reduced bone mineral density (BMD). TAF is a novel tenofovir prodrug in which TFV plasma levels are 90% lower than seen with TDF, thereby reducing off-target side effects. Week 48 data in patients switching to a once-daily fixed dose combination regimen containing elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, and TAF 10mg (E/C/F/TAF) are described.

Methods: Virologically suppressed adults (HIV-1 RNA< 50 copies/ml) with normal renal function taking one of 4 different TDF-based regimens for at least 48 weeks were randomized 2:1 to receive E/C/F/TAF or to retain their prior TDF-based regimen. Following randomization, all treatments were open-label.

Results: Of 1196 patients completing at least 48 weeks of treatment, 799 received E/C/F/TAF and 397 received their prior TDF regimen: E/C/F/TDF, 31.9%; EFV/FTC/TDF, 26.1%; ATV/RTV + FTC/TDF, 26.8%; ATV/COBI + FTC/TDF, 15.0%. Virologic success<50 copies/ml occurred in 95.6% on E/C/F/TAF and 92.9% on FTC/TDF+ 3rd Agent (weighted difference: 2.7%; 95%CI: -0.3%+5.6%), with virologic failure in 1.1% and 1.3% of patients, respectively. General safety was similar between the arms. The mean percent change (SD) in hip BMD: +1.95% (3.0) for E/C/F/TAF and -0.14% (3.0) for FTC/TDF+3rd Agent (p < 0.001); the mean percent change (SD) in spine BMD: +1.86% (3.1) for E/C/F/TAF and -0.11% (3.7) for FTC/TDF+ 3rd Agent (p < 0.001). There were no cases of Fanconi Syndrome on E/C/F/TAF and one case on FTC/TDF+3rd Agent. For patients on either a COBI or RTV boosted regimen prior to randomization, the estimated GFR increased 1.8 ml/min for E/C/F/TAF and decreased 3.7 mL/min for FTC/TDF+3rd Agent (p < 0.001). As shown in the table, multiple measures of quantitative proteinuria, including tubular proteinuria, had statistically significant improvements for patients switching to E/C/F/TAF as compared with those retaining their prior TDF-based regimen.

Table PO-08

Median % Change from Baseline to Wk48	E/C/F/TAF	FTC/TDF + 3rd agent	Significance
UPCR	-18.5%	+9.4%	P < 0.001
AUCR	-18.4%	+5.3%	P < 0.001
RBP:CR	-32.9%	+15.7%	P < 0.001
B2MG:CR	-49.2%	+14.4%	P < 0.001

(Changes in proteinuria & Tubular Proteinuria).

Conclusions: These 48 week data demonstrate that patients who switch from a TDF- based regimen to E/C/F/TAF maintain high efficacy, have statistically significant increases in BMD and have statistically significant improvements in multiple tests of renal function, as compared with patients remaining on their prior TDF-based regimen.

PO-09. SAFETY OF ONCE DAILY ELVITEGRAVIR, COBICISTAT, EMTRICITABINE, AND TENOFOVIR ALAFENAMIDE IN PATIENTS WITH GFR LESS THAN 50 ML/MIN: 48 WEEK RESULTS

J.R. Arribas¹, S. Gupta², F. Post³, A. Pozniak⁴, J. McMahon⁵, A. Avihingsanon⁶, J. Slim⁷, R. Grossberg⁸, A. Khalsa⁹, J.M. Custodio¹⁰, M. Abram¹⁰, X. Wei¹⁰, A. Cheng¹⁰, S. McCallister¹⁰, J.L. González¹¹ and M. Fordyce¹⁰

¹Hospital La Paz, Madrid. ²Indiana University School of Medicine, Indianapolis. ³Kings College Hospital, NHS Fndn. Trust, London. ⁴Chelsea and Westminster NHS Fndn. Trust Hosp., London. ⁵Burnet Inst., Melbourne. ⁶HIV-NAT, Thai Red Cross AIDS Res. Ctr., Prathumwan, Thailand. ⁷Saint Michael's Med. Ctr., Newark. ⁸Ctr. for Positive Living/ID Clinic, Montefiore Med. Ctr., Bronx. ⁹Maricopa Integrated Hlth. System-McDowell Clinic, Phoenix. ¹⁰Gilead Sciences, Foster City. ¹¹Gilead Sciences, Madrid.

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is dose adjusted for GFR < 50 mL/min. Tenofovir alafenamide (TAF) is not renally cleared, and results in 90% lower plasma tenofovir levels compared to TDF. The safety and efficacy of a once-daily single tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and TAF (E/C/F/TAF) was assessed in HIV-1 infected adults with eGFR 30-69 mL/min.

Methods: Virologically suppressed adults with stable renal impairment switched to open-label E/C/F/TAF. A post-hoc analysis of subjects with baseline eGFR < 50 mL/min is presented.

Results: Eighty subjects (mean age 59 years, 18% Black, 50% HTN, 15% DM, 58% on TDF) with eGFR < 50 mL/min switched to E/C/F/TAF. At Week 48, there was no significant change from baseline eGFR (eGFR-G +0.6 mL/min, eGFRCKD-EPI sCr +1.4 mL/min/1.73 m², eGFRCKD-EPI cysC +1.1 mL/min/1.73 m²); in an iohehexol substudy (n = 9), there was no change in actual GFR through Week 24 (+2.3 mL/min/1.73 m²). Other measures of renal function improved significantly from baseline to Week 48: quantified proteinuria (median UPCr, 270 to 139 mg/g), albuminuria (median UACr, 53 to 25 mg/g), retinol binding protein (median RBP: Cr, 1360 to 424 µg/g), and β-2-microglobulin (median β-2-Mg:Cr, 3871 to 782 µg/g). Comparing subjects with baseline eGFR < 50 vs ≥ 50 mL/min, serious adverse events (11% vs 11%), Grade 2-4 adverse events (9% vs 8%), and potential emtricitabine adverse drug reactions (46% vs 52%) were similar.

Conclusions: Subjects with eGFR < 50 mL/min who switched to once daily E/C/F/TAF had stable glomerular function and significant improvements in tubular function through 48 weeks. No cases of proximal tubulopathy occurred. These data support the safety of E/C/F/TAF in patients with eGFR < 50 mL/min.

PO-10. DOLUTEGRAVIR MONOTHERAPY IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH SUSTAINED VIRAL SUPPRESSION: A 24-WEEK PILOT STUDY.

J. Rojas¹, J.L. Blanco¹, M. Lonca¹, B. Torres¹, M. Parera¹, M.A. Marcos¹, A. González-Cordón¹, M. Laguno¹, M. Martínez-Rebollar¹, J. Mallolas¹, A. Tricas¹, L. Moreno¹, F. García², J.M. Gatell¹ and E. Martínez¹

¹Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona. ²Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Objective: Dolutegravir has a high potency, high inhibitory quotient, high barrier to resistance, lack of interference with comorbidities, low risk for interactions, long half-life, and good tolerability and convenience. We tested the feasibility of dolutegravir monotherapy in patients with limited therapeutic options due to toxicity, interactions, or resistance issues.

Methods: Patients without previously documented virological failure or evidence of resistance mutations to integrase inhibitors and with plasma HIV-1 RNA < 37 copies/mL for ≥ 12 months had their antiretroviral therapy (ART) switched to dolutegravir 50 mg OD if they had ≥ 2 of the following: ART-related adverse effects, comorbidities overlapping ART toxicity, risk for interactions due to chronic non-ART, or prior resistance compromising ART efficacy. Primary end-point was the proportion of patients free of treatment failure (noncompleter = failure) at 24 weeks.

Results: Thirty-three (22 on protease inhibitors, 18/22 on monotherapy) patients were enrolled (median, IQR): 56 (50-62) years, 55% women, 19 (17-23) years of known HIV infection, 39% prior AIDS

events, 8 (4-13) years with undetectable plasma HIV-1 RNA, CD4 596 (420-843) cells/mm³. Twenty-five (76%) patients had ART-related adverse effects, 32 (97%) comorbidities, 28 (85%) chronic non-ART at risk for interactions, and 16 (48%) resistance mutations. At 24 weeks, therapeutic efficacy was 97% (95%CI 83-100). One patient had virological failure at week 4 (88/155 copies/mL). He was recommended to increase dolutegravir dose to 50 mg BID, but he continued 50 mg OD. Plasma HIV-1 RNA remained detectable at 24 weeks (79/101 copies/mL). HIV RNA and DNA genotypic resistance tests at 4 and 24 weeks detected no integrase mutations. There were significant median decreases in triglycerides (-117 mg/dL), total cholesterol (-36 mg/dL), total-to-HDL cholesterol ratio (-0.7), and high-sensitivity CRP (-0.05 mg/dL) (P ≤ 0.007), although CKD-EPI also decreased (-7.1 mL/min) (P < 0.0001).

Conclusions: Dolutegravir monotherapy is a feasible option that should be further confirmed in randomized clinical trials.

Miércoles, 2 de diciembre.

Sala Postdam-Baden-Dresden (15:00-16:45 h)

PO-11. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE VIH-1 EN EL SUR DE ESPAÑA (2014-2015). APARICIÓN DE LA VARIANTE CRF19_CPX. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS, VIROLÓGICAS Y FILOGENÉTICAS

S. Pérez Parra¹, I. Vicianá², R. Camacho Luque³, C. González Domenech², F. Fernández Cuenca⁴, C. Delgado⁵, M. Mayorga⁶, A. del Arco⁷, Y. Milanés⁸, S. García Rey⁹, O. Mohamed¹⁰, S. Hernández¹¹, J.C. Palomares¹², P. Vicianá⁸, J. Santos² y F. García³

¹Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ³Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs, Granada. ⁴Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. ⁵Hospital Alto Guadalquivir, Andújar. ⁶Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ⁷Hospital Costa del Sol, Marbella. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁹Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ¹⁰Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén. ¹¹Hospital San Agustín, Linares.

Antecedentes y objetivo: En los últimos años están apareciendo clusters de VIH-1 no-B entre HSH que pronostican un cambio en la prevalencia en determinados subtipos. En este estudio describimos las características moleculares de la epidemia de VIH-1 en Andalucía, y la emergencia de la forma CRF19_cpx entre HSH, una variante patógena endémica de Cuba.

Material y métodos: Disponíamos de 610 secuencias del gen pol (pr+rt) pertenecientes a la cohorte de RAVETRA (Andalucía). Utilizamos REGA v3.0 para subtipar y confirmación para los CRF19_cpx mediante análisis filogenético (ClustalW, alineamiento con 207 secuencias de Cuba-n = 152, España-n = 3, Reino Unido-n = 48, EEUU-n = 3, Grecia-n = 1). Se estudiaron los perfiles filogenéticos mediante Máxima Verosimilitud y análisis de coalescencia a través de RaxML y Beast v1.7.5 respectivamente. Se estudio la presencia de mutaciones de resistencia en la Pro-RT (para CRF19_cpx) con Stanford v.7.1.0

Resultados: El subtipo B fue el más prevalente (77,5%) seguido por CRF02_AG (5,4%), A (2,3%), G (1,9%), C (1,4%) y F (1,1%). La variante CRF19_cpx la presentaban 13 pacientes (2,1%), todos varones HMS, españoles, edad media 31,4 años (24,6-37), recuento de linfocitos CD4 468/mm³ (316-603) y 4,6 Log₁₀ (4,2-5,1) de carga viral. De los 13, 12 se reclutaron en Málaga y uno en Sevilla. Los pacientes de Málaga mostraron proximidad filogenética con virus circulantes en Reino Unido, formando un único cluster con un valor de Bootstrap de 89%,

asimismo, estas secuencias formaron 4 subclusters con valores de Bootstrap confiables (> 80% Bootstrap); Cluster A (n = 2), Cluster B (n = 3), Cluster C (n = 3) y Cluster D (n = 3). Se encontró la presencia de la mutación G190A en 5 individuos pertenecientes a los clados A y B. Los análisis de coalescencia mostraron que los linajes ancestrales de la forma CRF19_cpx aparecieron en Málaga alrededor del año 2008 (IC 95%: 2006-2010) con una probabilidad *a posteriori* de 0,9.

Conclusiones: Los subtipos no B son frecuentes en los nuevos diagnósticos de Andalucía. La variante CRF19_cpx ha emergido en nuestra región en sujetos autóctonos y asociada casi todos los casos a un cluster local. En casi un tercio de los casos se asocia con la mutación de resistencia G190A.

Resto de participantes grupo RAVETRA: Juan Pasquau, Carmen Gálvez, Ana Belén Lozano, Dolores Merino, Fernando Lozano, Javier de la Torre, Francisco Téllez, María José Ríos, Antonio Rivero, Jorge Marín, Jesús Palomares, Manuel Parra, Sonsoles Fernández, Clotilde Fernández, Francisco Jarilla, Alberto Terrón, Manuel Castaño, Isabel Pérez, Leopoldo Muñoz.

PO-12. APOBEC ES EL PRINCIPAL DETERMINANTE IN VIVO DE LA TASA DE MUTACIÓN DE VIH-1

J.M. Cuevas Torrijos¹, R. Geller¹, R. Garíjo Olmo¹, F. Parras Vázquez², I. Vicianá³, R. Pelazas⁴, J. López-Aldeguer⁵ y R. Sanjuán¹

¹Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Paterna.

²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁴Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna. ⁵Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Antecedentes: La alta tasa de mutación del VIH-1 está estrechamente relacionada con la patogénesis, la búsqueda de antivirales y la emergencia viral. Sin embargo, únicamente se ha estimado su tasa de mutación mediante estudios in vitro. El presente trabajo presenta la primera estima de la tasa de mutación de VIH-1 in vivo.

Métodos: El biobanco de la RIS nos proporcionó células a viabilidad (aprox. 10^7 células/paciente) para 10 pacientes infectados por VIH-1. Además, también obtuvimos del Hospital La Fe de Valencia muestras de sangre para un paciente infectado por VIH-1. Utilizamos dilución limitante como método para obtener clonación pre-PCR, amplificando a partir del ADN proviral el genoma completo del VIH-1 mediante tres fragmentos solapantes de PCR de unos 3 kilobases c.u. Mediante este procedimiento, amplificamos 50 genomas completos de VIH-1 para cada paciente. Las muestras de PCR fueron analizadas mediante secuenciación masiva (tecnología Illumina). La estima de la tasa de mutación in vivo se hizo mediante el método de mutación letal. Este método asume que la frecuencia de mutaciones letales, consideradas como aquellas que generan codones de stop, es equivalente a la tasa de mutación.

Resultados: Hemos estimado una extremadamente alta tasa de mutación de $(4,1 \pm 17) \times 10^{-3}$ por base por célula, la más alta observada para cualquier entidad biológica. La transcriptasa inversa de VIH-1 contribuye solo al 2% de las mutaciones, mientras que el 98% restante procede del editado por parte de citidina deaminasas de la familia A3 (APOBEC). Las secuencias hipermutadas son menos abundantes en pacientes con progresión rápida que en progresores normales, lo que acentúa el papel antiviral de las proteínas A3. El efecto del editado mediado por A3 varía ampliamente, donde las secuencias con baja edición son más abundantes entre progresores rápidos.

Conclusiones: La estima in vivo de la tasa de mutación de VIH-1 nos ha permitido concluir que esta viene influenciada fundamentalmente por la acción antiviral de APOBEC, quedando la tasa de error de la retrotranscriptasa viral en un segundo plano. Además, nuestros resultados sugieren que la actividad subóptima de A3 puede promover la diversidad genética y la patogénesis de VIH-1.

PO-13. INFLUENCIA DEL USO DE PARES DE CODONES EN LA CAPACIDAD DE EVOLUCIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1

M. Nevot, M. Parera, G. Martrus y M.A. Martínez

Irsicaixa, Badalona.

Antecedentes: El VIH-1, así como otros virus de tipo RNA, se estructuran en poblaciones de secuencias virales (nubes de mutantes o secuencias) altamente relacionadas conocidas como cuasiespecies. La composición de esta nube de secuencias va a determinar la capacidad de evolución, la capacidad replicativa y la virulencia del virus. Poco se conoce sobre cómo el sesgo en el uso de los pares de codones afecta a la diversidad y a la capacidad evolutiva del virus. En este trabajo se compara el desarrollo de mutaciones de resistencia a inhibidores de la proteasa (IPs) del virus *wild-type* (WT) y de un virus sintético, al cual se le ha recodificado, por pares de codones, la proteasa viral, introduciendo 38 (13%) mutaciones sinónimas (virus MAX).

Métodos: La proteasa recodificada (MAX) fue sintetizada *de novo* y recombinada con un clon infeccioso HXB2 HIV-1. Para estudiar la capacidad de evolución, los virus WT y MAX fueron sometidos a la presión selectiva de dos IPs [atazanavir (ATV) y darunavir (DRV)] mediante pases sucesivos en células MT4.

Resultados: El análisis de los clones obtenidos por dilución límite del cDNA mostró que tras un pase en células MT4 la diversidad de la cuasiespecie del virus recodificado MAX fue mayor que la del virus WT ($0,0014 \pm 0,00003$ vs $0,0012 \pm 0,00004$; $p = 0,0027$). Estos resultados sugirieron que la recodificación de la proteasa afecta la diversificación de la misma. Tras varios pases sucesivos en células MT4 y en presencia de los IPs los dos virus desarrollaron resistencia fenotípica a los IPs ($IC_{50} 14,63 \pm 5,39$ nM y $21,26 \pm 8,67$ nM, para el ATV; y $IC_{50} 5,69 \pm 1,01$ μ M y $9,35 \pm 1,89$ para el DRV, respectivamente). El análisis de las secuencias de los clones mostró la aparición, en ambos virus, de mutaciones de resistencia previamente descritas para el ATV y DRV. Sin embargo el repertorio de secuencias fue distinto para el virus WT y MAX. Concretamente, la mutación G16E únicamente se observó en la proteasa WT mientras que las mutaciones L10F, L33F, K45I, G48L y L89I únicamente se obtuvieron en la población viral correspondiente a la proteasa recodificada.

Conclusiones: Las diferencias en el patrón de mutaciones surgido tras someter al virus a la presión selectiva de los IPs indican que las poblaciones virales de ambos virus ocupan espacios secuenciales diferentes a pesar de conseguir desarrollar resistencia a los IPs. Los resultados obtenidos sugieren la necesidad de más estudios para determinar si la evolución del VIH-1 se ha dirigido únicamente a optimizar su secuencia de proteína o también las secuencias de DNA/RNA accesibles.

PO-14. HIGH RATE OF TRANSMISSION CLUSTERS AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN (MSM) WITH ACUTE-RECENT HIV INFECTION IN BARCELONA

J. Ambrosioni¹, D. Nicolás¹, M.A. Marcos¹, C. Manzardo¹, M.D.M. Mosquera¹, F. Agüero¹, S. Sánchez-Palomino¹, M. Plana¹, J.M. Gatell¹, S. Yerly² and J.M. Miró¹

¹Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ²Hospital Universitario de Ginebra, Ginebra.

Objective: Acute/recent HIV-1 infection is a period of high transmission risk. Early diagnosis may decrease the spread of HIV, and NGOs recommend the local MSM population be tested every three months. The local transmission patterns among local and foreign MSM populations are unknown. The objective of the study was to characterize the trends of transmission clusters in patients with acute/recent HIV-infection in Barcelona.

Methods: Patients included in the acute/recent HIV cohort of Hospital Clínic, prospectively enrolled between 1997 and 2014 with a documented infection of less than 180 days and a resistance baseline genotypic test performed within 180 days post-infection were included. Demographic virological and epidemiological data were analyzed. Phylogenetic inferences were performed using the Neighbor-Joining algorithm under the Kimura-2 parameter nucleotide substitution model with bootstrap. Bootstrap values of 90% or greater were defined for cluster assignment.

Results: Between 1997 and 2014, 451 patients (MSM: 86%) were included in the cohort. Of them, 322 (72%) were included in the phylogenetic analysis. 155 out of 322 individuals (48%) were included in clusters of transmission, and 92% of them were MSM. Fifty-three clusters were identified, of between 2 to 9 individuals; 45 clusters (120 patients, 77%) involved B subtypes and 8 clusters (35 patients, 23%) involved non-B subtypes (subtypes A, C, F, G and B/C and A/G recombinants). 35% of individuals included in B clusters were foreign-born (mostly South-America and Eastern Europe) and 46% of individuals in non-B clusters were Spanish-born. Non-B subtypes emerged in recent years.

Conclusion: A high proportion of patients involved in clusters was detected within this cohort of acute/recent HIV infections and almost exclusively among MSM. B and non-B subtypes are progressively being mixed between local and immigrant MSM populations. These results highlight the need for improving prevention campaigns to cut the spread of HIV during acute/recent infection in Barcelona among local residents and immigrants.

PO-15. DENDRÍMEROS POLIANIÓNICOS CARBOSILANOS COMBINADOS CON ANTIRRETROVIRALES MANTIENEN SU EFICACIA ANTIVIRAL VIH EN PRESENCIA DE LAS FIBRILLAS AMILOIDES DEL SEMEN (SEVI)

P. García-Broncano¹, R. Ceña-Díez², F.J. de la Mata³, R. Gómez³ y M.A. Muñoz-Fernández²

¹Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

Antecedentes y objetivo: Tras numerosos fracasos en los ensayos clínicos de microbicidas como profilaxis anti-VIH, se ha encontrado que la ineffectividad *in vivo* de los geles tópicos vaginales puede ser debida a la presencia de unas fibrillas amiloides presentes en semen, y no solo a la falta de adherencia o inducción de inflamación/citotoxicidad. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la eficacia antiviral de dendrímeros polianiónicos carbosilanos y sus combinaciones con antirretrovirales en presencia de semen para evaluar si mantienen su actividad antiviral.

Métodos: Se llevaron a cabo ensayos de inhibición en presencia y ausencia de semen de los dendrímeros polianiónicos carbosilanos G2-S16, G3-S16 y G2-STE16 y sus combinaciones con los antirretrovirales tenofovir y maraviroc en la línea celular TZM-bl y en células primarias CMSPs para evaluar la actividad antiviral de los dendrímeros frente a los aislados virales R5-tropicos, el R5-HIV-1_{NL(ADB)} de laboratorio y los virus fundadores pCH058 y pTHRO. La replicación del virus fue determinada tras 48 h por cuantificación de la actividad luciferasa. La concentración EC50 fue calculada para cada compuesto y sus combinaciones mediante el *software* CalcuSyn.

Resultados: La presencia del semen en cultivos celulares de TZM.bl incrementa la capacidad infectiva del virus, aumentando la IC50 de los dendrímeros 2G-S16, 3G-S16 y G2-STE16, pero aun así consiguen mantener su efecto antiviral anti-VIH-1 con una inhibición de la infección del 90% a concentraciones no tóxicas de 5 μ M, 10 μ M y 5 μ M, respectivamente, frente a cualquiera de las tres cepas virales de tropismo R5. Además, los dendrímeros fueron combinados con antirre-

trovirales, TFV y MRV, y se observó que las células fueron protegidas de la infección por el VIH, manteniendo su efecto antiviral, tanto en presencia como en ausencia de las fibrillas amiloides. En un modelo más fisiológico con CMSPs la inhibición de la infección prácticamente no se vio influenciada por la presencia del virus, con similares valores de IC50 para todos los compuestos.

Conclusiones: Las fibrillas amiloides del semen aglutinan las partículas virales disminuyendo la capacidad antiviral de los dendrímeros, pero cuando estos son combinados con antirretrovirales conseguimos restaurar los valores de inhibición en presencia del semen, sugiriendo que el efecto sinérgico o aditivo con los fármacos podría jugar un papel relevante en el desarrollo de nuevas formulaciones de microbicidas y evitar el efecto negativo de las fibrillas.

PO-16. DETECTION OF BROADLY NEUTRALIZING ACTIVITY WITHIN THE FIRST SIX MONTHS OF HIV-1 INFECTION

V. Sánchez Merino¹, A. Fabra García¹, N. González², D. Nicolás³, A. Merino Mansilla¹, C. Manzardo³, J. Ambrosioni³, A. Schultz⁴, A. Meyerhans⁵, J.M. Gatell³, J. Alcamí³, J.M. Miró³ and E. Yuste¹

¹IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. ²ISCIII, Majadahonda, Madrid.

³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ⁴Fraunhofer Institute, St. Ingbert. ⁵Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.

Background: According to the present knowledge, a fraction of HIV-1 infected individuals are able to generate broadly reactive neutralizing activity (brNA) after 2-4 years of infection and, in very rare occasions, close to the first year post-seroconversion. However, brNA has not been described within the first six months of infection.

Methods: In this study, serum samples from 157 antiretroviral-naïve individuals within the first year of HIV-1 infection were tested against a minipanel of 6 recombinant viruses from 5 different subtypes. Samples with broad neutralization profile, within the first 6 months of infection, were then tested against an extended panel of 20 pseudoviruses to confirm brNA. In addition, the epitopes recognized by the antibodies present in these sera have been characterized by ELISAs, neutralization and competition assays.

Results: We were able to identify 5 individuals, within the first six months of infection (2 as early as 77 and 96 days post-infection), capable to neutralize viruses from 4 different subtypes and 2 circulating recombinant forms with a geometric mean ID₅₀ titer between 100 and 800. Broadly neutralizing activity was positively associated with time post-infection ($p = 0.0001$), but not with viral load, CD4 count, CD4/CD8 ratio or age. Finally, envelope epitopes within V2 glycan dependent region were predominantly targeted by antibodies present in these early neutralizing responses.

Conclusions: These results indicate that brNA induction, despite being rare, is feasible in recently HIV-1 infected individuals. This data should encourage the search for immunogens able to elicit this kind of responses in a preventive HIV-1 vaccine.

PO-17. BALANCE ENTRE LA ACTIVACIÓN Y LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE CÉLULAS T CD8 ESPECÍFICAS DE VIH TRAS LA VACUNACIÓN TERAPÉUTICA CON MVA-B

N. Rallón¹, B. Mothe², J.C. López Bernaldo de Quirós³, M. Plana⁴, J.M. Ligos⁵, M. Montoya⁵, M.A. Muñoz³, M. Esteban⁶, F. García⁴, C. Brander² y J.M. Benito¹

¹IIS-Fundación Jimenez Díaz, UAM, Madrid. ²Irsicaixa, Hospital

Germans Trias i Pujol, Barcelona. ³Hospital General Universitario

Gregorio Marañón, Madrid. ⁴Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

⁵CNIC, Madrid. ⁶CNB, Madrid.

Antecedentes y objetivo: Las causas del fallo de las vacunas contra el VIH son poco conocidas. La vacunación terapéutica con el inmunó-

geno MVA-B en pacientes infectados no fue capaz de controlar la replicación viral tras la interrupción analítica del tratamiento antirretroviral (IAT). En el presente estudio hemos investigado si las características funcionales de las células T CD8 específicas de VIH inducidas por esta vacuna y/o los niveles de agotamiento de dichas células pueden explicar la ineficiencia de dicha vacuna.

Pacientes y métodos: 21 pacientes con infección crónica por VIH en tratamiento antirretroviral (cART), incluidos en el ensayo de vacunación terapéutica RISVAC03, fueron incluidos en el presente estudio: 13 vacunados y 8 placebos. Las características funcionales, el potencial citotóxico y el nivel de agotamiento de las células CD8 específicas de VIH fueron evaluados por citometría de flujo multiparamétrica. Se usaron tests no paramétricos para analizar las posibles diferencias entre grupos de pacientes para los distintos parámetros analizados.

Resultados: La vacunación con MVA-B indujo un incremento en el nivel de respuesta CD8 anti-VIH, pero también incrementó los niveles de agotamiento de estas células. A semana 18 tras el inicio de la vacunación (después de tres inmunizaciones) el nivel de respuesta CD8 incrementó con respecto al nivel basal ($p = 0,02$). También se observó un incremento significativo en la expresión de granzima B por las células CD8 anti-VIH a semanas 18 y 24 (momento de inicio de la IAT). Sin embargo, no se observó un cambio significativo en el perfil funcional de las células CD8 inducidas por la vacunación. A semana 36 (12 semanas tras el inicio de la IAT), de forma paralela al rebrote de la replicación viral, se observó un incremento en el nivel de células CD8 anti-VIH, en su contenido de granzima B y en su nivel de agotamiento en ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: Estos resultados muestran que la vacunación terapéutica con MVA-B desplaza el balance entre activación y regulación de la respuesta CD8 específica frente a VIH hacia la regulación de dicha respuesta, lo que puede dar cuenta del rebrote de viremia tras la interrupción del tratamiento antirretroviral.

PO-18. GENERATION, OPTIMIZATION AND CHARACTERIZATION OF VLP (VIRUS LIKE PARTICLES) OF HIV-1

C. Beltrán Pávez, A. Fabra García, A. Merino Mansilla, E. Yuste Herranz and V. Sánchez Merino

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona.

Background: HIV-1 Env protein is a promising immunogen for a vaccine against HIV-1 because it is capable to induce neutralizing antibodies. Env, in order to induce an effective immune response, has to be in its native trimeric form within a lipidic environment. A vehicle that maintains these characteristics is the VLP. Previously, in our group, HIV-1 VLPs were produced and characterized with two types of envelopes, AC10 and LR1-C1, where the later was optimized as immunogen because of its improved affinity for a previously characterized broadly neutralizing antibody. However, the yield was suboptimal.

Objective: Optimization of the expression system and production of Gag-Env VLPs of HIV-1 in HEK 293F cells.

Methods: In this study, HIV-1 VLPs were synthesized with AC10 and LR1-C1 envelopes using the FreeStyle 293 expression system which uses HEK 293F cells adapted to grow in suspension. The presence of AC10/LR1-C1 VLPs was checked and quantified by specific protein detection by Western Blot and size and morphology characterization through immuno-cryo-transmission electron microscopy.

Results: Using the FreeStyle 293 expression system we were able to improve the VLP yield 3 times evaluated by HIV Gag protein quantification. The best ratios of Env/Gag expression vectors for VLPs production is 1: 3 for AC10-VLP and 1:10 for LR1-C1-VLP. Using these ratios, both VLPs have the same levels of Env incorporation. We have

also verified by cryo-TEM the correct formation of VLP spheres sizes between 100-120 nm of diameter and the incorporation of both AC10 and LR1-C1 Envs into VLPs by immuno-gold labeling.

Conclusions: These results indicate that the generation of VLPs composed of Gag and Env in HEK 293F is feasible. The production process is also reproducible, simple and scalable. Therefore, with this new method we can produce enough good quality VLPs to compare the immune response induced in animal models in order to evaluate whether these Env immunogens could serve as candidate vaccines in humans.

PO-19. TREATMENT WITH DASATINIB MAKES THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA RESISTANT TO HIV-1 INFECTION

M. Bermejo¹, J. García-Pérez¹, M.R. López-Huertas², J. Ambrosioni³, N. Climent³, S. Rodríguez-Mora¹, M. Plana³, J.M. Miró³, J. Alcami¹ and M. Coiras¹

¹Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Background: Massive activation of infected CD4+ T cells during acute HIV-1 infection leads to reservoir seeding and T-cell destruction. During T-cell activation, the antiviral effect of the innate factor SAMHD1 is neutralized through its phosphorylation, allowing HIV-1 infection. Dasatinib, a tyrosine kinase inhibitor currently used for chronic myeloid leukemia (CML), has been described to control HIV-1 replication through its negative effect on T-cell proliferation and viral entry. We demonstrated that Dasatinib can actually interfere with SAMHD1 phosphorylation, preserving its antiviral activity against HIV-1. Our aim was also to determine whether Dasatinib was able to preserve SAMHD1 function in vivo, interfering with HIV-1 replication.

Methods: PBMCs from healthy donors were used to determine the effect of Dasatinib on SAMHD1 phosphorylation and HIV-1 fusion step. PBMCs from CML patients on treatment with Dasatinib were used to analyze SAMHD1 phosphorylation and susceptibility to HIV-1 infection ex vivo.

Results: Dasatinib prevented SAMHD1 phosphorylation in vitro and ex vivo, preserving its antiviral activity and impairing HIV-1 retrotranscription and proviral integration. This was the major mechanism of action because the presence of SIVsm Vpx, which degrades SAMHD1, impeded the inhibitory effect of Dasatinib on HIV-1 replication. Fusion of BlaM-Vpr-containing HIV-1 viruses with activated PBMCs in the presence of Dasatinib showed that Dasatinib was not acting at fusion level. PBMCs from five CML patients on chronic treatment with Dasatinib for more than two years showed reduced phosphorylation of SAMHD1 in response to T-cell activation ex vivo. Besides, these cells were resistant to HIV-1 infection ex vivo, showing very low proviral integration. An appropriate cytotoxic activity was preserved in these patients.

Conclusions: Dasatinib is the first compound currently used in clinic that has been described to preserve the function of the innate antiviral factor SAMHD1. The use of Dasatinib in combination with antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection could control the massive activation of CD4+ T cells, making the cells refractory to infection by interfering mostly with retrotranscription. This would reduce the reservoir size and preserve the HIV-specific immune responses, creating a more favorable virologic and immunologic environment for future interventional studies aiming at HIV-1 eradication and cure.

This work was supported by the SPANISH AIDS Research Network (BMS AI471-041), the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Bristol-Myers Squibb, and the AIM-HIV Network of Excellence of the EU.

PO-20. CARACTERIZACIÓN VIROLÓGICA DE PACIENTES CONTROLADORES DE ÉLITE QUE PIERDEN EL CONTROL

M. Pernas Escario¹, C. Casado¹, R. Fuentes¹, I. Olivares¹, C. López-Galíndez¹ y Grupo de Estudio de Controladores de la RIS, Ecris²

¹ISCIII (CNM), Madrid. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivo: Las causas del control natural de la infección por el VIH en pacientes no progresores se ha investigado, recientemente, en numerosos estudios. En este trabajo nos proponemos identificar los factores virológicos asociados con la pérdida de control en un grupo de pacientes controladores de élite (CE).

Pacientes y métodos: Se analizaron 15 CE, individuos sero-positivos para el VIH-1, sin terapia antirretroviral al menos en los 12 meses precedentes al estudio y con al menos 2 determinaciones de CV ≤ 50 copias/mL durante este periodo. En estos 15 pacientes, se compararon 5 con control de la CV frente a 10 pacientes que lo perdieron. Para el análisis virológico se obtuvieron las cuasiespecies virales mediante PCR a dilución límite en los genes *env* y *gag*. Con las secuencias se construyeron árboles filogenéticos, por el método del vecino más próximo, y se realizaron cálculos de diversidad, datación de las secuencias, así como presencia de mutaciones de escape en el gen *gag*.

Resultados: Los árboles filogenéticos mostraron dos patrones diferentes, el correspondiente a los pacientes sin pérdida de control mostraba ramas extremadamente cortas mientras que el de los que han perdido el control tienen más ramas y más largas. La diversidad viral en la región C2-V5 de *env* en los puntos previos a la pérdida de control fue estadísticamente superior ($p = 0,004$) en los pacientes que perdieron el control (media = $0,03 \pm 0,01$) que en los que mantuvieron el control (media = $0,0028 \pm 0,003$). La datación de las secuencias en los pacientes sin pérdida de control es cercana al momento de la primoinfección, mientras que en los que perdieron el control corresponden con el año de la muestra. En general, no se observan mutaciones de escape en *gag* ni mutaciones relacionadas con la pérdida de control. En aquellos pacientes con mutaciones de escape (ej T242N), ya pre-existían en las muestras previas a la pérdida.

Conclusiones: El análisis filogenético y virológico ha permitido diferenciar dos patrones evolutivos en pacientes no progresores clínicamente semejantes. Los pacientes que mantienen el control virológico no muestran signos de evolución (estasis evolutiva), mientras que los que pierden el control presentan mayor diversidad, incluso previa a la pérdida de control. La falta de variación viral se relaciona con la falta de evolución clínica, por lo que el estudio de la evolución viral podría utilizarse como un marcador diagnóstico que prediga la pérdida del control virológico.

Jueves, 3 de diciembre. Sala Auditorio
(15:00-16:45 h)

PO-21. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

H. Meijide, A. Mena, R. Suárez-Fuentetaja, I. Rodríguez-Orsorio, A. Castro, B. Pernas, J.D. Pedreira y E. Poveda

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña.

Antecedentes y objetivo: Con la introducción del tratamiento anti-retroviral (TAR) se ha observado un cambio en las causas de morbi-mortalidad con un notable incremento de complicaciones no definitorias de SIDA, como las neoplasias sólidas, entre ellas el cáncer de pulmón (CP). El objetivo del presente estudio es describir las

características epidemiológicas de los pacientes VIH+ que desarrollan CP y analizar los factores de riesgo en relación con la población general.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes VIH seguida entre 1993-2013 que desarrollaron cáncer de pulmón. Se obtuvieron los casos mediante el sistema de codificación CIE_9. Se analizaron características demográficas, clínicas, situación inmunoviológica, TAR, tipo de tumor, estadiaje y supervivencia. Las variables cuantitativas se muestran como media y desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Se utilizó el programa SPSS 16.0

Resultados: Se recogieron 77 neoplasias sólidas en el periodo, de las que 28 correspondieron a Ca pulmón (8 en los primeros 10 años y 20 casos en los siguientes 10 años del periodo de estudio). El 82,1% eran varones, con una edad media de 49 ± 9 años. Presentaron tabaquismo activo (85%), consumo elevado de alcohol (12%), antecedentes de neumonía previa (21%) y coinfección VIH_VHC (43%). El 75% tenían TAR (61% RNA_VIH indetectable), con una duración de 84 ± 49 meses de media, mientras que el 66,7% tenían > 200 cel/ml CD4. El 56% eran categoría CDC-C. El tiempo medio en desarrollar la neoplasia desde el diagnóstico de VIH fue $9,8 \pm 6,6$ años (0-24). Atendiendo al subtipo histológico, adenocarcinoma (50%), Ca epidermoide (32,1%), Ca microcítico (10,8%) y Ca cél. grande (7,1%). Respecto al estadiaje, I (16%), II (4%), III (32%) y IV (48%). Recibieron algún tipo de tratamiento el 81,5% (50% quimioterapia, 32% radioterapia, 25% cirugía). Falleció el 89% de la población estudiada, con un tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico de $13,8 \pm 31$ meses.

Conclusiones: 1) El cáncer de pulmón es una de las neoplasias sólidas más frecuentes en pacientes VIH, con un notable aumento en los últimos 10 años. 2) El tabaquismo sigue siendo el factor de riesgo más prevalente. 3) A diferencia de la población general, se presenta en edades más jóvenes y estadios más avanzados, siendo el adenocarcinoma la estirpe más frecuente. 4) El tiempo medio de supervivencia y la mortalidad tan elevada plantean la necesidad de estrategias de cribado en esta población.

PO-22. AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS (1993-2014)

H. Meijide, A. Mena, I. Rodríguez-Orsorio, A. Castro, B. Pernas, J. Balleñas, J.D. Pedreira y E. Poveda

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña.

Antecedentes y objetivo: La introducción del tratamiento antirretroviral ha aumentado la supervivencia de los pacientes con infección por VIH, por lo que se ha observado un incremento de la incidencia de cáncer en esta población. La coinfección VIH/VHC podría jugar un papel en la carcinogénesis debido a la inflamación relacionada con el virus de hepatitis C (VHC). En este contexto se evaluó la aparición de cáncer en pacientes monoinfectados VIH y coinfectados VIH/VHC y se compararon las diferencias entre ellos.

Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva todos los episodios de cáncer en pacientes VIH en seguimiento clínico en un hospital terciario en el periodo 1993-2014. El método de selección fue la revisión retrospectiva de la historia clínica mediante el Servicio de Codificación. Se recogieron características epidemiológicas, demográficas, clínicas e inmunoviológicas. Se clasificaron en dos grupos: neoplasia definitoria de SIDA (NDS) y neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS). El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta la última visita regular a las consultas, muerte o pérdida de seguimiento. La incidencia de neoplasias fue evaluada y comparada entre los pacientes mono y coinfectados.

Resultados: Se identificaron un total de 192 neoplasias correspondientes a 185 pacientes (117 monoinfectados VIH y 68 coinfectados

VIH/VHC). De forma global, un 8% (IC95%: 6,9-9,2) de los pacientes desarrollaron por lo menos una neoplasia. El tiempo entre el diagnóstico de VIH y el desarrollo de neoplasia fue de 11 años (4,0-18,0) para NNDS y 1,5 años (0,0-8,2) para NDS, $p < 0,001$. Los pacientes coinfectados desarrollaron una NDS 10 años después que los monoinfectados, mientras que una NNDS 14 años más tarde. Todos los casos de carcinoma hepatocelular (17) aparecieron en HIV/HCV coinfectados, y todos después de 2003. La incidencia de cáncer en pacientes monoinfectados aumentó 2,5 veces desde 1993 a 2014, mientras que en coinfectados ascendió a 9,8 años. Durante el seguimiento, un 67% de los pacientes fallecieron, sin diferencias entre ambas poblaciones.

Conclusiones: La incidencia de cáncer ha aumentado en población VIH en la última década; este problema es incluso mayor en pacientes VIH/VHC coinfectados. Estos datos justifican la necesidad de buscar estrategias de prevención en estas poblaciones en riesgo así como la importancia de curar la infección por VHC a la mayor brevedad posible.

PO-23. FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO EN BIOPSIAS ANALES DE HOMBRES CON INFECCIÓN POR VIH QUE TIENEN RELACIONES SEXUALES CON HOMBRES

C. Bas Reina, M. Masia, A. Aquilino, G. Terol, J.L. Córcoles, F. Lidón, V. Ospino, C. Conde, S. Padilla, F. Gutiérrez, F. Montolio, C. Robledano y A. Adsuar

Hospital General Universitario, Elche.

Objetivo: Describir los factores de riesgo que se asocian a la presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado (NIA-AG) en biopsias anales de hombres con infección por el VIH que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

Material y métodos: Se han incluido 114 HSH consecutivos que aceptaron participar en el estudio. Los pacientes rellenaron una encuesta breve sobre hábitos sexuales y se les realizó una anoscopia de alta resolución (AAR) y toma de biopsia anal de las lesiones acetoblanas o lugol negativas visualizadas en la AAR. Se investigó la asociación de la detección de NIA-AG con diferentes factores, que incluyeron variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas, la presencia de coinfecciones y la conducta sexual.

Resultados: De los pacientes incluidos en el estudio, en 26 (22,8%) se diagnosticó NIA-AG en la biopsia anal. La mayoría de ellos (92%) recibía TAR y el 88,5% estaba en situación de supresión virológica. Aunque la diferencia no fue significativa, hubo una tendencia a un menor nadir de linfocitos CD4 en los pacientes con NIA-AG (280 [RIC, 99-123] vs 412 [222-583] cel/mm³; $p = 0,14$) y un menor recuento de CD4 en el momento de la biopsia (505 [333-695] vs 539 [437-806] cel/mm³; $p = 0,16$). El cociente CD4/CD8 fue significativamente menor en los pacientes con NIA-AG (0,5 vs 0,72 en los pacientes con o sin NIA-AG, respectivamente; $p = 0,015$). No hubo diferencias entre los pacientes en la frecuencia de carga viral suprimida (88,5 vs 72,4% en los pacientes con o sin NIA-AG respectivamente; $p = 0,227$) ni en el uso de TAR (92 vs 85,5%; $p = 0,506$). Respecto a los co-patógenos evaluados, en los pacientes con NIA-AG hubo una mayor frecuencia de sífilis activa (5 [20%] pacientes con NIA-AG frente a 3 [4,2%] pacientes sin NIA-AG; $p = 0,02$), sin diferencias en la frecuencia de coinfección por virus de hepatitis B o C ni por citomegalovirus. No se observó asociación entre el hallazgo de NIA-AG y el número total de parejas, el número de parejas en el último año, la edad en la primera relación sexual, la presencia de condilomas ni en los hábitos tóxicos de los pacientes.

Conclusiones: La frecuencia de neoplasia intraepitelial de alto grado en los pacientes HSH con infección por VIH es elevada. La detección de NIA-AG se asocia con un menor cociente CD4/CD8 y una mayor frecuencia de sífilis.

PO-24. ESTUDIO DE LOS TUMORES MALIGNOS DETECTADOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES VIH

M. Montero Alonso, M. Tasia Pitarch, S. Cuéllar Tovar, M. Blanes Juliá y M. Salavert Lleti

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Objetivo: Analizar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes VIH que desarrollan neoplasias y valorar el impacto que la introducción del TAR tuvo sobre el patrón de presentación de esta patología.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional que recoge las neoplasias diagnosticadas de los pacientes VIH mayores de 18 años de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de un hospital terciario desde enero de 1982 a diciembre de 2014. Los agrupamos en función del momento en que presentaron definiendo dos períodos, antes o después del TARGA.

Resultados: Se registraron 364 neoplasias, 102 en era pre-TARGA y 262 en post-TARGA. En el primer período el 91% fueron varones y en el segundo el 75%. Respecto al grupo de riesgo, las relaciones homosexuales fue el más frecuente, 45%, seguido del UDVP, 36%, en era pre-TARGA mientras que en post-TARGA encontramos UDVP, 37%, seguido de relaciones heterosexuales, 31%, y homosexuales, 20%. En el primer período el 58% de los diagnósticos de neoplasia fueron concomitantes con el de VIH, mientras que en el segundo período esto se produjo en el 26%, siendo más frecuente la aparición de la neoplasia en pacientes con infección VIH de más de 5 años. En la era pre-TARGA 89% tenían < 200 CD4 y tan solo un 4,7% tenían > 350 ; en la post-TARGA 69% tenían < 200 CD4 y 8% presentaron cifras de CD4 > 350 . En cuanto al tipo de neoplasia, el sarcoma de Kaposi y los linomas fueron los tumores más frecuentes en el primer período, mientras que en el segundo, aunque estos siguen siendo los dos tumores más frecuentes, se observa un incremento marcado de neoplasia de pulmón, de cérvix y de hepatocarcinoma.

Conclusiones: En la era post-TARGA observamos un incremento en el número de neoplasias, probablemente en relación con mayor supervivencia. Mientras que en la era pre-TARGA el grupo de riesgo más prevalente era la vía homosexual en la post-TARGA es el UDVP y la vía heterosexual. En el primer período, en más de la mitad de los casos el diagnóstico del VIH y de la neoplasia fue concomitante mientras que en el segundo período es más frecuente que la neoplasia aparezca en pacientes con infección VIH de años de evolución. En nuestra cohorte los TDS siguen siendo los más frecuentes pero observamos una tendencia a un incremento de la frecuencia de TNDs, como ocurre en la mayoría de las series publicadas en la literatura.

PO-25. COBERTURA, VIABILIDAD Y COSTES DE UNA ESTRATEGIA DE CRIBADO DIRIGIDO CON RECURSOS EXTERNOS. PROGRAMA DRIVE (DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN ESPAÑA)

M.J. Pérez Elías¹, C. Gómez¹, P. Pérez Elías², L. Polo², A. Muriel¹, M.E. Calonge², C. Santos², A. Díaz¹, M.J. Vivancos¹, A. Moreno Zamora¹, J.L. Casado¹, S. Bañón¹, A. Uranga², F. Dronda¹, A. Cano², C. Quereda¹, J.M. Hermida¹, E. Navas¹ y S. Moreno¹

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

Objetivo: Estudiar la cobertura y la viabilidad de una estrategia de cribado dirigida (ECD) de VIH en un centro de salud (CS).

Métodos: Durante 2 meses, el estudio DRIVE proporcionó una enfermera para realizar pruebas rápidas de VIH y supervisar la realización de los auto-cuestionarios del riesgo de exposición y de indicadores clínicos (RE&IC) asociados al VIH; si este era positivo, se realizaba la prueba de VIH; si era negativo, la enfermera explicaba el bajo o incluso nulo riesgo de infección por VIH y solo realizaba la prueba si lo

solicitaban expresamente. Se recogieron las razones por las que estos individuos decidieron realizarse la prueba (resultados cualitativos), los nuevos diagnósticos de infección por VIH (NDIV), la tasa de cuestionarios de RE&IC de VIH positivos, y el coste global del programa y por NDIV.

Resultados: Globalmente se atendieron 1.866 individuos, con una cobertura de cribado del 27%. De los 501 individuos incluidos, 62,5% eran mujeres, la mediana de edad fue de 44 años, el 85% españoles, el 71% con un grado intermedio/alto de educación. Se diagnosticó un individuo, la tasa de NDIV fue del 0,2% o del 0,3% según se considerara la población cribada o la población testada. El cuestionario de RE&IC al VIH resultó positivo en un 55%, un 45% de la población podría haber sido excluida de la prueba, sin embargo 80 de 225 (35%) eligieron realizarse la prueba y ninguno resultó positivo. Las razones fueron: asegurarse de no estar infectado (50%), dudas sobre los contactos de sus parejas sexuales (20%), colaborar con la investigación/sistema sanitario (10%), tener riesgo ocupacional (7,5%), tener riesgo sexual (6%), convivir con alguien infectado (4%) y conocer la prueba rápida (2,5%). En los dos años previos, el 97,4% tuvo algún contacto sanitario, principalmente en el CS (94%), solo un 10% se habían realizado un test de VIH. El coste global del programa ascendió a 10.640 € y el coste por NDIV a 3.063 €. Se ahorraron 984 € por NDIV y se podrían ahorrar 1.625 € si solo se realizara las pruebas a participantes con riesgo.

Conclusiones: Una ECD de VIH en un CS, con recursos externos, alcanzó niveles de cobertura de cribado significativa en una población con muy baja tasa de cribado previa. Un tercio de participantes sin riesgo RE&IC de VIH se realizaron la pruebas. Una ECD ahorra costes con respecto a una estrategia de cribado rutinaria.

PO-26. A CALIBRATION OF THE FRAMINGHAM CORONARY RISK FUNCTION ADAPTED TO THE CHARACTERISTICS OF SPANISH HIV-INFECTED PATIENTS

V. Estrada¹, R. Polo², A. Rivero³, M.A. von Wichmann⁴, F. Lozano⁵, A. Antela⁶, R. Palacios⁷, M. García Deltoro⁸, E. Negredo⁹, H. Knobel¹⁰, C. Dueñas¹¹, P. Arazo¹², E. Fernández¹³, M.J. Galindo¹⁴, J. Portilla¹⁵, J. Sanz¹⁶, S. Serrano¹⁷, J.A. Girón¹⁸, J. Blanch¹⁹ and J. Marrugat²⁰

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ²Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

⁴Hospital Donostia, San Sebastián. ⁵Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁷Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁸Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ⁹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ¹⁰Hospital del Mar, Barcelona. ¹¹Hospital Universitario, Burgos. ¹²Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ¹³Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ¹⁴Hospital Clínico Universitario, Valencia. ¹⁵Hospital General Universitario, Alicante. ¹⁶Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. ¹⁷Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁸Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ¹⁹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ²⁰Institut Mar d'Investigacions Mèdiques-IMIM, Barcelona.

Background: Preventable chronic diseases (e.g., coronary heart disease –CHD–) have emerged as a consequence of treatments and life expectancy increase in HIV patients. General population cardiovascular risk charts underestimate the risk in HIV-infected patients (HIV-IP). CHD primary prevention after the HIV infection diagnosis and antiretroviral initiation, and use of risk calculators calibrated for HIV-IP to determine the individual 10-year CHD risk should help to reduce their high CHD morbidity. Our objective was to calibrate the Framingham function to the CHD incidence and cardiovascular risk factor prevalence characteristics of VIH-IP in Spain.

Methods: The CHD Framingham function was calibrated with previously tested methods in population aged 35 to 74 years. To calibra-

Table PO-26

	Spanish general population		HIV H. Mar patients	
N	13,425	15,462	479	162
Risk factors	Men	Women	Men	Women
Age (years)	53.8	53.4	44.4	41.9
Total Cholesterol (mg/dL)	39.5%	39.0%	25.5%	22.2%
200 - < 240				
240 - < 280	18.3%	19.6%	10.6%	16.7%
≥ 280	5.20%	5.17%	5.85%	4.32%
HDL- Cholesterol (mg/dL)	20.4%	14.7%	17.5%	13.0%
45 - < 50				
50 - < 60	25.4%	32.4%	20.5%	27.8%
≥ 60	14.3%	37.9%	14.0%	27.2%
Blood pressure mmHg 140-< 160/90-100	28.2%	21.2%	9.60%	4.94%
≥ 160/≥ 100	11.9%	8.20%	3.55%	2.47%
Diabetes	17.1%	11.8%	4.80%	4.94%
Smoker	33.0%	19.6%	65.6%	72.2%

te the function we used a Cox model in which population 10-year incidence of CHD events (4.9% in men and 2.2% in women) and risk factor prevalences (Table) were replaced by those of a Spanish VIH-IP cohort from Hospital del Mar (4.96%, and 2.23%, respectively). The proportion of women is much lower in the HIV-IP cohort: we extrapolated the same proportion of incidence as in general population to ensure model stability. The risk is classified in four 10-year categories as recommended in general population in Spain: < 5% (low), 5-<10 moderate, 10-<15 high, and ≥ 15 very high.

Results: A non-diabetic male aged 46 years with a total and high-density lipoprotein cholesterol of 245 mg/dL and 43 mg/dL, blood pressure of 142/88 mmHg, smoker has a 10-year CHD risk of 4.9% with the general population function and 10.9% with the HIV-IP calibrated function. The former would represent low risk, while the calibrated would be at high risk.

Conclusions: This adaptation permits to estimate specific 10-year CHD risk in Spanish VIH-IP. The low number of women in HIV-IP precludes accurate estimation of their annual CHD incidence. Future validation with cohort studies is warranted.

PO-27. PREVALENCIA DEL VIH EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES EN MADRID

C. Rodríguez, M. Vera, T. Puerta, P. Clavo, J. Ballesteros, N. Jerez, S. del Corral, M. Ruiz, A. Lillo, M. Raposo y J. del Romero

Centro Sanitario Sandoval, IDISSC, Madrid.

Antecedentes y objetivo: Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son particularmente vulnerables a la infección por el VIH. El objetivo del estudio es describir la prevalencia del VIH y las características sociodemográficas de los HSH y la tendencia, en Madrid.

Métodos: Se recogió la información de todos los HSH que acudieron voluntariamente en primera visita, a realizarse una prueba del VIH en una Clínica de ITS en Madrid, entre 2010 y 2014. A todos los pacientes se les pasó un cuestionario estructurado con objeto de identificar conductas de riesgo para el VIH/ITS y establecer consejo preventivo adaptado a las características socioculturales de cada individuo. La serología del VIH se realizó mediante MEIA (Architect, Abbott) y confirmación por Western blot (New Lab blot, Bio-rad).

Resultados: Se efectuaron un total de 14.897 serologías del VIH en los HSH. Acudieron al Centro a primera consulta 6.437 HSH. Entre estos 900/6.437 (14%) tuvieron una serología positiva para el VIH. La edad media fue de 31,9 años (16-68). El 39,7% (357) eran inmigrantes, la mayoría (78,4%) de Latinoamérica. Entre los inmigrantes, la prevalencia del VIH era significativamente mayor, respecto a los españoles, 20,4 y 11,6% respectivamente (p < 0,001). Entre los HSH un 6,3% (57) ejercían

Tabla PO-27

Año	Prevalencia	Prevalencia	Total
	Espanoles	Inmigrantes	
2010	11,40% 111/ 973	22,90% 77/336	14,30% 188/1.309
2011	12,20% 109/ 895	21,80% 81/371	15% 190/1.266
2012	10,20% 90/ 888	16,30% 60/367	12% 150/1.255
2013	11,50% 107/ 960	19,50% 72/369	13,80% 179/1.299
2014	12,60% 126/ 997	21,50% 67/311	14,80% 193/1.308
2010-2014	11,60% 543/ 4.683	20,40% 357/1.754	14% 900/6.437

la prostitución y su prevalencia fue significativamente mayor, 22,8%, respecto a los HSH que no la ejercían, 13,6% ($p < 0,001$). La evolución de la prevalencia a lo largo del periodo de estudio se muestra en la tabla.

Conclusiones: Se observa una elevada prevalencia del VIH de forma persistente en los HSH, especialmente entre los latinoamericanos y en los que ejercen la prostitución. Estos resultados alertan sobre la prioridad de establecer programas preventivos específicos dirigidos a este colectivo.

PO-28. IMMUNOLOGICAL AND VIROLOGICAL RESPONSES TO COMBINED ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN MALE AND FEMALE MIGRANTS IN EUROPE. IS BENEFIT EQUAL FOR ALL?

I. Jarrin Vera¹ and European Collaboration of HIV Cohorts (COHERE) in EuroCoord²

¹Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ²Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Bordeaux.

Objective: To evaluate differences in immunological and virological responses to combined antiretroviral treatment (cART) in male and female migrant and native populations within the European Collaboration of HIV Cohorts (COHERE) from 2004 to 2013.

Methods: We included HIV-infected adults with known geographical origin (GO) who initiated cART from cohorts within COHERE in EuroCoord. Migrants were defined as GO different to reporting country (NAT) and grouped as Western Europe and Western Countries (WEWC), Eastern Europe (EE), North Africa & the Middle East (NAME), Sub-Saharan Africa (SSA), Latin America (LA), Caribbean (CRB) and Asia/Oceania (ASIA). Virological response (VR) was defined as time from cART to first of two successive HIV-RNA <400 copies/ml. CD4-cell counts were modeled using piecewise linear mixed-effects models with 2 slopes. Multiple decrement method and models to estimate subdistribution hazard ratios (sHR) were used for VR. Models were adjusted for age, transmission category, log₁₀ HIV-RNA levels, pre-cART AIDS, calendar period of cART (2004–2008; 2009–2013) and initial regimen, and additionally adjusted by pre-cART CD4-cell count for VR.

Results: Of 32,817 persons, 25,799 (78.6%) were men [78.8% NAT, 2.9% WEWC, 1.3% EE, 1.9% NAME, 6.3% SSA, 6.1% LA, 1.1% CRB and 1.5% ASIA/OCEANIA] and 7,018 (21.4%) women [51.1% NAT, 2.0% WEWC, 2.7% EE, 2.1% NAME, 30.9% SSA, 5.3% LA, 3.2% CRB and 2.6% ASIA/OCEANIA]. Differences in CD4-cell responses by GO were seen in men and in women. SSA migrants started at lower CD4-cell counts which remained lower overtime. EE migrants exhibited higher CD4-cell responses. VR was over 95% at 12 months for all groups except CRB women. Compared to NAT men and women, lower VR was observed in NAME (sHR 0.91 (0.86–0.97) and SSA (sHR 0.88 (0.82–0.95) men and CRB (sHR 0.77 (0.67–0.89) women, respectively.

Conclusions: Immunological and virological responses to cART in Western Europe vary by the GO and the sex of patients.

PO-29. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

M.C. Villa Escamilla¹, M. Vera García², V.J. Moreno Cuerda¹, M. Ramiro³, C. Rodríguez Martín¹, I. Guillén Sánchez¹, I.T. Rodríguez López², V. Lozano¹, A.P. Iriarte², J.C. Carrió Montiel², R. Marín Arregui¹, M. Casanova Lage², R. Gómez Guerra², I. Camacho², C. Muñoz¹, R. Rico¹, A. Rodríguez Urgel¹, G.M. Gómez¹, M. Laínez¹ y J. del Romero²

¹Hospital General de Móstoles, Móstoles, Madrid. ²Centro Sanitario Sandoval, Madrid. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivo: Describir la prevalencia e incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) e identificar los factores de riesgo asociados en los pacientes en seguimiento por la infección por VIH en un Centro de referencia de ITS de la Comunidad de Madrid.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, realizado en el Centro Sanitario Sandoval, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 diciembre de 2012. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de infección por VIH que acudieron a al menos una consulta de seguimiento en el centro durante el periodo del estudio. Se realizó análisis multivariante para identificar los factores de riesgo para presentar una ITS.

Resultados: Se incluyeron 860 pacientes con infección VIH. La media de seguimiento fue de 1.586,10 pacientes/año. La prevalencia de ITS concurrentes al diagnóstico de VIH fue del 37,1%, que corresponde a: sífilis 17,2%, *C. trachomatis* 13,2%, *N. gonorrhoeae* 9,2%, VHB 0,8% y VHC 0,8%. La proctitis por *C. trachomatis* (11,4%) fue la ITS más prevalente concurrente al diagnóstico de VIH. Durante el seguimiento fueron diagnosticados 637 episodios de ITS en 302 pacientes. La incidencia acumulada para la primera ITS, durante las 67 semanas de seguimiento medio, fue del 35,1%. Los episodios de ITS diagnosticados durante el seguimiento de los pacientes fueron: sífilis 31,1%, *C. trachomatis* 29,4%, linfogranuloma venéreo 6,5%, *N. gonorrhoeae* 22,3%, VHA 0,3%, VHB 1,3%, y VHC 3,1%. Por localización, los episodios más frecuentes durante el seguimiento fueron por proctitis por *C. trachomatis* 24,8% y proctitis por *N. gonorrhoeae* 16,6%. El 51% los episodios de ITS diagnosticados fueron asintomáticos, de los cuales la localización más frecuentes fue la proctitis por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Mediante análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la presencia de al menos una ITS en los pacientes con infección por VIH fueron: edad menor de 35 años, no ser extranjero, mantener relaciones sexuales con una media de 10 parejas sexuales en los últimos 12 meses y haber sido diagnosticado de al menos una ITS concurrentemente al diagnóstico de VIH. La situación inmunoviológica no se asoció con un mayor riesgo de presentar ITS.

Conclusiones: La elevada incidencia de ITS en el seguimiento del paciente con infección VIH, así como la elevada proporción de ITS asintomáticas, hace imperativo el cribado de ITS durante el seguimiento del paciente con infección VIH, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

PO-30. IMPROVEMENT OF BMD AFTER SWITCHING FROM LOPINAVIR/R PLUS TWO NUCLEOS(T)IDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS TO LOPINAVIR/R PLUS LAMIVUDINE: OLE-LIP SUBSTUDY

M. Crespo¹, J. Navarro¹, M. Martínez-Rebollar², D. Podzamczar³, P. Domingo⁴, J. Mallolas², M. Saumoy³, G.M. Mateo⁴, A. Curran¹, J. Gatell² and E. Ribera¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ²Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ³Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Background: Bone and body fat distribution abnormalities are two main concerns in patients receiving antiretroviral therapy.

Objective: To compare 48-week changes in bone mineral density (BMD) and body fat distribution between patients continuing lopinavir/ritonavir and two NRTIs and those switching to lopinavir/ritonavir and lamivudine.

Methods: Substudy of a randomized, open-label, multicenter OLE Study. Adult HIV-infected patients with < 50 copies/mL for ≥ 6 months were randomized (1:1) to continue lopinavir/ritonavir and two NRTIs or switching to lopinavir/ritonavir and lamivudine. Dual-energy X-ray absorptiometry was performed at baseline and after 48 weeks to measure bone composition and body fat distribution in both groups.

Results: Forty-one patients (dual-therapy, n = 23; triple-therapy, n = 18) out of 239 who received at least one dose of study medication, completed the substudy: median age, 42 years, 71% male, 73% Caucasian. At week 48, total BMD increased by 1.04% (95%CI, 0.06 to 2.01%) among patients switching to dual-therapy, whereas no significant changes were observed in patients maintaining triple-therapy. Among patients discontinuing tenofovir-DF, an increase in BMD was seen at total hip (1.33%; 95%CI, 0.44 to 2.22%), femoral neck (0.93%; 95%CI, -0.40 to 2.26%) and lumbar spine (1.36 %; 95%CI, -0.24 to 2.97%). A decrease in BMD, non statistically significant, was observed at these locations in patients who discontinued abacavir and in those continuing triple-therapy. Regarding fat distribution, no significant changes were seen in both treatment groups.

Conclusions: BMD increased following switching to lopinavir/ritonavir plus lamivudine in HIV-infected patients on suppressive triple-therapy with lopinavir/ritonavir and two NRTIs including tenofovir-DF.

Jueves, 3 de diciembre.

Sala Postdam-Baden-Dresden (15:00-16:45 h)

PO-31. DECIPHERING THE SOLUBLE FACTORS PRESENT IN THE PLASMA OF HIV-1 INFECTED INDIVIDUALS THAT UP-REGULATE SIGLEC-1, THE KEY RECEPTOR FOR HIV-1 TRANS-INFECTION

D. Pérez-Zsolt¹, I. Erkizia¹, S. Benet¹, M. Pino¹, J. Martínez-Picado² and N. Izquierdo-Useros¹

¹Fundación IrsiCaixa, Badalona, Barcelona. ²Fundación IrsiCaixa, ICREA, Badalona, Barcelona.

Background: Dendritic cells (DCs) exposed to HIV-1 transmit a vigorous cytopathic infection to bystander CD4⁺ T cells, a process known as *trans*-infection. This highly infectious mechanism is enhanced when the sialic acid binding Ig-like lectin 1 (Siglec-1 or CD169) is up-regulated, facilitating the accumulation of HIV-1 particles into cellular sack-like compartments. Immune-activating factors present throughout the course of HIV-1 infection, such as lipopolysaccharide (LPS) or interferon-alfa (IFN α), induce Siglec-1 expression on DCs. Furthermore, soluble factors present in the plasma of HIV-infected patients exert this induction too. Here, we sought to identify the precise biochemical nature of these factors.

Methods: Monocyte-derived dendritic cells were treated with LPS, IFN α or left untreated. Key maturation markers were measured by flow cytometry. B18R, a recombinant protein blocking the type I IFN receptor, was used to inhibit IFN signaling. DCs were incubated with

fluorescent HIV-1 virus-like particles lacking the envelope glycoproteins (VLP). VLP capture by DCs was measured by flow cytometry and confocal microscopy. Statistical differences were assessed with a paired t test.

Results: Siglec-1 levels were potently enhanced upon LPS and IFN α stimulation, increasing the VLP capture capacity of these cells ($P = 0.0039$). However, CD83, CD86 and ICAM-1 were only induced upon LPS stimulation. VLP capture also differed between LPS and IFN α -treated DCs, as LPS-stimulated cells harbored more viruses in cellular sack-like compartments. Importantly, when we added B18R to block the IFN receptor in LPS-treated DCs, maturation markers remained highly expressed but Siglec-1 expression was down-regulated and VLP capture decreased. Thus, type I IFN released by LPS-treated DCs induce Siglec-1 expression and enhance viral capture. When we used the plasma from an HIV-1 infected individual with high viral load to stimulate DCs, Siglec-1 was up-regulated and VLP capture significantly increased ($P = 0.0024$). Furthermore, DCs stimulated with the plasma of HIV-1-infected individuals displayed a phenotype and a viral capture pattern that clearly resembled to that of IFN α -treated cells.

Conclusions: Autocrine IFN produced in response to LPS stimulation *in vitro* is responsible for Siglec-1 induction in DCs. IFNs present in the plasma of HIV-1 infected individuals are more likely than LPS to facilitate the expression of Siglec-1 and the subsequent *trans*-infection process of HIV-1.

PO-32. 4-DEOXYFORBOL PRESENTA UNA POTENTE ACTIVIDAD ANTIVIRAL Y REACTIVA LA LATENCIA DEL VIH-1 A TRAVÉS DE LA VÍA PKC/MEK

H.E. de la Torre Tarazona¹, M. Beltrán¹, L.F. Nothias², J. Paolini³, L.M. Bedoya del Olmo¹, M. Litaudon² y J. Alcami Pertejo¹

¹Unidad de Inmunopatología del Sida, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ²Gif Research Center, Institute of Chemistry of Natural Substances (ICSN), Labex CEBA, Gif sur Yvette. ³Laboratoire de Chimie de Produits Naturels, UMR CNRS SPE 6134, Universidad de Córcega.

Introducción: A pesar de los grandes avances en terapia antirretroviral, aún no es posible eliminar la infección el VIH, principalmente debido a la persistencia del virus en reservorios virales. La estrategia de reactivación viral ha sido propuesta como adyuvante de la terapia antirretroviral para eliminar estos reservorios virales. Sin embargo, la reactivación celular ha mostrado potenciales riesgos para el paciente, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción y con baja toxicidad.

Materiales y métodos: Se evaluó *in vitro* el efecto anti-VIH y anti-latencia del compuesto 4-deoxiforbol aislado de *Euphorbia amygdaloides*, tanto en la línea celular MT-2 como en células de sangre periférica humana (PBMCs), usando VIH recombinantes portadores de genes indicadores luciferase-renilla, que permiten medir la actividad luciferasa por luminometría. La toxicidad fue evaluada mediante CellTiter Go (Promega). La expresión de receptores celulares fue evaluada por inmunofenotipaje doble o triple y medido con un citómetro de flujo FACScalibur. La actividad transcripcional fue evaluada mediante transfección de plásmidos que codifican genes indicadores bajo el control del genoma completo del VIH o de factores de transcripción, tanto en células MT-2 como PBMCs en reposo, usando un electroporador Easyject Plus. La fosforilación de SAMHD1 fue evaluada mediante Western Blot.

Resultados: El 4-deoxiforbol mostró una potente actividad antiviral con una IC₅₀ en rango nanomolar, tanto en células MT-2 como en PBMCs activados con IL-2. El índice de especificidad fue mayor de 10.000 y no se observó toxicidad a largo plazo en PBMCs. Además, el 4-deoxiforbol indució la internalización de receptores de linfocitos

CD4, CXCR4 y/o CCR5 en células MT-2 y PBMCs activados con IL-2. Por otra parte, el 4-deoxiforbol reactivó la transcripción del VIH-1 en células MT-2 y PBMCs en reposo, a concentraciones tan bajas como 10 nM. El mecanismo de activación transcripcional inducido por el 4-deoxiforbol parece estar relacionado específicamente con la región LTR y al factor celular NF- κ B, pero no con la región NFAT y con la vía de transducción PKC/MEK, aunque esta vía no está involucrada en la internalización de receptores. El 4-deoxiforbol induce la fosforilación SAMHD1, de manera similar a otros reactivadores de la latencia como briostatina y vorinostat.

Conclusiones: 4-deoxiforbol representa un nuevo e interesante compuesto con actividad antiviral y anti-latencia contra el VIH, que podría ser desarrollado como adyuvante de la terapia antirretroviral para erradicar los reservorios latentes del VIH o conseguir una cura funcional del paciente infectado.

PO-33. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DE LINFOCITOS CD4 DE PACIENTES “NO REPOBLADORES” PREVIA AL INICIO DEL CART

I. Rosado Sánchez, I. Herrero, R. de Pablo, L. Tarancón, E. Ruiz-Mateos, M. Rafii El-Idrissi, M. Leal y Y.M. Pacheco

IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Antecedentes y objetivo: Los “no repobladores” (NR) son un grupo de pacientes discordantes que comienzan tratamiento antirretroviral (cART) con < 200 CD4/ μ l, y que no superan los 250 CD4/ μ l tras 96 semanas de cART supresor. Presentan mayor incidencia de eventos no SIDA (ENOS) y riesgo de muerte. Se han descrito numerosas alteraciones en NR, pero siempre tras 96 semanas de cART. Recientemente, hemos observado que, ya antes del inicio del cART, muestran elevados niveles de inflamación, proliferación/entrada en ciclo de CD4 y %Treg*. Nuestro objetivo fue estudiar si existen alteraciones en la función en linfocitos CD4 antes del cART que pudieran anticipar este tipo de respuesta anómala al cART.

Métodos: Se seleccionaron muestras previas al cART de 21 NR y 20 “repobladores” (R) (> 250 CD4/ μ l tras cART) en el Biobanco-RIS. Algunos de estos pacientes disponían de muestra adicional a 96s post-cART. En un subgrupo de muestras, se estimularon PBMCs con PMA/Ionomicina, y se determinó la producción intracelular de citoquinas (IFN γ , IL2, IL17, TGF β , TNF α) en linfocitos T CD4, mediante citometría multiparamétrica. Se analizó la producción individual, combinada y la polifuncionalidad, además de la frecuencia de Th17. Los resultados fueron comparados con una población de referencia (VIH-).

Resultados: Los pacientes NR antes del cART presentaron mayor producción de IL17 en CD4 (células Th17) que los R, pero similar a los VIH- ($p = 0,051$, $p = 0,386$, respectivamente). Además, los NR presentaron elevadas frecuencias de dos combinaciones de citoquinas que incluían IL17 (IFN γ -, IL2+, IL17+, TGF β -, TNF α +; IFN γ -, IL2-, IL17+, TGF β -, TNF α -) en comparación a R ($p = 0,029$, $p = 0,016$, respectivamente). Respecto a la polifuncionalidad, no se encontraron diferencias entre NR y R antes del cART, aunque sí entre cada grupo VIH y los VIH- ($p = 0,015$, $p = 0,003$, respectivamente). Tras 96 semanas de cART, solo los R consiguieron normalizar la polifuncionalidad con respecto a los sanos, mientras que no hubo cambios en NR.

Conclusiones: La función de linfocitos T CD4 (determinada por producción de citoquinas) está ya alterada antes del inicio del cART en los pacientes NR. Aunque se ha descrito que las Th17 se reducen con la progresión de la infección, paradójicamente, observamos una elevada frecuencia de Th17 en NR. Esto podría guardar relación con el carácter proinflamatorio de estas células, que podrían contribuir potencialmente en la inflamación sistémica (IL6, usPCR). La no normalización de la polifuncionalidad en NR podría guardar relación con la falta de recuperación inmunológica de estos pacientes.

*Rosado I, et al. P107. GESIDA 2014.

PO-34. PHENOTYPE AND POLYFUNCTIONAL DEREGLATION INVOLVING IL-6- AND IL-10-PRODUCING MONOCYTES OF HIV-INFECTED PATIENTS ON HAART DIFFER FROM THOSE OF AGING

R.S. de Pablo Bernal¹, R. Ramos², M. Genebat¹, J. Cañizares², M.R.E.I. Benhía¹, Y.M. Pacheco¹, M.I. Galv², M. Leal¹ and E. Ruiz-Mateos¹

¹IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Heliopolis, Sevilla.

Background: Despite the relevance of monocytes as promoters of the inflammatory response, whether HIV infection induces premature age-related changes to the phenotype and function of monocytes or these alterations are different and/or specifically driven by HIV remains to be mechanistically determined.

Methods: We assayed the activation phenotype and the ex vivo and in vitro responsiveness to TLR-2,4,7 agonists in classical, intermediate and non-classical subsets of monocytes by assessing the intracellular IL1- α , IL1- β , IL-6, IL-8, TNF- α and IL-10 production in patients on cART ($n = 20$, HIV) compared to two groups of uninfected controls (age-matched, $n = 20$, Young or over 65 years old, $n = 20$, Elderly).

Results: HIV-infected patients showed a more activated phenotype of monocytes than the elderly. Regarding functionality, ex vivo, the HIV group showed a higher percentage of classical monocytes producing IL-6 and IL-10 compared with the controls. In vitro, the percentage of cells with multiple cytokine production (polyfunctionality) in the HIV group, specially with IL-10, was higher than in the controls.

Conclusions: Inflammatory alterations associated with monocytes in HIV infection are different from those of aging. This monocyte dysfunction, mainly characterized by high levels of IL-6- and IL-10-producing monocytes, may have clinical implications in HIV-infected patients different from those of aging.

PO-35. CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA T VIH ESPECÍFICA DE PACIENTES CONTROLADORES DE ÉLITE QUE PIERDEN EL CONTROL

L. Tarancón¹, B. Domínguez-Molina¹, J.M. Benito², A. León³, C. Rodríguez⁴, N. Rallón², F. García³, M. Pernas⁵, L. Capa⁶, C. Casado⁶, P. Vician¹, J. del Romero⁴, J. Alcamí⁵, C. López-Galíndez⁵, M. Leal¹ y E. Ruiz-Mateos¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ⁴Centro Sanitario Sandoval, IdISSC, Madrid. ⁵Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁶Hospital Carlos III, Madrid.

Antecedentes y objetivo: Aproximadamente el 1% de los pacientes VIH tienen la capacidad de mantener la carga viral a niveles indetectables en ausencia de tratamiento, son los denominados “controladores de élite” (CE). El 30% de los CE pierden el control virológico espontáneo a lo largo de su seguimiento, sin embargo, se desconocen los mecanismos inmunológicos implicados en dicho fenómeno. Estudios longitudinales deben llevarse a cabo para establecer la causalidad de estos factores. El objetivo de este trabajo fue estudiar la funcionalidad de las células T VIH específicas como mecanismo implicado en la pérdida de control virológico espontáneo en estos pacientes.

Métodos: Se seleccionaron de la cohorte ECRIS y de centros individuales CE que presentaron pérdida espontánea de control virológico (al menos dos medidas de carga viral consecutivas por encima de los límites de detección) a lo largo del seguimiento ($n = 12$). De estos pacientes se disponían muestras de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) congeladas y se realizaron hasta 5 determinaciones: dos durante el periodo de control estable a 24 (-T2) y 12 (-T1) meses antes de la pérdida de control, una determinación en el punto

más cercano previo a la pérdida (T0) y dos más tras 12 (+T1) y 24 (+T2) meses tras la pérdida. Como grupo control se seleccionaron CE (n = 12) que mantenían el control virológico de manera persistente durante su tiempo de seguimiento y se realizaron hasta 5 determinaciones con intervalos de separación de un año. Se realizó un análisis de polifuncionalidad de la respuesta T VIH específica. Las PBMCs fueron estimuladas con péptidos solapantes Gag y mediante citometría multiparamétrica se determinó la producción intracelular de las citoquinas IFN- γ , IL-2 y TNF- α en los linfocitos T en los distintos puntos de estudio.

Resultados: Los linfocitos T CD8 y T CD4 de los CE persistentes no presentaron diferencias en su respuesta Gag-específica a lo largo de su seguimiento mientras que los linfocitos T CD4 de pacientes CE que pierden el control presentaron menor respuesta Gag-específica ($p < 0,01$) durante los 12 meses previos a la pérdida con respecto a los CE persistentes. Los linfocitos T CD8 presentaron menor respuesta para la combinación IFN γ +TNF α +IL2- ($p < 0,05$) en el mismo periodo.

Conclusiones: Hemos observado que existe una asociación entre la respuesta T Gag-específica y la pérdida de control virológico espontáneo en los pacientes CE. Este factor inmunológico podría anticipar dicho fenómeno y podría ayudar a diseñar futuras estrategias inmunoterapéuticas.

PO-36. IL18 AND ALOX5AP MRNA LEVELS ARE INCREASED IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS DESPITE THE USE OF HAART

L. Ibáñez¹, N. Alonso¹, P. Velli², R. Font³, A. Jaén¹, J. Royo², A. de la Sierra², M. Cairó², D. Gallardo³ and D. Dalmau⁴

¹Fundació Docència i Recerca Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona.

²Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, Barcelona. ³Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

⁴Fundació Docència i Recerca Mútua Terrassa/Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Terrassa, Barcelona.

Background: Persistent inflammation is thought to be related to a high prevalence of HIV-associated comorbidities. It has been shown that HAART introduction diminishes the levels of inflammatory proteins in HIV-infected individuals, but not to the levels observed in non-infected subjects. However, the transcriptional involvement of blood cells in HIV-related inflammation is still uncertain. The purpose of our study was to test if the mRNA levels of 9 genes involved in inflammation (CX3CR1, IL8, CXCL2, LTA, IL6, ALOX5, ALOX5AP, IL18 and CCL5) are affected by HAART treatment in blood cells of HIV-infected subjects.

Methods: This cross sectional study included 142 treated HIV-infected individuals, 31 untreated HIV-infected individuals and 19 uninfected controls. RNA was extracted from blood white cells using standard methods. Relative quantification of mRNA levels (RQ) was performed using quantitative PCR methodology. Results were analyzed with the $\Delta\Delta C_t$ method using ACTB as Housekeeping gene. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were performed to study the variations of mRNA levels. Statistical analyses were conducted using SPSS and Expression Suite Statistical Packages.

Results: mRNA levels of ALOX5AP and IL18 were found significantly different when comparing the three groups (HIV untreated, HIV treated and uninfected controls) ($p < 0.0001$). Increased ALOX5AP and IL18 mRNA levels were observed when comparing HIV-untreated and HIV-treated individuals, although only ALOX5AP mRNA levels reached statistically significant values ($p = 0.022$; fold change = 1.83). IL18 and ALOX5AP mRNA levels were lower in uninfected controls compared with HIV-treated subjects. Only IL18 mRNA levels reached statistically significant values ($p < 0.0001$; fold change = 4.19).

Conclusions: Alterations in mRNA levels of genes involved in the inflammatory pathway were observed in HIV-treated subjects in comparison with uninfected controls. However, the mRNA levels in

HIV-treated patients were markedly inferior to those observed in HIV-untreated subjects, highlighting the possible benefits of earlier introduction of HAART. Further studies are needed for a better understanding and control of the inflammatory pathway.

PO-37. TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS ASOCIADA AL VIH CON PREBIÓTICOS: IMPACTO SOBRE LA MICROBIOTA Y LA INMUNIDAD

S. Serrano Villar¹, J. Vázquez-Castellanos², N. Madrid¹, A. Vallejo¹, S. Ferrando-Martínez³, T. Sainz⁴, M. Vera⁵, S. Moreno¹, A. Moya¹, M.J. Gosalbes² y V. Estrada⁶

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²FISABIO-Salud Pública, Valencia. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Centro Sandoval, Madrid. ⁶Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La infección por VIH se asocia a alteraciones en la microbiota intestinal que influyen en la persistencia de disfunción inmunológica e inflamación sistémica durante el TAR.

Métodos: Ensayo clínico piloto doble ciego y controlado con placebo en 44 sujetos: a) 12 VIH+ naïve; b) 8 VIH+ en TAR y CD4 < 350 cells/mm³; c) 15 VIH+ en TAR y CD4 $\geq$ 350 cells/mm³; d) 9 VIH-, aleatorizados a recibir prebióticos+glutamina o placebo (33/11) durante 6 semanas. Se determinó la composición de la microbiota en heces mediante amplificación del gen 16S rRNA y pirosecuenciación, así como marcadores inflamatorios e inmunológicos, función tímica y expresión génica en células mononucleares.

Resultados: La intervención fue segura y bien tolerada. Los sujetos VIH+ naïve presentaron mayor riqueza bacteriana, mientras que aquellos en TAR mostraron menor riqueza bacteriana que los VIH-. Se observó un espectro de disbiosis paralelo al grado de control inmunoviroológico, situándose en un extremo a los pacientes VIH+ naïve y en otro los sujetos VIH- ($P < 0,05$). El análisis de biomarcadores LEfSE, mostró que en los sujetos VIH+ Prevotella fue el género con abundancia más aumentada, mientras que el más disminuido fue Bacteroides, seguido por otras bacterias productoras de butirato, incluyendo *Faecalibacterium prausnitzii*, cuya abundancia mejoró tras la intervención significativamente en los sujetos VIH+. En los pacientes VIH+ naïve y en menor medida, en aquellos tratados con CD4 < 350, la composición se acercó a la de los sujetos VIH- ($P < 0,005$). Se observó mejoría en marcadores de inmunoactivación (%CD4+HLADR+CD38+ en VIH+ naïve y VIH+TAR+CD4 < 350; ambas $P < 0,05$). La función tímica mejoró en los tres grupos VIH+, pero el cambio solo alcanzó significación estadística en los sujetos VIH+ naïve ($P = 0,023$). La expresión de mRNA en CMSP de TP53, CCR2 y CXCL10 se modificó significativamente en los grupos VIH+ naïve y VIH+TAR+CD4 < 350 ($P < 0,05$). No se hallaron cambios significativos en las variables estudiadas en los sujetos que recibieron placebo.

Conclusiones: La intervención atenuó la disbiosis asociada al VIH e impactó sobre marcadores sistémicos de progresión clínica. La modificación de la microbiota podría contribuir a mejorar la disfunción inmunológica crónica asociada a la infección por VIH.

PO-38. LA EXPRESIÓN DE CCR5 EN LINFOCITOS T EN SANGRE PERIFÉRICA SE ASOCIA A LA APARICIÓN DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES VIH BAJO CART SUPRESOR

L. Tarancón, R. de Pablo, I. Rosado, B. Domínguez-Molina, M. Genebat, M.J. Polaino, M. Rafii El-Idrissi Benhnia, Y.M. Pacheco, M. Leal y E. Ruiz-Mateos

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Antecedentes y objetivo: Actualmente, las enfermedades cardiovasculares se sitúan entre los principales eventos no SIDA (ENOs). Estudios previos transversales han observado una mayor incidencia de

aterosclerosis en pacientes VIH frente a sujetos sanos, así como una mayor activación de linfocitos T. Sin embargo no existen estudios longitudinales que analicen la relación entre el fenotipo de linfocitos T y la aparición de eventos isquémicos en estos pacientes. El objetivo fue estudiar el fenotipo de los linfocitos T en sangre periférica de pacientes VIH con síndrome coronario agudo (SCA) bajo cART supresor durante el año previo a la aparición del evento.

Métodos: Se seleccionaron pacientes VIH que hubieran tenido SCA (angina o IAM) bajo cART supresor al menos durante 6 meses sin ENOs previos ($n = 11$). De este grupo de pacientes se seleccionaron muestras de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) del punto más cercano y previo al evento cardiovascular ($t = 0$), y de 12 ($t = -12$) y 6 ($t = -6$) meses previos al evento. Como grupo control se tomaron sujetos VIH bajo cART supresor al menos durante 6 meses y sin ENOs previos, apareados por edad, sexo, recuento de CD4, nadir CD4, PCR-VHC+ y tiempo de diagnóstico ($n = 14$). En el grupo control se analizó un punto por sujeto. Mediante citometría multiparamétrica se cuantificó la expresión del receptor de superficie CCR5 en los linfocitos T, así como en sus diferentes estadios de maduración y diferenciación: T_{NAIVE} (CD45RA+CD27+), T_{CM} (CD45RA-CD27+), T_{EF} (CD45RA-CD27-) y T_{TD} (CD45RA+CD27-).

Resultados: Los pacientes con SCA presentaron en el punto $t = 0$ una disminución en la frecuencia de linfocitos CD8 T_{CM} ($p = 0,03$) y un aumento en la de T_{TD} ($p = 0,04$) en comparación con el grupo control. Se observó un aumento progresivo en la expresión del receptor CCR5 en los linfocitos T CD8 totales conforme se aproximaba el evento ($p < 0,01$), siendo estos niveles más altos con respecto al grupo control ($t = 0$, $p = 0,009$). Esto mismo ocurrió para las diferentes subpoblaciones CD8 (T_{CM} $p = 0,09$, T_{NAIVE} $p = 0,03$, T_{EF} $p = 0,03$ y T_{TD} $p = 0,05$). En las poblaciones de linfocitos T CD4 se observó una tendencia similar para $t = 0$ sin llegar a ser significativa con respecto al grupo control.

Conclusiones: Existe una asociación entre la expresión del receptor CCR5 en linfocitos T y la aparición de SCA en pacientes VIH. Este incremento puede obedecer a un aumento en el reclutamiento de linfocitos T hacia el foco inflamatorio. Estos datos apuntan a este receptor de membrana como un nuevo marcador de riesgo cardiovascular y potencial diana terapéutica para evitar la aparición de estos eventos.

PO-39. POTENCIAL PAPEL DE MONOCITOS Y CÉLULAS SUPRESORAS DERIVADAS DE LINAJE MIELOIDE (MDSCS) EN LA INFLAMACIÓN Y GENERACIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS (TREG) DE PACIENTES “NO REPOBLADORES” ANTES DEL INICIO DEL CART

I. Rosado Sánchez¹, R. de Pablo-Bernal¹, A.I. Álvarez-Ríos², I. Herrero¹, M. Genebat¹, M. Rafii El-Idrissi¹, E. Ruiz-Mateos¹, M. Leal¹ y Y.M. Pacheco¹

¹IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Antecedentes y objetivo: Los “no repobladores” (NR) son un grupo de pacientes discordantes que comienzan tratamiento antirretroviral (cART) con < 200 CD4/ μ l, y que no superan los 250 CD4/ μ l tras 96 semanas de cART supresor. Estos pacientes presentan mayor incidencia de eventos no SIDA (ENOS) y riesgo de muerte. Se han descrito numerosas alteraciones en NR, pero siempre tras el cART. Recientemente, hemos observado elevados niveles de inflamación y %Treg en pacientes NR antes del inicio del cART*. Nuestro objetivo fue estudiar posibles alteraciones en monocitos y células supresoras derivadas de linaje mieloide (MDSCs).

Métodos: Se seleccionaron muestras previas al cART de 21 NR y 20 “repobladores” (R) (> 250 CD4/ μ l tras cART) en el Biobanco-RIS. En un subgrupo de muestras, mediante citometría multiparamétrica, se determinó la frecuencia de MDSCs (Lin2-HLA-DR⁺CD33⁺CD11b⁺CD14⁺),

monocitos totales (Lin2-HLA-DR⁺CD14⁺) y de sus subpoblaciones (clásicos, intermedios y *patrolling*). Además se determinó la expresión de moléculas relacionadas con su función (CD11b, CD33, CCR2, CX3CR1, PDL1). Los resultados fueron comparados con una población de referencia (VIH-).

Resultados: Los NR presentaron mayores frecuencias de MDSCs ($p = 0,026$) que los R. Tanto las MDSCs como la expresión de CCR2/CX3CR1/PDL1 en mismas se asociaron también con %Treg, y biomarcadores de inflamación y coagulación (%MDSCs CD14+ vs %Treg: $r = 0,596$; $p = 0,001$), aunque más fuertemente en los NR. No se observaron diferencias en la frecuencia de monocitos totales ni en sus subpoblaciones entre los grupos VIH, pero sí con los VIH-. Los NR presentaron alteraciones en la expresión de CD11b, CD33, CCR2, CX3CR1 y PDL1 en subpoblaciones monocitarias en comparación con R (%clásicos CD11b+, $p = 0,023$; %*patrolling* CCR2+, $p = 0,026$,...). Además estas alteraciones se asociaron con biomarcadores sistémicos de inflamación (IL6/usPCR), coagulación/activación endotelial y %Treg (%intermedios CX3CR1+ vs %Treg: $r = 0,475$; $p = 0,004$; %clásicos CCR2+ vs VCAM: $r = 0,438$; $p = 0,025$; %*patrolling* PDL1+ vs usPCR, $r = 0,589$; $p = 0,004$,...).

Conclusiones: Antes del cART, los pacientes NR presentan alteraciones en monocitos y en MDSCs. Estas alteraciones podrían estar implicadas en el estado proinflamatorio y en la elevada frecuencia de Treg que presentan los NR antes del cART. El papel crucial de la inflamación (IL6), tanto en la expansión de MDSCs como en la de Treg, y la importancia de estas subpoblaciones en el mantenimiento de la homeostasis y reconstitución inmunológica abre una posible vía de intervención terapéutica.

*Rosado I, et al. P107. GESIDA 2014.

PO-40. PAPEL DE LA DELECCIÓN CCR5Δ32 EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES INFECTADOS POR VIH EN LA ERA TARGA

E. Ruiz-Mateos, M. Genebat, M.A. Abad, L. Tarancón, B. Domínguez-Molina, I. Rosado, I. Herrero, R. de Pablo, M.J. Polaino, M. Rafii El-Idrissi Benhnia, Y.M. Pacheco y M. Leal

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Antecedentes y objetivo: El único caso de curación de infección por VIH hasta la fecha se ha basado en la manipulación del receptor de quimioquinas y del VIH, CCR5. Trabajos seminales demostraron que los individuos heterocigotos para la delección de 32 pares de bases (CCR5Δ32) progresaban más lentamente a SIDA y experimentaban menor mortalidad que individuos silvestres para esta mutación. Estos trabajos se llevaron a cabo cuando aún no se disponía de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); sin embargo, la influencia que tiene esta delección en la supervivencia en pacientes bajo TARGA a largo plazo no es bien conocida. Los resultados negativos encontrados hasta la fecha pueden deberse al escaso seguimiento de los pacientes o escasa potencia estadística por un número insuficiente de sujetos analizados. Disponemos de una cohorte con un seguimiento de hasta 34 años y con una detallada información clínica registrada acerca de la morbilidad. **Objetivo:** Analizar la asociación de la delección CCR5Δ32 en la supervivencia de pacientes infectados por VIH seguidos durante un largo periodo de tiempo en la era TARGA.

Métodos: Cohorte seroprevalente del Laboratorio de Inmunovirología de pacientes infectados por VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla ($n = 1.035$). Se incluyeron sujetos con muestras de ADN disponible. El periodo de inclusión comprendió de junio de 1981 a agosto de 2015. Tiempo mediano (IQR) de observación: 13 (6,5-22,1) años. Se registraron variables clínico-epidemiológicas y se analizó la presencia de la delección CCR5Δ32 por PCR y movilidad electroforética. Se analizaron factores asociados a muerte por SIDA o eventos no SIDA (ENOS) me-

diente modelos de supervivencia de curvas de Kaplan-Meyer, ajustando por distintas variables mediante modelo de regresión de Cox.

Resultados: En 984 sujetos (95%) se analizó la delección CCR5Δ32 cuya prevalencia en heterocigosis fue de un 13,4%. Durante el seguimiento se produjeron un total de 198 muertes, un 84% por SIDA o eventos no SIDA (ENOS). La delección CCR5Δ32 se asoció de forma independiente y protectora con la muerte por SIDA o ENOS ($p = 0,02$;

OR = 0,5, IC (0,29-0,91), tras ajustar por periodo de diagnóstico (antes de 1997), edad, grupo de riesgo, nadir CD4, estadio C y TARGA.

Conclusiones: La delección CCR5Δ32 tiene un efecto protector sobre la mortalidad por SIDA/ENOS en la era TARGA. Los resultados de este estudio apoyan las estrategias curativas que implican la manipulación de CCR5 por métodos farmacológicos, de ingeniería genética o trasplante.