

Sesión 34

Aspectos microbiológicos y clínicos de la infección por el VIH y enfermedades asociadas (V)

540

MULTIRRESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH: ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE MÁS DE 1.000 PACIENTES

J.A. Iribarren, J. Arrizabalaga, M.J. Bustinduy, M.J. Aramburu, M.A. von Wichmann, F. Rodríguez-Arondo, X. Camino y G. Cilla¹

Unidad de Enfermedades Infecciosas y ¹Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.

Introducción: La presencia de 3 ó más mutaciones TAM-1 compromete de una forma significativa la respuesta a los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos/tidos (ITIN) actuales. Además la presencia de mutaciones en la posición 103 o en otras (v. guías de la IAS), prácticamente inutiliza los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN). La presencia de 3 ó más mutaciones primarias a proteasa (IP), compromete la respuesta a casi todos los IP potenciados con ritonavir. Inicialmente se sostuvo que cambios en tres o más mutaciones específicas (33, 82, 84, 90), conocidas como UPAMs, podrían comprometer la respuesta a tipranavir.

Objetivos: Cuantificar la prevalencia, en nuestra cohorte, de resistencia a múltiples antirretrovirales. Estimar la necesidad de nuevos fármacos.

Métodos: Análisis de la base de datos de la cohorte, que contiene información epidemiológica, clínica y de tratamiento, junto con el análisis de los estudios de resistencia genotípica realizados entre 2001 y 2004. Los estudios de resistencia se realizaron en pacientes en fracaso virológico (> 1.000 copias/ml).

Resultados: A 31/01/05, estaban en seguimiento 1148 pacientes, en tratamiento antirretroviral 951, de los que el 83% tenían CV < 50 copias/ml. Entre 2001 y 2004, se realizaron 247 estudios genotípicos en 203 pacientes. De ellos, 185 están en seguimiento. Noventa y ocho (53%) de ellos, tienen su última CV < 50 copias/ml. Cuarenta y dos pacientes (4,4% de la cohorte global) albergan un virus con

mutaciones en, al menos, 41 + 210 + 215. Cincuenta y tres pacientes (5,6%), tienen mutaciones mayores frente a ITINN. Veinticinco pacientes (2,6%) presentan tres o más mutaciones primarias a IP o, al menos 3 UPAMs. Considerando todos estos datos, 47 pacientes (4,9%) presentan resistencia a dos familias (21 ITIN + ITINN; 13 ITIN + IP; 13 ITINN + IP). Sólo 6 pacientes (0,6% de la cohorte) tienen mutaciones mayores que confieren resistencia a las tres familias clásicas.

Conclusiones: El fracaso virológico no es frecuente en nuestra cohorte: sólo 8,5% de nuestros pacientes en TAR, tienen más de 1.000 copias/ml de CV. 53% de los pacientes que fracasaron y se les realizó genotipo, tienen CV indetectable en la actualidad. Aunque es una afirmación común decir que son necesarios nuevos fármacos con menos resistencias cruzadas, su nicho de utilización es muy concreto y reducido, al menos en nuestra cohorte.

541

EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE RESISTENCIAS PRIMARIAS A LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN UN PERÍODO DE 4 AÑOS

M. Sánchez, M.J. Pena, M.A. Cárdenes¹ y J.M. Zarzalejos¹

Servicios de Microbiología y ¹Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de resistencias primarias (RP) a los fármacos antirretrovirales (ART) en los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el período 2002-2005 y determinar las características de los pacientes con mayor riesgo de presentar mutaciones de resistencia (MR).

Métodos: Se incluyeron en el estudio un total de 114 pacientes (43 diagnosticados en el año 2002, 88,0% del total de los diagnosticados en este año; 31 en los años 2003-4, 28,9%; y 40 en el año 2005, 90,9%), con una edad media de 38,9 años, de los que 89 fueron varones. Las principales vías de transmisión de la infección fueron: homo/bisexual (47 pacientes), heterosexual (41) y ADVP (12). Ochenta y ocho pacientes estaban infectados por el subtipo B. Se realizó estudio de resistencias mediante secuenciación genética (Viroseq HIV-1). Se consideraron para el estudio sólo las MR principales o primarias recogidas en las recomendaciones del panel IAS- USA.

Resultados: En 16 pacientes (14%) se observó la presencia de MR: 5 pacientes (6%) presentaron disminución de la sensibilidad o resistencia (R) a los ITIAN (uno con las MR M41L, V118I, L210W y T215Y, dos con las MR E44D y V118I, uno con la V118I y otro con la M184V), 8 pacientes (7,9%) con R a los ITINAN (5 con la mutación K103N, uno con la Y188L, uno con la V106M y uno con la G190A) y 4 pacientes (2,6%) con MR primarias a los IP (uno con la MR D30N y 3 con la L33IF). Un paciente (0,9%) presentó MR a dos familias de ART (ITIAN-M184V y ITINAN-V106M). Respecto a las características de los pacientes, no se observaron diferencias respecto a la edad, el sexo y el nivel basal de CD4. Presentó mayor porcentaje de R la población homo/bisexual (22,5%) respecto a la heterosexual (12,2%) y la ADVP (0%) y los pacientes con infección por el subtipo B (17,0%) frente a los no-B (3,8%). Además, se observó un aumento en el porcentaje de R según el año de diagnóstico, desde un 9,3% en los diagnosticados en el 2002 hasta un 22,5% en el 2005. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Conclusiones: La tasa global de RP a los ART es elevada (14%), con una tendencia a aumentar en los últimos años, por lo que creemos necesario realizar estudio de resistencias a los nuevos pacientes diagnosticados de infección por VIH. Observamos diferencias en la prevalencia de RP respecto a las vías de transmisión de la infección y al subtipo de VIH.

542

PREVALENCIA DE RESISTENCIA GENOTÍPICA A ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH PREVIAMENTE TRATADOS

A. Cañizares, D. Velasco, E. Torres, M.J. G^a-Triñanes y R. Villanueva

Servicio de Microbiología. C.H.U. Juan Canalejo. La Coruña.

Objetivo: Conocer la prevalencia de las mutaciones (M) que confieren resistencia (R) a los fármacos antirretrovirales (AR) en los genes de la Retrotranscriptasa (RT) y la proteasa (P) del VIH-1 en pacientes con fracaso terapéutico (FT), así como los patrones de R genotípica (RG) asociados.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 224 muestras de plasma correspondientes a 177 pacientes infectados por el VIH y con, al menos, un FT entre jun. de 2002 y dic. de 2005. Se usó para la extracción de RNA el método *QIAmp[®] Viral RNA Mini Kit* (QIAGEN) y para la secuenciación el sistema *TRUGENE[®] HIV-1 Genotyping System* (Bayer); la interpretación de las R se realizó con las *GuideLines[®]* y el algoritmo de la U. de Stanford. Los pacientes fueron en su mayoría varones (71%), (mediana = 38 años), con una media de carga viral de 4,8 Log y de CD4 de 388 / mm³. El 55,8% de los casos habían tenido 3 ó más FT, el 12, 5% dos y en el 31,7%, se trataba de el primer FT. El 97% de los pacientes recibían al menos dos fármacos inhibidores de la RT análogos de nucleósidos (IRTN), el 45% algún no análogo (IRTNN) y el 52% algún inhibidor de la P (IP).

Resultados: Las M asociadas a R a IRTN más prevalentes fueron: 215Y/F (50%), 41L (41,5%), 184V (41,1%), 210W (35,3%), 67N (30,8%) y 118I (25,4%). En 139 casos (62,1%) se presentaron M asociadas a multiR a IRTN TAMs, mediana = 3, el complejo multiR 151 en 15 casos (6,7%) y la inserción 69 en uno (0,4%). La M 65R se detectó en 7 casos (3,1%), de los que en tres el tratamiento incluía TNF y en cuatro ddI. No se observó aumento de esta M. Se detectaron M de R a IRTN en el 38,8% (87) de los casos, (mediana = 2), siendo las más prevalentes: 103N (32,6%), 190A/S (15,6%) y 181C (14,7%). En la P tuvieron M el 75% de los casos, pero sólo 29 (12,9%) tenían más de 6; las M primarias más frecuentes fueron: 90M (24,5%), 46I/L (22,3%), 82A/F/T/S (18,3%) y 30N y 33F (7,6% ambas), y las secundarias: 71T/V (34,8%), 10I (30,4%) y 36I (28,1%). La RG a AZT, D4T, ABC, 3TC, ddI, y TNF fue respectivamente del 56, 51, 47, 43, 41 y 26%; en 42 casos (18,7%) existía R a todos los IRTN. La R a NVP, DLV y EFV fue de 53, 46 y 44%; en el 35% de los casos existía alta R cruzada los IRTNN. Y la R a los IP, NFV, SQV, IDV, RTV, APV, LPV/R y ATZ fue de 43, 28, 26, 26, 19, 13 y 11% respectivamente, presentando R a todos los IP el 9,8%.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de M que confieren R a los IRTN, especialmente TAMs, 184V y 118I y casi un quinto de nuestros pacientes tienen variantes del virus R a todos los IRTN. No hemos detectado aumento de la 65R en el tiempo, en relación con el tratamiento con TNF. La elevada RG a IRTNN se debe a la alta prevalencia de la M 103N y un tercio de nuestros pacientes presentan alta R a estos AR. Menos de un 10% de nuestros pacientes presentan R cruzada a los IP.

543

ESTUDIO GENÉTICO Y FUNCIONAL DE ENVOLTURAS (ENV) DE VIH-1 DE PACIENTES NO PROGRESADORES (LTNP)

L. Martínez, M.J. Casas, P. Gutiérrez, S. Zurita, F. Pulido, R. Rubio, J.R. Otero y R. Delgado

Unidad VIH y Laboratorio de Microbiología Molecular. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Los pacientes infectados por VIH-1 progresan a SIDA en un periodo medio de 7-8 años. En una pequeña proporción de pacientes, alrededor del 1%, parece existir

un control espontáneo de la infección ya que sin recibir ningún tratamiento se mantienen asintomáticos sin deterioro inmunológico ni progresión de la enfermedad (LTNP: no progresadores a largo plazo). Aunque se han descrito algunos factores relacionados con la lenta progresión de la infección por VIH, en la mayoría de los casos desconocemos los mecanismos implicados en este fenómeno.

Objetivo: Estudiar el papel de los anticuerpos neutralizantes en el control de la infección por VIH en LTNP: Caracterizar genética y funcionalmente la envoltura (env gp160) de VIH-1 y medir la actividad neutralizante del plasma frente a VIH en diferentes momentos de la infección.

Pacientes: 19 pacientes LTNP infectados por VIH-1 desde hace más de 10 años, asintomáticos sin tratamiento antirretroviral y que han mantenido, niveles de CD4 normales y carga viral en plasma < 1000 cp/mL. Como grupo control se incluyeron 14 pacientes recientemente infectados que no habían recibido tratamiento.

Métodos: Tras la extracción del DNA de sangre total se amplificó la envoltura completa de VIH a partir del DNA proviral por nested PCR y el fragmento correspondiente fue clonado en el vector de expresión pcDNA3.1/V5-His-TOPO. La región correspondiente a gp160 se secuenció y analizó mediante el software VNTI, las herramientas de GenBank y la base de datos de VIH de Los Alamos National Laboratory. Para los ensayos de neutralización se generaron partículas víricas pseudotipadas con las envolturas correspondientes en un sistema de transfección transitoria en células 293T. Los sobrenadantes se enfrentaron en un ensayo estandarizado a un panel de concentraciones de plasma sobre la línea indicadora TZM-bl.

Resultados: El rasgo CCR5D32 se detectó de forma heterocigótica en 3/16 pacientes LTNP analizados (19%) y en 2/11 pacientes naïve (18%). Todas las envolturas estudiadas presentaron tropismo R5. El tamaño medio de las envolturas de LTNP fue de 1532 nt para gp120 (rango: 1503-1566) y 1038 nt para gp41 (1035-1038). En naïve 1545 nt para gp120 (1515-1575) y 1038 nt para gp41 (1038-1041). En número de sitios potenciales de N- glicosilación fue de 30 para los LTNP (26-34); y 31 para los naïve (29-36). Resultados preliminares indican que la actividad neutralizante frente a VIH del plasma contemporáneo puede alcanzar en algunos pacientes niveles considerables (> 1:1000).

Conclusiones: Las envolturas de VIH de LTNP no parecen significativamente diferentes de las correspondientes a pacientes control estudiados o las depositadas en bases de datos públicas en cuanto a longitud, secuencia V3 o patrón de glicosilación. Todas las envolturas estudiadas fueron funcionales. La posible inducción de anticuerpos neutralizantes efectivos en algunos pacientes por parte de estas envolturas se encuentra actualmente en proceso.

544

MUTACIONES DE RESISTENCIA A NUEVOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN EL CENTRO DE REFERENCIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL

M.C. Casañas¹, M. Álvarez¹, A. Peña¹, N. Chueca¹, S. Carlos¹, A. Collado², J.M. Fernández-Pelaez³, J. Pascuau⁴, M.C. Maroto¹ y F. García¹

¹Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ²Hosp Torrecárdenas, Almería. ³Hosp del Poniente, El Ejido. ⁴Hosp Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: Recientemente se han desarrollado nuevos Inhibidores de la Proteasa (IP) y Transcriptasa Inversa del VIH No Análogos de Nucleósidos (ITINAN) con actividad frente a cepas resistentes a otros fármacos de ambos grupos. Para Tipranavir potenciado con Ritonavir (TPV/r) existen algoritmos de interpretación del genotipo de resistencia, pero esto no ocurre con TMC114/r y TMC125.

Objetivos: Estudiar la actividad esperada de TPV/r, TMC114/r y TMC125 en pacientes con IPs o ITINAN previos

a los que se ha realizado estudio genotípico de resistencias en el Centro de Referencia de Andalucía Oriental.

Pacientes y métodos: Entre enero de 2001 y 2006 realizamos 1105 estudios genotípicos de resistencias (sistema Trugene HIV-1 Genotyping Kit, Bayer), (edad media: 38 ± 15 años; sexo: 72,6% varones, 27,4% mujeres; media log carga viral: $3,99 \pm 0,95$ copias/ml; media n° CD4: 334 ± 241). La resistencia a TPV/r se valoró mediante las reglas ANRS, v 13. Para TMC114/r se estudió la prevalencia de ≥ 3 mutaciones primarias de la proteasa, según los estudios POWER 1 y 2. Se investigó la prevalencia de Y181I y K103N+L100I, relacionadas con un incremento de IC50 a TMC125.

Resultados: Entre 578 pacientes con experiencia previa con IPs, 94,3% presentaron < 4 mutaciones de TPV/r; 5,7% 4-7 mutaciones; ninguno ≥ 8 . En 16,6% se detectaron ≥ 3 mutaciones primarias de la proteasa. Con el algoritmo de la ANRS encontramos 16,6% de resistencia para ATZ/r, 14,9% para LPV/r (resistencia/posible resistencia) y 5,9% para FOS/r. Entre estos no se encontró resistencia a TPV/r; entre los aislamientos resistentes a ATZ/r, LPV/r y FOS/r sólo 27,0%, 32,5% y 38,2% respectivamente tenían 4-7 mutaciones de TPV/r. Sin embargo, la presencia de 3 o más mutaciones primarias de la proteasa se detectó en 69,8%, 81,4% y 91,2% de los resistentes a ATZ/r, LPV/r y FOS/r respectivamente. De 508 pacientes con experiencia con ITINAN, se detectó K103N+L100I en 11,4% y Y181I en 1,2% de los resistentes a EFV+NVP.

Conclusiones: En nuestro estudio no encontramos aislamientos resistentes a TPV/r según el algoritmo de la ANRS, incluso entre los resistentes a ATZ/r, LPV/r o FOS/r. Se espera que TMC125 sea activo en un elevado porcentaje de los aislamientos resistentes a ITINAN en nuestra cohorte. Se necesitan algoritmos para la adecuada interpretación de la resistencia a TMC114/r y TMC125.

545

EMERGENCIA DE MUTACIONES GENOTÍPICAS DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON FRACASO VIROLÓGICO EXPUESTOS A RÉGIMENES TERAPÉUTICOS CON NELFINAVIR

C. Muñoz-Almagro¹, A. Noguera¹, C. Esteve¹, P. Soler², C. Polo¹, C. Figueras², A. Mur³, A. Gomez-Papi⁴, T. Valmaña⁵, F. Bastida⁶, N. Margal⁷, V. Pineda⁸, J. Trapé⁹, T. Coll¹⁰, L. García¹¹ y C. Fortuny¹

¹Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona; ²Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona; ³Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Hospital Joan XXIII, Tarragona; ⁵Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ⁶Hospital de Santa Caterina, Girona; ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸Hospital Parc Taulí, Sabadell; ⁹Hospital de Manresa; ¹⁰Hospital General de Granollers; ¹¹Hospital de Mataró.

Introducción: El desarrollo de mutaciones genotípicas asociadas a resistencia a los antirretrovirales es una de las causas más frecuentes de fallo terapéutico. Nelfinavir es el inhibidor de proteasa (IP) con mayor experiencia en la población pediátrica infectada por el VIH, utilizado por lo general en terapia de inicio con IP. En la actualidad hay aún pocos datos de la evolución de resistencia genotípicas en población pediátrica.

Objetivos: Conocer la incidencia de los cambios genotípicos en pacientes con fracaso virológico expuestos a regímenes que contienen nelfinavir.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional realizado en una cohorte de pacientes pediátricos infectados por el VIH expuestos a nelfinavir con fracaso virológico. Los pacientes se controlaron clínicamente en once Hospitales de Catalunya. El estudio de resistencias genotípicas se realizó con el sistema True Gene HIV-1 Assay (Visible Genetics) en la Unidad de Microbiología Molecular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Resultados: Se analizaron 94 secuencias de 74 pacientes, que cumplían las condiciones de inclusión. En 34 de ellos el

estudio fue realizado durante el tratamiento con nelfinavir. En el global de pacientes destaca la falta de asociación estadística de la mutación D30N con el antecedente de exposición a este IP, por su baja prevalencia (6,4%). Se encontró asociación estadística $p < 0,000$ con las mutaciones L90M (36,2%) V82A (36,2%) y M46I (35,1%). Respecto a los 34 pacientes que estaban recibiendo nelfinavir la prevalencia de estas mutaciones fue D30N (14,3%), L90M (28,6%), V82A (31,4%) y M46I (28,6%). Uno de los 6 pacientes con la mutación D30N presentaba a su vez la mutación L90M.

Conclusiones: En esta serie de pacientes pediátricos y al contrario de lo reportado en adultos, no se detecta asociación de la mutación D30N con exposición a nelfinavir en los pacientes con fracaso virológico. Otras mutaciones como M46I, V82A y L90M si se relacionaron con resistencia a éste fármaco.

546

MUTACIONES EN EL GEN DE LA PROTEASA EN PACIENTES VIH-1 SUBTIPOS NO-B

S. Carlos¹, M. Álvarez¹, N. Chueca¹, A. Peña¹, M.C. Casañas¹, A.B. Lozano², M.C. Gálvez³, M.A. López-Ruz¹, J. Hernández-Quero⁵, M.C. Maroto¹ y F. García¹

¹Servicio de Microbiología, Hosp Clínico San Cecilio, Granada.

²Hosp del Poniente, El Ejido. ³Hosp Torrecárdenas, Almería.

⁴Hosp Virgen de las Nieves, Granada. ⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hosp Clínico San Cecilio, Granada.

Introducción: Los subtipos no-B de VIH-1 pueden presentar polimorfismos naturales en el gen de la proteasa que están incluidos en los actuales algoritmos de interpretación de resistencia genotípica. Estos cambios pueden condicionar una baja barrera genética para la resistencia a ciertos inhibidores de la proteasa (IPs) cuando son seleccionados para el tratamiento de pacientes infectados con subtipos no-B.

Objetivo: Estudiar los cambios en el gen de la proteasa del VIH-1 relacionados con los subtipos no-B en pacientes naive y tratados con IPs.

Métodos: Para la secuenciación del gen *pol* se emplea el kit de genotipado Trugene HIV-1 (Bayer), y para el subtipado se utiliza la base de datos de Stanford. Se estudian 1044 muestras de pacientes infectados por VIH-1 (media de edad: 38 ± 15 ; sexo: 77,9% de hombres; media del log de la carga viral: $3,99 \pm 0,95$ copias/ml; media del recuento de linfocitos CD4: 334 ± 241 células/ μ l). Las mutaciones relacionadas con los IPs (guídelines de interpretación ANRS e IAS) fueron comparadas en pacientes naive y con experiencia con IPs usando SPSS v 12.0.

Resultados: La prevalencia total de subtipos no-B fue de 5,2% (n = 54). 565 pacientes habían tenido experiencia con IPs, de ellos 14 eran subtipo no-B; 465 eran pacientes naive para IPs y 39 eran subtipos no-B. Las siguientes sustituciones fueron detectadas con una mayor prevalencia para subtipos no-B naive para IPs: L10V (10,3 vs. 1,9%; $p = 0,013$), I13V (46,2 vs. 5,6%; $p < 0,001$), G16E (20,5 vs. 3,8%; $p < 0,001$), K20M (10,3 vs. 0,5%; $p = 0,001$), K20I (53,8 vs. 0,9%; $p < 0,001$), E35D (48,7 vs. 24,9%; $p = 0,002$), E35G (17,9 vs. 0,9%; $p < 0,001$), M36I (94,9 vs. 21,1%; $p < 0,001$), R41K (87,2 vs. 23,2%; $p < 0,001$), H69K (76,9 vs. 1,4%; $p < 0,001$), V82I (25,6 vs. 0,9%; $p < 0,001$), L89VMLT (87,2 vs. 2,8%; $p < 0,001$). Además, para pacientes tratados con IPs I13L (14,3 vs. 0,9%; $p = 0,011$), K43RTN (35,7 vs. 4%; $p < 0,001$), M46L (28,6 vs. 5,6%; $p = 0,008$), I47A (7,1 vs. 0%; $p = 0,025$) y I54M (14,3 vs. 2%; $p = 0,038$), fueron más prevalentes en subtipos no-B.

Conclusiones: Los pacientes naive para IPs con subtipos no-B presentan como polimorfismos naturales cambios en el gen de la proteasa que son considerados mutaciones de resistencia por algunos algoritmos de interpretación de resistencia genotípica. Este dato deberían ser considerado en: a) la elaboración de reglas de interpretación de resistencias para los subtipos no-B; b) la selección de un régimen con IPs en pacientes con subtipo no-B.

547

IMPACTO FENOTÍPICO DE CAMBIOS GENÉTICOS SELECCIONADOS EN LOS DOMINIOS HR1/HR2 DE GP41 EN PACIENTES EN TERAPIA PROLONGADA CON ENFUVIRTIDA Y DESPUÉS DEL CESE DEL TRATAMIENTO

E. Poveda¹, V. Briz¹, S. Lebel-Binay², J.L. Faudon², M. Leal³ y V. Soriano¹

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, ²Viralliance SAS, Paris, Francia, ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La resistencia a enfuvirtida (ENF) se ha asociado con cambios en la región HR1 de gp41 entre los aminoácidos 36 y 45. Sin embargo, la selección de cambios en HR2 así como su impacto fenotípico no están bien definidos.

Métodos: 36 pacientes con resistencia a IPs/IRTs iniciaron ENF como terapia de rescate. Posteriormente, 19 de ellos mostraron fracaso virológico. La gp41 fue secuenciada a partir de ARN viral en el momento basal y durante 1-2 meses con un seguimiento de entre 8 a 180 semanas. En 4 pacientes la gp41 fue secuenciada después de abandonar el tratamiento con ENF durante las posteriores 12-24 semanas. El análisis fenotípico se realizó utilizando el ensayo Phenoscript™.

Resultados: Se observó un amplio rango de susceptibilidad basal (IC50: 0,02 a 0,4 µg/ml). 17/19 pacientes seleccionaron un único cambio en HR1 en el fracaso: 36D (n = 2), 36V (n = 1), 38A (n = 5), 40H (n = 2), 43D (n = 6), 43K (n = 1) que confería alta resistencia fenotípica a ENF de 18 a 197-veces. Los 2 pacientes restantes seleccionaron en el fracaso 2 cambios (42T+43K, 38A+ 43D, respectivamente) relacionados con resistencia a ENF > 68-veces. En 8 pacientes se observó una evolución genética entre los aa 36-45 de gp41, que resultó en algún caso en un incremento progresivo de la resistencia (de 18 a 100-veces). Se observaron cambios en HR2 en el fracaso o después de la selección de mutaciones en HR1: E113D (n = 1), E119Q (n = 2), E137K (n = 1), S138A (n = 4), K154Q (n = 1), S157N (n = 2). Todos estos cambios, excepto 138A se observaron en una amplia proporción de pacientes (de 5% a 52%) en el momento basal, y se consideraron polimorfismos. Después de abandonar ENF los cambios seleccionados entre los aa 36-45 (42T+43K, 43D, 40H) desaparecieron rápidamente entre las próximas 12-24 semanas con una recuperación paralela de la susceptibilidad. Sin embargo, los cambios seleccionados en HR2 (S157N, E113D and K154Q) y HR1 (L34M) persistieron después del cese de ENF y no afectaron a la susceptibilidad.

Conclusiones: Una o dos mutaciones en HR1 (36-45 aa) confieren alto grado de resistencia a ENF. Muchos de los cambios seleccionados en HR2 no tienen un papel crítico en la resistencia a ENF. Sin embargo, la mutación 138A podría ser una mutación secundaria. Cambios entre los aa 36-45 pero no los seleccionados en HR2 desaparecen rápidamente después del cese de ENF, sugiriendo su impacto negativo en la capacidad replicativa del VIH.

548

FRECUENCIA DE USO DE CORECEPTOR CCR5-CXCR4 EMPLEANDO LA SECUENCIA DE V3 EN PACIENTES VIH NAIVE Y MULTITRATADOS DE LARGA EVOLUCIÓN

N. Chueca¹, A. Peña¹, M.C. Casañas¹, M. Álvarez¹, S. Carlos¹, J. Parra², D. Vinuesa², J. Hernandez-Quero², M.C. Maroto¹ y F. García¹

¹Servicio de Microbiología, Hosp Clínico San Cecilio, Granada.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hosp Clínico San Cecilio, Granada.

Introducción: Es necesario conocer el tropismo de las cepas de los pacientes antes de incluirlos en regímenes basados en inhibidores de CCR5. Se han descrito varios métodos en los

cuales es posible predecir este tropismo dependiendo de la secuencia del dominio V3 de la proteína gp120.

Objetivo: Evaluar el tropismo viral en pacientes recientemente diagnosticados y en pacientes multitratados de larga evolución; estudiar la frecuencia de switch de CCR5 a CXCR4; determinar el grado de concordancia con los sistemas de predicción del tropismo empleados: "Geno2pheno" versión 1.0 y "PSSM".

Resultados: Se estudiaron 43 secuencias del dominio V3 de 36 pacientes HIV-1 subtipo B; 20 se correspondían con pacientes diagnosticados durante 2005 y enviados al laboratorio para estudio de resistencias antirretrovirales (edad media: 41 ± 10,3 años; media del log de la carga viral: 4,8 ± 0,9 copias/ml; media del recuento de linfocitos CD4: 363,6 ± 220,6 células/µl); y el resto (23) fueron de 16 pacientes multitratados de larga evolución (edad media: 41 ± 3,2 años; media del log de la carga viral: 3,9 ± 1,0 copias/ml; media del recuento de linfocitos CD4: 397,9 ± 343,1 células/µl; media de tiempo de duración de la infección: 15 ± 1,7 años y 7,5 ± 2,5 líneas de tratamiento); en estos pacientes se evaluó la última muestra remitida a nuestro laboratorio y la muestra basal que fue disponible en 7 pacientes (diferencia de tiempo entre muestra: 5 ± 2,3 años). Empleando el sistema de predicción según "Geno2pheno", 13/20 de los pacientes recientemente diagnosticados tenían cepas con tropismo CCR5, 4/20 presentaban tropismo dual (CCR5/CXCR4) y 6/20 eran virus CXCR4; 7/16 pacientes multitratados eran CCR5, 2/16 dual y 7/16 fueron CXCR4. En 4/7 pacientes se verificó switch de CCR5 a CXCR4 o CXCR4/ CCR5. Los resultados según PSSM fueron: 17/20 de los nuevo diagnóstico presentaron tropismo CCR5 y 3/20 fueron CXCR4; 12/16 de los multitratados fueron CCR5 y 4/16 CXCR4. Se describió el switch fue descrito en 2/3 pacientes.

Conclusiones: Empleando el sistema "Geno2pheno" una alta proporción de pacientes recién diagnosticados de la zona sur de España no portan cepas con tropismo CCR5. Aparecen resultados discordantes usando "PSSM" y "Geno2pheno" en el 30,2% de los casos. Se debe evaluar la verdadera capacidad de predicción de los sistemas actualmente descritos para determinar el tropismo a partir de la secuencia V3.

549

RELACIÓN DEL POLIMORFISMO C3435T DEL GEN MDR-1 CON LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE EFAVIRENZ Y LOPINAVIR

M.B. Sánchez¹, F.G. Peralta³, C. Campo¹, S. Echevarría², E. Valdizan¹ y J.A. Armijo¹

Servicios de Farmacología Clínica¹ y Medicina Interna² del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Servicio de Medicina Interna del Hospital Sierrallana³, Torrelavega, Cantabria.

Introducción: La glicoproteína-P es un transportador de membrana que interviene en el metabolismo y distribución de diversos fármacos, codificada por el gen MDR-1. El polimorfismo C3435T del gen MDR-1 se ha puesto en relación con diferencias en la expresión y función de esta proteína (mayor expresión/función de la glicoproteína P para genotipo CC, y menor para genotipo TT). Su papel exacto en la farmacocinética de los antirretrovirales esta sin aclarar.

Métodos: Para el estudio se eligieron pacientes en tratamiento estable durante al menos las últimas 6 semanas con Lopinavir/ritonavir (400/100 bid) o Efavirenz (600 mg qd). Se analizó el polimorfismo C3435T del gen MDR-1 y su relación con los niveles plasmáticos de efavirenz o lopinavir a las 12 horas de la última dosis del antirretroviral en estudio. Se excluyeron pacientes en tratamientos con otros fármacos que pudieran interactuar con el antirretroviral. Para la determinación del polimorfismo se utilizó la técnica de PCR seguida de restricción enzimática, y los niveles de efavirenz y lopinavir se midieron mediante cromatografía líquida de alta presión. Para la comparación de las medias se utilizó un t-test.

Resultados: Se estudiaron 28 pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir y 20 en tratamiento con efavirenz. Las distribuciones de los genotipos fueron: CC: 25%, CT: 58%, TT: 17%. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de lopinavir de los distintos genotipos (CC: $6,74 \pm 4$ mg/L, CT: $6,21 \pm 2,1$ mg/L, TT: $8,85 \pm 4,65$ mg/L). Sin embargo las concentraciones de efavirenz si fueron estadísticamente menores en los pacientes con genotipo CC frente a aquellos con genotipos CT ó TT ($1,18 \pm 0,8$ mg/L vs $3,07 \pm 2,05$ mg/L).

Conclusiones: Aunque la muestra es reducida en nuestros pacientes los niveles plasmáticos del efavirenz tienen relación con el polimorfismo C3435T del gen MDR-1. Sin embargo los niveles plasmáticos de lopinavir no se ven influenciados por éste polimorfismo. Estos datos deben ser comprobados en un mayor grupo de pacientes.

550

SEGURIDAD DEL EMBARAZO NATURAL EN PAREJAS SERODISCORDANTES PARA EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL POTENTE

P. Barreiro, J. del Romero, M. Leal, V. Hernando, P. Labarga, J. Castilla, R. Asencio y V. Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid; Centro Sanitario Sandoval, Madrid; Unidad de VIH y Hepatitis, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La terapia antirretroviral potente (TAP) ha cambiado la perspectiva vital de los pacientes VIH+; así, en los últimos años ha crecido el número de pacientes que desean tener descendencia. Existen técnicas de reproducción asistida que reducen el riesgo de transmisión del VIH, pero su coste las hacen inasequibles a un número importante de parejas. La supresión de la viremia mediante la TAP también reduce la transmisión sexual y materno-fetal del VIH, lo que permitiría considerar el embarazo natural como alternativa aceptable.

Material y métodos: Se revisaron todos los embarazos naturales en parejas serodiscordantes, es decir, en las que sólo uno de los miembros era VIH+. En todas las parejas el caso índice recibía TAP y presentaba viremia < 500 copias ARN-VIH/ml en el momento de la concepción. Todas las mujeres VIH+ recibieron TAP durante el embarazo y presentaban viremia < 50 copias ARN-VIH/ml en el parto. Se descartaron ETS y causas de infertilidad en parejas que consultaron antes del embarazo, y se aconsejó restringir las relaciones abiertas a los días fértiles.

Resultados: Se identificaron 76 gestaciones entre 1998 y 2005, en 62 parejas VIH-serodiscordantes; en 27 (43%) casos la pareja recibió consejo médico antes del embarazo. El caso índice era varón (37 ± 4 años, 629 ± 271 linfocitos T4/ μ l, 75% VHC+) en 40 parejas y mujer (35 ± 4 años, 522 ± 265 linfocitos T4/ μ l, 55% VHC+) en 22 parejas; la TAP pautada a varones y mujeres contenía 3 nucleósidos (6% y 17% [$p = ns$]), no-nucleósidos (61% y 43% [$p = ns$]) o inhibidores de la proteasa (33% y 40% [$p = ns$]). Se registraron 68 recién nacidos; 52 parejas tuvieron un solo hijo, 6 parejas 2 embarazos consecutivos, 4 parejas 3 embarazos consecutivos y hubo un embarazo gemelar. En 9 embarazos se produjo aborto espontáneo, en el 23% de madres VIH+ y en el 4,7% de madres VIH- (OR, 6,1 (IC 95%, 1,02-46,68) [$p = 0,02$]). No se detectó ningún caso de seroconversión al VIH ni al VHC del total de 76 y 48 parejas serodiscordantes, respectivamente. Sin embargo, en una de las 23 madres VIH+ se produjo transmisión vertical del VIH. No se registró transmisión vertical del VHC en las 12 madres con hepatitis crónica C.

Conclusiones: La utilización de la TAP en parejas VIH-serodiscordantes permite el embarazo natural con un mínimo riesgo de transmisión horizontal del VIH. Asimismo, cuando la mujer es el caso índice, la TAP reduce sustancialmente la tasa de transmisión vertical del VIH. No se registraron casos de transmisión vertical u horizontal del VHC.

551

PREVALENCIA Y CAUSAS DE ENFERMEDAD INFECCIOSA CUTÁNEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH EN LA ACTUALIDAD

M. Blanes¹, I. Belinchón², J. Portilla³, I. Betloch², E. Merino³, V. Boix³, S. Reus³ y J. Sánchez-Payá⁴

¹Unidad de Dermatología Hospital Marina Baixa. Villajoyosa y ²Sección de Dermatología, ³Unidad de Enfermedades Infecciosas, ⁴Unidad Investigación, Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante.

Objetivo: El tratamiento antirretroviral (TARV) actual, la recuperación inmunitaria que determina y el aumento en la expectativa de vida han modificado el espectro de las dermatosis que presentan en la actualidad los pacientes con infección VIH. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de patología cutánea infecciosa en una cohorte de pacientes con infección VIH.

Sujetos de estudio: Durante un periodo de 6 meses (abril-octubre de 2003), a todos los pacientes con infección VIH que acudían regularmente a la consulta de enfermedades infecciosas del Hospital General de Alicante se les ofreció participar en un protocolo dermatológico, consistente en una exploración física llevada a cabo por dermatólogos implicados en el proyecto.

Resultados: Un total de 303 pacientes, de los cuales 231 (76,2%) fueron varones, accedieron a participar en el estudio. 219 (72,3%) recibían TARV. La mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 425/mm³, con una mediana de la carga viral plasmática (CVP) de VIH-1 de 50 copias/mm³. La CVP-VIH fue < 50 copias en 164 pacientes (74,8%). En 144 pacientes (47,5%) se detectó alguna patología cutánea infecciosa. El diagnóstico más frecuente fue onicomicosis subungueal distal, detectada en 80 pacientes (26,4%). Le siguieron en frecuencia las verrugas vulgares diagnosticadas en 77 pacientes (25,4%), micosis no ungueales-no candidiásicas en 63 (20,8%), infecciones mucocutáneas por *Candida sp.*, en 23 (7,6%), condilomas acuminados 14 (4,6%), foliculitis en 13 (4,3%), e infecciones por *Molluscum contagiosum* en 12 (3,9%). La infección por herpes simple fue la menos frecuente, siendo detectada en 10 pacientes (3,3%).

Conclusiones: La prevalencia de enfermedades infecciosas cutáneas continúa siendo muy elevada en la población VIH a pesar del TARV de alta eficacia. Las infecciones fúngicas mucocutáneas, especialmente la onicomicosis subungueal distal, y las dermatosis víricas no oportunistas (verrugas vulgares, condilomas acuminados e infecciones por *Molluscum contagiosum*) constituyen la mayoría de estas dermatosis. En general, esta patología no es reconocida como asociada a infección VIH ni por los pacientes ni por el personal sanitario que los atiende.

552

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECHII (PCP) EN PACIENTES VIH-1 EN LA ERA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) EN ESPAÑA

M. Álvarez¹, J.M. Miró¹, A. Moreno¹, M.E. Valls¹, P. Rivas¹, O. Sued¹, E. de Lazzari¹, N. Benito¹, F. García¹, P. Domingo², E. Ribera³, M.E. Cordero⁴, G. Sirera⁵, M. Riera⁶, F. Vidal⁷, F. Segura⁸, F. Rodríguez⁹, J.R. Arribas¹⁰, M. Santín¹¹, M.T. Jiménez de Anta¹, J.M. Gatell¹, P.E. Wilson¹², S.R. Meshnick¹² y el Grupo de Trabajo Español de Neumonía por *P. jirovecii*

¹Idibaps-Hosp. Clinic. Univ. of Barcelona, Barcelona; ²Hosp. Sant Pau, Barcelona; ³Hosp. Vall d'Hebrón, Barcelona; ⁴Hosp. Virgen del Rocío, Sevilla; ⁵Hosp. Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁶Hosp. Son Dureta, Palma de Mallorca; ⁷Hosp. Juan XXIII, Tarragona; ⁸Hosp. de Sabadell, Barcelona; ⁹Hosp. de Donostia, San Sebastián; ¹⁰Hosp. La Paz, Madrid; ¹¹Hosp. Bellvitge, Barcelona, (España) y ¹²University North Carolina, Chapel Hill, NC (USA).

Introducción: La incidencia de la PCP en pacientes VIH-1 ha disminuido por el uso de la profilaxis y el TARGA. Sin

embargo, la PCP continúa siendo relativamente frecuente en nuestro medio y su mortalidad se mantiene elevada.

Objetivo: Conocer las características y factores pronósticos que condicionan la evolución de la PCP en pacientes VIH-1 en España en la era del TARGA.

Material y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico de casos consecutivos que incluyó 207 pacientes infectados por el VIH-1 con PCP de 12 hospitales españoles entre 2001-2004. El diagnóstico de PCP se realizó mediante microscopía en lavado broncoalveolar y/o esputo inducido, y el genotipado del gen de la dihidropteroato sintetasa (DHPS). Las variables clínico-epidemiológicas fueron recogidas en un cuaderno de datos estandarizado.

Resultados: La edad media (rango) fue de 38 (34-44) años, siendo el 77% varones. El uso de drogas por vía parenteral, la homosexualidad y la heterosexualidad se observaron en el 37%, 16% y 39%, respectivamente. La PCP fue debut del VIH en 47% de los casos. La mediana de linfocitos CD4 (rango) fue 21 (8-48) células/mm³ y la mediana de la carga viral (rango) del VIH en plasma de 5,43 (4,76- > 6) log₁₀ copias/ml. Las tasas de ingreso en UCI y la necesidad de ventilación asistida fueron 17% y 12%, respectivamente. Siete pacientes (3,5%; IC 95% 1,4-6,8) presentaron mutaciones en el gen de la DHPS. La mortalidad cruda fue del 31/207 (15%; IC95% 10-21). En el análisis univariado las siguientes variables se asociaron a un mayor riesgo de morir en relación a ese episodio: afectación pulmonar bilateral (p = 0,004), uso de corticoides (p = 0,034), albúmina baja (p = 0,031), ingreso en UCI o necesidad de ventilación asistida (p < 0,05 para ambos). La mala adhesión al TARGA, no haber recibido sulfamidas en los 4 meses previos, la hipoxemia (pO₂ < 60) y LDH basales elevadas se asociaron a una tendencia a mayor riesgo de muerte. La edad, presencia de mutaciones en el gen de la DHPS, la conducta de riesgo para el VIH, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral en plasma basales no se asociaron a peor pronóstico.

Conclusiones: La PCP continúa siendo relativamente frecuente en España debido a que casi en la mitad de los casos fue la forma de debut de VIH. La mortalidad sigue siendo elevada (15%), siendo los marcadores radiológicos, analíticos o gasométricos que reflejan la gravedad de la afectación pulmonar y la necesidad de ingreso en UCI o de VM los principales factores pronósticos.

553

EVOLUCIÓN DEL PERFIL DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIH EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA Y CARGA VIRAL INDETECTABLE MANTENIDA DURANTE PERIODOS PROLONGADOS

A. Amor^a, C. Toro^b, V. Jiménez^b, B. Ramos^b, M. Nuñez^b y V. Soriano^b

Servicios de Microbiología^a y Enfermedades Infecciosas^b. Hospital Carlos III. Madrid.

Introducción: El diagnóstico de la infección por VIH se basa en la detección de anticuerpos (Ac) específicos frente al virus en suero/plasma. Recientemente se han descrito casos de serorreversión y respuesta incompleta de Ac en pacientes que en la infección iniciaron TARGA. Hasta el momento no hay datos de si un fenómeno similar pudiese observarse en pacientes en estadio crónico del VIH con TARGA que mantienen viremia indetectable largo tiempo.

Objetivo: Determinar la evolución en el patrón de Ac frente al VIH en pacientes con carga viral indetectable mantenida de forma prolongada. Comparación con pacientes que han erradicado el virus de la hepatitis C (VHC).

Material y métodos: Se seleccionaron todos los pacientes VIH+ en seguimiento en nuestro hospital que presentaban viremia indetectable (ARN-VIH < 50 cop/ml) durante al menos los últimos 5 años. En cada paciente se determinó la respuesta de Ac en dos muestras separadas por un intervalo mí-

nimo de 5 años con técnicas de enzoinmunoanálisis EIA y Western blot (WB). Como control se estudió un grupo de pacientes expuestos al VHC que habían erradicado la infección 5 años antes, espontáneamente o con terapia con interferón. La evolución de Ac frente al VHC en las muestras basales y tras 5 años de viremia indetectable se estudió mediante un inmunoensayo lineal (Inno-Lia).

Resultados: Se identificaron un total de 96 pacientes con carga viral indetectable (92 con TARGA y 4 no progresores). Todos los sujetos mantuvieron reactividad en el EIA y no se observaron diferencias en la absorbancia óptica ni tampoco en el patrón ni intensidad de bandas analizadas en el WB (gp160, gp120, gp41, p24) al comparar las muestras pareadas. Sin embargo, un sujeto mostró un descenso significativo en la reactividad en el WB con desaparición de bandas en el Pepti-lav. En 25 pacientes que habían erradicado la infección por VHC (11 espontáneamente y 14 con tratamiento) se observó una disminución en la reactividad de Ac frente a las bandas del core C1 y C2 (p < 0,01) y a las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5 (p < 0,05).

Conclusión: La serorreversión en pacientes con infección crónica por el VIH que mantienen viremia indetectable durante períodos prolongados parece ser un fenómeno muy poco común, pero puede ocurrir. Esto contrasta con los resultados obtenidos tras la erradicación del VHC en los que se observa un descenso del título de Ac, en pacientes que erradicaron la infección.

554

LINFOPENIA ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA "C" EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC. INFLUENCIA DE LA TERAPIA TARGA

E. Ortega, L. Ortiz, A. Martín, J. Vicente, V. Abril, E. Ballester, M. García Deltoro, M. Rodríguez, P. Segarra, S. Escriba, M. Gomis, R. Benítez y A. Herrera

Unidad de enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario. Valencia.

Introducción: La coinfección VIC/VIH es frecuente entre los pacientes VIH. El fallo hepático crónico es en este momento una causa de importante morbimortalidad. El interferón Pegilado mas Ribavirina es actualmente el tratamiento óptimo de estos pacientes. Durante el mismo se producen linfopenia como efecto adverso del Interferón, que en ocasiones han llevado a la reintroducción de profilaxis frente a las enfermedades oportunistas.

Objetivo: Conocer el descenso medio de los linfocitos CD4/ CD8 durante la terapia con Interferón pegilado mas Ribavirina en el curso del tratamiento de la hepatitis crónica C en los pacientes coinfectados (VIH/VHC) que tenga asociada o no la terapia antirretroviral de alta eficacia. (Targa).

Material y método: Estudio retrospectivo que valora las poblaciones linfocitarias basales, a los tres, seis, nueve meses y fin de la terapia con Interferón pegilado más ribavirina Así como tras los tres y seis meses del cese de la misma. La población de estudio la componían de un grupo de 52 pacientes elegidos al azar de la base de datos de pacientes coinfectados VIH/VHC con biopsia que confirmaba el diagnóstico de hepatitis crónica y que se habían tratado con Interferón pegilado mas ribavirina. Doce de ellos no reunían criterios de seguir terapia antirretroviral frente al VIH.

Resultados: 52 pacientes con coinfección VIH/VHC y hepatitis crónica activa por VHC confirmada con biopsia hepática. 12/52 (23%) sin tratamiento Targa. Eran mujeres 12/52 (23%). Todos los pacientes comenzaron tratamiento con Interferón más ribavirina con más de 350 CD4. Se observó una tendencia a la linfopenia global T CD4 y T CD8 sin modificación del porcentaje relativo entre el total de linfocitos, ni modificación del cociente CD4/CD8. Este descenso se produ-

ce en los tres primeros meses, presenta una tendencia de mantenimiento al alza durante todo el tratamiento y se recupera tras el cese del mismo. Este mismo patrón se observa en los pacientes que no estaban siendo tratados con antirretrovirales. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, debido al pequeño tamaño muestral. En ningún caso la linfopenia obligo al inicio del tratamiento antirretroviral durante la terapia.

Conclusiones: En pacientes coinfectados con VIH se han observado descensos de la población de linfocitos T CD4+ sin modificación del cociente CD4/CD8, una vez suspendido el tratamiento se recupera la cifra de linfocitos CD4+ basales. No se precisó la instauración de profilaxis primaria frente a PNC

555

ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON PROGRESIÓN A FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA Y/O ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL EN PACIENTES EX ADVP COINFECTADOS POR VIH/VHC

R. Rubio, E. Hernández, V. Moreno, F. Pulido, F. Colina, A. Suárez, P. Barceló, C. Cepeda, R. Hervás, L. Tamargo, M. Torralba, A. Fuertes, J.R. Costa, A. del Palacio y A. Gómez de la Cámara

Unidad Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Servicio de Anatomía Patológica. Unidad de Investigación. Hospital 12 Octubre. Madrid.

Objetivos: 1. Evaluar el tiempo de progresión a fibrosis y/o enfermedad hepática terminal en pacientes ex - adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) coinfectados VIH/VHC, con fecha conocida de infección. 2. Analizar factores relacionados con la progresión a fibrosis hepática y/o enfermedad hepática terminal.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Se estudian los pacientes con hepatopatía crónica por VHC coinfectados por VIH, diagnosticados por biopsia hepática y/o descompensación de cirrosis hepática en la Unidad de Infección VIH del Hospital 12 de Octubre desde 1996 hasta Mayo del 2004. El estadio de la fibrosis se valoró de acuerdo a la clasificación de Scheuer. Los análisis univariante y multivariante se realizaron por el método de regresión logística.

Resultados: Se estudian 128 pacientes con hepatopatía crónica coinfectados VIH/VHC. La media de edad en el momento de la biopsia hepática fue de: $39 \pm 4,51$ años (límites: 29-53). 86% eran varones y 14% mujeres. 20 (25,6%) tenían diagnóstico clínico de cirrosis. La media de linfocitos CD4 en el momento de la biopsia o diagnóstico clínico de cirrosis fue: 502 ± 292 (límites: 25- 1167) céls/mm³. Genotipos del VHC: 60 (54%) genotipo 1; 1 genotipo 2; 34 (30,36%) genotipo 3; 15 (13,39%) genotipo 4. Grados de fibrosis en los 108 pacientes biopsiados: 3 F0 (2,77%), 27 F1 (25%), 35 F2 (32,4%), 21 F3 (19,44%) y 22 F4 (20,37%). La mediana de seguimiento desde la infección por VHC hasta el diagnóstico de F3-F4 fue de 18,45 años (límites: 15,7-22,16) y hasta el diagnóstico de F0-F1-F2 fue de 19,98 años (límites: 16,5-22). La densidad de incidencia de F3-F4 fue de 2,5 casos por 100 personas/año. La mediana de la tasa de progresión a fibrosis (TPF), calculada por la relación de Poynard, fue de: 0,15 Unidades de fibrosis/año. Tiempo estimado desde la infección por VHC hasta la cirrosis de 26 años. Los factores relacionados de forma independiente con la fibrosis grado 3-4 fueron: plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$ (OR: 6,066 IC 95%: 2,522-14,587), GOT/GPT > 1 (OR: 4,474 IC 95%: 1,711-11,698) y nadir de CD4 ≤ 200 céls/mm³ (OR: 0,997 IC 95%: 0,094- 1,000).

Conclusiones: El tiempo estimado desde la infección por VHC hasta la cirrosis es de 26 años en pacientes ex-ADVP coinfectados VIH/VHC. Los factores relacionados de forma independiente con la fibrosis grado 3-4 fueron: trombopenia, cociente GOT/GPT > 1 y nadir de CD4 ≤ 200 céls/mm³.