



*Apollo Global*SM Education Network

Investigación

Dislipidemias en personas infectadas con VIH con diferentes esquemas de antirretroviral

Autor:

María Fernanda Martínez Salazar

DATOS PERSONALES

Nombre: María Fernanda Martínez Salazar
Título del proyecto: Dislipidemias en personas infectadas con VIH con diferentes esquemas de antirretroviral

RESUMEN CURRICULAR

Química farmacéutica bióloga con experiencia profesional en las áreas de: a) biología molecular, virología e inmunología b) manejo de laboratorios de investigación y procesos de bioseguridad, c) docencia y organización de cursos.

FORMACIÓN ACADÉMICA

- **Postgrado:**
 - Doctora en Farmacia
Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2007 – 2011.
Título de tesis: “Caracterización del polimorfismo bioquímico y molecular de la paraoxonasa (PON1) en una población mexicana obesa”.
Cédula profesional: 7346419
 - Maestra en Investigación Biomédica Básica.
Universidad Nacional Autónoma de México, 1994- 1996.
Título de tesis: “Factores inmunológicos y virológicos relacionados con la transmisión materno-infantil del VIH-1”.
Cédula profesional: 3309824.
- **Licenciatura:**
 - Licenciada en Química Farmacéutica Bióloga.
Facultad de Química, UNAM, 1987 - 1991.
Título de tesis: “Diagnóstico pediátrico de la infección con VIH-1”
Cédula profesional: 2054701.

- **Estancias en el extranjero:** UCLA Fogarty AIDS International Training and Research Program. University of California, Los Angeles; enero-abril, 1997.

“AIDS: A Major Public Health Challenge”. Department of Epidemiology, University of California, Los Angeles; enero-abril, 1997.

ACTUALIZACIÓN

2009	“Estrategias básicas y herramientas para la actividad tutorial”. Impartido por ANUIES, UAEM.
2007	Curso-taller de Citometría de Flujo, Facultad de Farmacia, UAEM.
2006	Curso de Farmacoeconomía, Facultad de Farmacia, UAEM.
2005	Curso de Epidemiología básica, Instituto Nacional de Salud Pública.
2003	Seminario de Internacionalización de la Educación Superior, UAEM.
2001	Curso de Oncología Básica, Instituto Nacional de Cancerología.
2001	Curso de Nuevo Ingreso de la División de Oncología, Schering-Plough.

EXPERIENCIA LABORAL

- **Agosto 2003 a la fecha** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE FARMACIA
 - Coordinadora de vinculación y servicios.
 - Responsable del Laboratorio de Diagnóstico Molecular, donde llevé a cabo el equipamiento del laboratorio para la implementación de técnicas de PCR-RFLP, ELISA, Western Blot y técnicas comerciales para la cuantificación de la carga viral para VIH, y determinación de células CD4/CD8 mediante citometría de flujo.

- Participación en el diseño y gestión de financiamiento para proyectos de investigación.
- **Septiembre 1992- 2000** INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS
 Aislamiento de VIH-1 por cocultivo, ELISA y Western Blot de producción casera y comercial, electroforesis en geles de agarosa y acrilamida, ensayos de linfoproliferación celular y citotoxicidad celular mediante liberación de cromo y MTT, producción de anticuerpos *in Vitro*, PCR y RT-PCR cuali y cuantitativos, restricción enzimática (PCR-RFLP), ensayos de movilidad de heteroduplex, determinaciones de linfocitos CD4/CD8 mediante citometría de flujo, manejo de material biológico infeccioso, manejo de áreas estériles para cultivo.

EXPERIENCIA DOCENTE Y ACTIVIDADES ACADÉMICAS

- **Agosto 2003 a la fecha** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
 FACULTAD DE FARMACIA
 - Profesora titular de la materia de virología.
 - Tesis de licenciatura dirigidas: 2
 - Miembro de jurado de tesis de licenciatura: 10.
 - Consejera técnica profesor suplente (2003-2005).
- **Enero 2004 a la fecha** UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA
 ESCUELA DE MEDICINA
 - Profesora titular de la materia de micología y virología.

PUBLICACIONES

Martínez-Salazar MF, Almenares-López D, García-Jiménez S, Sánchez-Alemán M, Ríos C, Juantorena A, Monroy-Noyola A. Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study. *Genes Nutr* 2011; DOI: 10.1007/s12263-011-0215-0.

García S., Martínez- Salazar F, Sánchez-Alemán M, Monroy-Noyola A, Juantorena A, Intervalos de referencia del perfil de lípidos en trabajadores y estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Rev Biomed 2011; 22:3-10.

Yáñez-Alvarez I, Martínez-Salazar MF, Conde-González CJ, García-Serrato AB, Sánchez-Alemán MA. Seroprevalencia y seroincidencia del virus del herpes simple tipo 2 en un grupo de personas del Estado de Morelos infectadas con el VIH. Enf Inf Microbiol 2011; 31: 93-97 (ISSN 1870-1388).

Martínez F, et al. Evaluación del control de calidad de pruebas de tamizaje para la detección de anticuerpos anti-VIH en plasma o suero. SIDA/ETS 1998, 4: 31-39 (ISSN 1405-2946).

Martínez F, Basulado MC, Soler C. "Diagnóstico Perinatal de SIDA". Enf Inf Microbiol 1994, 14 (3) 178-183 (ISSN 1405-0994).

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS Y CONFERENCIAS

Presentación oral en congreso internacional: 1

Presentaciones de cárteles en congresos internacionales: 11

Presentación de cárteles en congresos nacionales: 10

Presentaciones orales en congresos nacionales: 2

Conferencias: 14

DISTINCIONES

- **1997** Nomenclamiento como Investigador Asociado "A" en los Institutos Nacionales de Salud.
- **2008, 2010, 2011** Reconocimiento a la excelencia académica, Universidad Latinoamericana.
- **2010- 2011-2012** Reconocimiento del Sistema Estatal de Investigadores Nivel B y C
- **2013-2015** Candidato a Investigador por el Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

Título del Proyecto: Dislipidemias en personas infectadas con VIH con diferentes esquemas de antirretroviral

Área del conocimiento a la que pertenece el proyecto: Ciencias de la salud

Área específica del conocimiento en la que se enmarca el proyecto: Infectología, virología.

Objetivo general del proyecto: Determinar la prevalencia de dislipidemias y los factores de riesgo asociados al tratamiento antirretroviral en una población de sujetos infectados con VIH.

Objetivos específicos del proyecto:

1. Determinar los niveles de dislipidemias en la población de estudio.
2. Analizar el tratamiento farmacológico de la población de estudio.
3. Analizar la respuesta al tratamiento antiviral con los niveles de carga viral y conteo de linfocitos CD4.

Contexto científico:

1.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El VIH mide 100 nm de diámetro, es de forma esférica y tiene una bicapa lipídica que toma de la célula huésped donde se insertan 2 proteínas glicosiladas (gp) necesarias para el reconocimiento y adherencia viral. Su genoma consta de 9.2 kilobases, integrado en dos copias de ácido ribonucleico de cadena sencilla, (ssARN) en forma lineal, de polaridad positiva, en el sentido 5' - 3' y flanqueado por dos marcos de repetición. Consta de tres genes principales: el gag que codifica para las proteínas de la matriz y cápside (p24). El env para las proteínas de la envoltura (gp120 y gp41). El pol para la enzima transcriptasa reversa, proteasa e integrasa y seis genes integradores vif, vpr, rev, vpu, tat y nef necesarios en su replicación (Freed et al., 2001).

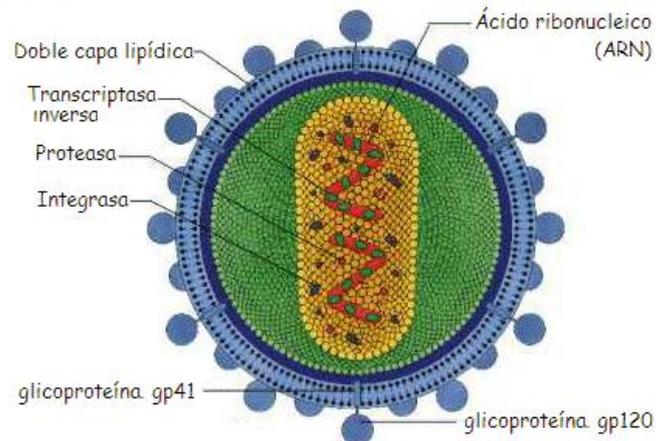


Figura 1. Estructura del VIH-1

1.2 CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El ciclo de replicación del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la glicoproteína gp120, a través de una porción de su región VI cerca del N-terminal a su receptor en la superficie de la célula huésped, la molécula CD4. Esta molécula se expresa sobre la superficie de los linfocitos T, macrófagos/monocitos, células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración de la cubierta vírica que facilita su fijación a uno de los correceptores. Los dos correceptores principales para el VIH son CCR5 y CXCR4. Después, se lleva a cabo la fusión con la membrana de la célula huésped por medio de la glicoproteína gp41. Posterior a la fusión, el RNA genómico del VIH se descubre y se interna en la célula. La enzima transcriptasa inversa, que está contenida en el virión infectante, cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA de doble banda. Este DNA se transfiere hacia el núcleo, en el que se integra a los cromosomas de la célula huésped por la acción de otra enzima codificada por el virus, la DNA integrasa (Freed et al., 2001). Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula vírica se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula conocida como balsa lipídica, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor gag-pol para dar lugar

al virión maduro. La replicación viral ocasiona disfunción celular, induce la formación de sincitios, muerte celular y apoptosis (Freed et al., 2001).

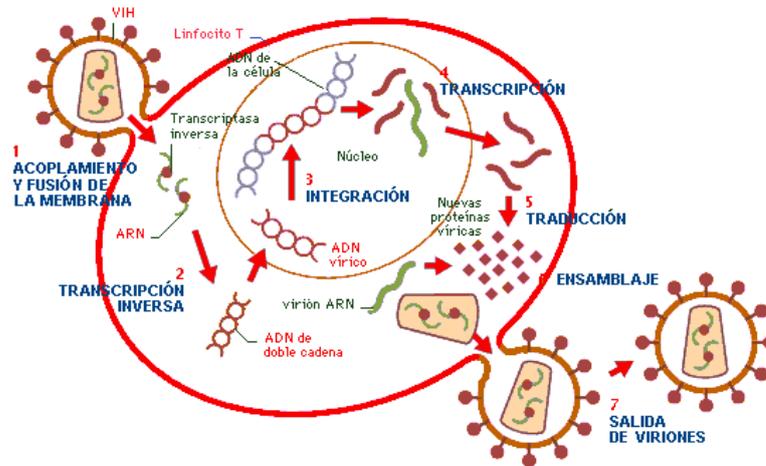


Figura 2. Ciclo de replicación del VIH-1

1.3 TRATAMIENTOS ANTI-VIH

Los medicamentos empleados actualmente para combatir la infección por VIH han mostrado su efectividad al lograr disminuir los niveles del VIH en sangre, reducir la transmisión madre-hijo, aumentar el tiempo promedio de supervivencia de los pacientes y reducir la incidencia de infecciones oportunistas, sin embargo, con el uso prolongado de ellos, se han reportado numerosas reacciones adversas, entre ellas, toxicidad hepática y neurológica, así como también resistencia a los mismos. Los fármacos antivirales que actualmente se emplean se han clasificado de acuerdo a su mecanismo de acción sobre el ciclo de replicación viral: a) Inhibidores de la fusión gp120-CD4, estos medicamentos evitan que el virus ingrese a la célula, b) Inhibidores de la transcriptasa reversa, los cuales se dividen en análogos de nucleósidos (ITRAN) y análogos no nucleósidos (ITRNN) ,en ambos casos se impide la duplicación de la hebra de RNA viral para sintetizar DNA viral, c) Inhibidores de la DNA integrasa (IDI), son aquellos medicamentos que impiden que el DNA viral sea integrado en el genoma de la célula y d) Inhibidores de la proteasa (IP), van a impedir la producción de proteínas virales capaces de ensamblarse para formar nuevas cápsides. Actualmente, se emplea la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), la cual se conforma por la administración de

combinaciones de ITRAN, ITRNN e IP. El uso de TARAA ha venido mejorando la calidad y expectativa de vida de las personas con VIH, ya que se ha observado una reducción sostenida de la carga viral plasmática y un incremento en el número de linfocitos CD4, por lo que se genera un retraso en la progresión a SIDA (Press et al., 2002). A pesar de los logros obtenidos con los medicamentos empleados actualmente en la infección por VIH, aún existe el problema de la resistencia a los antivirales, las cepas resistentes, han obligado a la renovación constante del cuadro de antirretrovirales utilizados, elevando el costo por paciente.

En México, para el año 2010, el costo anual por persona por tratamiento antirretroviral altamente activo empleando 5 o más medicamentos fue de \$91,000.00. El presupuesto federal asignado para proveer de medicamentos a las personas infectadas por VIH fue de \$1,483 millones de pesos para el 2009 (Disponible en: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/congreso2011/Presentacion_CongresoVIH_Tabasco_v270711.pdf).

1.3 Epidemiología del VIH en México

La prevalencia de VIH/SIDA en México es de 0.3 casos por cada 100 personas entre 15 y 49 años, ocupa el lugar 16° en América Latina y el Caribe y el 42° en el mundo. Hasta noviembre del 2011 se han reportado 152,390 casos de SIDA notificados, 82.2% (125,197) son hombres y 17.8% (27,193) son mujeres. Los estados que concentran el mayor número de casos de SIDA son: Distrito Federal 24,199 (15.9%), Estado de México 16,738 (11%), Veracruz 14,048 (9.2%), Jalisco 11,351 (7.4%), Puebla 7,015 (4.6%), Baja California 6,819 (4.5%), Guerrero 6,545 (4.3%), Chiapas 6,417 (4.2%), Oaxaca 5,266 (3.5%) y Nuevo León 4,320 (2.8%). Los estados que tienen la mayor prevalencia de casos de VIH/SIDA son: Distrito Federal con 1.6 casos por 1000 habitantes, Quintana Roo 1.5, Yucatán 1.5, Veracruz 1.4, Campeche 1.3, Guerrero 1.2, Tabasco 1.1, Morelos 1.0, Baja California 1.0 y Chiapas 0.9 casos por 1000 habitantes. De las personas reportadas como infectadas con VIH desde el inicio de la epidemia a la fecha actual, 35.4% (53,897) están vivos, 57.1% (87,029) ya fallecieron y del 7.5% se ignora su evolución.

De los casos de SIDA en que se conoce la vía de transmisión, 93.8% de los casos corresponden a la vía sexual, 4% a la vía sanguínea (incluye transfusiones, usuarios de drogas intravenosas y exposición ocupacional) y 2.2% a la vía de transmisión perinatal.

(Disponible

en:

http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/VIH2011/Situ_epiSIDA2011.pdf).

Contexto de aplicación:

En los últimos años se ha asociado el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares con las alteraciones en el metabolismo de lípidos (dislipidemias), así mismo se han establecido medidas para prevenir su desarrollo en poblaciones con mayor riesgo. Las dislipidemias pueden desarrollarse como consecuencia de una complicación o efecto secundario de otras condiciones patológicas o efecto de medicamentos, tal es el caso de la terapia antirretroviral durante la infección con VIH.

Debido a las múltiples alteraciones en el metabolismo de los lípidos, la terapia antirretroviral se ha convertido en el blanco de múltiples investigaciones en los países del primer mundo; sin embargo en países en vías de desarrollo, las implicaciones de esta terapia han sido poco establecidas.

La prevalencia de la dislipidemia secundaria a los antirretrovirales varía, por ej., el estudio de Carr y col. encontró una prevalencia de dislipidemia de 74%, Vigouroux et al (3) en Francia se informa una prevalencia de hipertrigliceridemia de 53%, mientras que Behrens et al (4) en Alemania estimaron una hipertrigliceridemia en pacientes VIH de 71%. En E.E. U.U. en un estudio clínico con 133 pacientes que recibieron terapia antirretroviral (TAR) observaron en un 47% anomalías en los lípidos (Dubé et al).

En México hay pocos registros que demuestren que el uso de antirretrovirales genere dislipidemia en pacientes infectados por VIH; por lo que con esta investigación se pretende mostrar la prevalencia de dislipidemia con el uso de antirretrovirales en una cohorte de personas infectadas con el VIH y conocer

los grupos de medicamentos con mayor tendencia a desarrollarla; así como determinar la respuesta a tratamiento.

Contexto Metodológico:

a) Participantes:

Se invitará a participar en el proyecto a las personas mayores de 18 años que viven con VIH/SIDA y que acuden a los Servicios de Salud del Estado de Morelos. A todos los voluntarios se les pedirá que firmen una carta de consentimiento informado.

b) Instrumentos:

Se revisarán los expedientes clínicos de cada uno de los participantes y se capturará la información relacionada a los tratamientos antirretrovirales, a los valores de carga viral, conteo de linfocitos CD4 y resultados de colesterol y triglicéridos realizados desde su ingreso a la Clínica de atención (CAPASITS).

c) Procedimiento:

Tipo de estudio: descriptivo, retrospectivo

Etapas de la Investigación:

Etapas de la Investigación:
Etapa 1. Objetivo: capacitación a estudiantes e investigadores en la captura de la información

Etapa 2. Objetivo: Concentración y análisis de resultados.

Etapa 3. Objetivo: preparación de manuscrito para su publicación en revista científica.

Análisis de Datos: La información obtenida de los expedientes clínicos se ingresarán en una base de datos usando para su procesamiento y análisis el paquete estadístico SPSS 16.00 (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software v.16 for Windows™, SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables cuantitativas se analizarán mediante pruebas t- de Student o U-Mann-Whitney según corresponda a la normalidad o no de las variables (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Para el análisis de variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi-cuadrado. Las variables significativas ($p < 0,05$) serán ingresadas a un análisis multivariado de regresión logística para evitar el efecto confusor de las mismas y evaluar la asociación independiente entre antiretrovirales y los parámetros bioquímicos.

Cronograma de actividades:

	ENERO	MARZO	MAYO	JULIO	SEPTIEMBRE	NOVIEMBRE
	FEBRERO	ABRIL	JUNIO	AGOSTO	OCTUBRE	DICIEMBRE
ETAPA 1	x	x				
ETAPA 2		X	x	X	x	
ETAPA 3				X	X	

Productos del proyecto:

Productos científicos, académicos y de servicio por generar:

Publicación de artículo científico en revista científica de impacto internacional y presentación en Congreso.

Tesis de Licenciatura

Participación de estudiantes:

Tendrán una capacitación previa para la captura de datos a partir de los expedientes clínicos. Los beneficios para los estudiantes que participarán en este proyecto será la interacción con personal de salud de la clínica de atención al paciente con VIH, así mismo aprenderán habilidades y destrezas en el manejo integral del paciente con VIH y finalmente, conocerán de manera participativa el desarrollo de proyectos de investigación.

Contexto ético: El proyecto se será necesario someterlo a un Comité de ética y obtener el consentimiento informado, garantizando la confidencialidad y el anonimato de las personas participantes.

Referencias:

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63-F70.

Dube´ M , James H. Stein, Aberg J, Fichtenbaum C. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:613–27

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.

Freed EO, Martin MA HIVs and Their Replication. In Knipe DM, Howley PM, (Comps.) *Fields Virology*. (2001) 4a ed. Lippincott Williams & Wilkins. Filadelfia, EEUU. pp. 1971-2041.

Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: S112-S117.

Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen TH, Chevenne D, Capeau J et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999;25:225-232.

Yang Q, Stephen G, Adelsberger J, Roberts E, Zhu W, Currens J et al. Discovery of Small-Molecule Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry Inhibitors That Target the gp120-Binding Domain of CD4. *J.Virol* 2005; 6122-6133.