

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Terapia antirretroviral e hipercolesterolemia en pacientes HIV+

Antiretroviral therapy and hypercholesterolemia in HIV+ patients

Alumno:

Carlos Henrique Matos da Silva
carlos.matosdasilva@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Martha Schwarcz
Profesora titular emérita de bioquímica
marta.schwarcz@vaneduc.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Terapia antirretroviral e hipercolesterolemia en pacientes HIV+ Antiretroviral therapy and hypercholesterolemia in HIV+ patients

Autores: Matos da Silva C H, Schwarcz M.

Resumen

Introducción: *La infección por el HIV lleva a una enfermedad que actualmente es crónica y de baja mortalidad en el corto plazo. Los fármacos antirretrovirales son los responsables ya que ellos disminuyen la carga viral hasta niveles indetectables y mejoran el sistema inmune de un individuo contaminado, sin embargo, los medicamentos poseen efectos adversos que pueden poner en riesgo la salud. Esta revisión sistemática relaciona el uso de la terapia antirretroviral con hipercolesterolemia, un factor predisponente para eventos cardiovasculares.* ***Material y métodos:*** *Los indexadores de trabajos científicos utilizados (de 1998 a enero de 2021) son PubMed y Cochrane. Las investigaciones seleccionadas compararon la prevalencia de desarrollo de hipercolesterolemia entre grupos con y sin tratamiento para HIV.* ***Resultados:*** *En ese metaanálisis fueron utilizados 8 artículos con 2.102 individuos. La cantidad de pacientes que desarrollaron hipercolesterolemia fue mayor entre los expuestos a la terapia antirretroviral comparado al grupo sin tratamiento (odds ratio 3,65; intervalo de confianza 95% 3,0 a 4,45; heterogeneidad* I^2 *= 57.0%).* ***Conclusión:*** *El uso de la terapia antirretroviral está estadísticamente relacionado al desarrollo de hipercolesterolemia. La búsqueda por características del paciente, grupo farmacológico y real impacto de dicha dislipidemia en la salud deberá ser investigada en el futuro.*

Palabras Clave: *HIV; Anti-Retroviral Agents; Dyslipidemias; Heart Disease Risk Factors; Hypercholesterolemia.*

Abstract

Background: *HIV infection leads to a disease that is currently chronic with low mortality short-term thanks to antiretroviral drugs. They are responsible for reducing the viral load to undetectable levels and improve the immune system of an infected individual, nevertheless, the drugs in use have adverse effects that can put health at risk. This systematic review seeks to link the use of antiretroviral therapy with hypercholesterolemia, a predisposing factor for severe cardiovascular events.* ***Material and methods:*** *The indexing platforms used to select the articles (from 1998 to January 2021) are PubMed and Cochrane. The selected bibliography compared the prevalence of developing hypercholesterolemia between groups with and without HIV treatment.* ***Results:*** *This meta-analysis included 8 articles made up of 2,102 individuals. The number of patients who developed hypercholesterolemia was higher among those exposed to antiretroviral therapy when compared to those in the non-treatment group (odds ratio 3.65; 95% confidence interval 3.0 to 4.45; heterogeneity* I^2 *= 57.0%).* ***Conclusion:*** *The use of antiretroviral therapy is statistically related to the development of hypercholesterolemia. The search for patient characteristics, drug class and real impact that dyslipidemia has on a patient's health should be investigated in future studies.*

Keywords: *HIV; Anti-Retroviral Agents; Dyslipidemias; Hypertriglyceridemia; Hypercholesterolemia.*

INTRODUCCIÓN

El HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) es el virus responsable por una de las principales causas de muerte mundial (1). En los últimos años, su infección pasó de ser de alta mortalidad en un corto periodo de tiempo a una enfermedad crónica controlada gracias a los medicamentos que se utilizan en la terapia antirretroviral (TARV). Ese aumento de la sobrevida también es producto del retraso a la llegada del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, del inglés AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) (2,3), etapa clínica en el que el recuento de células del sistema inmunitario (linfocitos T-CD4+) descienden por debajo de 200 linfocitos T-CD4/µL y/o periodo donde enfermedades oportunistas están presentes aumentando la mortalidad (4). Los fármacos parte de la TARV controlan la replicación del virus, llevan a una menor respuesta inflamatoria y conservan y/o restauran el sistema inmunitario, resultando en una mejor calidad de vida de los pacientes HIV+. Los medicamentos, sin embargo, deben usarse de por vida ya que no tienen capacidad curativa debido a que no existe manera de eliminar el virus del cuerpo (5). El uso continuo de estos fármacos podría manifestarse con efectos adversos a largo plazo.

Dislipidemia es la anormalidad en los niveles de lípidos de la sangre, como el colesterol total (CT), colesterol HDL (HDLc – High-Density Lipoprotein cholesterol), colesterol LDL (LDLc - Low-Density Lipoprotein cholesterol) y triglicéridos (TG); que lleva al aumento de riesgo de muerte por causa cardiovascular, siendo esta, otra de las principales causas de muerte en el mundo (6). Los factores de riesgo generales son: edad, diabetes, sedentarismo y tabaquismo; ellos favorecen el desarrollo de enfermedades como la aterosclerosis, una responsable directa por infarto del miocardio y accidente cerebrovascular (6). Se evidenció que sujetos HIV+ que pasaron por un síndrome coronario agudo, sin embargo, tenían menores factores de riesgo predisponentes para eventos agudos cardiovasculares que aquellos con HIV-, o sea, que la infección por virus por si solo es un factor de riesgo (7,8). Además, los inhibidores de la proteasa, alternativa de clase de fármaco usada en el combo de TARV, pueden llevar a la dislipidemia (6). De personas viviendo con el virus, una de las principales causas de muerte no relacionadas al SIDA son las enfermedades cardiovasculares (9).

La infección del virus lleva a procesos inflamatorios crónicos, que culminan en aterosclerosis por activación inmune (8). La diferencia entre la formación de placas originadas de la actividad inmunitaria, en relación a la derivada por riesgos cardiovasculares tradicionales, es que la primera tiene menor calcificación y por lo tanto es menos estable teniendo más propensión a la ruptura (8). Sumado a la aterosclerosis por activación inmune está la dislipidemia debida a los antirretrovirales, lo que agrava la situación (10). En Estados Unidos se verificó que la hipercolesterolemia, tipo de dislipidemia donde hay un aumento del colesterol plasmático, es una de las principales comorbilidades en pacientes que reciben TARV (11).

Al estar expuesto a dos de las principales causas de muerte mundial, se hace necesaria la investigación de los factores que disminuyen la sobrevida de las personas viviendo con HIV. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los trabajos seleccionados a través de la realización de un metaanálisis para concluir si la terapia antirretroviral lleva a hipercolesterolemia. No se espera abandonar el uso de TARV, pero sí es importante conocer los efectos adversos para minimizarlos. El resultado de este estudio dará la oportunidad a infectólogos, cardiólogos, endocrinólogos u otras especialidades, a implementar una mejor terapéutica a estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la presente revisión sistemática los autores seleccionaron trabajos por sus títulos y *abstracts*, luego, a través del uso del software Review Manager 5.4.1 (RevMan).

Para la búsqueda de datos científicos fueron utilizadas las plataformas PubMed y Cochrane desde el año 1998 a enero de 2021. Los términos Medical Subject Heading (MeSH) "HIV"; "*Antiretroviral Therapy, Highly Active"; "HAART-Naive"; "Dyslipidemias"; "Heart Disease Risk Factors"; "Hypercholesterolemia*"; fueron utilizados para encontrar artículos relevantes. Para cada término, la búsqueda fue combinada con sus sinónimos y derivados a través del operador booleano "OR". Luego los resultados fueron unificados en una búsqueda final con el operador "AND". Fueron incluidos artículos que compararon los niveles de colesterol total (CT) de pacientes adultos HIV positivos con y sin uso de TARV. Los criterios de exclusión consideraron: participantes no infectados por HIV, niños y adolescentes HIV+; pacientes en TARV y sin TARV no reportados; lipoproteínas séricas y dislipidemias no reportadas; idiomas que no fuesen inglés, español o portugués; opiniones de expertos, datos no publicados, actas de procedimientos, informes. El sistema web Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) fue la plataforma online utilizada para organización y selección de las investigaciones. A los fines de este artículo, se considera hipercolesterolemia como los niveles séricos de colesterol total como ≥240 mg/dL (≥6,2 mmol/L).

El análisis de sesgo de publicación de artículos fue realizada a través del gráfico de *funnel plot*. Debido a las diferencias entre los trabajos, el metaanálisis fue ejecutado usando un modelo de análisis de efectos aleatorios (*random*) y el método estadístico con la prueba de Mantel-Haenszel (M-H). La heterogeneidad entre los estudios se evaluó por la inspección del *forest plot* mediante la estadística I^2. Estimativas de efecto fueron reportadas con el uso del intervalo de confianza a 95% y valores P (considerados estadísticamente relevantes cuando $P<0,05$).

RESULTADOS

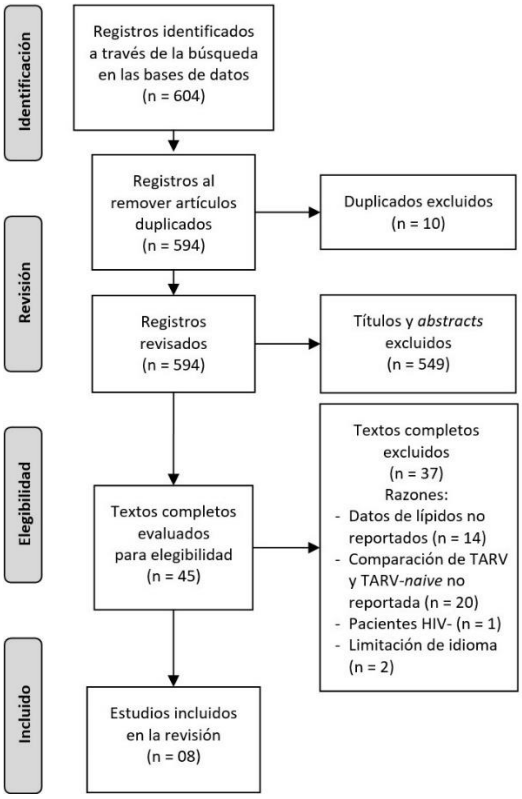


Figura 1. Diagrama de Flujo para selección de artículos.

Las plataformas PubMed y Cochrane fueron las fuentes de los artículos para esta revisión sistemática y metaanálisis a partir de los cuales se hizo el diagrama de flujo (Figura 1). De los 604 resultados iniciales se excluyeron: 20 por estar duplicados, 549 por evaluación de sus títulos y *abstracts* que no cumplieron con los requisitos y 37 por análisis de los textos completos. Riddler et al., Ceccato et al. y Denue et al. tienen como diseño de investigación el tipo cohorte, mientras que los demás son diseños transversales.

Autor (Año)	País	Pacientes	% Hombres	Edad Media (años)	Duración TARV (meses)
Riddler (2003)	Estados Unidos	50	100	35	38,4
Bergersen (2004)	Noruega	283	80	42,7	33,6
Ceccato (2011)	Brasil	620	66,5	39,2	28,6
Denue (2013)	Nigeria	229	48,9	43,5	24
Muhammad (2013)	Nigeria	200	33,1	32,5	45
Ngala (2013)	Ghana	305	31,8	38,5	18,5
Nsagha (2015)	Camerún	215	25,1	42,2	62,7
Osegbe (2016)	Nigeria	200	40	37,5	-

Tabla 1. Lista de trabajos incluidos y sus características.

En este trabajo fueron seleccionados 8 estudios (Tabla 1), siendo 5 de África (Denue, Muhammad et al., Ngala & Fianko, Nsagha et al., Osegbe et al.), 1 de América del Sur (Ceccato), 1 de América del Norte (Riddler) y 1 de Europa (Bergersen et al.). En ello se evidenció que el uso de terapia antirretroviral está estadísticamente relacionado a hipercolesterolemia (Figura 2) en individuos infectados por el virus HIV (odds ratio [OR] 3,65; IC 95% 3,0 a 4,45; I^2 = 57.0%). Entre los 1.630 pacientes infectados y con uso concomitante de TARV, 556 desarrollaron hipercolesterolemia (34%), mientras que en el grupo *naive* (sin tratamiento), solamente el 12% presentó colesterolemia elevada (175 de los 1.359). La edad media general de los pacientes era de 38,9 años. La media general de meses de uso de TARV fue de 35,8 meses. Los estudios presentaron moderada heterogeneidad (P = 0,02) con una variación de 57% entre los trabajos (I^2). El análisis del gráfico de *funnel plot* demostró distribución compatible con ausencia de sesgo de publicación de artículos.

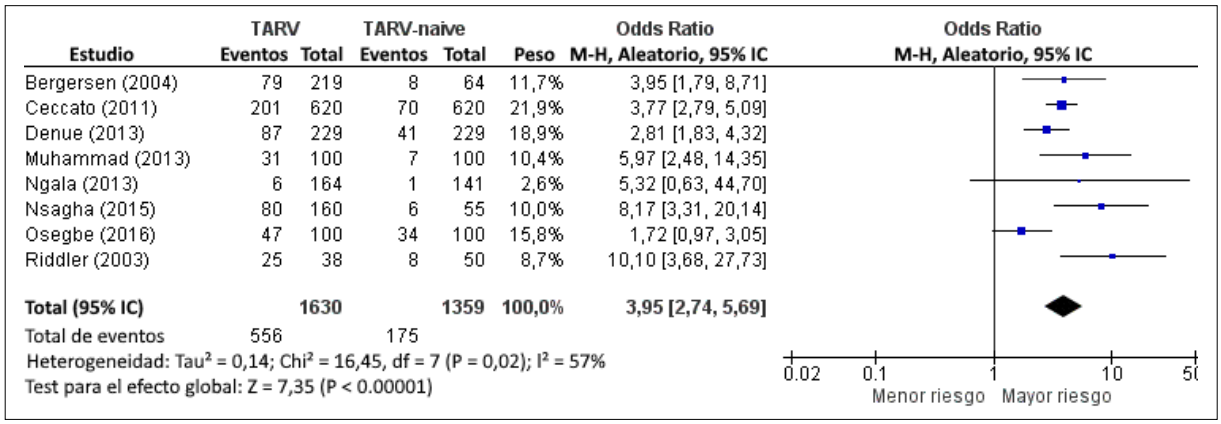


Figura 2. Datos y *forest plot* de la asociación entre uso de TARV y desarrollo de hipercolesterolemia (eventos). IC: intervalo de confianza; M-H: prueba de Mantel-Haenszel; *Naive*: grupo sin tratamiento; Aleatorio: modelo de análisis de efectos aleatorios.

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al final del año de 2019, había una estimativa de 38 millones de personas viviendo con HIV, de los cuales 81% conocían su status serológico, 67% recibían TARV y 59% tenían carga viral indetectable (20). La OMS preconiza un tratamiento de todos los recién diagnosticados con HIV (2). En ese mismo año, 690 mil murieron por causas relacionadas a la enfermedad y 1,7 millones de personas se infectaron (20). En Argentina, se estima que en 2018 estaban en terapia antirretroviral: 92% de los niños (0-14 años), 61% de adultos (>15 años) y 95% de las embarazadas (21).

Datos de la OMS de 2019 muestran que la expectativa de vida general de la población mundial es, en países de alto ingreso, de 80,2 años y en los de bajo ingreso es de 62,7 años. El HIV/SIDA y las enfermedades isquémicas del corazón (EIC) están entre las principales condiciones que reducen la expectativa de vida de las personas en 1,45 años y 1,35 años respectivamente (1).

El uso de antirretrovirales puede combinarse de distintas maneras según clase medicamentosa y su respectivo mecanismo de acción para alcanzar resultados satisfactorios contra la infección.

Esta revisión sistemática sostiene que el uso de TARV lleva a hipercolesterolemia, pero queda abierta la comprobación del impacto sobre los demás lípidos corporales (LDLc, HDLc y triglicéridos). No menos importante es la evaluación del perfil de los pacientes estudiados para verificar si aspectos como edad, clase social, sexo, dieta, practica de deporte, esquema terapéutico farmacológico y país que vive favorecen o no el desarrollo de hipercolesterolemia, posibilitando un diferente análisis del resultado presentado por este trabajo. Tales características pueden ser las responsables por la heterogeneidad encontrada (I^2 = 57%). Las investigaciones de Ngala (2013) y Osegbe (2016), por ejemplo, tienen como resultados valores no conclusivos (OR 5,32; IC 95% 0,63 a 44,70 y OR 1,72; IC 95% 0,97 a 3,05 respectivamente).

La condición serológica positiva para el virus puede llevar a un estado de angustia al no saber cuándo se va a alcanzar el estadio de SIDA. Este sentimiento, asociado a la discriminación social y al temor que su entorno conozca la positividad para el virus, puede hacer que el paciente viva en un constante estrés psicológico. El suicidio sigue estando entre las principales causas de muerte de personas HIV positivas (9).

Las enfermedades cardiovasculares relacionadas a la hipercolesterolemia son silenciosas, se desarrollan lentamente a lo largo de los años y cuando generan síntomas puede ser muy difícil revertir la situación vascular del paciente. Es de extrema importancia el rastreo temprano para la oportuna toma de decisiones y evaluación de opciones terapéuticas.

Un cuidado adecuado, no solamente con TARV, pero en todas las esferas que componen la vida de las personas viviendo con HIV se hace necesaria. La mayor expectativa de vida alcanzada con el tratamiento abre un panel de oportunidades para el control y manejo, a largo plazo, de la salud de estos pacientes.

TARV y metabolismo lipídico

Los antirretrovirales actúan en el proceso metabólico de los retrovirus con el objetivo de disminuir su actividad. Entre los más comúnmente utilizados están:

- inhibidores de la proteasa (IP): atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir,
- inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN): abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, zidovudina y tenofovir,
- inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR): efavirenz, nevirapina, etravirina, doravirina y rilpivirina,
- antagonista de correceptores CCR5: maraviroc,
- inhibidores de la integrasa (INSTI): raltegravir, elvitegravir, dolutegravir,
- inhibidores de la entrada: enfuvirtide o T-20.

Si bien ese metaanálisis no discute los mecanismos de acción de los fármacos y en los trabajos evaluados no se tienen en cuenta cada medicamento y su reacción para el aumento de los componentes lipídicos, esa sección trata de los mecanismos propuestos para explicar cómo la TARV podría ser responsable del descontrol del perfil lipídico relacionado al modo de acción de los fármacos en el organismo.

Los IP (inhibidores de la proteasa) tendrían alta afinidad por el sitio catalítico de la HIV proteasa, que comparte características homólogas con el sitio de unión de dos proteínas relacionadas al metabolismo lipídico: *cytoplasmic retinoic acid–binding protein type 1* (CRABP-1), y *low-density lipoprotein receptor–related protein* – LDLR-RP (22).

La unión a CRABP-1 llevaría a una inhibición de la síntesis de ácido retinoico, culminando en un menor depósito de lípidos y a apoptosis de adipocitos, que termina en un aumento de lípidos circulantes. La inhibición de los LDLR-RP resulta en hiperlipidemia debido a falla por parte de hepatocitos de remover los triglicéridos y quilomicrones de la circulación. Además, estarían involucrados mecanismos que inhiben la *Lipoprotein Lipase* (LPL), responsable por tomar triglicéridos circulantes y metabolizarlos en glicerol y ácidos grasos para los tejidos; inhibición de la *sterol regulatory element-binding protein* 1 (SREBP-1) y *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARγ), mecanismos no totalmente comprobados (23).

Los ITIAN serían responsables por la dislipidemia por la inhibición de la *mitochondrial DNA polymerase gamma* llevando a una depleción del DNA mitocondrial (mtDNA), con disfunción de la cadena respiratoria y menor fosforilación oxidativa (22).

La OMS sugiere la utilización como terapia de primera línea: 2 ITIAN + Dolutegravir con detalles en su implementación según indicaciones específicas. Si hay

resistencia o por cumplir criterios excluyentes de la primera línea, la segunda opción indicada es: 2 ITIAN + IP (2). Su meta a nivel mundial conocida como “90-90-90” buscaba, al año 2020, aumentar al 90% la proporción de personas HIV+ que conocen su diagnóstico, a incrementar al 90% las que están bajo tratamiento antirretroviral, y a que el 90% bajo tratamiento tenga carga viral indetectable (21).

Son conocidos los mecanismos de acción de las drogas usadas en la TARV. También se sabe que, bajo indicaciones de la OMS, su uso está siendo implementado largamente a nivel mundial. Al entender que poseen efectos adversos, como es el caso de la hipercolesterolemia confirmada por la actual revisión sistemática, el resultado del trabajo sugiere la importancia de verificar los niveles de colesterol en la rutina terapéutica de pacientes HIV+. El oportuno control junto al médico que asiste al paciente infectado puede evitar la hipercolesterolemia y llevar a una mejor calidad de vida de esas personas. Futuras investigaciones podrían intentar entender puntos no estudiados por el presente trabajo. Tratar de relacionar el aumento del colesterol derivado del uso de TARV con el real impacto cardiovascular e infarto agudo de miocardio; si el perfil del paciente interfiere con el resultado dislipidémico; y conocer qué clase de medicamento específica está relacionada al aumento del colesterol plasmático.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No hay conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835
2. Organization WH. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretrovir [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf
3. Silva EFR, Lewi DS, Vedovato GM, Garcia VRS, Tenore SB, Bassichetto KC. Estado nutricional, clínico e padrão alimentar de pessoas vivendo com HIV/Aids em assistência ambulatorial no município de São Paulo. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 May 24];13(4):677–88. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2010000400012&lng=pt&tlng=pt
4. HIV.gov. What Are HIV and AIDS? [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids
5. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 May 26];27(5):682–97. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300943
6. Clotet B, Negredo E. HIV Protease Inhibitors and Dyslipidemia. AIDS Rev. 2002 Nov 30;5:19–24.
7. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2019;16(12):745–59. Available from: https://doi.org/10.1038/s41569-019-0219-9
8. Lo J, Plutzky J. The biology of atherosclerosis: General paradigms and distinct pathogenic mechanisms among HIV-infected patients. J Infect Dis. 2012;205(SUPPL. 3).
9. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. Lancet Public Heal [Internet]. 2017;2(1):e35–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2
10. Dau B, Holodniy M. The Relationship Between HIV Infection and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rev [Internet]. 2008 Aug 1;4(3):203–18. Available from: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=4&issue=3&spage=203
11. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. Clin Infect Dis [Internet]. 2018 Apr 3;66(8):1230–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149237
12. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA. 2003 Jun;289(22):2978–82.
13. Ceccato MGB, Bonolo PF, Souza Neto AI, Araújo FS, Freitas MIF. Antiretroviral therapy-

associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol. 2011 Nov;44(11):1177–83.
14. Denue BA, Alkali MB, Abjah AU, Kida IM, Ajayi B, Fate BZ. Changes in Lipid Profiles and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen. Infect Dis Res Treat. 2013;6:IDRT.S10044.
15. Muhammad S, Sani MU, Okeahialam BN. Prevalence of dyslipidemia among human immunodeficiency virus infected Nigerians. Ann Afr Med. 2013;12(1):24–8.
16. Ngala RA, Fianko K. Dyslipidaemia and dysglycaemia in HIV-infected patients on highly active anti-retroviral therapy in Kumasi Metropolis. Afr Health Sci. 2013 Dec;13(4):1107–16.
17. Nsagha DS, Assob JCN, Njunda AL, Tanue EA, Kibu OD, Ayima CW, et al. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in HIV/AIDS Patients on HAART. Open AIDS J [Internet]. 2015;9(1):51–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26587072
18. Osegbe ID, Soriyan OO, Ogbenna AA, Okpara HC, Azinge EC. Risk factors and assessment for cardiovascular disease among HIV-positive patients attending a nigerian tertiary hospital. Pan Afr Med J. 2016;23:1–9.
19. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2004 Aug;23(8):625–30.
20. Organization WH. WHO HIV/AIDS fact sheet [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 5]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids
21. Organization WH. HIV Country Intelligence Fact Sheet [Internet]. 2019 [cited 2020 May 25]. Available from: https://cfs.hivci.org/country-factsheet.html
22. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. Brazilian J Infect Dis an Off Publ Brazilian Soc Infect Dis. 2010;14(6):575–88.
23. Feeney ER. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. Open Cardiovasc Med J. 2011;5(1):49–63.