



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”

**Factores asociados a la mortalidad en pacientes con
infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada:
estudio de cohorte retrospectiva. IPK, 2010-2025**

Autora: Dra. Eliset Valdés Carrazana.

Tesis para optar por el Título de Máster en Epidemiología

La Habana, 2025



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”

**Factores asociados a la mortalidad en pacientes con
infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada:
estudio de cohorte retrospectiva. IPK, 2010-2025**

Autora: Dra. Eliset Valdés Carrazana.

Tutores: Dr. Alexander González Díaz. DrC.

Dra. Olga Castaño Araujo. MSc

Tesis para optar por el Título de Máster en Epidemiología

La Habana, 2025

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo agradecer especialmente a mi tutor, por su invaluable apoyo, orientación y paciencia a lo largo de este camino.

Agradezco a mis profesores, por sus horas dedicadas en nuestra formación y a la institución por la oportunidad de superación y crecimiento profesional

Finalmente, agradezco a mi familia y amigos por su comprensión y aliento en los momentos más desafiantes de este proceso

RESUMEN

Introducción: La coinfección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada (ERC) configura una enfermedad dual de alta complejidad y mortalidad.

Objetivo: Analizar los factores pronósticos y la supervivencia en pacientes con VIH y ERC estadio $\geq 3a$ atendidos en el IPK entre 2010-2025. **Métodos:**

Estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 239 pacientes. Se analizaron características clínicas, epidemiológicas, causas de muerte, factores asociados a mortalidad (regresión de Cox) y supervivencia según estratificación KDIGO.

Resultados: Predominaron hombres jóvenes (84,9%) con diagnóstico reciente de VIH (mediana 2 años en riesgo Muy Alto), inmunosupresión severa (39,8% con CD4 < 200 células/ μ L) y control virológico deficiente. El 79,9% se clasificó como riesgo KDIGO “Muy Alto”, grupo que concentró las peores cifras de hemoglobina, albúmina y PCR. La mortalidad global fue 49,8% (tasa: 95,7 por 1000 personas-año), predominantemente por causas infecciosas (37,8%) y cardiovasculares (36,1%). Factores asociados a mortalidad global: ERC G4-G5 (HR:4,72), no uso de dolutegravir (HR: 0,458) y hemoglobina (HR: 0,971 por g/L). La mortalidad cardiovascular ocurrió exclusivamente en ERC G4-G5 y se asoció con anemia severa (HR: 2,87) y PCR elevada (HR: 2,33), no así con factores de riesgo tradicionales. La supervivencia en riesgo “Muy Alto” fue 4,3 años (20% a 5 años) versus $>80\%$ a 10 años en riesgo Moderado/Alto ($p < 0,001$). **Conclusiones:** La ERC avanzada es el principal determinante pronóstico en VIH. El uso de dolutegravir reduce la mortalidad en 54%. La anemia emerge como factor modificable. La estratificación KDIGO identifica un subgrupo de riesgo extremo que requiere intervención prioritaria.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
Justificación de la investigación.....	4
Problema científico	5
Hipótesis:	5
Objetivos.....	6
I. MARCO TEÓRICO.....	7
I.1 La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	7
La Pandemia	7
Virología y patogénesis del VIH	7
Epidemiología global del VIH: tendencias y desafíos actuales.	10
Situación del VIH en las Américas	12
Situación del VIH en Cuba	13
I.2 Enfermedad Renal Crónica: epidemiología mundial y factores de riesgo	15
Carga epidemiológica.....	15
Factores de Riesgo Principales: Hipertensión Arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM)	17
Interacción Sinérgica y Otros Factores de Riesgo	19
I.3 La enfermedad dual VIH-ERC como determinante crítico de supervivencia	20
Factores pronósticos en la enfermedad dual VIH-ERC: un modelo integrado	21
I.4 Enfermedad Cardiovascular: panorama general y consideraciones en el contexto del VIH	27
II. MATERIAL Y MÉTODOS	31
Diseño del estudio.	31
Operacionalización de variables	34
Procedimientos y fuentes de Información	37
III. RESULTADOS	40
IV. DISCUSIÓN	55
CONCLUSIONES.....	68
RECOMENDACIONES	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ACR	Albuminuria (razón albúmina/creatinina)
CD4	Linfocitos T CD4+
CV	Cardiovascular / Carga viral (según contexto)
D4T	Estavudina
DDI	Didanosina
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
G1-G5	Estadios de ERC según TFGe
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard Ratio
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de masa corporal
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (por su sigla en inglés)
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MINSAP	Ministerio de Salud Pública (Cuba)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds Ratio
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PVV	Personas que viven con VIH
RIC	Rango intercuartil
sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) representa uno de los desafíos más complejos y prolongados para la salud pública mundial. Desde su identificación en la década de 1980, la infección por VIH ha provocado una de las epidemias más devastadoras de la historia moderna, caracterizada por su alta transmisibilidad y su elevada letalidad en ausencia de tratamiento. (1) Durante décadas, el VIH fue una sentencia de muerte, con tasas de mortalidad que alcanzaron su punto máximo a finales de los años noventa, siendo las infecciones oportunistas —especialmente la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y las infecciones del sistema nervioso central— las principales causas de fallecimiento. (2-4)

La introducción de la terapia antirretroviral (TAR) a mediados de los años noventa transformó el pronóstico de la infección, así la convirtió de una enfermedad aguda y fatal a una condición crónica manejable. (5, 6) Este logro, sin embargo, ha reconfigurado el panorama epidemiológico y clínico del VIH. La población que vive con el virus envejece, y con ello emerge un nuevo perfil de morbilidad, dominado por las enfermedades crónicas no transmisibles y sus complicaciones. (5-7)

Entre estas comorbilidades, la enfermedad renal crónica (ERC) adquiere una relevancia singular. Su prevalencia es significativamente mayor en personas con VIH que en la población general, debido a factores intrínsecos de la infección —como la nefropatía asociada al VIH y la toxicidad renal de ciertos

antirretrovirales— y a la mayor frecuencia de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión y la diabetes. (8)

La clasificación y estratificación del riesgo pronóstico de la ERC se rige actualmente por las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés). Estas guías combinan la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y el nivel de albuminuria, para categorizar a los pacientes en grupos de riesgo creciente: de bajo a muy alto.(9)

La coexistencia de VIH y ERC configura así una enfermedad dual que amplifica la complejidad clínica, acelera la progresión de ambas entidades y eleva sustancialmente el riesgo de muerte. (10-12)

Este riesgo se eleva por la interacción sinérgica con las enfermedades cardiovasculares (ECV), principal causa de muerte a nivel mundial. (13-16) De forma aislada, tanto la ERC como el VIH incrementan el riesgo cardiovascular; sin embargo, su coexistencia genera una sinergia fisiopatológica que puede multiplicar dicho riesgo entre 4 y 12 veces en comparación con la población general. (11, 17-19)

Por un lado, la ERC es un potente predictor independiente de eventos cardiovasculares mayores, mediados por estrés oxidativo, inflamación sistémica y acumulación de toxinas urémicas. (20-22) Por otro, el VIH, incluso bajo control virológico, mantiene un riesgo cardiovascular residual elevado debido a la inflamación crónica de bajo grado, la activación inmunológica persistente y los efectos metabólicos de algunos antirretrovirales. (23-25) La convergencia de ambos procesos crea un ciclo vicioso que acelera la aterosclerosis y la disfunción endotelial. (26-28)

Este riesgo se agrava por la presencia de factores específicos de cada condición, como la albuminuria y la anemia en la ERC, y la exposición a fármacos como el abacavir en el VIH. (11, 20, 29, 30) Además, la complejidad clínica está influenciada por determinantes sociales de la salud, como el bajo nivel educativo y el acceso desigual a servicios sanitarios, que limitan el acceso a terapias óptimas y agravan las disparidades en los desenlaces. (31-33)

A nivel global y en la Región de las Américas, esta triple carga (ECV, ERC, VIH) representa un desafío sanitario creciente, marcado por inequidades en el acceso al diagnóstico temprano y a estrategias de prevención integral. (1, 12, 13, 15, 34)

Cuba, con su sistema de salud universal, presenta un escenario singular. Tras garantizar el acceso universal al TAR y eliminar la transmisión vertical del VIH, el sistema sanitario cubano enfrenta ahora el reto de gestionar el envejecimiento de esta población y la creciente prevalencia de comorbilidades crónicas. (35) Esto requiere su integración dentro de los programas de VIH, un modelo que podría ofrecer lecciones valiosas para la región.

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), centro de referencia nacional para la atención al paciente VIH con enfermedad crónica renal, es un observatorio privilegiado de este fenómeno. En el servicio de Nefrología se observa un incremento de la mortalidad en los pacientes con VIH y ERC, y se destacan las ECV como una de las principales causas de muerte en este grupo. [Datos no publicados del servicio de nefrología]

Justificación de la investigación

A pesar de esta evidencia, persisten importantes brechas en el conocimiento, de modo especial en el contexto nacional. La caracterización del perfil de riesgo y los determinantes pronósticos de la mortalidad global y cardiovascular específica en pacientes con VIH y ERC avanzada resulta insuficiente. (36-40) Se sabe mucho sobre el manejo del VIH y de la ERC por separado, pero muy poco sobre su interacción sinérgica en estadios avanzados, de forma especial en el ámbito institucional.

La mortalidad reportada en pacientes con enfermedad dual VIH y ERC avanzada en el IPK hace necesario la caracterización de su perfil de riesgo integral. Este análisis debe incluir no solo la función renal y el estado virológico, sino también el grado de inflamación sistémica, el estado nutricional, la presencia de anemia, la exposición a antirretrovirales específicos y las comorbilidades cardiometabólicas, sin dejar de considerar el marco de los determinantes sociales de la salud.

Identificar los factores modificables asociados a estos desenlaces adversos permite diseñar intervenciones específicas. Estas intervenciones podrían cambiar la trayectoria clínica de los pacientes. Además, resulta crucial evaluar si las guías de estratificación renal (KDIGO) predicen adecuadamente el pronóstico en esta población. Esta evaluación debe considerar las variables propias del VIH. De esta forma, se podrían optimizar las herramientas de seguimiento y el manejo clínico en nuestro contexto.

Problema científico

¿Cuáles son los factores asociados con la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con VIH y ERC avanzada atendidos en el IPK entre 2010 y 2025?

¿La clasificación KDIGO, combinada con variables específicas del VIH, identifica de manera precisa a los pacientes de mayor riesgo de morir y permite señalar factores modificables para guiar intervenciones en esta población?

Hipótesis:

En pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada, la mortalidad global está determinada por la gravedad de la disfunción renal, las complicaciones metabólicas asociadas y la exposición a esquemas antirretrovirales específicos. Por su parte, la mortalidad cardiovascular en esta población se asocia con complicaciones derivadas de la enfermedad renal, más que con factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Objetivos

General: Analizar los factores pronósticos y la supervivencia en pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada.

Específicos:

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas, así como la distribución de las causas de muerte, en una cohorte de pacientes con VIH y ERC estadio $\geq 3a$.
2. Identificar los factores asociados a la mortalidad global y a la mortalidad cardiovascular específica en esta población.
3. Evaluar la supervivencia global y compararla según la categoría de riesgo renal establecida por la guía KDIGO.

CAPÍTULO I

I. MARCO TEÓRICO

I.1 La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La Pandemia

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) constituye una de las pandemias más complejas y trascendentes de la historia reciente. Desde su emergencia a principios de la década de 1980, la epidemia ha provocado un profundo impacto demográfico y sanitario a nivel global, con un estimado de más de 40 millones de muertes acumuladas atribuibles al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y sus complicaciones. (1, 41)

Este impacto inicial estuvo dominado por la alta letalidad de las infecciones oportunistas —como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculosis y las infecciones del sistema nervioso central— en ausencia de un tratamiento efectivo, convirtiendo al diagnóstico en una sentencia de muerte durante la primera década de la epidemia. (2-4, 42)

Virología y patogénesis del VIH

El agente etiológico, un retrovirus del género *Lentivirus*, fue identificado clínicamente en 1981 en los Estados Unidos a partir de grupos de pacientes con infecciones oportunistas y sarcoma de Kaposi, cuadro que definió la nueva entidad clínica denominada sida. (43, 44) El virus fue aislado e identificado como el agente causal en 1983 por los equipos de Luc Montagnier y Robert Gallo, hallazgo que sentó las bases para comprender su patogénesis.(43) Un hito diagnóstico fundamental se alcanzó en 1985 con el desarrollo y

comercialización de la prueba serológica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), la primera herramienta fiable para detectar anticuerpos contra el VIH.

Este avance permitió por primera vez dimensionar el alcance real de la epidemia, no solo confirmando su extensión en países desarrollados, sino también revelando su rápida y silenciosa diseminación en naciones en desarrollo, particularmente en el África subsahariana, región que pronto se convertiría en el epicentro de la pandemia. (45, 46) La disponibilidad de esta prueba también transformó la seguridad en las donaciones de sangre y marcó el inicio de la vigilancia epidemiológica sistemática del VIH a escala mundial.

Existen dos tipos principales del virus: el VIH-1, responsable de la pandemia global de sida, y el VIH-2, que, aunque puede ocasionar sida, se considera menos patógeno y con una transmisibilidad significativamente menor. (47, 48) Ambos tipos comparten aproximadamente entre un 40% y un 50% de homología genética y una organización genómica similar, siendo el VIH-1 el causante de más del 95% de las infecciones a nivel mundial.(49) La distribución del VIH-2 está principalmente limitada al África Occidental, con focos en países como Angola y Mozambique, y una presencia minoritaria en Europa, América e India debido a patrones migratorios. (48)

La base molecular de la persistencia viral y el principal desafío para su erradicación reside en su mecanismo de replicación, el cual depende de la transcriptasa inversa. Esta enzima convierte el ARN genómico viral en un ADN de doble cadena que se integra irreversiblemente en el genoma de la célula huésped. (50) El tropismo del virus por células del sistema inmune como los linfocitos T CD4+, los macrófagos y las células dendríticas explica el deterioro

progresivo de la inmunidad celular que define a la infección. El principal mecanismo patogénico es la destrucción progresiva y masiva de los linfocitos T CD4+, cuya semivida se reduce drásticamente de meses en estado normal a aproximadamente dos días cuando están infectados. (45)

La velocidad de esta depleción celular se correlaciona directamente con los niveles de carga viral plasmática. (51) La patogénesis del VIH, sin embargo, es más compleja que una simple reducción cuantitativa de CD4+. Incluye profundas alteraciones cualitativas en la función inmunológica, como la activación inmunológica crónica, la desregulación de la respuesta de los linfocitos B, la inversión del cociente CD4/CD8, la reducción en la producción de citocinas clave (como la IL-2) y el compromiso de la actividad citotóxica de las células natural killer. (47) Este conjunto de disfunciones genera un estado de inmunodeficiencia combinada que facilita la aparición de infecciones oportunistas y neoplasias definitorias de sida.

La evolución clínica muestra una marcada heterogeneidad. Mientras algunos pacientes (denominados "progresores rápidos") desarrollan sida en 1-2 años, otros ("progresores lentos" o "controladores de élite") mantienen una relativa estabilidad inmunológica durante décadas.(47) El recuento de linfocitos T CD4+ sigue siendo el biomarcador central para evaluar el daño inmunológico y estadificar la enfermedad. Según criterios ampliamente aceptados, un recuento <200 células/ μ L define el diagnóstico de sida por criterio inmunológico y se asocia con un riesgo exponencialmente mayor de infecciones oportunistas, comorbilidades y mortalidad. (52)

Epidemiología global del VIH: tendencias y desafíos actuales.

A pesar de los avances en el manejo de la infección y en el desarrollo de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la misma, persiste la expansión de la infección por VIH a nivel mundial. Según el informe más reciente de ONUSIDA (2024), al cierre del año vivían con VIH en el mundo aproximadamente 40,8 millones de personas.

En 2024 se registraron 1,3 millones de nuevas infecciones, cifra que excede en más de tres veces el objetivo de 370 000 establecido por ONUSIDA para 2025. Este objetivo, equivalente a una reducción del 39% respecto a 2010, subraya las limitaciones de las estrategias de prevención implementadas hasta la fecha.(1)

Aunque la epidemia de VIH tiene alcance global, su distribución geográfica presenta disparidades significativas. África Subsahariana concentra aproximadamente dos tercios de las personas que viven con el virus a nivel mundial. Sin embargo, la tendencia en nuevas infecciones muestra una dinámica diferente en otras regiones. En la actualidad, al menos 28 países registran un aumento en la incidencia del VIH, con un crecimiento particularmente marcado en tres regiones: Europa Oriental y Asia Central, América Latina, y Oriente Medio y Norte de África. Esta divergencia entre la carga histórica acumulada y las tendencias emergentes subraya la necesidad de respuestas epidemiológicas diferenciadas y adaptadas a cada contexto regional.(1)

El tratamiento antirretroviral ha alcanzado una cobertura sin precedentes, con 31,6 millones de personas recibiendo TAR a nivel global, comparado con

apenas 7,8 millones en 2010, lo que explica el descenso global de la incidencia de enfermedades oportunistas y mortalidad directamente relacionada con la infección por VIH y sida. (1) No obstante, esta cifra representa solo el 77% de las personas que viven con VIH, dejando brechas significativas en la cascada de cuidado, particularmente en el diagnóstico temprano y la retención en los programas de tratamiento.

La mortalidad asociada al sida ha descendido de forma significativa desde su punto máximo en 2004, cuando causó aproximadamente 1,7 millones de muertes. Para 2024, esta cifra se había reducido a unos 630 000 decesos a nivel mundial. No obstante, esta cifra equivale a que aún se produce una muerte por minuto, una carga que se distribuye de manera desigual y refleja profundas inequidades en el acceso al diagnóstico, al tratamiento antirretroviral y a la atención integral. (1)

El análisis de las tendencias epidemiológicas muestra que la reducción en la mortalidad se ha desacelerado en años recientes. Esta ralentización es más marcada en regiones con sistemas de salud frágiles y altos niveles de pobreza. (1) Estas disparidades tienen un impacto directo en la supervivencia: se estima que la esperanza de vida de una persona de 20 años que inicia TAR en un país de altos ingresos, como Estados Unidos o Canadá, puede alcanzar los 70 años. En contraste, en países de ingresos bajos y medios, esta expectativa se limita a aproximadamente 44 años (1) Este contexto ha determinado que, en países desarrollados con alta cobertura de tratamiento antirretroviral, el perfil de las causas de muerte en personas con VIH que reciben TAR haya experimentado un cambio fundamental. Las infecciones oportunistas y las enfermedades definitorias de sida han dejado de ser las principales causas de

fallecimiento, desplazadas por las enfermedades crónicas no transmisibles y sus complicaciones.

Situación del VIH en las Américas

A pesar de los esfuerzos globales, la epidemia de VIH en las Américas presenta una trayectoria heterogénea. Los datos estiman un aumento del 13% en el número de nuevas infecciones anuales en América Latina entre 2010 y 2024, con un incremento de aproximadamente 110,000 a 120,000 casos por año. En contraste, la subregión del Caribe logró una reducción significativa del 21% en el mismo período, con un descenso de 19,000 a 15,000 nuevas infecciones anuales. (2, 24)

El impacto mortal de la epidemia mantiene una magnitud considerable, con un estimado de 38,000 vidas que se pierden cada año en las Américas por causas relacionadas con el VIH (1). Sin embargo, las tendencias de mortalidad registran avances diferenciados: en América Latina, las muertes anuales relacionadas con el sida tuvieron una disminución del 31%, de 42,000 en 2010 a 27,000 en 2024. El Caribe presentó un progreso aún mayor, con una reducción del 62% en el mismo período, de 12 000 a 4 800 fallecimientos anuales. (1)

La epidemia afecta de manera desproporcionada a las poblaciones clave, entre las que se incluyen hombres que tienen sexo con hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadoras sexuales. Estos grupos muestran prevalencias del virus más altas que la población general y representan la mayoría de las nuevas infecciones en la Región.

Respecto a la carga de enfermedad, las estimaciones para 2024 indican que un total de 4,2 millones de personas vivían con el VIH en las Américas, de las cuales 2,8 millones residían en América Latina y el Caribe (1). No obstante, persisten brechas importantes en la cascada de atención. Aproximadamente el 14% de las personas con VIH en América Latina y el 15% en el Caribe desconocían su estado serológico a finales de 2024. Entre los diagnósticos, cerca de un tercio se realizan en una fase avanzada de la enfermedad, con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm³, lo que compromete su pronóstico y favorece la transmisión comunitaria. (1) Este diagnóstico tardío se asocia directamente con una mayor morbilidad, costos sanitarios significativamente más elevados y la perpetuación de la transmisión comunitaria.(53, 54)

Para finales de 2024, la cobertura del tratamiento antirretroviral (TAR) alcanzó el 71% en América Latina y el 74% en el Caribe

Situación del VIH en Cuba

Cuba presenta la prevalencia más baja de infección por VIH en América Latina y el Caribe, estimada en aproximadamente 0,4% en la población general, lo que la sitúa también entre las más bajas del hemisferio occidental. (1, 55) Según la clasificación epidemiológica de ONUSIDA, el país mantiene una epidemia de baja intensidad. Sin embargo, según los datos más recientes disponibles en el perfil de país de la OPS, se observa una tendencia al crecimiento en la incidencia durante el último quinquenio, lo que representa un desafío emergente para el programa nacional de control. (55)

La epidemia de VIH en Cuba registra un acumulado de 44,394 personas diagnosticadas desde 1986 hasta septiembre de 2025, con un total de 9,113 fallecimientos, de los cuales 7,228 se atribuyen al sida y 1,885 a otras causas. Los datos de prevalencia reportan 35,281 personas que viven con VIH (PVV), de las cuales 17,976 se encuentran en estadios clínicos avanzados de la enfermedad. (MINSAP. *Datos no publicados del Sistema de Vigilancia del VIH. 2025*)

La distribución geográfica muestra una concentración en las provincias de La Habana y Santiago de Cuba, que agrupan cerca de la mitad de las PVV del país. La epidemia presenta un claro predominio en la población masculina, con una razón de masculinidad de 4:1 en los diagnósticos. Las mujeres constituyen alrededor del 20% de los casos a nivel nacional, aunque algunos municipios reportan incrementos localizados.

La transmisión sexual constituye la vía principal de infección, responsable de más del 99% de los casos. En este grupo, los HSH representan la población más afectada, con aproximadamente el 81% de todas las infecciones, donde se observa una mayor frecuencia en hombres de piel blanca.

La respuesta clínica alcanza una alta cobertura de tratamiento, con 29 018 pacientes que reciben terapia antirretroviral (TAR), lo que equivale al 97,40% de las personas diagnosticadas y elegibles para el tratamiento. Sin embargo, persiste una brecha crítica en el diagnóstico temprano: las estimaciones al cierre de 2024 calculan que aproximadamente 10 709 personas con VIH desconocen su estado serológico, lo que representa un desafío fundamental para el control epidemiológico y el acceso oportuno a la atención. (56)

De acuerdo a datos oficiales del Anuario Estadístico de Salud del Ministerio de Salud Pública de Cuba, en el 2023 se reportó una tasa de incidencia de 31,1 por cada millón de habitantes (51,8 en el sexo masculino y 11,0 en el femenino). Se encuentra entre las primeras 35 causas de muerte en Cuba, y al cierre del 2023 reportaron 294 muertes relacionadas con el sida. (57)

El perfil epidemiológico actual de Cuba está marcado por un logro sanitario de relevancia mundial: la eliminación certificada de la transmisión maternoinfantil (vertical) del VIH. La OMS validó este hito en 2015, condición que el país ha mantenido de forma sostenida por más de una década. Este resultado se fundamenta en una estrategia de salud pública robusta, caracterizada por: 1) la cobertura casi universal (>99,8%) de la prueba de VIH en el control prenatal; 2) el acceso garantizado, inmediato y gratuito a la terapia antirretroviral (TAR) para toda embarazada diagnosticada, con una cobertura superior al 99%; y 3) la implementación sistemática de la alimentación con sucedáneos de la leche materna. Este conjunto de intervenciones transformó de manera radical la dinámica de la epidemia, reduciendo la incidencia pediátrica a cero y liberando recursos del sistema para enfrentar otros desafíos en la población adulta que vive con VIH.(35)

I.2 Enfermedad Renal Crónica: epidemiología mundial y factores de riesgo

Carga epidemiológica

La enfermedad renal crónica constituye un problema de salud pública de magnitud creciente a nivel mundial. En 2023, se estimó que 788 millones de adultos padecían ERC, una cifra que representa más del doble de la prevalencia registrada en 1990 (378 millones). La prevalencia global

estandarizada por edad alcanzó el 14,2%, con un incremento relativo del 3,5% desde 1990. En términos de mortalidad, la ERC se posicionó en 2023 como la novena causa principal de muerte, con 1,48 millones de decesos atribuibles, y la duodécima causa de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD). La región del norte de África y Oriente Medio presentó la tasa más elevada (18,0%), mientras que la mayoría de los casos a nivel global se concentraron en los estadios tempranos (1-3) de la enfermedad, con una prevalencia combinada del 13,9%.⁽⁵⁸⁾

Esta disparidad geográfica no solo responde a diferencias en la prevalencia de sus principales factores de riesgo, sino también a limitaciones en el acceso al diagnóstico temprano, a la atención médica especializada y a estrategias efectivas de prevención secundaria.

La ERC se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón que se mantienen durante al menos tres meses y que tienen repercusiones clínicas para la salud. El diagnóstico se establece cuando se documenta, de manera persistente y por igual período, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 mL/min/1.73 m² o la presencia de albuminuria significativa. Estos criterios, establecidos por las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), permiten no solo diagnosticar la enfermedad, sino también clasificarla en estadios (G1-G5 según la TFGe) y grados de riesgo (A1-A3 según la albuminuria), facilitando un enfoque pronóstico y terapéutico estandarizado. (Cuadro 1) Esta definición operativa es fundamental para la identificación temprana, especialmente en poblaciones de riesgo como pacientes con hipertensión, diabetes o antecedentes cardiovasculares.^(9, 59)

Categorías de TFG (mL/min/1.73 m²)		Categorías de albuminuria persistente		
		A1 Normal a ligera (<30 mg/g)	A2 Moderadamente aumentada (30-300 mg/g)	A3 Severamente aumentada (>300 mg/g)
G1	Normal o alta (≥90)	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	G2 Levemente disminuida (60-89)	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto
G3a	Leve a moderadamente disminuida (45-59)	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
	G3b Moderada a severamente disminuida (30-44)	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto
G4	Severamente disminuida (15-29)	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto
G5	Insuficiencia renal (<15)	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Cuadro 1. Pronóstico de la ERC según categorías de TFG y albuminuria: KDIGO 2012

La ERC se reconoce como un “equivalente coronario”, dado que incrementa de manera significativa el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca. Los mecanismos que explican esta asociación incluyen la acumulación de toxinas urémicas, el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la anemia y las alteraciones del metabolismo mineral óseo, que favorecen la calcificación vascular y la disfunción endotelial. Estudios recientes confirman que la ERC no solo incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares, sino que también aumenta la mortalidad por estas causas, incluso en estadios iniciales de la enfermedad. (17, 60)

Factores de Riesgo Principales: Hipertensión Arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM)

La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) son reconocidos como los dos principales factores de riesgo modificables para el desarrollo y progresión de la ERC, siendo responsables conjuntamente de más del 60-70% de los casos. (61)

A. Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) representa un problema de salud global en expansión. En 2024, se estima que 1,400 millones de adultos en el mundo están afectados por la enfermedad, con una prevalencia que se ha duplicado desde 1990 y muestra variaciones regionales significativas. A pesar de esta elevada carga, solo alrededor del 23% de los pacientes hipertensos logra un control eficaz de su presión arterial. Este control deficiente adquiere especial relevancia renal, ya que se estima que entre el 20% y el 30% de los pacientes hipertensos desarrollarán ERC a lo largo de su vida. (61)

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la HTA con el daño renal incluyen la hiperfiltración glomerular, el aumento de la presión intraglomerular, la esclerosis glomerular y arteriolar por daño endotelial crónico, la activación persistente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y el estrés oxidativo con inflamación vascular sistémica.(62)

El control estricto de la presión arterial (<130/80 mmHg según guías KDIGO 2024) reduce significativamente el riesgo de progresión de la ERC y de eventos cardiovasculares asociados. (9)

B. Diabetes Mellitus (DM)

La diabetes mellitus (DM) constituye la principal causa individual de enfermedad renal crónica terminal que requiere terapia de reemplazo renal, tanto en países desarrollados como en muchos en vías de desarrollo. A nivel global, se estima que 589 millones de adultos vivían con diabetes en 2024, y se proyecta que esta cifra aumente a 853 millones para 2050. Aproximadamente del 30% al 40% de los pacientes con diabetes desarrollarán nefropatía

diabética, la cual se manifiesta inicialmente como microalbuminuria y progresa hacia una reducción gradual de la tasa de filtración glomerular (TFG). Los mecanismos fisiopatológicos del daño renal en la diabetes incluyen la hiperglucemia crónica, que induce glucotoxicidad y la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs); la hiperfiltración glomerular y el aumento de la presión capilar intraglomerular; la activación de vías inflamatorias y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); y alteraciones metabólicas asociadas a una dislipidemia aterogénica.(63)

La nefropatía diabética sigue un curso característico que comienza con hiperfiltración, progresa a microalbuminuria, luego a macroalbuminuria y finalmente a la disminución de la TFG. La implementación de fármacos nefroprotectores como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) ha transformado recientemente el manejo, demostrando reducir significativamente la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares en esta población. (64)

Interacción Sinérgica y Otros Factores de Riesgo

La coexistencia de HTA y DM ejerce un efecto sinérgico que acelera de manera exponencial el daño renal. Los pacientes que presentan ambas condiciones enfrentan un riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) de 4 a 5 veces mayor en comparación con aquellos que tienen solo uno de estos factores. Además de estos dos pilares fundamentales, otros elementos contribuyen de forma significativa a la carga global de la ERC. Entre ellos se encuentran la edad avanzada, donde la prevalencia de ERC se duplica cada

década después de los 40 años; la obesidad y el síndrome metabólico; las enfermedades cardiovasculares preexistentes; los antecedentes familiares de ERC; la exposición a sustancias nefrotóxicas como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), contrastes yodados y ciertos antibióticos; y diversos factores socioeconómicos, como un bajo nivel educativo, la pobreza y el acceso limitado a servicios de salud.(65)

I.3 La enfermedad dual VIH-ERC como determinante crítico de supervivencia

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha transitado, gracias a la terapia antirretroviral (TAR), de una enfermedad fatal a una condición crónica manejable, con una expectativa de vida cercana a la de la población general en contextos de acceso óptimo al tratamiento. Sin embargo, este éxito terapéutico ha revelado un nuevo paradigma clínico: la emergencia de comorbilidades crónicas no transmisibles como determinantes principales de la morbilidad y mortalidad a largo plazo. (8, 10) Entre ellas, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se erige como una de las más prevalentes y con mayor impacto pronóstico. Estudios globales estiman que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con VIH desarrolla algún grado de enfermedad renal significativa, una proporción que se refleja en el contexto cubano.

La coexistencia de VIH y ERC —denominada enfermedad dual VIH-ERC— configura un perfil de vulnerabilidad clínica extrema. La literatura internacional documenta consistentemente que estos pacientes presentan hasta el doble de mortalidad en comparación con aquellos con VIH sin afectación renal. (66) Esta asociación es independiente del control virológico y se mantiene tras ajustar por factores de riesgo tradicionales, sugiriendo mecanismos fisiopatológicos

sinérgicos y un efecto aditivo de ambas condiciones sobre la homeostasis orgánica.(10)

En este contexto, la identificación de los factores pronósticos asociados a la supervivencia en esta población de alto riesgo se convierte en una prioridad de salud pública y una necesidad clínica imperante. Los estudios de cohorte retrospectivos, como el aquí propuesto, constituyen la metodología idónea para este fin, al permitir analizar la relación temporal entre exposiciones (características basales del paciente, de la infección y de la enfermedad renal) y el desenlace de mortalidad, utilizando datos históricos de la práctica clínica real (8, 14).

Factores pronósticos en la enfermedad dual VIH-ERC: un modelo integrado

La mortalidad en la enfermedad dual VIH-ERC es multifactorial. Su predicción requiere un modelo integrado que considere factores derivados de tres dominios interconectados: 1) la gravedad y complicaciones de la ERC, 2) el estado de la infección por VIH y su tratamiento, y 3) los marcadores de vulnerabilidad sistémica.

1) Factores pronósticos renal-específicos

La gravedad de la disfunción renal es, posiblemente, el predictor más potente de mortalidad en esta población. La evaluación y estadificación de la ERC se rige por la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2024. De forma similar en esta población constituye el estándar internacional de referencia. Como se ha abordado esta guía propone una clasificación bidimensional que combina la causa, la tasa de filtración glomerular (TFG) y el grado de albuminuria,

permitiendo una estratificación integral del riesgo. La combinación de los estadios G y las categorías A genera una matriz de riesgo que clasifica a los pacientes en categorías de riesgo creciente de progresión de la ERC, eventos cardiovasculares y mortalidad.(9, 59, 66)

Las complicaciones derivadas del síndrome urémico en la ERC avanzada contribuyen de forma directa a la mortalidad, más allá del deterioro del filtrado glomerular.

La anemia renal, definida como hemoglobina <11 g/dL en mujeres y <12 g/dL en hombres, resulta principalmente de la deficiencia de eritropoyetina y la inflamación crónica. Esta anemia se asocia de manera independiente con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Actúa como un amplificador del riesgo cardiovascular y constituye un marcador de mal pronóstico global.

La inflamación sistémica y la desnutrición son componentes clave del cuadro clínico. La ERC mantiene un estado de inflamación crónica de bajo grado, evidenciado por la elevación de marcadores como la proteína C reactiva y la interleucina-6. Este estado inflamatorio, unido a un catabolismo proteico acelerado, conduce a la hipoalbuminemia. El fenotipo resultante, conocido como "desnutrición-inflamación", presenta una asociación sólida con la mortalidad por todas las causas y con los eventos cardiovasculares.

Las alteraciones metabólicas completan este perfil de alto riesgo. La hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario, propios de la ERC avanzada, promueven activamente la calcificación vascular. Este proceso

genera un sustrato anatómico que predispone a la muerte súbita cardíaca y a la enfermedad coronaria en esta población.(66)

2) Factores pronósticos relacionados con la Infección por VIH

Aunque la gravedad de la enfermedad renal crónica (ERC) es un determinante principal del pronóstico, el estado de la infección por VIH modula este riesgo de manera sustancial.

El control inmunoviroológico juega un papel fundamental. Un recuento de células CD4 nadir bajo, especialmente menor a 200 células/ μ L, refleja un daño inmunológico histórico significativo.(67) Este antecedente deja una "cicatriz" inflamatoria permanente que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades no definitorias de sida, incluyendo eventos cardiovasculares y una progresión acelerada de la enfermedad renal. Por otro lado, una carga viral detectable (generalmente >50 copias/mL) mantiene un estado de activación inmunológica e inflamación sistémica. Este estado persistente exacerba tanto el proceso aterosclerótico como la fibrosis renal, agravando el riesgo cardiovascular y la disfunción renal.(68)

La terapia antirretroviral (TAR) representa un arma de doble filo en el manejo de esta población. Su principal beneficio, la supresión viral sostenida, es fundamental para mejorar la supervivencia. Sin embargo, los perfiles de seguridad de los fármacos individuales influyen significativamente en el pronóstico. Los regímenes basados en inhibidores de la integrasa, particularmente el dolutegravir, (69)se asocian con un mejor perfil de seguridad renal, un menor grado de inflamación y mejores desenlaces cardiometabólicos en comparación con esquemas que contienen inhibidores de la proteasa o

ciertos análogos de nucleósidos. Este perfil favorable podría traducirse en una mayor supervivencia global. Por el contrario, la exposición histórica a fármacos con potencial nefrotóxico o proaterogénico, como el tenofovir disoproxil fumarato (TDF), la didanosina (DDI), la estavudina (D4T) y el abacavir, se ha vinculado con toxicidad renal tubular y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en algunas cohortes.(18, 30)

El tiempo de exposición al TAR es otro factor crítico. Se ha descrito una relación dosis-respuesta entre la duración de la terapia antirretroviral y el riesgo de ciertos eventos cardiovasculares, como el infarto de miocardio. Esta asociación es más fuerte para fármacos específicos, pero también refleja la exposición acumulativa a la inflamación crónica y a las alteraciones metabólicas inducidas tanto por el VIH como por su tratamiento. La edad cronológica del paciente y la "edad del VIH" (tiempo transcurrido desde el diagnóstico) interactúan de manera compleja, observándose los mayores riesgos en pacientes de mayor edad con una infección de larga duración, lo que subraya la importancia de un seguimiento clínico personalizado y prolongado.(2-5, 7, 8)

Otros biomarcadores específicos de la infección por VIH, en particular aquellos relacionados con la inflamación persistente (como la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina-6), la hipercoagulabilidad (D-dímero) y la activación inmune crónica (receptores solubles de CD14 y CD163), se encuentran consistentemente elevados en personas que viven con el virus. Además, se ha demostrado que estos marcadores tienen capacidad para predecir eventos cardiovasculares de manera independiente, es decir, más allá de la contribución de los factores de riesgo tradicionales.(27, 70)

3) Vulnerabilidad sistémica

El concepto de “vulnerabilidad sistémica” representa un estado de fragilidad clínica integral y de alto riesgo que resulta de la interacción sinérgica y acumulativa de múltiples factores biológicos, farmacológicos, clínicos, asistenciales y psicosociales. Esta confluencia crea un sustrato que predispone de manera potenciada a desenlaces adversos, donde el riesgo final supera la mera suma de las partes. Constituye el marco explicativo central para comprender la elevada mortalidad observada en pacientes con enfermedad dual VIH y ERC avanzada.

Esta vulnerabilidad se estructura en cuatro dimensiones interconectadas:

Vulnerabilidad Biológica y Fisiopatológica: Resulta de la disfunción multiorgánica concurrente (fallo renal, inmunodeficiencia y daño cardiovascular), agravada por alteraciones sistémicas derivadas como el estado proinflamatorio crónico, el estrés oxidativo, la anemia, la desnutrición y los trastornos del metabolismo mineral óseo. A ello se suma un envejecimiento biológico acelerado (“inmunosenescencia” y senescencia celular) inducido por la infección viral y la uremia.(39, 40)

Vulnerabilidad Farmacológica y Terapéutica: Emerge de la polifarmacia compleja necesaria para manejar ambas condiciones, lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas y de toxicidad superpuesta (nefro y cardiotoxicidad). Además, tanto el VIH como algunos antirretrovirales contribuyen a perfiles metabólicos adversos, como dislipidemia y resistencia a la insulina, que amplifican el riesgo cardiovascular.(4, 71)

Vulnerabilidad Clínico-Asistencial: Se origina en las barreras estructurales del sistema de salud, como la atención fragmentada entre especialidades (infectología, nefrología, cardiología), el diagnóstico tardío de la ERC en personas con VIH —que retrasa las intervenciones nefroprotectoras— y el acceso limitado o desigual a terapias avanzadas, tanto antirretrovirales de última generación con mejor perfil de seguridad como a modalidades de reemplazo renal.(7, 8, 21, 27, 37, 72)

Vulnerabilidad Psicosocial: Está determinada por los factores sociales y económicos subyacentes (bajo nivel educativo, pobreza, estigma), que minan la adherencia al tratamiento y la continuidad del seguimiento. A esto se suma la carga de la enfermedad crónica, que con frecuencia conduce al deterioro de la calidad de vida, depresión y aislamiento social, cerrando un círculo vicioso que empeora los resultados de salud.(8, 32, 33, 73)

En resumen, la vulnerabilidad sistémica no es simplemente “tener varias enfermedades”, sino el resultado de una sindemia compleja donde fallos orgánicos, efectos adversos de los tratamientos, limitaciones del sistema sanitario y determinantes sociales negativos interactúan de forma dinámica, generando un riesgo de mortalidad que es mayor que el esperado por cada condición por separado.(32, 74) Este marco es fundamental para justificar la necesidad de un enfoque de atención integrado e intersectorial dirigido a esta población de extrema fragilidad.

I.4 Enfermedad Cardiovascular: panorama general y consideraciones en el contexto del VIH

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad y discapacidad a nivel mundial. Según el estudio de Carga Global de Enfermedades de 2023, las ECV causaron 19,2 millones de muertes y representaron 437 millones de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) a nivel global ese año, lo que refleja un aumento de 1,4 veces en la carga desde 1990. (15)

La cardiopatía isquémica, la hemorragia intracerebral, el accidente cerebrovascular isquémico y la cardiopatía hipertensiva fueron las principales causas de AVAD por ECV. Cerca del 79,6% de la carga de ECV es atribuible a factores de riesgo modificables, destacando la hipertensión arterial sistólica, los riesgos dietéticos, el colesterol LDL elevado y la contaminación del aire como los determinantes más importantes. El crecimiento poblacional y el envejecimiento demográfico han sido los principales impulsores del aumento de la carga desde 1990. (14)

En la Región de las Américas, las ECV continúan como la primera causa de muerte, con una carga sanitaria creciente impulsada por la alta prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. (75)

En Cuba, las ECV también lideran las estadísticas de mortalidad, con una tasa de 242,9 por 100 000 habitantes en 2022, representando el 27,3% de todas las defunciones en el país. La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las principales manifestaciones, con una creciente carga atribuible a la transición epidemiológica y al envejecimiento poblacional.(56)

Estas comprenden un conjunto de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, incluyendo la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica. Se caracterizan por la aterosclerosis como proceso fisiopatológico central, acompañado de inflamación sistémica, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas como la dislipidemia y la resistencia a la insulina.

En personas con VIH, la supervivencia ha mejorado con la terapia antirretroviral. Sin embargo, persiste un exceso de riesgo cardiovascular debido a mecanismos como la inflamación crónica y los efectos metabólicos de algunos fármacos. La intersección entre la enfermedad renal crónica (ERC) y el VIH configura una sindemia cardiovascular, caracterizada por una mayor incidencia de eventos y mortalidad. Entre las manifestaciones más relevantes se encuentran el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia ventricular izquierda y la muerte súbita cardíaca.

El infarto agudo del miocardio es frecuente en este grupo de pacientes, explicado por la calcificación vascular en la ERC y la inflamación persistente en el VIH, además de la exposición a fármacos como abacavir. (18-20) El accidente cerebrovascular se relaciona con hipertensión resistente en la ERC y con mecanismos inflamatorios y procoagulantes en el VIH, con una incidencia hasta 1,5 veces mayor que en la población general. (23, 24) La insuficiencia cardíaca es común en la ERC por sobrecarga de volumen y anemia, mientras que en el VIH puede aparecer por miocardiopatía asociada y toxicidad de antirretrovirales.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) merece especial atención. En la ERC, la sobrecarga de presión por hipertensión y la sobrecarga de volumen por anemia y retención hidrosalina favorecen el desarrollo de HVI. Este hallazgo ecocardiográfico se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y muerte súbita, constituyendo un marcador independiente de mortalidad cardiovascular. En pacientes con VIH, la inflamación crónica y el remodelado cardíaco adverso también pueden contribuir a la aparición de HVI, lo que incrementa la vulnerabilidad a eventos cardiovasculares mayores. (5, 18, 26-29)

Finalmente, la muerte súbita cardíaca es una complicación grave en la ERC avanzada, vinculada a arritmias y alteraciones electrolíticas, y se ve potenciada por la inflamación crónica en el VIH

Estratificación Integrada del Riesgo Cardiovascular en la Población con VIH y ERC

La estimación precisa del riesgo cardiovascular en personas con infección por VIH y ERC exige un enfoque integrado que combine herramientas validadas en la población general con ajustes que capturen la especificidad fisiopatológica de estas condiciones. Los algoritmos de riesgo convencionales, como las ecuaciones de Framingham o SCORE, muestran una limitación fundamental en esta población: tienden a subestimar el riesgo real, particularmente en individuos más jóvenes y en aquellos donde predominan factores de riesgo no tradicionales vinculados a la infección por VIH y la uremia.(76)

Herramientas específicas como el VACS Index (*Veterans Aging Cohort Study*; por sus siglas en inglés), que integra parámetros relacionados con el VIH (recuento de CD4, carga viral, hemoglobina, marcadores de función hepática y coinfección por hepatitis C) junto con factores tradicionales, demuestran una calibración y poder discriminatorio superior para predecir eventos cardiovasculares y mortalidad en esta población en comparación con las escalas convencionales.(77) En el ámbito de la nefrología, las guías KDIGO proporcionan un marco robusto para la estratificación del riesgo cardiovascular basado en la función renal. (9)

Por lo tanto, una estrategia de estratificación integrada y óptima para la población con enfermedad dual VIH-ERC debería considerar la aplicación secuencial o complementaria de ambos enfoques. Un algoritmo sugerido incluiría: 1) la clasificación basal del riesgo renal según KDIGO; 2) la cuantificación del riesgo a medio plazo (5-10 años) mediante el VACS Index o el algoritmo D:A:D (específico para VIH), reconociendo que la presencia de ERC avanzada por sí misma sitúa al paciente en una categoría de riesgo máximo; y 3) el monitoreo dinámico de biomarcadores de riesgo residual, como la inflamación sistémica (proteína C reactiva de alta sensibilidad) y el daño miocárdico (troponina de alta sensibilidad), que pueden refinar aún más la predicción en este grupo de vulnerabilidad extrema. Esta aproximación multimodal permite una evaluación más holística y personalizada, esencial para guiar la intensidad de las intervenciones preventivas.

CAPÍTULO II

II. MATERIAL Y MÉTODOS

II.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio observacional analítico, de cohorte retrospectiva en los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y con enfermedad renal crónica evaluados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí entre enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2025.

Contexto y sitio de estudio:

La investigación se realizó en el Centro Hospitalario del IPK, institución del tercer nivel del Sistema Nacional de Salud de Cuba, designada como centro de referencia nacional para la atención integral a las PVV. La institución cuenta con infraestructura especializada que incluye: cinco salas de medicina, con 100 camas, de ellas, dos salas (40 camas) para PVV. Además, cuenta con una unidad de cuidados intensivos, servicio de atención por nefrología que incluye además la hemodiálisis, un salón para cirugías, departamento de Anatomía Patológica, servicios de Imagenología y laboratorio clínico especializado.

Población fuente del estudio.

La población de estudio se conformó a partir de una revisión de 1,069 historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el VIH evaluado en la institución durante el período de estudio.

Criterios de inclusión

1. Adultos >19 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH.

2. Presencia de enfermedad renal crónica (ERC) estadio $\geq 3a$ según los criterios KDIGO (tasa de filtración glomerular estimada, TFG_e < 60 mL/min/1.73m², calculada con la ecuación CKD-EPI.(9, 78)
3. Disponibilidad de al menos una medición de creatinina sérica.
4. Historia clínica con información completa para variables de estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con ERC aguda o reversibles.
2. Historia clínica incompleta o con datos insuficientes.
3. Pacientes con trasplante renal previo al diagnóstico índice.

Tamaño muestral: Se incluyeron 239 pacientes que cumplieron todos los criterios.

Variables y definiciones operacionales

Variable tiempo: Años desde la fecha índice (primera documentación de diagnóstico de ERC $\geq$ estadio 3a) hasta el evento (muerte) o la fecha de censura (31 de diciembre de 2025).

Variable de desenlace principal: Muerte por cualquier causa (mortalidad global).

Variables de desenlace secundarias:

- Muerte cardiovascular específica.
- Causa de muerte (cardiovascular, no cardiovascular, desconocida).
- Variables independientes:
- Demográficas: Edad, sexo, color de piel, nivel escolar.

- Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, índice de masa corporal
- Variables relacionadas con VIH: Tiempo desde diagnóstico, recuento de CD4, carga viral (suprimida: <50 copias/mL), esquema antirretroviral.
- Variables renales: TFG_e (CKD-EPI), estadio KDIGO, albuminuria (ACR), categoría de riesgo KDIGO.
- Variables de laboratorio: Hemoglobina, albúmina sérica, proteína C reactiva.

Definiciones:

- ERC avanzada: TFG_e <60 mL/min/1.73m² confirmada en ≥2 mediciones con 3 meses de diferencia.
- Categoría de riesgo KDIGO: Combinación de estadio de TFG_e y nivel de albuminuria (A1–A3) según guías KDIGO 2012.(79)
- Muerte cardiovascular: Certificada como tal en el registro de defunción (CIE-10: I00-I99).

II.2 Operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición
Dependientes			
Fallecido	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Muerte por cualquier causa desde diagnóstico ERC hasta 31-dic-2025
Muerte cardiovascular específica	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Muerte con causa básica CV (CIE-10: I00-I99)
Independientes			
Edad	Cuantitativa Continua	años	según años cumplidos al diagnóstico de ERC avanzada
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / Femenino	según sexo biológico
Color de piel	Cualitativa nominal politómica	Blanca / Mestiza / Negra	según color de la piel
Nivel escolar	Cualitativa ordinal politómica	Preuniversitario / Secundaria / Universitario	según grado escolar completado
Relacionadas con el VIH			
Tiempo con VIH	Cuantitativa Continua	años	Tiempo desde diagnóstico de VIH hasta fecha índice (ERC)
CD4	Cuantitativa Continua	células/ μ L	Valor absoluto y de linfocitos CD4+/ μ L
Carga viral <50 copias/mL	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Detección y cuantificación de ARN viral en el plasma con menos de 50 copias/ml
Uso de Abacavir	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Expuesto en esquema terapéutico al Abacavir
Uso de	Cualitativa nominal	Sí/No	Expuesto en

Dolutegravir	dicotómica		esquema terapéutico al Dolutegravir
Uso de Lopinavir	Cualitativa Categórica	Sí/No	Expuesto en esquema terapéutico al Lopinavir
Exposición a DDI/D4T	Cualitativa Categórica	Sí/No	Expuesto en esquema terapéutico al DDI/D4T
Uso de Dolutegravir	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Expuesto en esquema terapéutico al Dolutegravir
Relacionadas con función renal			
Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (CKD-EPI)	Cuantitativa Continua	(mL/min/1.73m ²)	volumen de plasma filtrado por los glomérulos de ambos riñones por unidad de tiempo.
Estadio KDIGO (G)	Cualitativa Categórica ordinal		Según el rango de la TFGe,
		G3a (45 – 59)	Disminución leve a moderada
		G3b (30 – 44)	Disminución moderada a grave
		G4 (15 – 29)	Disminución grave de la TFGe
		G5 (< 15)	Insuficiencia renal (Fallo renal)
Albuminuria (A)	Cualitativa Categórica ordinal		Según el Rango de Albuminuria estimada por la razón Albúmina/Creatinina en orina
		A1 < 30 mg/g (o < 3 mg/mmol)	Normal o ligera aumento
		A2 30 – 300 mg/g (3 – 30)	Aumento moderado

		mg/mmol)	
		A3 > 300 mg/g (> 30 mg/mmol)	Aumento grave
Categoría de riesgo KDIGO	Cualitativa Categórica ordinal	Moderado / Alto / Muy Alto	matriz que combina la TFGe (G) y la albuminuria (A) para clasifica a los pacientes en categorías de riesgo creciente de progresión de la ERC y de eventos cardiovasculares
Factores riesgo tradicionales			
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	PAS≥140 o PAD≥90 o en tratamiento)
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	diagnóstico previo o tratamiento
Dislipidemia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	LDL≥100, TG≥150 o tratamiento
Tabaquismo actual	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Hábito tabáquico declarado por el paciente
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	kg/m ²	relación entre el peso y la talla de un individuo
De laboratorio			
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	g/L	Concentración de hemoglobina
Albúmina sérica	Cuantitativa Continua	g/L	Nivel de albúmina en suero
Proteína C reactiva	Cuantitativa Continua	mg/L	PCR como marcador inflamatorio

II.3 Procedimientos y fuentes de Información

La fuente primaria de información fueron las historias clínicas físicas de los pacientes atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). El proceso de recolección de datos se estructuró en varias etapas consecutivas. En primer lugar, se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH registrados en el sistema institucional durante el período de estudio. Posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática en cada historia clínica de las mediciones de creatinina sérica disponibles, a partir de las cuales se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mediante la ecuación CKD-EPI.

A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión predefinidos para seleccionar a aquellos pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3a o superior ($TFGe < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Para los pacientes que cumplieron los criterios, se procedió a la extracción detallada de las variables de interés hacia un formulario estandarizado diseñado para este estudio.

Finalmente, se implementó un proceso de verificación de la calidad y consistencia de los datos extraídos, que incluyó revisión por duplicado de la investigadora principal y la especialista de nefrología para la validación de valores atípicos. Además, la información fue triangulada con la base de datos de pacientes con ERC atendidos en el servicio de nefrología del centro.

La recolección de datos se llevó a cabo entre julio y diciembre de 2025. El seguimiento fue retrospectivo, abarcando desde la fecha índice de cada paciente hasta la ocurrencia del evento (muerte) o, en su defecto, hasta la fecha de corte del estudio.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico comprendió: 1) un análisis descriptivo con frecuencias (variables categóricas) y medias $\pm$ desviación estándar o medianas y rango intercuartílico (variables continuas), según su distribución evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; 2) un análisis bivariado para comparar características basales entre grupos (pruebas de Chi-cuadrado, t-Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según correspondiera, con un nivel de significación de $p < 0.05$); 3) un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, con comparación de curvas mediante la prueba de rangos logarítmicos (Log-Rank) y cálculo de medianas y medias de supervivencia con sus intervalos de confianza del 95%; y 4) un análisis de riesgo univariado mediante regresión de Cox para estimar *Hazard Ratios* (HR) crudos para los factores asociados a mortalidad cardiovascular.

Para identificar los factores independientemente asociados a la mortalidad por todas las causas, se utilizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariado.

Se seleccionaron para el modelo las variables que mostraron una asociación significativa ($p < 0.10$) en los análisis bivariados previos o que, por relevancia clínica, se consideraron factores de confusión potenciales. Las variables incluidas en el modelo final fueron: edad al diagnóstico de ERC, estadio renal avanzado (dicotomizado como G4-G5 *versus* G3a-G3b), nivel de hemoglobina, albúmina sérica, nivel de proteína C reactiva (PCR), y estado de la carga viral. La suposición de riesgos proporcionales, requisito fundamental para este análisis, se verificó mediante la inspección de las gráficas de los logaritmos negativos de las funciones de supervivencia estimadas y mediante pruebas

basadas en los residuos de Schoenfeld. No se detectaron violaciones significativas de esta suposición.

El método de selección de variables utilizado fue de inclusión hacia adelante (enter method), donde todas las variables seleccionadas se introdujeron simultáneamente en el modelo. Se calcularon los coeficientes de regresión (B), sus errores estándar, y los estadísticos de Wald para evaluar la significancia individual de cada variable dentro del modelo. La magnitud e interpretación clínica de las asociaciones se expresaron mediante los Hazard Ratios (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Un $HR > 1$ indica un mayor riesgo de muerte asociado a la variable, mientras que un $HR < 1$ indica un efecto protector.

La significancia estadística global del modelo se evaluó mediante la prueba de razón de verosimilitud (Ómnibus Test), reportada como estadístico Chi-cuadrado.

Todos los análisis se realizaron con el software IBM SPSS Statistics, versión 21.0

Consideraciones éticas

El estudio se inserta entre las tareas del proyecto de investigación “Enfermedad cardiovascular en el curso de la enfermedad renal crónica y VIH” y contó con la aprobación del Comité de Ética del IPK.

Se cumplieron los principios de la ética médica e investigación en humanos que contempla la declaración de Helsinki. Se garantizó la absoluta confidencialidad de la información personal de los sujetos, su anonimato y custodia de los datos.

CAPÍTULO III

III. RESULTADOS

De una revisión de 1 069 historias clínicas de pacientes con VIH evaluados en el IPK entre 2010 y 2025, se identificó a 1 035 (96,8%) con mediciones de creatinina disponibles. De estos, 284 (27,4%) presentaron ERC en estadio KDIGO $\geq$ 3a. Se excluyeron 44 pacientes con antecedentes de ECV y uno sin la información completa en la historia clínica. Se constituyó así una cohorte de estudio de 239 pacientes con enfermedad dual VIH-ERC, para los que se estableció una fecha índice de diagnóstico renal. Esta cohorte fue seguida retrospectivamente durante una mediana de 4,5 años (RIC: 0,9–9,1). Al corte del estudio (31 de diciembre de 2025), se registró una elevada mortalidad, con 119 fallecimientos (49,6%), frente a 120 pacientes vivos (50,4%). Entre las causas de muerte conocidas (n=103), las de origen no cardiovascular fueron las más frecuentes (60 pacientes; 50,4% del total de fallecidos), seguidas por las causas cardiovasculares (43 pacientes; 36,1 %). La causa del deceso fue desconocida en 16 casos (13,1 %).

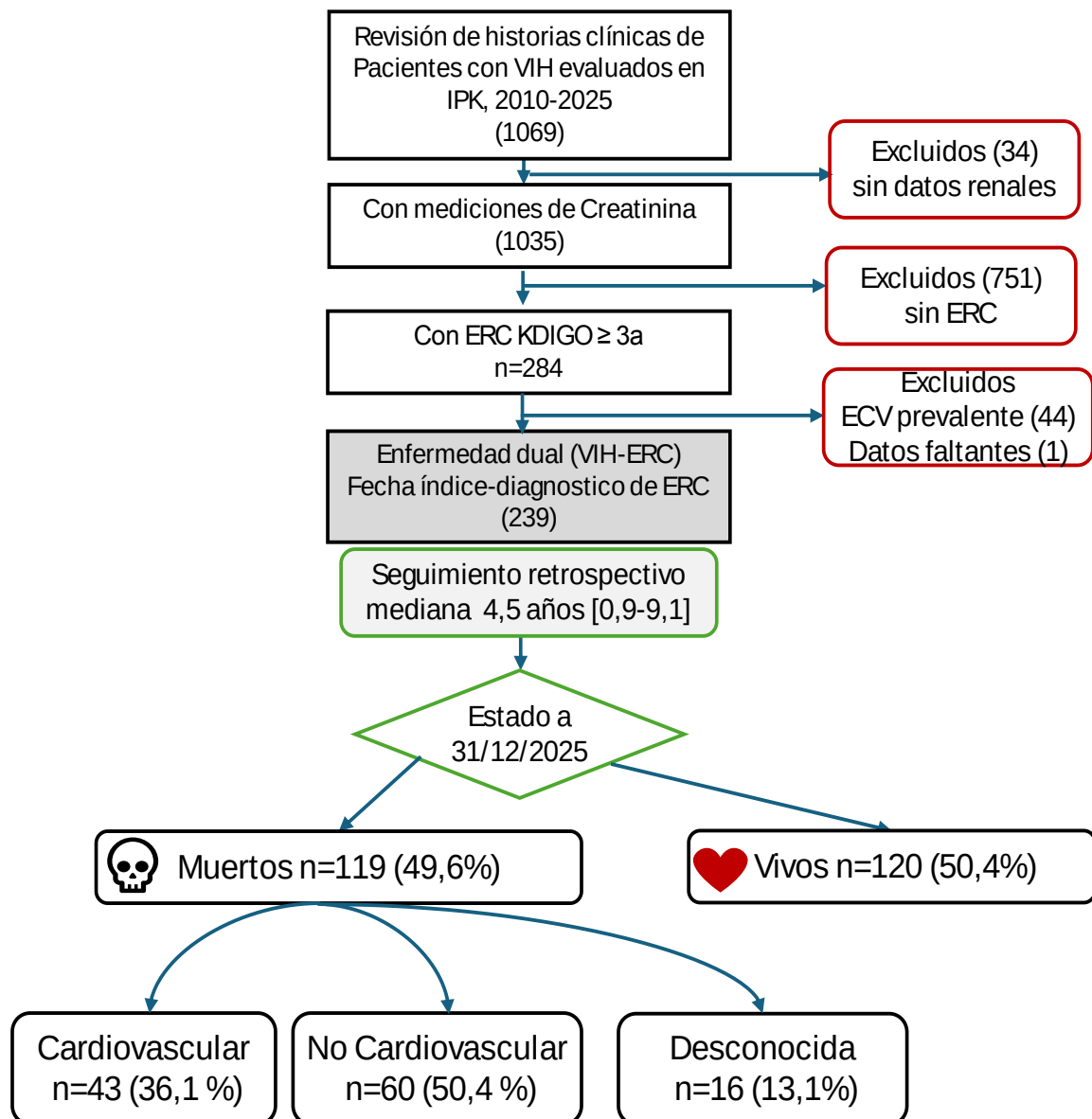


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de la cohorte de pacientes con VIH y enfermedad renal crónica avanzada (KDIGO $\geq$ 3a) y sus desenlaces al final del seguimiento

La Tabla 1 presenta las características de los 239 pacientes con infección por el VIH y ERC incluidos en el análisis, estratificados según la categoría de riesgo KDIGO al momento del diagnóstico de ERC (fecha índice). La cohorte estuvo compuesta predominantemente por hombres (84,9%; n=203), con una

edad media de $45,3 \pm 13,3$ años. La distribución por categoría KDIGO mostró un marcado desbalance, con la mayoría de los pacientes (79,9%, n=191) clasificados en la categoría de riesgo Muy Alto, mientras que solo 17 pacientes (7,1%) correspondieron a Moderado y 31 (13,0%) a Alto.

Se observaron diferencias significativas en varias características entre los grupos. Con relación a la edad los pacientes agrupados en la categoría de “Alto Riesgo” presentaron una media de la edad significativamente mayor ($50,8 \pm 11,3$ años) en comparación con los de Bajo/Moderado ($43,3 \pm 12,4$ años) y Muy Alto ($44,6 \pm 13,6$ años) ($p=0,024$). Respecto al estado inmunológico, la mediana del conteo de CD4 fue menor en el grupo Muy Alto (245 células/ μ L) frente a Bajo/Moderado (428) y Alto (492) ($p<0,001$). En concordancia, la proporción de pacientes con CD4 <200 células/ μ L fue mayor en Muy Alto (39,8%) comparado con Bajo/Moderado (11,8%) y Alto (19,4%) ($p=0,004$). El control virológico también difirió significativamente, con menor proporción de supresión viral (<50 copias/mL) en Muy Alto (49,7%) que en los otros grupos (76,5-80,6%, $p<0,001$). El tiempo desde el diagnóstico de VIH fue significativamente más corto en Muy Alto (mediana: 2 años) que en Bajo/Moderado (7 años) y Alto (9 años) ($p<0,001$).

En contraste, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre los grupos. La hipertensión arterial estuvo presente en 43,5% de la cohorte global, diabetes en 10,5%, tabaquismo actual en 69,5%, y dislipidemia en 72,8%, sin diferencias estadísticamente significativas entre categorías KDIGO ($p>0,05$ para todas). Tampoco hubo diferencias en la exposición a terapia antirretroviral específica,

incluyendo abacavir (26,8% global), dolutegravir (30,1%), o esquemas antiguos con DDI/D4T (18,0%).

Como era esperado por la definición de las categorías, hubo diferencias marcadas en los parámetros renales. La albuminuria significativa (ACR >30 mg/g) estuvo presente en el 98,4% del grupo Muy Alto, 67,7% del Alto, y estuvo ausente en Bajo/Moderado ($p<0,001$). La distribución de la función renal mostró que todos los pacientes en Bajo/Moderado estaban en estadio G3a, mientras que en Muy Alto predominaban los estadios avanzados G5 (62,3%) y G4 (14,1%) ($p<0,001$).

Los marcadores de inflamación y estado nutricional también mostraron diferencias significativas. La proteína C reactiva fue mayor en Muy Alto (mediana: 5,6 mg/L) comparado con Bajo/Moderado (2,3 mg/L) y Alto (2,2 mg/L) ($p=0,003$). Se observó anemia marcada en el grupo Muy Alto (hemoglobina: $96 \pm 21,9$ g/L; mediana: 96 g/L) frente a valores normales en los otros grupos ($p<0,001$). Similarmente, la albúmina sérica fue significativamente menor en Muy Alto ($35,2 \pm 6,1$ g/L) que en los otros grupos ($p<0,001$).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad renal crónica según categoría de riesgo KDIGO al momento del diagnóstico (n=239).

Características	Total (n=239)	Categoría de Riesgo KDIGO			Valor p*
		Moderado n=17 (7,1%)	Alto n=31 (13,0%)	Muy Alto n=191 (79,9%)	
Edad, años (media ± DE)	45,3 ± 13,3	43,3 ± 12,4	50,8 ± 11,3	44,6 ± 13,6	0,024*
Sexo masculino, n (%)	203 (84,9)	17 (100)	30 (96,8)	156 (81,7)	0,042 [‡]
color de la piel					
Blanca	73 (30,5)	5(29,4)	10 (32,3)	58(30,4)	0,882 [‡]
Mestiza	107 (44,8)	9(52,9)	14 (45,2)	84(44,0)	
Negra	59 (24,7)	3 (17,6)	7 (22,6)	49 (25,7)	
nivel escolar					
Preuniversitario*	130(54,3)	9(52,9)	23 (74,2)	98 (51,3)	<0,001 [‡]
Secundaria	79 (33,1)	6 (35,3)	6 (19,4)	67(35,1)	
Universitario	30 (12,6)	2 (11,8)	2 (6,5)	26 (13,6)	
Factores cardiovasculares tradicionales					
hipertensión, n (%)	104 (43,5)	5 (29,4)	11 (35,5)	112 (85,5)	0,201 [‡]
diabetes, n (%)	25 (10,5)	2 (11,8)	4 (19,9)	65 (49,6)	0,134 [‡]
tabaquismo actual, n (%)	166 (69,5)	11 (64,7)	25 (80,6)	37 (28,2)	0,408 [‡]
dislipidemia* n (%) n=233	174 (72,8)	11(64,7)	24 (77,4)	88 (67,2)	0,623 [‡]
IMC, kg/m ² (media ± DE)	22,2 ± 3,5	21,7 ± 2,1	22,8 ± 2,2	22,1 ± 3,7	0,453*
Variables relacionadas con VIH					
tiempo con VIH, años, mediana [RIC]	3 [0,6-9,0]	7 [2,5-13,5]	9 [2-9]	2[0,6-9]	0,002[‡]
CD4, células/μL, mediana [RIC]	261 [153-456]	428 [259-648]	492 [256-605]	245 [132-378]	<0,001 [‡]
CD4 <200, n (%)	84 (35,1)	2 (11,8)	6 (19,4)	76 (39,8)	0,004 [‡]
CV suprimida (<50), n (%)	133 (55,6)	13 (76,5)	25 (80,6)	95 (49,7)	<0,001 [‡]
Exposición a TAR (en fecha índice)					
Abacavir, n (%)	64 (26,8)	6 (35,3)	7 (22,6)	51 (26,7)	0,585 [‡]
Lopinavir, n (%)	23(9,6)	38 (33,6)	2 (6,5)	17 (8,9)	0,092 [‡]
Dolutegravir, n (%)	72 (30,1)	40 (35,4)	11 (35,5)	53 (27,7)	0,603 [‡]
DDI o D4T, n (%)	43 (18,0)	5 (29,4)	8(25,8)	30 (15,7)	0,157 [‡]

DE= desviación estándar; RIC=rango intercuartil; CV= carga viral; TAR= terapia antiretroviral; DDI= Didanosina; D4T= Estavudina

*ANOVA, †Kruskal-Wallis, ‡Chi-cuadrado

Tabla 1. (continuación)

Características	Total (n=239)	Categoría de Riesgo KDIGO			Valor p*
		Moderado (n=17)	Alto (n=31)	Muy Alto (n=191)	
Variables renales					
TFGe, mL/min/1,73m²					
G3a (45-59)	51 (21,3)	17 (100)	21 (67,7)	13 (6,8)	<0,001 [‡]
G3b (30-44)	42 (17,6)	0	10 (32,3)	32(16,8)	
G4 (15-29)	27 (11,3)	0	0	27 (14,1)	
G5 (<15)	119 (49,8)	0	0	119 (62,3)	
ACR >30 mg/g, n (%)	209 (87,4)	0	21 (67,7)	188 (98,4)	<0,001 [‡]
Variables de laboratorio/inflamación					
proteína C reactiva; mediana [RIC]	5,2[1,9-13,1]	2,3 [1,7 - 7,8]	2,2 [1,3 - 5,1]	5,6 [2,2- 15,9]	0,003 [†]
Hemoglobina, mediana [RIC]	101 [82 - 122]	132 [115 -132]	133 [110-148]	96 [78-112]	<0,001 [†]
albumina sérica, media ± DE	36,1 ± 6,1	38,9 ± 3,8	39,1 ± 5,6	35,2± 6,1	<0,001 [†]

TFGe= tasa de filtrado glomerular estimada

*ANOVA, †Kruskal-Wallis, ‡Chi-cuadrado

La Tabla 2 mostró que durante el seguimiento (mediana de 4,5 años, RIC 0,9-9,1), 119 pacientes (49,8%) fallecieron. La comparación de características basales entre los grupos de sobrevivientes y fallecidos reveló diferencias estadísticamente significativas en diversos parámetros. Los pacientes fallecidos presentaron al inicio una función renal más deteriorada: el 88,2% tenía ERC en estadios G4-G5, en comparación con el 34,2% de los sobrevivientes ($p < 0,001$). Asimismo, el 95,8% se clasificó en la categoría de riesgo renal "Muy Alto" según KDIGO, frente al 64,2% de los vivos ($p < 0,001$).

En relación con el control de la infección por VIH, el grupo de fallecidos mostró una menor tasa de supresión virológica (46,2% vs 65,0%, $p = 0,003$) y una

mayor prevalencia de inmunosupresión grave (CD4 <200 células/ μ L: 48,3% vs 22,5%, $p < 0,001$). El uso de dolutegravir también fue significativamente menos frecuente entre los fallecidos (20,2% vs 40,0%, $p < 0,001$).

En los parámetros de laboratorio, se observó en los fallecidos una anemia más severa (hemoglobina mediana 90 vs 115,5 g/L, $p < 0,001$), mayores niveles de inflamación sistémica (PCR mediana 7,6 vs 2,3 mg/L, $p < 0,001$) y un peor estado nutricional (albúmina 34,1 vs 37,9 g/L, $p < 0,001$). El tiempo de seguimiento fue considerablemente más corto en los pacientes fallecidos (mediana 1,5 años) que en los sobrevivientes (7,9 años, $p < 0,001$), lo que sugiere una mortalidad temprana tras el diagnóstico de ERC avanzada.

Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión, diabetes, tabaquismo) ni en la exposición previa a antirretrovirales nefrotóxicos (DDI/D4T) o abacavir.

Estos hallazgos indican que la gravedad de la enfermedad renal, el deficiente control virológico-inmunológico del VIH, y la presencia de anemia, inflamación y desnutrición configuran un perfil de alto riesgo asociado a una mayor mortalidad, particularmente temprana, en esta población

Tabla 2. Características basales comparativas entre pacientes vivos y fallecidos por cualquier causa en la cohorte con enfermedad dual VIH-ERC, IPK 2010-2025 (n=239).

Característica	Total (n=239)	Vivos (n=120)	Fallecidos (n=119)	Valor p
Edad (años), media $\pm$ DE	45,3 $\pm$ 13,3	46,7 $\pm$ 12,5	43,8 $\pm$ 14,0	0,10 [¥]
Sexo masculino, n (%)	203 (84,9)	104 (86,7)	99 (83,2)	0,46
Color de piel (mestiza/negra), n (%)	166 (69,5)	81 (67,5)	85 (71,4)	0,51
Hipertensión, n (%)	104 (43,5)	52 (43,3)	52 (43,7)	0,95
Diabetes mellitus, n (%)	25 (10,5)	15 (12,5)	10 (8,4)	0,30
Tabaquismo actual, n (%)	166 (69,5)	80 (66,7)	86 (72,3)	0,35
CV suprimida, n (%)	133 (55,6)	78 (65,0)	55 (46,2)	0,003
CD4 <200, n (%)	84 (35,1)	27 (22,5)	57 (48,3)	<0,001
Exposición a TAR				
Abacavir, n (%)	64 (26,8)	36 (30,0)	28 (23,5)	0,26
Lopinavir, n (%)	23 (9,6)	13 (10,8)	10 (8,4)	0,53
Dolutegravir, n (%)	72 (30,1)	48 (40,0)	24 (20,2)	<0,001
DDI o D4T, n (%)	43 (18,0)	20 (16,7)	23 (19,3)	0,59
Estadio KDIGO, n (%)				
G3a-G3b	93 (38,9)	79 (65,8)	14 (11,8)	<0,001
G4-G5	146 (61,1)	41 (34,2)	105 (88,2)	<0,001
Hemoglobina (g/L), mediana [RIC]	101 [82-122]	115,5 [98,5-135]	90 [74-102]	<0,001*
Proteína C reactiva (mg/L), mediana [RIC]	5,2 [1,9-13,1]	2,3 [1,4-7,7]	7,6 [3,3-18,3]	<0,001*
Albúmina (g/L), media $\pm$ DE	36,1 $\pm$ 6,1	37,9 $\pm$ 5,0	34,1 $\pm$ 6,6	<0,001 [¥]
Categoría Riesgo KDIGO, n (%)				
Moderado-Alto	48 (20,1)	43 (35,8)	5 (4,2)	<0,001
Muy Alto	191 (79,9)	77 (64,2)	114 (95,8)	<0,001
Tiempo de observación (años), mediana [RIC]	4,5 [0,9-9,1]	7,9 [5,2-10,4]	1,5 [0,6-4,1]	<0,001*

DE= desviación estándar; RIC=rango intercuartil; CV= carga viral; TAR= terapia antiretroviral; DDI= Didanosina; D4T= Estavudina; [¥] prueba t de student; * prueba U de Mann-Whitney

Como se muestra en la tabla 3, de los 239 pacientes con enfermedad dual VIH-ERC seguidos durante una mediana de 4,5 años, 43 (18,0% de la cohorte) fallecieron por causas cardiovasculares. El análisis de los factores basales asociados a este desenlace reveló un perfil de riesgo distintivo. El 100% de las

muertes cardiovasculares (43/43) ocurrió en pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados (G4-G5), comparado con el 66,8% (131/196) en aquellos que no fallecieron por esta causa ($p < 0,001$). Este hallazgo subraya a la gravedad de la disfunción renal como el factor de riesgo primordial para mortalidad cardiovascular en esta población.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no mostraron una asociación estadísticamente significativa. La prevalencia de hipertensión (65,1% vs 58,7%, $p=0,435$), diabetes (14,0% vs 18,4%, $p=0,493$), dislipidemia (82,9% vs. 90,6%, $p=0,155$) y tabaquismo (76,7% vs. 82,7%, $p=0,372$) fue similar entre los grupos con y sin muerte cardiovascular. Tampoco se observaron diferencias significativas en la edad (39,5% vs, 52,0% con ≥ 50 años, $p=0,134$), el estado inmunoviológico (CV no suprimida: 51,2% vs. 52,1%, $p=0,912$; CD4 < 200 células/ μL : 46,5% vs. 41,2%, $p=0,524$), o el estado nutricional medido por albúmina sérica (43,9% vs. 34,1% con < 35 g/L, $p=0,227$).

Sin embargo, dos variables relacionadas con las complicaciones de la enfermedad renal crónica emergieron como predictores significativos. Los pacientes que fallecieron por causas cardiovasculares presentaron una prevalencia significativamente mayor de anemia severa (hemoglobina < 100 g/L) en comparación con los demás (76,7% vs. 50,5%, $p=0,002$), lo que se tradujo en un Hazard Ratio (HR) univariado de 2,87 (IC 95%: 1,44-5,72). Asimismo, presentaron una mayor frecuencia de estado inflamatorio sistémico (proteína C reactiva ≥ 5 mg/L) (73,0% vs. 52,7%, $p=0,023$), con un HR de 2,33 (IC 95%: 1,12-4,86).

Tabla 3. Factores basales asociados a mortalidad cardiovascular específica en pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada evaluados en el IPK, 2010-2025. (n=239)*

Característica	Sin Muerte CV (n=196) n (%)	Muerte CV (n=43) n (%)	Valor p [†]	HR para Muerte CV [‡] (IC 95%)
Edad ≥50 años, n (%)	102 (52,0)	17 (39,5)	0,134	0,61 (0,32-1,17)
Hipertensión, n (%)	115 (58,7)	28 (65,1)	0,435	1,31 (0,68-2,52)
Diabetes, n (%)	36 (18,4)	6 (14,0)	0,493	0,72 (0,30-1,71)
Dislipidemia, n (%)	174/192 (90,6)	34/41 (82,9)	0,155	0,51 (0,20-1,33)
Tabaquismo, n (%)	162 (82,7)	33 (76,7)	0,372	0,70 (0,32-1,52)
IMC ≥25 kg/m ² , n (%)	41 (20,9)	8 (18,6)	0,736	0,87 (0,39-1,94)
Estadio ERC G4-G5, n (%)	131 (66,8)	43 (100,0)	<0,001	§
Hemoglobina <100 g/L, n (%)	99 (50,5)	33 (76,7)	0,002	2,87 (1,44-5,72)
Albúmina <35 g/L, n (%)	63/185 (34,1)	18/41 (43,9)	0,227	1,49 (0,78-2,84)
PCR ≥5 mg/L, n (%)	97/184 (52,7)	27/37 (73,0)	0,023	2,33 (1,12-4,86)
CV no suprimida, n (%)	100/192 (52,1)	22 (51,2)	0,912	0,96 (0,52-1,78)
CD4 <200 células/μL, n (%)	80/194 (41,2)	20 (46,5)	0,524	1,23 (0,65-2,31)

*Cohorte de enfermedad dual VIH-ERC con seguimiento retrospectivo (mediana 4,5 años, RIC 0,9-9,1).

† Valores de p calculados mediante prueba de Chi-cuadrado; ‡ Hazard Ratio (HR) obtenido de análisis de regresión de Cox univariado para muerte cardiovascular. § No calculable (todos los eventos cardiovasculares ocurrieron en pacientes con ERC G4-G5).

La distribución específica de las causas de muerte entre los 119 pacientes fallecidos se muestra en la Tabla 4. Las causas no cardiovasculares fueron las más frecuentes (50,4%), entre ellas predominaron las infecciosas (37,8%). Las causas cardiovasculares representaron el 36,1% de la mortalidad, destacando la enfermedad coronaria (14,3%). Una proporción importante de muertes (13,4%) correspondió a causas desconocidas. En la cohorte completa, estas cifras equivalen a que el 18,0% falleció por causas CV, el 25,1% por causas no CV y el 6,7% por causa desconocida.

Tabla 4. Distribución y causas de muerte en la cohorte de pacientes con enfermedad dual VIH-ERC, IPK 2010-2025 (n=119 fallecidos).

Categoría de Muerte			% de fallecidos*	% de cohorte total†
	Causa Específica	n		
Cardiovascular		43	36,1	18,0
	Enfermedad coronaria	17	14,3	7,1
	Enfermedad cerebrovascular	2	1,7	0,8
	Otras causas CV	24	20,2	10,0
No Cardiovascular		60	50,4	25,1
	Infecciosa	45	37,8	18,8
	Neoplasias	6	5,0	2,5
	Fallo renal	8	6,7	3,3
	Otras	1	0,8	0,4
Desconocida		16	13,4	6,7
Total		119	100,0	49,8

*Porcentaje calculado sobre el total de fallecidos (n=119).

†Porcentaje calculado sobre la cohorte total (n=239).

El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, estratificado por las categorías de riesgo renal de la guía KDIGO, reveló diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo (prueba de Log-rank: $\chi^2 = 23.895$; $p < 0.001$).

Los pacientes clasificados en la categoría de "Muy alto riesgo" presentaron la supervivencia más baja. La mediana de supervivencia para este grupo fue de 4,3 años (Intervalo de Confianza [IC] 95%: 2,6 – 6,0), con una supervivencia media estimada en 7,1 años (IC 95%: 6,1 – 8,1). La curva de supervivencia correspondiente mostró un declive pronunciado desde los primeros años de seguimiento, con una probabilidad de supervivencia que se redujo a aproximadamente el 50% a los 5 años (Figura 2).

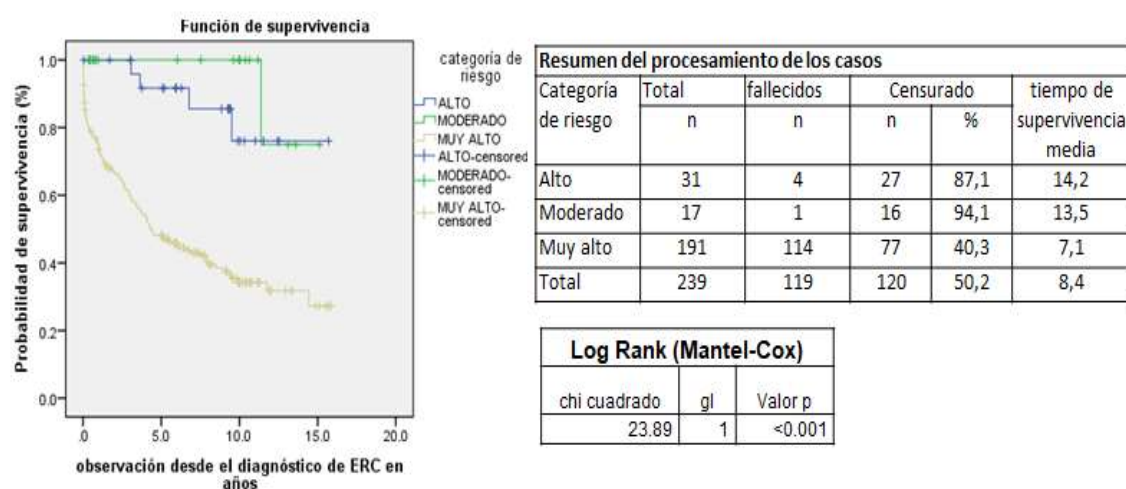


Figura 2. Probabilidad de supervivencia acumulada desde el diagnóstico de enfermedad renal crónica, estratificada por categoría de riesgo KDIGO, en una cohorte de pacientes con VIH (n=239).

En contraste, los pacientes en las categorías de "Alto riesgo" y "Moderado riesgo" exhibieron curvas de supervivencia significativamente más favorables y con trayectorias similares entre sí. La supervivencia media estimada fue de 13,5 años (IC 95%: 11,6 – 15,4) para el grupo de "Alto riesgo" y de 14,2 años (IC 95%: 12,6 – 15,8) para el grupo de "Moderado riesgo". En ambos grupos, la probabilidad de supervivencia se mantuvo por encima del 80% a los 10 años de seguimiento, y más del 50% de los pacientes permanecían vivos al final del período de estudio, por lo que no se pudo calcular la mediana de supervivencia.

La diferencia en la supervivencia media entre los pacientes en la categoría de "Muy alto riesgo" y aquellos en "Moderado riesgo" fue de 7,1 años, lo que representa una reducción del 50% en la expectativa de vida para los pacientes con la enfermedad renal más avanzada al momento del diagnóstico. Estas

diferencias extremas destacan el valor pronóstico crítico de la estratificación KDIGO en esta población

El análisis de regresión de Cox multivariado final, identificó tres factores con asociación independiente y significativa con la mortalidad por todas las causas.

(Tabla 5)

Los pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados (G4-G5) presentaron un riesgo de muerte 4.7 veces mayor (HR = 4.72; IC 95%: 2.48-9.01; $p < 0.001$) en comparación con aquellos en estadios G3a-G3b. El uso de dolutegravir mostró un efecto protector significativo, asociándose con una reducción del 54% en el riesgo de muerte (HR = 0.458; IC 95%: 0.272-0.772; $p = 0.003$). De manera similar, la hemoglobina mantuvo una asociación protectora independiente, con una reducción del 2.9% en el riesgo por cada incremento de 1 g/L (HR = 0.971; IC 95%: 0.957-0.986; $p < 0.001$).

El recuento de CD4 <200 células/ μ L no alcanzó significación estadística como predictor independiente tras ajustar por las demás variables (HR = 1.374; $p = 0.145$), aunque mostró una tendencia hacia mayor riesgo. Variables como la edad al diagnóstico de ERC, la albúmina sérica y la proteína C reactiva no se asociaron de manera independiente con la mortalidad en este modelo multivariado.

Tabla 5. Modelo final de regresión de Cox multivariado para factores asociados a mortalidad total (n=239).

Variable	Categoría/Unidad	Hazard Ratio (HR)	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
Estadio renal	G4-G5 vs G3a-G3b	4,72	2,48 - 9,01	<0,001
Uso de Dolutegravir	Sí vs No	0,458	0,272 - 0,772	0,003
Hemoglobina	Por 1 g/L de aumento	0,971	0,957 - 0,986	<0,001
CD4	<200 vs ≥200 células/μL	1,374	0,897 - 2,104	0,145
Edad	Por año de aumento	0,995	0,980 - 1,009	0,478
Albúmina	Por 1 g/L de aumento	1,003	0,962 - 1,046	0,893
PCR	Por 1 mg/L de aumento	1,001	0,998 - 1,003	0,559

Modelo global: $\chi^2 = 123.725$, $p < 0.001$.*

El modelo de regresión de Cox en su conjunto demostró un ajuste estadísticamente significativo para predecir la mortalidad cardiovascular (prueba de razón de verosimilitud: $\chi^2 = 47.703$; $p < 0.001$), lo que indica que las variables incluidas en combinación explican una proporción significativa del riesgo de este desenlace. (Tabla 6)

El análisis reveló que los pacientes con enfermedad renal en estadios G4-G5 presentaron un riesgo de muerte cardiovascular 9.2 veces mayor (HR = 9.17; IC 95%: 2.86-29.41; $p < 0.001$) que aquellos en estadios G3a-G3b. Este efecto es notablemente más fuerte que el observado para mortalidad total (HR = 4.72).

El uso de dolutegravir también mostró un efecto protector significativo, asociándose con una reducción del 60% en el riesgo de muerte CV (HR =

0.401; IC 95%: 0.168-0.959; p = 0.040). La hemoglobina mostró una tendencia no significativa hacia efecto protector (HR = 0.978 por g/L; p = 0.080). Variables como el recuento de CD4, edad, albúmina y PCR no se asociaron de manera independiente con la mortalidad cardiovascular en este modelo.

Tabla 6. Modelo de regresión de Cox multivariado para factores asociados a mortalidad cardiovascular específica (n=43 eventos).

Variable	Categoría/Unidad	Hazard Ratio (HR)	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
Estadio renal*	G4-G5 vs G3a-G3b	9,17	2,86 - 29,41	<0,001
Uso de Dolutegravir	Sí vs No	0,401	0,168 - 0,959	0,040
Hemoglobina	Por 1 g/L de aumento	0,978	0,953 - 1,003	0,080
CD4	<200 vs ≥200 células/μL	1,246	0,598 - 2,597	0,558
Edad	Por año de aumento	0,997	0,973 - 1,023	0,838
Albúmina	Por 1 g/L de aumento	1,007	0,939 - 1,079	0,849
PCR	Por 1 mg/L de aumento	1,001	0,997 - 1,005	0,694

Modelo global: $\chi^2 = 47.703$; p < 0,001

CAPÍTULO IV

IV. DISCUSIÓN

Síntesis de los hallazgos principales

Este estudio analizó los factores pronósticos en una cohorte de pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica avanzada atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" durante un período de 15 años. La cohorte estuvo constituida predominantemente por hombres, con una edad media en la cuarta década de la vida. Al momento del diagnóstico de ERC avanzada, la mayoría de los pacientes se clasificaron en la categoría de riesgo renal "Muy Alto" según la estratificación KDIGO, mientras que una proporción minoritaria correspondió a las categorías de riesgo "Alto" y "Moderado".

Los pacientes clasificados como riesgo "Muy Alto" presentaron un perfil caracterizado por peor estado inmunológico, con recuentos de linfocitos CD4 significativamente más bajos y mayor proporción de inmunosupresión grave. Asimismo, mostraron un control virológico deficiente, con menor frecuencia de supresión de la carga viral. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH a la ERC fue menor en este grupo, lo que sugiere un diagnóstico más tardío de la infección o una progresión más acelerada de la enfermedad renal. Este grupo además presentó niveles de hemoglobina inferiores, mayor grado de inflamación sistémica evaluada mediante proteína C reactiva, y peor estado nutricional reflejado en concentraciones más bajas de albúmina sérica.

Se documentó una elevada carga de mortalidad global, con predominio de las causas no cardiovasculares —infecciosas—, seguidas por las de origen cardiovascular. Se identifican tres factores asociados a la mortalidad global: la

presencia de ERC en estadios avanzados, que incrementó el riesgo de muerte; el uso de dolutegravir, que se asoció con una reducción significativa del riesgo; y los niveles de hemoglobina, que mostraron un efecto protector continuo.

Para la mortalidad cardiovascular específica, se identificó un patrón distintivo, con factores asociados a complicaciones derivadas del síndrome urémico — anemia severa e inflamación sistémica—, mientras que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no mostraron asociación significativa.

Los pacientes clasificados con MUY ALTO riesgo presentan una supervivencia reducida, en comparación con los de "ALTO/ MODERADO", quienes mantuvieron una probabilidad de supervivencia favorable y sostenida a largo plazo, con tasas muy elevadas a los 10 años de seguimiento.

Estos hallazgos en conjunto demuestran que la estratificación KDIGO constituye una herramienta pronóstica válida en pacientes con VIH, capaz de identificar un subgrupo de riesgo extremo que requiere intervención prioritaria. Asimismo, sugieren que, en la enfermedad dual avanzada, el pronóstico está determinado fundamentalmente por la interacción sinérgica entre la disfunción renal y sus complicaciones sistémicas, con un papel atenuado de los factores de riesgo tradicionales.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio presenta varias fortalezas metodológicas que deben destacarse. En primer lugar, se trata de la cohorte más extensa y con mayor seguimiento de pacientes con enfermedad dual VIH-ERC avanzada reportada en Cuba. El período de estudio de 15 años (2010-2025) permite capturar la evolución del

manejo del VIH, incluyendo la transición hacia regímenes basados en inhibidores de la integrasa, y evaluar su impacto en la supervivencia.

En segundo lugar, la utilización de la clasificación KDIGO completa (TFGe + albuminuria) para la estratificación del riesgo representa una aproximación clínica relevante, que supera la simplificación de utilizar solo la TFGe. Esto permite además de diagnosticar la ERC, categorizar el riesgo pronóstico de manera estandarizada y reproducible.

En tercer lugar, el análisis de desenlaces específicos (mortalidad global y mortalidad cardiovascular) permite identificar factores de riesgo diferenciales y patrones fisiopatológicos distintos, lo que tiene implicaciones directas para el diseño de intervenciones preventivas personalizadas.

En cuarto lugar, el riguroso análisis multivariado mediante regresión de Cox, con verificación de los supuestos de proporcionalidad, y la inclusión de múltiples covariables clínicamente relevantes, minimiza el riesgo de confusión residual y aumenta la validez interna de nuestras estimaciones.

Sin embargo, nuestros hallazgos deben interpretarse en el contexto de varias limitaciones inherentes al diseño observacional y retrospectivo.

Primero, el riesgo de sesgo de información es inevitable en estudios que utilizan historias clínicas como fuente primaria de datos. Aunque se implementaron mecanismos de verificación y triangulación con registros institucionales, no es posible descartar errores de registro, información

incompleta o variabilidad en la calidad de los datos a lo largo de los 15 años de estudio.

Segundo, una proporción significativa de muertes (13,4%) tuvo causa desconocida, lo que podría afectar la precisión de los análisis específicos por causa de muerte. Esta limitación, común en estudios retrospectivos, es especialmente relevante en nuestro contexto, donde las limitaciones en la disponibilidad de estudios anatomopatológicos y la certificación de defunciones pueden contribuir a esta brecha. Sin embargo, el análisis de sensibilidad excluyendo estas muertes no modificó sustancialmente las estimaciones principales.

Tercero, el tamaño muestral, particularmente para el análisis de mortalidad cardiovascular (43 eventos), limita el poder estadístico para detectar asociaciones de magnitud modesta y para realizar análisis de subgrupos. Esto es especialmente relevante para la evaluación de interacciones (por ejemplo, si el efecto protector del dolutegravir es homogéneo en todos los estadios renales). No obstante, el número de eventos por variable incluida en los modelos multivariados (aproximadamente 10 eventos por variable) cumple los criterios aceptados para regresión de Cox. (80)

Cuarto, la no inclusión de información sobre intervenciones renales específicas (inicio de hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal) constituye una limitación importante. Estas intervenciones, podrían modificar dramáticamente la trayectoria pronóstica de los pacientes con ERC terminal. Futuros estudios

deberían evaluar específicamente el impacto del acceso a terapia de reemplazo renal en la supervivencia de esta población.

Quinto, no se dispuso de información sobre biomarcadores más específicos de daño miocárdico (troponina de alta sensibilidad, péptido natriurético tipo B), fibrosis renal (TGF- β , FGF-23) o inflamación (IL-6, TNF- α , CD14 soluble), que podrían refinar la estratificación pronóstica y elucidar mecanismos fisiopatológicos.

Sexto, el estudio se realizó en un solo centro, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos a otros niveles de atención o a contextos con diferentes patrones epidemiológicos o de acceso a tratamiento. Sin embargo, el IPK concentra la mayoría de los pacientes con VIH y ERC avanzada del país, por lo que nuestra cohorte es altamente representativa de este subgrupo en Cuba.

Finalmente, a pesar del ajuste por múltiples covariables, no es posible descartar completamente la presencia de confusión residual por variables no medidas, como la adherencia al tratamiento (más allá de la supresión virológica), la calidad de la atención médica, el acceso a servicios especializados, o determinantes sociales de la salud no registrados en las historias clínicas.

El perfil diferencial observado en los pacientes clasificados como riesgo KDIGO "Muy Alto" —menor tiempo desde el diagnóstico de VIH, peor control inmunoviroológico, anemia severa, inflamación sistémica elevada e

hipoalbuminemia— configura un fenotipo de vulnerabilidad extrema que ha sido parcialmente caracterizado en la literatura internacional.

La asociación entre el grado de disfunción inmunológica y la progresión a ERC avanzada ha sido consistentemente reportada. La cohorte D:A:D identificó el recuento de CD4 bajo como uno de los nueve predictores independientes para el desarrollo de ERC, con razones de tasas de incidencia que sustentan la incorporación de marcadores inmunológicos en los modelos de estratificación de riesgo renal. (81)

El hallazgo de que los pacientes clasificados en la categoría de riesgo KDIGO "Muy Alto" presentan una mediana de supervivencia de solo 4,3 años constituye una validación —y una extensión— de lo reportado previamente en población general y en PVV. Diversos estudios internacionales confirman que la combinación de la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria predice la mortalidad, tanto cardiovascular como global, con una precisión superior a la que ofrece cualquiera de estos dos parámetros por separado. La presente cohorte demuestra que este poder predictivo se mantiene, e incluso se amplifica, en pacientes con VIH y enfermedad renal crónica avanzada.(21, 60, 82, 83)

En el contexto específico del VIH, el consenso KDIGO 2018 sobre enfermedad renal en VIH identificó como prioridad validar estas clasificaciones en poblaciones con la infección. (66) Estudios posteriores han confirmado su utilidad. El estudio EuroSIDA demostró que la TFGe <60 mL/min predice mortalidad independiente del recuento de CD4 y la carga viral, aunque no

incorporó albuminuria en el análisis.(84) En la región latinoamericana son limitados los estudios que utiliza la matriz KDIGO completa para estratificación pronóstica en VIH-ERC avanzada y a su vez que combinen estudios de supervivencia relacionados a la matriz.(85, 86) Los resultados de este estudio fomentan la investigación a nivel regional, y demuestran su poder predictivo.

La mortalidad en nuestra cohorte fue de 95,7 por 1.000 personas-año (119 fallecimientos en 1 243,4 personas-año de seguimiento). Esta tasa es muy superior a la reportada en cohortes contemporáneas de pacientes con VIH sin ERC avanzada. El estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), que incluyó más de 49 000 pacientes en Europa, Australia y Estados Unidos, reportó una tasa de mortalidad de 8,3 por 1 000 personas-año en la era del TAR moderno. (5) En comparación, nuestra cohorte presenta una mortalidad 11,5 veces superior. Esta diferencia se atenúa —pero sigue siendo clínicamente relevante— al comparar con cohortes latinoamericanas: el estudio CCASAnet reportó tasas de 15,4 por 1 000 personas-año en la región,(87) lo que aún representa un exceso de 6,2 veces en nuestra población.

La distribución de causas de muerte en nuestra cohorte con un predominio de las causas infecciosas (37,8%) sobre las cardiovasculares (36,1%)— contrasta con la tendencia reportada en países de altos ingresos. El estudio de las causas de muerte en adultos con VIH (COHERE) en Europa y Norteamérica documentó que, desde 2015, las enfermedades no transmisibles — particularmente cardiovasculares y neoplasias no defintorias de sida— han superado a las infecciosas como primera causa de muerte en personas con

VIH en tratamiento. Sin embargo, nuestro perfil es consistente con lo reportado en cohortes latinoamericanas y de otros países de ingresos medios.(88) El estudio Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet) demostró que, en Brasil, Chile, Haití, Honduras, México y Perú, las infecciones oportunistas continúan siendo la principal causa de hospitalización y muerte en pacientes con VIH, particularmente en aquellos con diagnóstico tardío y comorbilidades avanzadas. (89) en nuestro contexto un estudio realizado en pacientes VIH hospitalizados en el IPK en 2017-2018 identifica de manera similar como principal causa de muerte las infecciosas.(90)

La asociación independiente entre uso de dolutegravir y reducción del riesgo de muerte constituye un hallazgo novedoso de nuestra investigación. Estudios previos han documentado el perfil de seguridad renal superior del dolutegravir en comparación con otros inhibidores de la integrasa y con regímenes basados en inhibidores de la proteasa o tenofovir disoproxil fumarato. El ensayo clínico ADVANCE, realizado en Sudáfrica, demostró que el régimen dolutegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se asociaba con menor reducción de la TFGe y menor incidencia de eventos adversos renales que el régimen con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavirenz. (91)

El estudio TANGO confirmó la seguridad y eficacia a largo plazo (144 semanas) del régimen dual dolutegravir/lamivudina en pacientes con supresión virológica, con excelente perfil de seguridad renal.(92) Por su parte, en la cohorte RESPOND (*International Cohort Consortium of Infectious Diseases*), (93) que integra datos de 18 cohortes europeas y australianas con más de 30

000 pacientes, demostró que los regímenes basados en inhibidores de la integrasa se asociaban con un riesgo significativamente menor de progresión de ERC en comparación con inhibidores de la proteasa (HR: 0,75; IC95%: 0,62-0,91). El estudio OPERA, una gran cohorte observacional estadounidense, encontró que el cambio a dolutegravir desde otros regímenes se asociaba con una mejoría media de +2,3 mL/min en la TFGe a 12 meses en pacientes con ERC preexistente. (94)

Nuestro estudio aporta una contribución original al demostrar, por primera vez en una cohorte latinoamericana y específicamente en pacientes con ERC avanzada, que este beneficio renal y virológico se traduce en una ventaja de supervivencia.

La prevalencia de anemia severa (Hb <100 g/L) en nuestra cohorte fue del 55,2% significativamente superior al 23-35% reportado en cohortes de pacientes con VIH sin ERC avanzada y al 30-45% descrito en cohortes de ERC sin VIH en estadios G4-G5 (95, 96) Nuestra cohorte, al situarse en la intersección de ambas condiciones, presenta la prevalencia más elevada documentada, lo que refleja la convergencia sinérgica de mecanismos anémicos.

La magnitud del efecto pronóstico de la anemia en nuestro estudio (reducción del 2,9% en el riesgo de muerte por cada g/L de incremento de hemoglobina) es comparable a la reportada en grandes metaanálisis. Un metaanálisis de 23 estudios en VIH encontró que la anemia se asociaba con un incremento del riesgo de mortalidad del 60-80%, aunque con alta heterogeneidad entre

estudios.(97) En ERC, el estudio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) demostró que la corrección parcial de la anemia se asociaba con reducción de eventos cardiovasculares y mejoría de la calidad de vida, aunque con controversias sobre los objetivos óptimos. (98) Nuestro estudio es el primero en cuantificar específicamente este riesgo en la enfermedad dual avanzada, demostrando que el efecto de la anemia es aditivo e independiente del grado de disfunción renal.

Patrón de riesgo cardiovascular atípico

La ausencia de asociación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la mortalidad cardiovascular en esta cohorte, aunque aparentemente contradictoria, resulta consistente con la evidencia acumulada en población con enfermedad renal crónica avanzada. Los ensayos clínicos 4D y AURORA demostraron que, en pacientes en hemodiálisis, el colesterol LDL no predice eventos cardiovasculares y que el tratamiento con estatinas — atorvastatina o rosuvastatina— no reduce la mortalidad cardiovascular, a pesar de lograr reducciones significativas del LDL (99, 100)

En el contexto específico del VIH, el estudio REPRIEVE (*Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV*) demostró que la pitavastatina reducía significativamente los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con VIH sin ERC avanzada y con riesgo cardiovascular bajo-moderado (101) Sin embargo, este estudio excluyó específicamente a pacientes con TFGe <60 mL/min, por lo que sus resultados no son extrapolables a nuestra población. Nuestro estudio sugiere que, en pacientes con VIH y ERC avanzada, el paradigma de prevención cardiovascular debe desplazarse desde el control

lipídico hacia el manejo de las complicaciones urémicas, consistente con el concepto emergente de "fenotipo de riesgo cardiovascular urémico" (17, 102)

La pérdida de significación estadística del recuento de CD4 como predictor independiente de mortalidad tras ajustar por gravedad renal y anemia en esta cohorte es congruente con la evidencia acumulada en poblaciones con enfermedad avanzada. El estudio D:A:D, que incluyó a más de 33.000 personas con VIH, demostró que la duración de la inmunosupresión —medida como porcentaje del tiempo de seguimiento con CD4 ≤ 200 células/ μ L— constituía el predictor más fuerte de desarrollo de enfermedad renal crónica, con un efecto particularmente pronunciado en aquellos con bajo riesgo renal basal. Sin embargo, una vez establecida la ERC avanzada, la supervivencia se encuentra más determinada por el grado de disfunción orgánica que por los parámetros inmunológicos tradicionales.(84)

El Índice VACS (Veterans Aging Cohort Study) ha demostrado consistentemente superioridad predictiva sobre los modelos basados exclusivamente en parámetros del VIH. Este índice, que integra edad, recuento de CD4, carga viral, hemoglobina, FIB-4 (función hepática), creatinina y TFG_e, refleja de manera más completa el daño orgánico acumulado y el estado inflamatorio subyacente. La versión VACS Index 2.0 ha sido ampliamente validada en cohortes norteamericanas, mostrando una capacidad discriminatoria para mortalidad con estadísticos C superiores a 0,80, particularmente en pacientes con comorbilidades avanzadas. (103) Estudios

adicionales han confirmado que este índice se correlaciona fuertemente con biomarcadores de inflamación (interleucina-6), coagulación (dímero D) y activación monocitaria (sCD14), lo que explica su mayor poder pronóstico.

El análisis de supervivencia estratificado por las categorías de riesgo KDIGO reveló diferencias dramáticas y clínicamente relevantes. Los pacientes clasificados como riesgo 'Muy Alto' presentaron una mediana de supervivencia de solo 4,3 años, con una probabilidad de supervivencia a 5 años cercana al 20%. En contraste, aquellos en las categorías 'Alto' y 'Moderado' mantuvieron supervivencias superiores al 80% a los 10 años de seguimiento.

*Esta diferencia de más de 7 años en la supervivencia media entre ambos grupos constituye la primera validación en América Latina de la matriz KDIGO completa como herramienta de estratificación pronóstica en pacientes con VIH y ERC avanzada. Estudios previos en población general con ERC estadio G4-G5 han reportado medianas de supervivencia entre 3 y 6 años, (104) lo que sugiere que la infección por VIH no acelera adicionalmente la mortalidad una vez instaurada la disfunción renal avanzada, sino que ambas condiciones actúan de forma aditiva o sinérgica.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados implican que todo paciente con VIH y categoría de riesgo KDIGO 'Muy Alto' debe ser considerado como portador de una condición de extrema gravedad pronóstica, que requiere intervención nefrológica prioritaria, manejo agresivo de las complicaciones urémicas y evaluación temprana para terapia de reemplazo renal.

El presente estudio valida este concepto en una cohorte latinoamericana, demostrando que, en pacientes con VIH y ERC avanzada, la disfunción renal se convierte en el determinante pronóstico dominante, eclipsando el efecto de los marcadores inmunológicos tradicionales. Este hallazgo no implica que el control inmunoviroológico sea irrelevante, sino que, ante la presencia de daño orgánico establecido, la supervivencia está fundamentalmente determinada por la gravedad de las complicaciones urémicas y no por los parámetros inmunológicos de forma aislada.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad dual VIH-ERC avanzada afecta en su mayoría a hombres jóvenes con diagnóstico reciente de VIH, inmunosupresión severa y control virológico deficiente, lo que refleja un diagnóstico tardío de la infección viral. El perfil clínico del paciente con riesgo KDIGO "Muy Alto" —anemia severa, hipoalbuminemia e inflamación sistémica persistente— configura un fenotipo de vulnerabilidad extrema donde confluyen la inmunodeficiencia avanzada y el síndrome urémico. Este escenario explica el predominio de la mortalidad por causas infecciosas sobre las cardiovasculares, a diferencia de lo reportado en poblaciones con VIH sin ERC avanzada.
2. La mortalidad en la enfermedad dual VIH-ERC avanzada responde a dos patrones pronósticos diferenciados. La mortalidad global está determinada por la gravedad de la disfunción renal, el acceso al tratamiento con dolutegravir y los niveles de hemoglobina, lo que demuestra que el pronóstico vital depende tanto del control de la infección viral como del manejo de las complicaciones urémicas.
3. La mortalidad cardiovascular se concentra en los estadios G4-G5 y se asocia con marcadores de anemia severa e inflamación sistémica, mientras que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales pierden capacidad predictiva. Estos hallazgos evidencian que, en la ERC avanzada, el riesgo cardiovascular adopta un fenotipo urémico-inflamatorio distinto al modelo aterosclerótico convencional, lo que obliga a reorientar las estrategias de prevención en esta población.

4. La estratificación KDIGO constituye un poderoso instrumento pronóstico en la enfermedad dual VIH-ERC avanzada. La categoría "Muy Alto riesgo" identifica un subgrupo de pacientes con supervivencia severamente comprometida — mediana de 4,3 años y solo 20% de supervivencia a los 5 años—, mientras que las categorías de menor riesgo se asocian con supervivencias prolongadas superiores al 80% a los 10 años. Esta discriminación pronóstica, validada por primera vez en Latinoamérica, fundamenta la implementación sistemática de la clasificación KDIGO para la identificación temprana y el manejo prioritario de los pacientes con VIH

RECOMENDACIONES

1. Implementar la estratificación KDIGO de rutina en la evaluación de todo paciente con VIH para identificar tempranamente a aquellos con ERC avanzada y alto riesgo de mortalidad.
2. Priorizar el manejo integral (nivel de atención multidisciplinario) de los pacientes identificados en categoría de riesgo "Muy Alto", con énfasis en la evaluación nefrológica especializada, el manejo de la anemia y la optimización del régimen antirretroviral.
3. Diseñar e implementar estrategias institucionales para mejorar la certificación de causas de muerte, o con el fin de reducir la proporción de causas desconocidas y perfeccionar el análisis de la mortalidad específica.
4. Desarrollar estudios prospectivos que evalúen el impacto de intervenciones específicas en la supervivencia de esta población de alto riesgo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS 2024 [Internet]. [citado 2025 Dic 8]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [
2. de la Mora L, Mallolas J, Ambrosioni J. Epidemiología, tratamiento y pronóstico de la infección VIH en 2024: revisión práctica. Medicina Clínica. 2024;162(11):535-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.12.007>.
3. Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and ageing: improving quantity and quality of life. Current opinion in HIV and AIDS. 2016;11(5):527-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000305>.
4. Shamu T, Chimbetete C, Egger M, Mudzviti T. Treatment outcomes in HIV infected patients older than 50 years attending an HIV clinic in Harare, Zimbabwe: A cohort study. PLoS One. 2021;16(6):e0253000. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
5. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, Abgrall S, Berenguer J, Wyen C, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies. The lancet HIV. 2024;11(3):e176-e85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00272-2](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00272-2)
6. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. The Lancet. 2013;382(9903):1525-33. Disponible en: [https://doi.org/10.016/S0140-6736\(13\)61809-7](https://doi.org/10.016/S0140-6736(13)61809-7)

7. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(7):810-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s473-3099\(15\)00056-0](https://doi.org/10.1016/s473-3099(15)00056-0).
8. Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS research and therapy*. 2020;17(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00266-3>.
9. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2024;105(4s):S117-s314. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
10. Alemayehu Sayih B, Gizachew Ayele M, Kindie Mitiku K, Dejene Derseh A, Shibihon D. Chronic kidney disease and its predictors among highly active antiretroviral therapy naïve and experienced HIV-infected individuals at the selected hospitals, Southwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *BMJ Public Health*. 2023;1(1):e000235.
11. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Topics in antiviral medicine*. 2017;25(1):13-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402929/>.
12. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*. 2025;406(10518):2461-82.

13. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2023 (GBD 2023) Covariates 1980-2023. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2025. disponible en: <https://doi.org/10.6069/b09t-1r53>
14. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023.
15. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. Journal of the American College of Cardiology. 2025;86(22):2167-243. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>.
16. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 2026 Ene 8]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases>
17. Marx-Schütt K, Cherney DZI, Jankowski J, Matsushita K, Nardone M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. European heart journal. 2025;46(23):2148-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf167>.
18. Ghandakly E, Moudgil R, Holman K. Cardiovascular disease in people living with HIV: Risk assessment and management. Cleveland Clinic journal of medicine. 2025;92(3):159-67.
19. Schunk SJ, Zimmermann P. Cardiovascular Risk and Its Presentation in Chronic Kidney Disease. Journal of clinical medicine. 2025;14(13).
20. Vondenhoff S, Schunk SJ, Noels H. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Herz. 2024;49(2):95-104.

21. Kaboré NF, Poda A, Zoungrana J, Da O, Ciaffi L, Semdé A, et al. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. BMC nephrology. 2019;20(1):155. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1335-9>.
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet (London, England). 2010;375(9731):2073-81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60674-5).
23. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. The Lancet HIV. 2020;7(4):e279-e93. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9).
24. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and Coronary Heart Disease: Time for a Better Understanding. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(5):511-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.063>.
25. Titanji B, Gavegnano C, Hsue P, Schinazi R, Marconi VC. Targeting Inflammation to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in People With HIV Infection. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e014873. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.119>.
26. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-

stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(4):627-38.

27. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124.

28. Nweke M, Ibeneme S, Pillay JD, Mshunqane N. Characterization and risk stratification of coronary artery disease in people living with HIV: a global systematic review. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2025;12:1586019.

29. Zhu S, Wang W, He J, Duan W, Ma X, Guan H, et al. Higher cardiovascular disease risks in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*. 2024;14:04078.

30. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-Associated Acute and Chronic Kidney Disease: A Case of Multiple Drug Interactions. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(2):283-90.

31. Borkowski P, Borkowska N. The Impact of Social Determinants of Health on Outcomes Among Individuals With HIV and Heart Failure: A Literature Review. *Cureus*. 2024;16(3):e55913.

32. Teshale AB, Htun HL, Owen A, Gasevic D, Phyo AZZ, Fancourt D, et al. The Role of Social Determinants of Health in Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(13):e029765.

33. Lua I, Silva AF, Guimarães NS, Magno L, Pescarini J, Anderle RVR, et al. The effects of social determinants of health on acquired immune deficiency syndrome in a low-income population of Brazil: a retrospective cohort study of 28.3 million individuals. *Lancet regional health Americas*. 2023;24:100554.
34. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12. Disponible en: <https://doi.org/10.61/CIRCULATIONAHA.117.033369>.
35. Ochoa Soto R, Rojo Pérez N, Estruch Rancano L, Durand Rill R, Herrera Gómez V. Estrategia de eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y sus elementos innovadores para la salud pública cubana. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2025;51:e_20396.
36. Ryom L, Lundgren JD, Reiss P, Ross M, Kirk O, Fux CA, et al. The Impact of Immunosuppression on Chronic Kidney Disease in People Living With Human Immunodeficiency Virus: The D:A:D Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;223(4):632-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa396>.
37. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, et al. Cardiovascular disease and risk assessment in people living with HIV: Current practices and novel perspectives. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2023;71:42-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.12.013>.
38. Batterham RL, Bedimo RJ, Diaz RS, Guaraldi G, Lo J, Martínez E, et al. Cardiometabolic health in people with HIV: expert consensus review. *Journal of*

Antimicrobial Chemotherapy. 2024;79(6):1218-33. Disponible en: <https://doi.org/10.093/jac/dkae116>.

39. Obare LM, Temu T, Mallal SA, Wanjalla CN. Inflammation in HIV and Its Impact on Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2024;134(11):1515-45.

40. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Current HIV/AIDS reports*. 2012;9(2):139-47.

41. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. La urgencia del ahora: El sida frente a una encrucijada — Informe mundial de ONUSIDA sobre el estado del sida 2024. Internet. Ginebra: ONUSIDA, 2024 ONUSIDA/JC3116S

42. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine*. 1981;305(24):1425-31.

43. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, NY)*. 1983;220(4599):868-71.

44. Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis pneumonia—Los Angeles*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):1-3.

45. Weiss RA. How does HIV cause AIDS? *Science (New York, NY)*. 1993;260(5112):1273-9. Disponible en: <https://doi.org/10.126/science.8493571>.

46. Mann, J., Tarantola, D. J. M., & Netter, T. W. Eds. (1992). AIDS in the World. Cambridge, MA: Harvard University Press.
47. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2011;1(1):a006841. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a>.
48. de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL. HIV-2: the forgotten AIDS virus. Trends in microbiology. 2008;16(12):588-95.
49. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012;2(4):a007161. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a>.
50. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012;2(7):a006890. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a>.
51. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Annals of internal medicine. 1996;124(7):654-63.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-03):1-10.
53. UNAIDS. The Path That Ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2024. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024. [Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024>].

54. Luna LdS, Nascimento RPdS, Oliveira PEd, Junior AGdS, Bezerra-Santos M, de Brito RJVC, et al. AIDS mortality in Brazil, 2012–2022: a time series study. *AIDS research and therapy*. 2024;21(1):80.
55. Organizacion Panamericana de la Salud Situación del VIH en las Américas.[Internet]; 2025[actualizado 2025; citado 15 dic 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/situacion-vih-americas>
56. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Registro Informatizado de VIH/sida [base de datos en Internet]. La Habana: MINSAP; [actualizado 2025; citado 15 Nov 2025]. Disponible para usuarios autorizados en: siec.sld.cu/vih/ (acceso restringido).
57. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2024 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2025 [citado 15 Dic 2025]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
58. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2013;2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*. 2025;406:2461-82. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7).
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.

Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

60. Schunk SJ, Zimmermann P. Cardiovascular Risk and Its Presentation in Chronic Kidney Disease. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(13):4567. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm14134567>.

61. World Health Organization (WHO). Global report on hypertension 2025: high stakes- turning evidence into action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [consultado 15 Nov 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096831>.

62. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(4):223-37.

63. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2026;14(2):149-56.

64. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;402:203-34. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).

65. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*. 2022;2(3):433-42. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>.

66. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2018;93(3):545-59. disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>.
67. Castilho JL, Turner M, Shepherd BE, Koethe JR, Furukawa SS, Bofill CE, et al. CD4/CD8 Ratio and CD4 Nadir Predict Mortality Following Noncommunicable Disease Diagnosis in Adults Living with HIV. *AIDS research and human retroviruses*. 2019;35(10):960-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/aid.2019.0064>.
68. Crespo-Bermejo C, de Arellano ER, Lara-Aguilar V, Valle-Millares D, Gómez-Lus ML, Madrid R, et al. Persistent low-Level viremia in persons living with HIV undertreatment: An unresolved status. *Virulence*. 2021;12(1):2919-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2004743>
69. Piñeiro C, Policarpo S, Caldas C, Santos L, Augusto I, DiMondi VP, et al. Real-world effectiveness and safety of switching to dolutegravir/lamivudine among people living with HIV-1 aged over 50 years who are virologically suppressed. *HIV medicine*. 2025;26(1):36-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hiv.13699>.
70. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, Wit SD, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLOS Medicine*. 2008;5(10):e203. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050203>.

71. Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 2019;16(6):475-81.
72. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular Disease Among Persons Living With HIV: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Manifestations in a Global Context. *Circulation*. 2023;147(1):83-100.
73. Medina-Escobedo M, Sansores-España D, Villanueva-Jorge S. [Kidney function in marginalized population: a pilot study]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2014;52(2):156-61.
74. Singer M, Clair S. Syndemics and Public Health: Reconceptualizing Disease in Bio-Social Context. *Medical anthropology quarterly*. 2004;17:423-41.
75. Joseph P, Lanas F, Roth G, Lopez-Jaramillo P, Lonn E, Miller V, et al. Cardiovascular disease in the Americas: the epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2025;42:100960. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024>.
76. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124.
77. Reddon H, Grant C, Nosova E, Fairbairn N, Barrios R, Justice AC, et al. The Veterans Aging Cohort Study (VACS) Index Predicts Mortality in a Community-recruited Cohort of People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Who Use Illicit Drugs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(3):538-41.

78. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
79. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):825-30.
80. Riley RD, Snell KI, Ensor J, Burke DL, Harrell FE, Jr., Moons KG, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes. *Statistics in medicine*. 2019;38(7):1276-96. Disponible en: <https://doi.org/10.002/sim.7992>.
81. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLOS Medicine*. 2015;12(3):e1001809.
82. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2022;18(11):696-707.
83. Group UKCHCCS, Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, et al. Baseline Kidney Function as Predictor of Mortality and Kidney Disease Progression in HIV-Positive Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(4):539-47.
84. Ryom L, Lundgren JD, Reiss P, Ross M, Kirk O, Fux CA, et al. The Impact of Immunosuppression on Chronic Kidney Disease in People Living With

Human Immunodeficiency Virus: The D:A:D Study. J Infect Dis. 2021;223(4):632-7.

85. Cabrales Dajil HJ, De la Vega del Risco F, Coronado Daza J. Factores de riesgo asociados a enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH. Rev Cienc Biomed [Internet]. 15 de julio de 2019 [citado 11 de febrero de 2026];8(2):72-86. Disponible en:

<https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/2874>.

86. Lopez ED, Córdova-Cázarez C, Valdez-Ortiz R, Cardona-Landeros CM, Gutiérrez-Rico MF. Epidemiological, clinical, and laboratory factors associated with chronic kidney disease in Mexican HIV-infected patients. Brazilian Journal of Nephrology. 2019;41.

87. Castillo-Rozas G, Tu S, Luz PM, Mejia F, Sierra-Madero J, Rouzier V, et al. Clinical outcomes and risk factors for immune recovery and all-cause mortality in Latin Americans living with HIV with virological success: a retrospective cohort study. Journal of the International AIDS Society. 2024;27(3):e26214. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jia2>.

88. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, Abgrall S, Berenguer J, Wyen C, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies. The lancet HIV. 2024;11(3):e176-e85.

89. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Grinsztejn B, Wolff M, Cortes CP, et al. Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. PLoS One. 2016;11(6):e0153921.

90. Sariol-Resik PC, Prieto-Domínguez T, Blanco-Aspiazu MÁ, Resik-Aguirre S, Baldoquin-Rodríguez W. Mortalidad y factores asociados en pacientes cubanos infectados con VIH-1. *Acta Médica Costarricense*. 2022;64(4):37-47.
91. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV*. 2020;7(10):e666-e76.
92. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(6):975-86.
93. Neesgaard B, Mocroft A, Zangerle R, Wit F, Lampe F, Günthard HF, et al. Virologic and immunologic outcomes of treatment with integrase inhibitors in a real-world setting: The RESPOND cohort consortium. *PloS one* [Internet]. 2020; 2020; 15(12):[e0243625. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone>. p].
94. Rivera AS, Pak K, Mefford MT, Hechter RC. Changes in Glomerular Filtration Rate After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Fumarate for Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(2):ofad695.

95. Attah T, Hussaini S, Aiyedogbon O, Adamu A. Recent Antiretroviral Therapy Models Implemented to Achieve Viral Suppression among People Living with Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. In: Saxena SK, editor. Viral Infectious Diseases Annual Volume 2025. London: IntechOpen; 2026.
96. Atkinson MA, Roem JL, Fadrowski JJ, Furth SL, Flynn JT, Warady BA, et al. Anemia and kidney function decline in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. J Am Soc Nephrol. 2023;34(5):852-864. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000089>).
97. McPherson RA, Smeaton L, Ahmad S, Nkhoma E, Mallewa J, Molyneux EM, et al. Anaemia and mortality in HIV: a systematic review and meta-analysis. HIV Med. 2022;23(7):731-744. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hiv.13201>.
98. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>.
99. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353(3):238-248. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>.
100. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-1407. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa081017>.

101. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2023;389(8):687-99.
102. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-72.
103. McGinnis KA, Justice AC, Moore RD, Silverberg MJ, Althoff KN, Karris M, et al. Discrimination and Calibration of the Veterans Aging Cohort Study Index 2.0 for Predicting Mortality Among People With Human Immunodeficiency Virus in North America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(2):297-304.
104. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017;32(2):243-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3383-8>.