

HEMOGLOBINA Y ALBÚMINA GLICOSILADA EN LA PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL.

GLYCOSYLATED BIOMARKERS IN THE PROGRESSION OF RENAL DAMAGE. SYSTEMATIC REVIEW

María Antonella Rivadeneira-Arévalo¹, Miguel Ángel Arteaga Quiroz², María Dolores Robles Urgilez³, Angela María Bracho-Mora²

RESUMEN

El incremento exponencial de las enfermedades crónicas degenerativas en la población mundial justifica la imperante necesidad de incorporar biomarcadores sensibles y específicos para su monitoreo. Se ha documentado que el aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la albúmina glicosilada (AG) tienen una incidencia directa en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) debutando al mismo tiempo en los pacientes con diabetes mellitus (DM). Estos valores también se incrementan en procesos nefrotóxicos. Se realizó una revisión sistemática en la cual se tomaron en consideración manuscritos que cumplieron con los criterios de inclusión con el objetivo de describir los aportes más importantes junto a la interpretación clínica de las HbA1c y AG en diferentes escenarios clínicos. Los descriptores MeSH fueron ingresados dentro de los servidores de búsqueda PubMed, Elsevier, Scielo y LILACS en español e inglés. Se utilizó el flujograma PRISMA para establecer la selección de los manuscritos más relevantes. Los tópicos desarrollados fueron: uso de la hemoglobina y albúmina glicosilada en la patología renal crónica y aguda y en la nefropatía

diabética. Se obtuvieron un total de 21 artículos que se incluyeron en la síntesis cualitativa. Los resultados obtenidos demuestran la importancia de asociar biomarcadores séricos en la nefrología para predecir la progresión de daño, seguimiento del paciente crónico, calidad de vida y desenlace fatal.

Palabras Claves: enfermedad renal crónica; hemoglobina glicosilada; albúmina glicosilada.

ABSTRACT

The exponential increase in chronic degenerative diseases in the world population justifies the imperative need to incorporate sensitive and specific biomarkers for their monitoring. It has been documented that increases in glycosylated hemoglobin (HbA1c) and glycosylated albumin (GA) have a direct effect on the progression of chronic kidney disease (CKD), with both rising simultaneously in patients with diabetes mellitus (DM). These values are also increased in nephrotoxic processes. A systematic review was conducted, in which manuscripts meeting the inclusion criteria were included to describe the most important contributions, along with the clinical interpretation

Correspondencia:
Angela Bracho Mora
ORCID:
0000-0001-5749-9568
angelitab60@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 12-01-2026
Corregido: 23-02-2026
Aceptación: 06-04-2026

1) Programa de Maestría con Trayectoria Profesional en Biomedicina, Facultad de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

2) Universidad Técnica de Manabí, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Ecuador

3) Conselleria de Sanitat. Valencia, España

of HbA1c and AG in different clinical scenarios. MeSH descriptors were entered into PubMed, Elsevier, Scielo, and LILACS search servers in Spanish and English. The PRISMA flowchart was used to select the most relevant manuscripts. The topics developed were the use of glycosylated hemoglobin and albumin in chronic and acute renal pathology and in diabetic nephropathy. A total of 21 articles were obtained and included in the qualitative synthesis. The results obtained demonstrate the importance of associating serum biomarkers in nephrology to predict the progression of damage, chronic patient follow-up, quality of life, and fatal outcomes.

Keywords: chronic kidney disease; glycosylated hemoglobin; glycosylated albumin.

INTRODUCCIÓN

El riñón posee una de las poblaciones celulares más diversas del organismo, que resultan fundamentales para mantener la homeostasis, el equilibrio de líquidos y electrolitos, la osmolaridad y el pH ⁽¹⁾. Distintos compuestos bioquímicos poseen la capacidad de iniciar una lesión celular o estructural que altera la funcionalidad renal produciendo nefrotoxicidad ⁽²⁾. La afectación de la función renal, de acuerdo con el tiempo de desarrollo de la enfermedad, se divide en insuficiencia renal aguda (IRA) o crónica (ERC) ⁽³⁾.

La nefropatía diabética o enfermedad renal diabética (ERD), una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial, se caracteriza por daño progresivo a los glomérulos a causa de la hiperglucemia sostenida. Este daño deriva en microalbuminuria, proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y, finalmente, puede progresar a enfermedad renal terminal (ERT). Además de la diabetes, otras causas frecuentes de daño renal incluyen hipertensión arterial crónica, glomerulonefritis, enfermedades hereditarias como la poliquistosis renal y factores como el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ⁽⁴⁾.

La enfermedad renal diabética (ERD) constituye una de las complicaciones más letales de la diabetes y uno de los principales determinantes de enfermedad renal crónica. Se

afirma que el metabolismo alterado de la glucosa es un importante contribuyente del daño renal a través de la oxidación de moléculas presentes en la glicocálix de las células renales ocasionando su disfunción ⁽⁵⁾. Dado que la glucosa puede ser rápidamente monitoreada y modificada por la dieta, se cuenta con diferentes herramientas diagnósticas para obtener un mejor manejo metabólico, siendo la hemoglobina glicosilada (HbA1c) un indicador sensible y específico de la hiperglucemia crónica ⁽⁶⁾.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) constituye una prueba estándar para el seguimiento del control glucémico en la diabetes ⁽⁷⁾ particularmente en aquellos pacientes que se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad renal crónica. Sin embargo, en pacientes con ERC avanzada o en diálisis, la interpretación debe realizarse cuidadosamente debido a la alta variabilidad metabólica y a las alteraciones del recambio eritrocitario que pueden subestimar los valores reales de glucemia. Por su parte, la albúmina glucosilada (AG) ha sido investigada como marcador alternativo o complementario, aunque su incorporación en la práctica clínica de manera rutinaria aún no está universalmente establecida.

Algunos estudios realizados en población general y en pacientes con diabetes tipo 2 temprana han evidenciado que la hiperglucemia sostenida se asocia con mayor riesgo de complicaciones microvasculares y alteraciones renales iniciales ^(8,9). Sin embargo, es importante señalar que, estos hallazgos no han sido suficientemente validados en pacientes con ERC no diabética. Por lo tanto, si bien la HbA1c constituye un marcador establecido en el seguimiento de la diabetes, su valor pronóstico específico en ERC no diabética se mantiene limitado por falta de evidencia más precisa.

La hemoglobina (Hb) humana puede ligarse con azúcares, convirtiéndose en glicohemoglobina (HbA1). Específicamente, la HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos ⁽⁷⁾. De esta forma, ocurre la glucosilación de la cadena de globina β de la hemoglobina humana tetramérica, que en términos clínicos representa una estimación del comportamiento de los niveles de glucemia en un intervalo de tiempo ⁽¹⁰⁾, y en condiciones de prediabetes los valores de HbA1

entre 5,7-6,4%, se relacionan con aumento de los procesos inflamatorios e inmunológicos vasculares, con un mayor riesgo a desarrollar diabetes mellitus y eventos cardiovasculares, incluyendo afectación renal ⁽¹¹⁾. Se estima que la hemoglobina glicosilada refleja la glucemia media durante un período de 2 a 3 meses, siendo el método clínico más empleado en el monitoreo de la glucosa, así mismo se usa en el diagnóstico de la diabetes y en la evaluación de la eficacia del tratamiento glucémico ⁽¹²⁾.

El paciente con nefropatía diabética se ve constantemente expuesto tanto a hipoglucemias causadas por alteraciones en la gluconeogénesis renal, alteración en la eliminación de insulina por parte del riñón, degradación defectuosa de la insulina debido a la uremia, aumento de la captación de glucosa eritrocitaria durante la hemodiálisis, alteración de las respuestas hormonales contrarreguladoras tales como el cortisol y la hormona del crecimiento, privación nutricional y la variabilidad de la exposición a los hipoglucemiantes orales y a la insulina exógena. Por otro lado, también experimenta hiperglucemias que son generadas por la acción de los radicales libres, proceso proinflamatorio del daño renal, así como los efectos secundarios de otras patologías asociadas como la Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HTA) y Síndrome Metabólico (SM), creando un desbalance que impide el adecuado manejo de la glucemia, generando aumento en la HbA1c ⁽¹³⁾.

Si bien la detección de HbA1c tiene algunas ventajas, ya que no requiere ayuno, las muestras requieren manejo poco especializado y la variabilidad intraindividual es relativamente baja, existen discrepancias en su uso para el control de la glucosa en pacientes en hemodiálisis, debido a que la relación de su concentración con la glucosa promedio depende del recambio normal de glóbulos rojos, por lo cual la prueba no es válida en condiciones hemolíticas, pérdida de sangre significativa reciente o transfusión, inclusive con el uso de agentes eritropoyéticos. Otras condiciones como el embarazo y la fibrosis quística derivan en un sesgo de la relación entre la HbA1c y la glucosa promedio ⁽¹⁴⁾. En este contexto, surgió la necesidad de identificar otro componente plasmático que pudiera reflejar de manera más precisa lo que indica la hemoglobina. Por ello, en la actualidad se ha considerado la cuantificación

de la albúmina glicosilada (AG) como un posible índice del control glucémico a corto plazo, dado que permite evaluar cambios más recientes en los niveles de glucosa ⁽¹⁵⁾.

La AG se ha relacionado tanto con la presencia como con la gravedad de la enfermedad cardiovascular y el deterioro de la función renal. Es considerado un marcador que refleja la glucemia media en un período de tiempo más corto (2-3 semanas) y está indicado como complemento de la HbA1c para el monitoreo glucémico, motivado especialmente por las limitaciones de la HbA1c. Menos afectada por la vida útil de los eritrocitos y la alteración de la hemoglobina, la AG puede superar las limitaciones relacionadas con la anemia de la HbA1c ⁽¹⁶⁾.

Además de considerarse como un marcador confiable del control glucémico, es un predictor del desarrollo de complicaciones vasculares, en personas con diabetes y nefropatía. Aunque reconociendo la sensibilidad que tiene este marcador, aun no se tiene un valor referencial para dar una interpretación y acción clínica. Se han establecidos rangos de la AG entre 12,3% a 16,9% en poblaciones sin alteraciones metabólicas significativas y con función renal preservada, no existen actualmente valores de corte validados para pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en estadios avanzados o en diálisis. En este contexto, algunas variables como hipoalbuminemia, inflamación sistémica y cambios en el recambio proteico pueden afectar su interpretación, limitando la extrapolación directa de los rangos establecidos para sujetos sanos. Por tanto, es necesario generar discusiones de este importante marcador que contribuye a medir las fluctuaciones glucémicas ⁽¹⁷⁾. De esta forma, el objetivo de esta revisión sistemática fue describir el uso de la HbA1c y AG para predicción de complicaciones, mejorías, asociación y mortalidad en pacientes con patologías renales agudas y crónicas, junto con complicaciones que se pueden presentar como la DM y la HTA.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Se realizó una revisión sistemática con el fin de sintetizar los resultados a partir de diferentes investigaciones primarias que se realizaron desde el mes de enero 2010 hasta diciembre del 2024. El estudio fue registrado en PROSPERO con el

número 495781. Tomándose en consideración como criterios de inclusión: a) artículos de revistas indexadas, revisados por pares, b) artículos que evidenciaran la determinación de Hemoglobina y/o Albúmina glicosilada asociada a la patología renal crónica y/o aguda y en la nefropatía diabética y c) artículos que evidenciaran la importancia de estos biomarcadores y la correlación clínica. Mientras que los criterios de exclusión fueron: a) artículos que no fueran concluyentes en sus resultados, b) artículos donde se evidenciaran infecciones que afectaran la función renal y c) artículos que no mostraran métodos diagnósticos adecuados o que no contaran con control de calidad. Una vez establecidos se procedió al desarrollo del flujograma propuesto por PRISMA ⁽¹⁹⁾ y se describieron los resultados encontrados en dos tópicos según la evidencia encontrada por tipo de patología y uso de los biomarcadores. No se aplicó ninguna prueba estadística, ya que el objetivo del presente estudio no pretendió llegar al análisis estadístico de un metaanálisis. Solo se muestran los datos principales de los manuscritos obtenidos, y el aporte de cada uno de ellos a los tópicos principales de la investigación.

Fuente y Estrategia de Búsqueda

Se establecieron los descriptores MeSH que estuvieron asociadas a la estrategia de búsqueda,

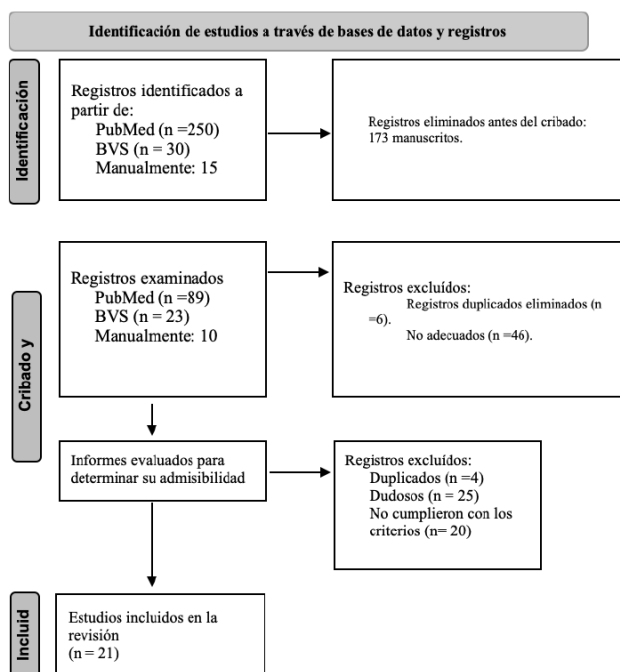
utilizando las siguientes fórmulas, para el inglés: ((Glycosylated Hemoglobin) OR (Glycated Hemoglobin A1c) OR (gestat*) OR (Pregnant woman) OR (Glycosylated Hemoglobin A1c) OR (HbA1c) OR (Hb A1) OR (Albumin, Glycated Serum) OR (Glycosyl-Albumin) OR (Glycoalbumin) OR (Albumin, Glycosylated Serum)) AND ((Acute Kidney Injuries) OR (Renal Injury, Acute) OR (Kidney Injury, Acute) OR (End Stage Kidney Disease) OR (Pregnant) OR (Chronic Kidney Failure) OR (End Stage Kidney Disease) (renal dysfunction)). en los repositorios de PubMed, Elsevier, Scielo y LILACS. De igual forma, se emplearon diferentes términos complementarios mediante búsquedas independientes en las bibliografías de los artículos recuperados para verificar la existencia de artículos adicionales. Los autores examinaron de manera independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados a través de la estrategia de búsqueda.

RESULTADOS

Característica de los Estudios

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 21 estudios basándose en la metodología propuesta, obteniendo los datos que suministraban las características y tipos de estudio. La **Figura 1** muestra un diagrama de flujo acorde con los lineamientos de PRISMA

Figura 1. Flujograma de Selección de Manuscritos para la Revisión Sistemática



(referred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) ⁽¹⁹⁾.

Importancia de la HbA1c

Este biomarcador se creó como una medida de la cantidad total de proteínas glicosiladas no enzimáticamente en la sangre. Es decir, además de considerarse un biomarcador a largo plazo de la homeostasis de la glucosa en pacientes con diabetes, también se considera un indicador que muestra la concentración promedio de glucosa en sangre en los últimos 3 meses. Se ha utilizado durante mucho tiempo para caracterizar anomalías glucémicas en estudios poblacionales, la relación causal en la diabetes está bien establecida, y los niveles altos de este parámetro se asocian con diversas patologías, donde una de las consecuencias más destacadas es la renal ^(20,21).

Uso de la HbA1c y AG en Patología Renal Crónica y Aguda

Existe evidencia de que la progresión de la ERC altera el metabolismo de la glucosa y la actividad de la insulina en pacientes con diabetes. En estadios más avanzados, se ha

descrito un mayor riesgo de hipoglucemia debido a diversos mecanismos, que incluyen la disminución de la gluconeogénesis renal, reducción de la depuración de insulina, efectos urémicos sobre su degradación, aumento de la captación de glucosa por los eritrocitos durante la hemodiálisis y alteraciones en las hormonas contrarreguladoras ⁽²²⁾.

Si bien la hemoglobina glicosilada (HbA1c) constituye el estándar de referencia para la evaluación del control glucémico a largo plazo en la DM2, su interpretación en pacientes con ERC puede verse afectada por diversos factores que se asocian con la ERC, como anemia, uso de eritropoyetina, transfusiones y alteraciones eritrocitarias. Las principales diferencias analíticas entre HbA1c y albúmina glicosilada (AG) se muestran en la **Tabla 1**.

En este sentido, se han propuesto biomarcadores alternativos, como la albúmina glicosilada y la fructosamina; sin embargo, su validación clínica en pacientes con ERC, particularmente en estadios avanzados o en diálisis, aún no es concluyente ⁽²³⁾. Los estudios basados en este hallazgo se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Comparativa de Marcadores Glicosilados: HbA1c vs AG

Item	HbA _{1c}	AG
Tiempo reflejado	~3–4 meses	~2–4 semanas
Afectado por anemia/EPO	Sí	No
Precisión en ERC/dializados	A veces menor	Mayor
Capacidad predictiva de ERC, CVD, ERT	Buena	Añade valor
Mejora modelos predictivos combinados	Sí	Sí

Abreviaturas: **EPO**: eritropoyetina; **ERC**: Enfermedad renal crónica, **CVD**: Enfermedad cardiovascular, **ERT**: Enfermedad renal terminal

Tabla 2. Síntesis cualitativa de los estudios obtenidos que muestran el uso de la HbA1c y/o AG en la ERC e IRA

Autores	Año	Título	Diseño	Conclusiones
Villegas y col. [24]	2022	Interacción entre el estadio de la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus como factores asociados a la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica: un estudio de cohorte externo.	Estudio de cohorte externo	La interacción entre ERC y DMT2 modifica negativamente el riesgo de muerte de ambas enfermedades. Esto significa que cuando las dos enfermedades estuvieron presentes, el riesgo de mortalidad resultó menor de lo esperado

Autores	Año	Título	Diseño	Conclusiones
Trivin y col. [25]	2015	Los niveles de HbA1c y la asociación con la mortalidad en una población no diabética con ERC.	Análisis prospectivo de cohorte transversal	Los valores de HbA1c en el rango de prediabetes se asocian con una mayor mortalidad.
Chen y col. [26]	2022	Asociación de HbA1c mal controlada con mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y mortalidad por todas las causas en pacientes con DM y ERC.	Estudio cohorte	Los pacientes en las primeras etapas de la ERC son especialmente vulnerables a los efectos negativos de la hiperglucemia crónica y la progresión acelerada a la ERC.
Kang y col. [29]	2015	Los niveles de HbA1c están asociados con la ERC en una población de adultos sin diabetes en una encuesta nacional (KNHANES 2011–2013).	Estudio Observacional analítico	Es necesario controlar la función renal en pacientes con niveles altos de HbA1c.
Fiorentino y col. [30]	2017	El índice elevado de glucosilación de la hemoglobina identifica a las personas no diabéticas con mayor riesgo de disfunción renal.	Estudio transversal	El IGH que involucra la HbA1c sirve para predecir el riesgo de disfunción renal en personas no diabéticas.
Li y col. [31]	2014	Medición de la HbA1c en pacientes con ERC.	Estudio comparativo	La medición de HbA1c por diferentes métodos cromatográficos demostró que no altera el valor de la HbA1c.
Meremo y col. [33]	2023	Progresión de la enfermedad renal crónica entre pacientes negros que asisten a un hospital terciario en Johannesburgo, Sudáfrica.	Estudio longitudinal	Hubo asociación entre la progresión de la ERC en una cohorte que tenían HTA y DM.
Mengya o-Tang y col [34]	2024	Albúmina glucosilada y resultados clínicos adversos en pacientes con enfermedad renal crónica: un estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	En pacientes con ERC, los niveles de AG se asociaron de manera independiente con el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad, independientemente del estado de diabetes. El AG añadió valor pronóstico a la HbA1c en pacientes con ERC y diabetes coexistentes.

En un estudio de cohorte que incluyó 5.663 pacientes con ERC, se evaluó la interacción entre el estadio de la ERC y la presencia de diabetes mellitus en relación con la mortalidad. Se tomaron en consideración valores de tensión arterial (presión arterial [PA] sistólica [PAS] y diastólica [PAD] al momento del diagnóstico, glicemia en ayunas, HbA1c, creatinina sérica, proteinuria en 24 horas, colesterol HDL y LDL, Hb, electrolitos, albúmina y hormona paratiroidea. La mayoría de los pacientes se encontraba en estadio 3 (57,6%), mientras que el 1,8% presentaba estadio 5. Los autores concluyeron que la asociación entre ERC avanzada y mortalidad se ve modificada por la

presencia de diabetes, sugiriendo un efecto de interacción entre ambas condiciones ⁽²⁴⁾. En este sentido, Trivin y col. ⁽²⁵⁾ en su estudio con 1.165 adultos no diabéticos en ERC con estadios 1 a 5 sin diálisis encontraron una asociación entre los niveles elevados de HbA1c, que predecía prediabetes, con la mortalidad en pacientes con ERC. Fue determinado que por cada 1% del valor que aumentaba la HbA1c el riesgo de mortalidad era de 2,16 (IC 95%, 1,27 a 3,68). Chen y col. ⁽²⁶⁾ evaluaron 4.543 pacientes mediante el Programa Pre-ESKD para comprender la dinámica de la HbA1c y su asociación con el riesgo de la ERC en etapa terminal y mortalidad. En el análisis de la

HbA1c, los cocientes de riesgo ajustados (Hazard Ratio - HR) de mortalidad por todas las causas fueron 1,06 (0,95-1,18) y 1,25 (IC95%: 1,07-1,46) en pacientes con un nivel de HbA1c de 7 %-9 % (53- 75 mmol/mol) y >9% (>75 mmol/mol), respectivamente, en comparación con los que tenían un nivel de HbA1c <7% (<53 mmol/mol). Concluyendo que en aquellos pacientes con ERC y DM2 el nivel óptimo de HbA1c debe ser < 9 % (<75 mmol/mol) a fin de detener la progresión de la ERC y reducir el riesgo de mortalidad.

Otro importante uso de la HbA1c es su medición para el diagnóstico de la prediabetes; siendo esto aún controversial ⁽²⁷⁾. En el año 2015 la American Diabetes Association (ADA) sugirió que para efectuar el diagnóstico de prediabetes deberían considerarse valores de HbA1c de 5,7 a 6,4 % (39 a 46 mmol/mol) y en aquellos pacientes con HbA1c >6,0% (>42 mmol/mol) el riesgo de DM debe ser considerado muy alto ⁽²⁸⁾. En poblaciones sin diabetes, diversos estudios han explorado la relación entre HbA1c y función renal. En un análisis basado en la encuesta nacional KNHANES que incluyó 24.594 participantes, en el cual los individuos fueron clasificados según niveles de HbA1c (<5,7%; 5,7-6,0%; >6,0%) se observó una asociación inversa entre HbA1c y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), lo que sugiere que niveles más elevados de HbA1c se relacionan con menor función renal ⁽²⁹⁾. De igual manera, Fiorentino y col. ⁽³⁰⁾ evaluaron los niveles más elevados del índice de glucosilación de la hemoglobina (IGH) en 1.505 individuos blancos no diabéticos, con el fin de determinar si el IGH estaba asociado con una función renal alterada en población no diabética.

Este índice representa el grado de glucosilación de la hemoglobina ajustada por la glucemia del individuo. Se emplea para estimar si la HbA1c es proporcional al nivel real de glucosa o si está influida por factores no glucémicos, por lo tanto, permite identificar discrepancias entre HbA1c y control glucémico real.

Los pacientes con IGH intermedio y alto mostraron un fenotipo hacia el deterioro metabólico. Este perfil de la IGH se asoció con una disminución en la TFGe, demostrando un riesgo 3,6 veces mayor de tener ERC y 1,6 veces mayor de tener una insuficiencia renal leve. Li y

col. ⁽³¹⁾ investigaron la posible interferencia de la hemoglobina carbamylada (Hbc) en la medición de la HbA1c en 52 pacientes con ERC, utilizando tres métodos cromatográficos. Reportaron valores promedio de HbA1c de 5,24% (33,8 mmol/mol) en pacientes sin diabetes y de 7,36% (56,9 mmol/mol) en pacientes con diabetes, así como concentraciones de urea de 16,2 mmol/L y 11,2 mmol/L, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de HbA1c entre los grupos, lo que sugiere una interferencia limitada de la Hbc en estas mediciones.

La progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) se ha asociado con resistencia a la insulina, así como con alteraciones en su degradación, transformando la dinámica del control glucémico en estadios avanzados. Si bien la albúmina glucosilada ha sido investigada como biomarcador alternativo en este contexto, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) continúa siendo el marcador de referencia empleado en la práctica clínica; sin embargo, su interpretación en ERC avanzada requiere cautela ⁽³²⁾. Aunque la afectación renal se correlaciona directamente con determinadas afecciones como la hipertensión o diabetes, Meremo et al ⁽³³⁾ encontraron que la tasa de progresión de la ERC fue de 49,5%, mientras que la tasa de remisión alcanzó el 33%. La población de estudio estuvo representada por pacientes con enfermedad renal crónica seguidos en un diseño observacional, con predominio de comorbilidades cardiovasculares, donde el 95,2% presentaba hipertensión arterial, el 40,1% diabetes mellitus y el 39,5% ambas patologías. Asimismo, durante el período de seguimiento de carácter longitudinal y se observó que un 48,3% de los pacientes con progresión de la ERC presentó un incremento significativo de la proteinuria, mientras que el 45,6% desarrolló anemia, lo que resalta el papel de estos factores como marcadores clínicos de deterioro renal. Se concluyó que la progresión de la ERC se asociaba con proteinuria, diabetes, HbA1c elevada, anemia e hipocalcemia, hiponatremia y tabaquismo actual. Estos hallazgos refuerzan la estrecha interacción entre control metabólico y deterioro renal, y subrayan la necesidad de una evaluación glucémica cuidadosamente contextualizada en pacientes con ERC.

Uso de la HbA1c y AG en la Nefropatía Diabética

La HbA1c ha demostrado ser eficaz en el control de la terapia en pacientes diagnosticados con DM y ERC ⁽³⁵⁾. También puede representar

un reflejo de la progresión de las lesiones microvasculares diabéticas ⁽³⁶⁾. Los estudios hallados para relacionar esta evidencia se detallan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Estudios Obtenidos que Muestran el Uso HbA1c en Nefropatía Diabética

Autores	Año	Título	Diseño	Conclusiones
Penno y colaboradores [37]	2013	Variabilidad de HbA1c como correlación independiente de nefropatía, pero no de retinopatía, en pacientes con diabetes tipo 2: el estudio multicéntrico italiano Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE).	Estudio observacional	Los pacientes con DM2 con variabilidad en los valores de HbA1c afectan a la ERC.
Lo y colaboradores [38]	2014	Definición de la relación entre glucosa media y HbA1c en pacientes con DM2 y ERC.	Caso-control	En pacientes con diabetes tipo 2 y ERC existe una relación lineal entre HbA1c y AG que se atenúa con el uso de estimulantes de la eritropoyesis.
Wang y colaboradores [39]	2014	La fluctuación entre el estado de glucosa en ayunas y poscarga de 2h se asocia con ERC en pacientes con DM2 previamente diagnosticada con HbA1c $\geq 7\%$.	Estudio transversal	La variabilidad de la glucosa a corto plazo expresada por la carga de glicemia está estrechamente asociada con la disminución de la TFGe y un mayor riesgo de ERC en pacientes con mal control glucémico (HbA1c $\geq 7\%$).
Kuo y colaboradores [40]	2016	Niveles de HbA1c y consecuencias en pacientes con ERC diabética avanzada.	Estudio observacional	Los niveles altos de HbA1c se asocian con complicaciones clínicas en pacientes diabéticos con ERC en estadio 3-4.
Busch y colaboradores [41]	2016	Control glucémico y terapia antidiabética en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica: datos transversales de la cohorte alemana de ERC (GCKD).	Estudio de cohorte	El control metabólico fue satisfactorio, pero el uso de insulina se asoció con niveles más altos de HbA1C.
Navaneethan y colaboradores [42]	2017	Control de la diabetes y los riesgos de ESRD y mortalidad en pacientes con CKD.	Estudio cohorte	En pacientes con ERC con diabetes, los niveles de HbA1c $< 6\%$ y $\geq 9\%$ se asociaron con mayor riesgo de muerte.
Zaman y colaboradores [43]	2017	¿Puede la hemoglobina glicosilada actuar como un indicador glucémico confiable en pacientes con enfermedad renal crónica diabética? evidencia del noreste de Tailandia	Estudio analítico	Los pacientes con un nivel más alto de HbA1c no estaban asociados con la ERC diabética. Por lo tanto, el uso de los valores de corte convencionales de HbA1c en pacientes diabéticos con ERC puede ser problemático en el entorno clínico.

Autores	Año	Título	Diseño	Conclusiones
Limkunakul y colaboradores [44]	2019	La asociación de la hemoglobina glicosilada con la mortalidad y la enfermedad renal terminal en personas con diabetes y enfermedad renal crónica	Estudio de cohorte	Una HbA1c más alta no se asoció con un mayor riesgo de enfermedad renal terminal o muerte.
Rossing y colaboradores [45]	2022	Finerenona en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 según la HbA1c basal y el uso de insulina: un análisis del estudio FIDELIO-DKD.	Estudio analítico	La finerenona reduce el riesgo de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con ERC y DM2, y los riesgos parecen consistentes independientemente de los niveles de HbA1c o el uso de insulina.
Peacock y colaboradores [52]	2008	Comparación de los niveles de AG y HbA1c en sujetos diabéticos en hemodiálisis.	Estudio asociativo	En pacientes diabéticos en HD los niveles de HbA1c subestiman significativamente el control glucémico mientras que los valores de AG reflejan con mayor precisión la fluctuación de la glicemia.
Inaba y colaboradores [53]	2007	La albúmina glicosilada es mejor Indicador glucémico que los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos en hemodiálisis: efecto de la anemia y la inyección de eritropoyetina	Estudio analítico	Un valor de AG $\leq 25\%$ es un objetivo apropiado para mejorar la supervivencia en pacientes diabéticos en hemodiálisis.
Sany y colaboradores [54]	2013	Albumina glucosilada versus hemoglobina glucosilada como indicador glucémico en pacientes en hemodiálisis con diabetes mellitus: variables que influyen.	Estudio de asociación con pacientes diabéticos en HD (n = 25)	La AG proporciona una medida significativamente mejor para estimar el control glucémico en pacientes con diabetes en HD.
Vos y colaboradores [55]	2012	Evaluación de marcadores de control glucémico en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica mediante monitorización continua de glucosa.	Estudio analítico en 25 pacientes	En la ND el uso e interpretación de la AG demuestra ser de gran utilidad para el monitoreo de la glucemia.

Penno y col.⁽³⁷⁾ mostraron asociación de los valores de la HbA1c con complicaciones microvasculares en una cohorte de pacientes con DM. Fue hallado un aumento de la HbA1c con la micro y macroalbuminuria, TFGe reducida y retinopatía diabética avanzada; concluyendo que los pacientes con DM2 tienen una mayor variabilidad de la HbA1c y afecta a la ERC. Asimismo, Lo y col.⁽³⁸⁾ examinaron la relación entre la glucosa y HbA1c en 43 pacientes con y sin ERC y DM2 con control glucémico, observando una relación lineal entre la AG y HbA1c independientemente de la presencia y estadio de la ERC.

El estudio de Wang y col.⁽³⁹⁾ evaluó la asociación entre los parámetros glucémicos y

la función renal en pacientes chinos con grupos etarios correspondientes a mediana edad y adultos mayores con diabetes tipo 2. Los participantes fueron clasificados según niveles de HbA1c ($\geq 7\%$ vs. $< 7\%$) y presencia de enfermedad renal crónica (ERC). En el subgrupo con HbA1c $\geq 7\%$, la glucosa a las 2 horas, tras sobrecarga oral, se asoció de forma independiente con menor tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y mayor probabilidad de ERC, tras ajustar por variables clínicas relevantes. Además, la HbA1c se asoció con un mayor riesgo de ERC en pacientes con valores de HbA1c $\geq 7\%$.

También Kuo y col.⁽⁴⁰⁾ estudiaron una cohorte de 2.401 pacientes con diabetes y ERC estadios 3–5, y observaron que la asociación entre

niveles elevados de HbA1c y desenlaces clínicos adversos fue más consistente en los estadios 3–4, mientras que en el estadio 5 el valor predictivo de la HbA1c resultó más débil. Estas discrepancias podrían explicarse por factores típicos de la enfermedad renal avanzada como anemia, uso de eritropoyetina, transfusiones y reducción de la vida media eritrocitaria que alteran la relación entre HbA1c y glucemia real. Sin embargo, aún se requiere mayor evidencia para determinar si el control glucémico se asocia de manera independiente con los desenlaces clínicos en pacientes con diabetes y ERC estadio 5. En conjunto, estos resultados indican que, aunque el control glucémico continúa siendo clínicamente relevante en la ERC, la interpretación de la HbA1c en estadios avanzados debe realizarse con mayor cautela, lo cual hace necesario el estudio de biomarcadores complementarios en este contexto.

Busch y col.⁽⁴¹⁾ analizaron el uso del tratamiento antidiabético con los marcadores de control metabólico. En este estudio, realizado en un grupo de 5.217 pacientes con rango de edad entre 18 a 74 años, los factores asociados con un nivel de HbA1C >7% (53 mmol/mol) fueron un mayor IMC (OR: 1,04 por incremento de 1 kg/m², IC95% 1,02-1,06), hemoglobina (OR:1,11 por incremento de 1 kg/m², IC95% 1,04-1,18), tratamiento con insulina sola (OR:5,63, IC95%: 4,26-7,45) o en combinación con agentes antidiabéticos orales (OR:4,23, IC95%: 2,77-6,46) pero no monoterapia con metformina, inhibidores de DPP-4 o glinidas. Dentro de la cohorte de pacientes con ERC en estadio 3 o proteinuria se observaron patrones heterogéneos en el tratamiento antidiabético, con una mayor proporción del uso de insulina en más de la mitad de los casos. Asociándose entonces la insulina con valores más elevados de HbA1c, lo que sugiere que su indicación estuvo vinculada a un mayor grado de descontrol metabólico basal.

El valor de la HbA1c se estudió en una corte de 6.165 pacientes con diabetes tratados con hipoglucemiantes orales y/o insulino dependientes que se encontraban en distintos estadios en la ERC (1 al 5). El modelo de Cox tomando en cuenta la función renal demostró que un valor de HbA1c <6% se asoció con un mayor riesgo de muerte en comparación con niveles de HbA1c del 6 % al 6,9 % (HR: 1,23; IC95%: 1,01 -1,50). Se ha descrito que existe una asociación no

lineal entre la HbA1c y la mortalidad, donde se ha observado un mayor riesgo en valores <6% como en ≥9%, en comparación con niveles considerados intermedios de control glucémico⁽⁴²⁾.

Zaman y col.⁽⁴³⁾ determinaron que, en un grupo de pacientes diabéticos, aquellos que tenían HbA1c elevada, había una asociación para desarrollar ERC. Se obtuvieron las medidas antropométricas y bioquímicas de los pacientes y se determinó la probabilidad de asociación entre HbA1c y ERC. Los autores obtuvieron que, de los 4.050 participantes analizados, solo 1.027 (25,3%) desarrollaron ERC diabética. Los factores de riesgo asociados más importantes fueron edad avanzada, sexo femenino e hipertensión, mientras que el valor de la HbA1c (>6,5%) se asoció negativamente con la ERC diabética (OR:0,66). Concluyendo que la HbA1c no refleja de manera confiable la glucemia real en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC). En consecuencia, el uso de los puntos de corte convencionales de HbA1c en este grupo puede resultar problemático en la práctica clínica. Se requieren estudios futuros que permitan identificar el estadio de la ERC a partir del cual la HbA1c pierde predictibilidad y que definan métodos alternativos más precisos para evaluar el control glucémico en estos pacientes.

Limkunakul y col.⁽⁴⁴⁾ evaluaron la asociación existente entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), y la mortalidad. El estudio incluyó a 618 participantes, de los cuales 308 presentaban diabetes mellitus, y fueron seguidos durante un período aproximado de 4 años. Se registraron los valores basales de HbA1c y se realizó el seguimiento hasta la instauración de terapia de reemplazo renal o la ocurrencia de muerte.

Los resultados señalan que, en estadios avanzados de la ERC, los valores aumentados de HbA1c no se asociaron de manera significativa con un mayor riesgo de progresión hacia enfermedad renal terminal ni con la mortalidad. Estos hallazgos sugieren que, en fases avanzadas de la enfermedad, la HbA1c podría perder precisión como marcador del control glucémico, probablemente debido a factores propios de la uremia y alteraciones en la vida media de los eritrocitos. El estudio señala la utilidad limitada de la HbA1c como indicador de control

glucémico y predictor de desenlaces clínicos en pacientes con ERC avanzada, por lo que se recomienda considerar marcadores alternativos en este grupo de pacientes con complicaciones diabéticas avanzadas.

De la misma forma, una investigación exploró si el nivel inicial de la HbA1c y el tratamiento con insulina influyen en la reducción de la insuficiencia renal y la progresión de la enfermedad en la patología renal diabética a través de la administración de Finerenona o BAY 94-8862, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides indicado para reducir el riesgo de disminución sostenida en la tasa de filtración glomerular, enfermedad renal en etapa terminal, muerte cardiovascular, ataques cardíacos y hospitalización debido a insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica asociada ^(45,46). Del total de pacientes evaluados, el 49,3% (2.794/5.663) tenían una HbA1c inicial <7,5%, reportando que la Finerenona redujo significativamente el riesgo del resultado renal compuesto independientemente del nivel inicial de HbA1c y del uso de insulina. Aunque el nivel inicial de la HbA1c no afectó el riesgo de eventos renales, el riesgo cardiovascular aumentó con un nivel más alto de HbA1c. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos, independientemente del nivel inicial de HbA1c y el uso de insulina; pocos pacientes tratados con finerenona interrumpieron el tratamiento debido a la hiperpotasemia. Estos resultados sugieren que, si bien el control glucémico sigue siendo importante para los desenlaces cardiovasculares, la intervención farmacológica con Finerenona ofrece beneficios renales consistentes incluso en pacientes con distintos niveles de HbA1c y regímenes terapéuticos, lo que refuerza la necesidad de evaluar la HbA1c en contexto y considerar marcadores o intervenciones complementarias en el manejo de la ERC diabética.

Asimismo, datos preliminares han establecido a la AG como una medida glucémica alternativa de las fluctuaciones del valor de la glucosa posprandial ⁽⁴⁷⁾. La velocidad de glicación de la albúmina es más rápida que la de la hemoglobina, por lo tanto, los niveles de AG aumentan más rápido que los niveles de HbA1c en respuesta de un incremento abrupto de los niveles de glucosa en

plasma ⁽⁴⁸⁾. Existe una asociación de la AG con el recambio de albúmina y aunque queda por comprobar si la proteinuria afecta los valores de AG en pacientes diabéticos con ERC ⁽⁴⁹⁾, se ha reportado que los pacientes con nefropatía diabética avanzada y los diabéticos con ERC no diabética presentan proteinuria significativa. Por lo cual, en pacientes con ERC avanzada, la AG parece ser más precisa para evaluar el control glucémico que la HbA1c ⁽⁵⁰⁾. Es posible que la función renal no incida en los valores de AG, pero se ha encontrado asociación de los niveles más altos de AG con mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos en hemodiálisis ⁽⁵¹⁾. Los estudios hallados para relacionar esta evidencia se detallan en la **Tabla 3**.

El estudio realizado por Peacock y col. ⁽⁵²⁾ mostró que la proporción de AG: HbA1c aumentó significativamente en los pacientes en diálisis en comparación con los controles. En los pacientes con diabetes en hemodiálisis, los niveles de HbA1c subestiman significativamente el control glucémico mientras que los de AG reflejan con mayor precisión este control. Por su parte Inaba y col. ⁽⁵³⁾ sugieren que AG proporciona una medida significativamente mejor para estimar el control glucémico en pacientes en hemodiálisis.

Se evaluó un estudio en pacientes con diabetes en hemodiálisis (HD) la albúmina glicosilada (AG) en comparación con la glucosa media estimada (GME) y la HbA1c como indicadores del control glucémico. En pacientes diabéticos en HD (n=25), las medias de la glucosa plasmática casual (PG), AG y HbA1c fueron 192,9±23 mg/dL, 278,8±43 μmol/L y 5,9 + 0,5%, respectivamente, siendo superiores en un 43,9%, 67,04% y 18%, respectivamente, en comparación con pacientes en HD sin diabetes (n=25). Los niveles de HbA1c fueron significativamente más bajos que los valores simultáneos de PG y GA en estos pacientes en comparación con los tres parámetros en pacientes que tenían diabetes sin disfunción renal (n=25). Se encontró una correlación negativa significativa entre la GA y la albúmina sérica (r²=0,21, p<0,05) en pacientes diabéticos en HD, mientras que la HbA1c se correlacionó positiva y negativamente con la hemoglobina (r²= 0,11, p<0,01) y la dosis semanal de inyección de eritropoyetina (r²=-0,19, P<0.01), respectivamente. En el análisis multivariado, la hemoglobina y la PG

se asociaron de manera independiente con la HbA1c, por su parte la PG, el índice de masa corporal y la albúmina sérica se asociaron independientemente con la AG, lo que infiere la influencia de factores propios de la HD sobre el valor de estos biomarcadores, concluyendo que en los pacientes con diabetes que reciben hemodiálisis, la albúmina glucosilada (AG) resulta una medida más adecuada y confiable del control glucémico que la HbA1c, ya que esta puede subestimar el control glucémico real, se le atribuye en parte, al empleo de eritropoyetina que genera una creciente proporción de eritrocitos jóvenes.⁽⁵⁴⁾

En la nefropatía diabética (ND) igual se ha considerado la comparación de estos 2 parámetros, por ello se incluyó un estudio que evaluó la precisión de la HbA1c, la albúmina glucosilada (GA) y la fructosamina comparados con la glucosa media estimada (GME) para el monitoreo continuo de glucosa en 25 sujetos con ND, comparándolos con 25 sujetos con diabetes sin nefropatía (DSN). Fue evidenciado que la AG tiene una correlación positiva con la glucemia en pacientes con ($r=0,54$, $p<0,05$) y sin ERC ($r=0,49$, $p<0,05$); mientras que la HbA1c se encontró significativamente más baja en pacientes con ERC. La relación AG/HbA1c fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos con ERC ($2,5\pm 0,4$, $P<0,05$) que con el grupo DSN ($2,2\pm 0,4$, $P<0,05$)⁽⁵⁵⁾. La HbA1c subestima el control glucémico en ERC avanzada y GA refleja mejor la exposición glucémica en estas condiciones. En pacientes con diabetes tipo 2, existe una asociación entre los niveles de HbA1c y el riesgo de desenlaces clínicos adversos, ya sean renales, cardiovasculares o mortalidad. Es importante resaltar que esta relación es menos consistente cuando se trata de enfermedad renal crónica avanzada, sugiriendo que, la capacidad predictiva de la HbA1c disminuye a medida que progresa el deterioro de la función renal⁽⁵⁶⁾.

DISCUSIÓN

La ERC representa una entidad clínica con un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes y gran carga en los sistemas de salud a nivel mundial. Ciertos factores relacionados con los hábitos y el estilo de vida en la población junto con los patrones de alimentación han influido en el hecho de que las enfermedades

metabólicas, en los últimos años, se hayan incrementado, razón por la cual se hace necesario un seguimiento de los pacientes a fin de prevenir complicaciones y evaluar la eficacia de los tratamientos. Es conocida la complejidad sobre la relación entre la hiperglucemia crónica y las complicaciones de la DM; para ello, los clínicos y las sociedades internacionales referenciales en el cuidado de los pacientes renales y diabéticos han defendido el adecuado uso e interpretación de los biomarcadores clínicos; específicamente el de la HbA1c⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, se ha observado una considerable variabilidad interindividual en la interpretación de la HbA1c con respecto a los niveles de glucosa en sangre tanto en sujetos diabéticos como en no diabéticos; y esto se ha extrapolado a un grupo de patologías donde se altera la función renal⁽⁵⁷⁾, razón que justifica la necesidad de realizar esta revisión sistemática, ya que se ha demostrado la importancia de medir la HbA1c en la enfermedad renal aunque la bibliografía en el área tenga ciertas divergencias en cuanto al pronóstico y el uso de este biomarcador.

A través de los tópicos analizados en esta revisión se ha demostrado que la HbA1c tiene sus limitaciones. Se ha indicado que estos factores citados a continuación pueden alterar la interpretación de los resultados, tales como: vida útil o recambio de los eritrocitos, las fluctuaciones en los cambios de la glucosilación por los controles alimentarios y los artefactos relacionados con el ensayo, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, transfusión de sangre reciente, uso de medicamentos que estimulan la eritropoyesis, enfermedad renal en etapa terminal y embarazo^(16,58). Además de las condiciones médicas, genéticas e inmunológicas que influyen sobre la muerte celular y el metabolismo del hierro, cabe considerar que la HbA1c no solo puede interpretarse como un número al momento de su cuantificación. Existen diversos elementos que están involucrados para tomar decisiones o inferir condiciones clínicas en los pacientes y su determinación e intervalos de frecuencia van a depender de la situación clínica, el plan de tratamiento y el criterio del médico. Diferentes estudios analizados dejaron claro que la clasificación de estos valores puede relacionarse bajo diferentes condiciones médicas. A pesar de contar con tamaños muestrales altos y

una alta rigurosidad en los criterios del estudio, cada valor debe ser considerado con cuidado puesto que las condiciones médicas tienen regulación inmunológica y metabólica diferente.

Además, las novecientas variantes de la HbA1c se clasifican en 4 grupos principales: S (alta prevalencia en negros africanos y estadounidenses, descendientes del Mediterráneo e indios), C (negros africanos y estadounidenses), E (sudeste asiático) y D (más repartidos equitativamente por el globo); por esta razón entre los diferentes países y centros de investigación los valores parecen ser diferentes⁽⁵⁹⁾.

En este sentido, lo que sí es posible afirmar, es que, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el deterioro del estado de salud y el cuidado del paciente con diabetes, junto con el descuido en las cifras de glucosa hace que el aumento de la HbA1c se relacione y aparezca debutando con la progresión de la enfermedad renal. Los especialistas en el área han descrito un proceso bioquímico que se denomina formación de Productos finales de glicación (AGES), generados a consecuencia de hiperglicemias sostenidas a lo largo del tiempo, contribuyen al deterioro progresivo del riñón induciendo alteración en su arquitectura histológica y su función. Este daño se genera a través de dos mecanismos: la glicación de los componentes de la barrera de filtración glomerular y estructuras asociadas; y por otro, la activación de vías intracelulares, mediada por su interacción con el receptor específico de AGes (RAGE)⁽⁶⁰⁾.

La unión de los AGes a RAGE desencadena una cascada de señalización intracelular que promueve el estrés oxidativo, inflamación y fibrosis, que constituyen procesos clave en la progresión de la enfermedad renal crónica. En este sentido, la HbA1c actúa como un indicador indirecto de este mecanismo de daño, ya que refleja la exposición crónica a la glucosa. Así, las variaciones en los niveles de glicemia condicionan las modificaciones postraduccionales de las proteínas, favoreciendo la formación de AGes y, en consecuencia, el daño tisular.

Por esta razón, la HbA1c es un indicador indirecto de este mecanismo de daño renal, ya que las variabilidades de la glicemia van a condicionar las modificaciones postraduccionales de las proteínas del cuerpo.

Aunque el valor obtenido de la HbA1c es un

parámetro longitudinal, es decir, se obtiene en el tiempo, los pacientes deben ser constantemente monitoreados durante años o incluso décadas. Por ello se requiere una prueba confiable con resultados altamente reproducibles durante un largo período; por esta razón, han surgido diversos índices para interpretación clínica. Por su parte, dentro del conocimiento de las proteínas plasmáticas y la sobrevida de estas, se ha propuesto que la AG constituye también una herramienta que muestra la homeostasis glucémica durante un período de tres semanas. Esta medición contribuye de manera cualitativa y cuantitativa al proceso clínico de detección, predicción, prevención, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las patologías metabólicas^(61,62).

Varios estudios han mostrado que la AG tiene una mayor correlación con la glucosa plasmática que la HbA1c en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en aquellos con hiperglucemia o en hemodiálisis, lo que sugiere que la AG podría reflejar con mayor precisión el control glucémico en estos escenarios, sin embargo, como otros biomarcadores, la AG posee ciertas limitaciones: su nivel puede verse influido por factores bioquímicos como la albúmina sérica y la vida media proteica, por lo que la interpretación debe realizarse considerando condiciones clínicas como la desnutrición y el estrés catabólico que inducen un mayor metabolismo de las proteínas y pueden alterar los valores de la AG. Otras condiciones como el hiper e hipotiroidismo, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, obesidad y condiciones inflamatorias, tabaquismo e hipertrigliceridemia implican que existan niveles más bajos de la AG. Al igual que con la HbA1c existen condiciones y criterios que deben reunir los pacientes para ser tomadas en consideración⁽⁶³⁾.

La albúmina glucosilada (AG) es considerada como un marcador diagnóstico preciso en pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis. En un estudio en 444 pacientes que asistían a diálisis, en el cual se cuantificaron trimestralmente los niveles de AG, se reportó un impacto positivo en el control glucémico⁽⁶⁴⁾. Por su parte, otro estudio propuso que un valor elevado de AG al inicio de la diálisis, en lugar de la HbA1c, se relacionaba con una menor supervivencia del paciente después de 4 años⁽⁶⁵⁾.

Basados en estos datos, se puede mencionar

que ambas herramientas (AG y HbA1c) pueden ser usadas para el análisis del paciente renal. Considerando lo analizado en los estudios obtenidos, la AG tiene un mayor poder de predicción por su metabolismo y producción, reflejando el estado glucémico a corto plazo, siendo de gran utilidad para determinar el control glucémico en pacientes con alteración de la glucosa, en los que la HbA1c no es considerado un marcador fiable, sin embargo, es conocido que muchos laboratorios de análisis clínico no realizan esta prueba.

Es de gran importancia tomar en consideración algunos aspectos, si bien la AG es considerada un mejor marcador del índice glucémico en comparación con la HbA1c en pacientes con ERC avanzada y en hemodiálisis, existen ciertos datos que limitan el uso comercial del AG en la predicción del control glucémico especialmente en pacientes con afectación en el recambio proteico, cirrosis hepática y proteinuria de rango nefrótico.

En este contexto, resulta necesario avanzar hacia el establecimiento de directrices basadas en estudios multicéntricos y poblacionales que permitan definir rangos óptimos de albúmina glucosilada, considerando la heterogeneidad metabólica y étnica de la población mundial ⁽⁶⁶⁾. La incorporación de esta determinación podría aportar un beneficio clínico relevante en pacientes con enfermedad renal avanzada, particularmente cuando la HbA1c pierde fiabilidad.

Por su parte, la HbA1c conserva un valor pronóstico y de seguimiento adecuado en las etapas iniciales de la ERC, donde continúa siendo una herramienta válida, accesible y ampliamente disponible. En la actualidad, no existe otro biomarcador que haya demostrado una superioridad consistente en estos estadios, lo que respalda su uso continuado en la práctica clínica habitual.

Considerando las limitaciones inherentes a ambos marcadores, la evidencia disponible sugiere que su utilización complementaria, adaptada a la condición clínica y al estadio de la enfermedad renal, permite una evaluación glucémica más precisa e integral del paciente con nefropatía.

En este sentido, la incorporación progresiva de la albúmina glucosilada, junto con una interpretación clínica contextualizada,

representa una oportunidad para optimizar el seguimiento metabólico, mejorar la toma de decisiones terapéuticas y contribuir a una atención más eficiente y personalizada.

La HbA1c no solo puede subestimar o sobreestimar el control glucémico por factores relacionados con la ERC, sino también por variabilidad biológica individual en la glicación de la hemoglobina, de allí la importancia de que los profesionales de la salud realicen una interpretación adecuada, en correlación con los datos clínicos y tratamiento del paciente. Si bien los métodos de detección de la AG son más complejos y no están disponibles en todos los laboratorios, sería de especial interés fomentar la implementación de laboratorios de referencia, en las unidades de nefrología con alto volumen de pacientes, además de proponer un mayor número de estudios que permitan ofrecer un mejor entendimiento de los procesos fisiopatológicos inherentes a la patología renal, así como la interpretación adecuada de los parámetros clínicos y la asociación con otras patologías en pro de la calidad de vida de los pacientes, una mejor evaluación del tratamiento y aminorar las cargas en los sistemas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Hansen J, Sealfon R, Menon R, Eadon MT, Lake BB, Steck B, et al. A reference tissue atlas for the human kidney. *Sci Adv.* 2022;8:eabn4965. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn4965>
- 2) Zhao Y, Lint C. Metabolomics in nephrotoxicity. *Adv Clin Chem.* 2014;65:69-89.
- 3) Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten primaria.* 2014;46:501-19. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.09.002>.
- 4) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- 5) Reidy K, Kang HM, Hostetter, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest.* 2014;124:2333-40. <https://doi.org/10.1172/jci72271>.
- 6) Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, GJ Beck, Kusek JW, et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic

- kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3411-7. <https://doi.org/10.1681/asn.2005050552>.
- 7) Bracho M, StepeNka V, Sindas M, Rivas Y, Bozo M, Duran A. Hemoglobina glicosilada o hemoglobina glicada, ¿Cuál de las dos?. *Saber.* 2015;27:521-9. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622015000400002&nrm=iso
 - 8) Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Yin G, et al. Renal hyperfiltration in prediabetes confirmed by fasting plasma glucose and hemoglobin A1c. *Ren Fail.* 2012;34(9):1084-90. doi: 10.3109/0886022X.2012.717516.
 - 9) Kim KJ, Choi J, Bae JH, Kim KJ, Yoo HJ, Seo JA, et al. Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):368-378. doi: 10.4093/dmj.2020.0046.
 - 10) Yadav N, Kumar MA. Interference of hemoglobin variants in HbA(1c) quantification. *Clin Chim Acta.* 2023;539:55-65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.11.031>.
 - 11) Halalau A, Roy S, Hegde A, Khanal S, Langnas E, Raja M, et al. Risk factors associated with glycosylated hemoglobin A1c trajectories progressing to type 2 diabetes. *Ann Med.* 2023;55:371-8. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2164347>
 - 12) Kirkman MS, Sacks DB. Glycosylated Albumin: Added Value or Redundancy in Diabetes Care?. *Clin Chem.* 2022;68(3):379-381. doi: 10.1093/clinchem/hvab261.
 - 13) Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020;41:756-74. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa017>
 - 14) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
 - 15) Xiong JY, Wang JM, Zhao XL, Yang C, Jiang XS, Chen YM, et al. Glycosylated albumin as a biomarker for diagnosis of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2021;9:9520-34. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9520>
 - 16) Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care.* 2011;34(2):518-23. doi: 10.2337/dc10-1546.
 - 17) Vos FE, Schollum JB, Walker RJ. Glycosylated albumin is the preferred marker for assessing glycaemic control in advanced chronic kidney disease. *NDT Plus.* 2011;4:368-75, <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr140>
 - 18) Raghav A, Ahmad J Glycosylated albumin in chronic kidney disease: Pathophysiologic connections. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;12:463-8, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.01.002>
 - 19) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71, <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 - 20) Levitan EB, Liu S, Stampfer MJ, Cook NR, Rexrode KM, Ridker PM, et al. HbA1c measured in stored erythrocytes and mortality rate among middle-aged and older women. *Diabetologia.* 2008;51:267-75. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0882-y>.
 - 21) Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *The Lancet Neurology.* 2005;4:821-6. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70227-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70227-1)
 - 22) Succurro E, Arturi F, Lugarà M, Grembale A, Fiorentino TV, Caruso V, et al. One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrology.* 2010;5:1922-7. <https://doi.org/10.2215/cjn.03240410>.
 - 23) Pratt GW, Bi C, Kroll MH, Rao LV. Association between liver and chronic kidney disease on hemoglobin A1c concentrations. *Clin Chim Acta.* 2022;531:243-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.04.236>
 - 24) Villegas L, Buriticá M, Yepes CE, Montoya YM, Jaimes F. Interaction between the stage of chronic kidney disease and diabetes mellitus as factors associated with mortality in chronic kidney disease patients: An external cohort study. *Nefrología.* 2021;42:540-8, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.012>
 - 25) Trivin C, Metzger M, Haymann JP, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovsnik F, et al. Glycosylated Hemoglobin Level and Mortality in a Nondiabetic Population with CKD. *Clin J Am Soc Nephrology.* 2015;10:957-64. <https://doi.org/10.2215/cjn.08540814>
 - 26) Chen J, Chiang H, Chen P, Chang N, Chen H, Wu Y, et al. Association of poorly controlled HbA1c with increased risk of progression to end-stage kidney disease and all-cause mortality in patients with diabetes and chronic kidney disease. *PLoS one.* 2022;17:e0274605. <https://doi.org/10.1371/journal>

- pone.0274605
- 27) Association American Diabetes Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33:97-111, <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>
 - 28) Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiology*. 2012;59:635-43, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.080>
 - 29) Kang SH, Jung DJ, Choi EW, Cho KH, Park JW, Do JY. HbA1c levels are associated with chronic kidney disease in a non-diabetic adult population: A Nationwide Survey (KNHANES 2011-2013). *PloS one*. 2015;10:e0145827, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145827>
 - 30) Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Sciacqua A, Andreozzi F, Perticone F, et al. Elevated hemoglobin glycation index identify non-diabetic individuals at increased risk of kidney dysfunction. *Oncotarget*. 2017;8:79576-86, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18572>
 - 31) Li Q, Ju Y, Jin T, Pang B, Deng J, Du T, et al. Haemoglobin A_{1c} measurement in patients with chronic kidney disease. *Clin Biochemistry*. 2014;47:481-4, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.12.005>
 - 32) Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:S22-38, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.049>
 - 33) Meremo A, Paget G, Duarte R, Bintabara D, Naicker S. Progression of chronic kidney disease among black patients attending a tertiary hospital in Johannesburg, South Africa. *PloS one*. 2023;18:e0276356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276356>
 - 34) Tang M, Berg AH, Zheng H, Rhee EP, Allegretti AS, Nigwekar SU, et al. Glycated Albumin and Adverse Clinical Outcomes in Patients With CKD: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2024;84(3):329-338. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.02.006
 - 35) Lahera AM, Cano A, Lahera V, García O. Impact of training in patients with diabetes and/or hypertension for the prevention of renal and cardiovascular disease in primary care. *Semergen*. 2022;48:235-44, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.10.009>
 - 36) Meroño T, Dauteuille C, Tetzlaff W, Martín M, Botta E, Lhomme M, et al. Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. *Clin Nutr*. 2017;36:552-8, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.003>
 - 37) Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (riace) italian multicenter study. *Diabetes care*. 2013;36:2301-10, <https://doi.org/10.2337/dc12-2264>
 - 38) Lo C, Lui M, Ranasinha S, Teede HJ, Kerr PG, Polkinghorne KR, et al. Defining the relationship between average glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:84-91, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.020>
 - 39) Wang C, Song J, Ma Z, Yang W, Li C, Zhang X, et al. Fluctuation between fasting and 2-H postload glucose state is associated with chronic kidney disease in previously diagnosed type 2 diabetes patients with HbA1c \geq 7%. *PloS one*. 2014;9:e102941, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102941>
 - 40) Kuo IC, Lin HY, Niu SW, Hwang DY, Lee JJ, Tsai JC, et al. Glycated hemoglobin and outcomes in patients with advanced diabetic chronic kidney disease. *Scientific Reports*. 2016;6:20028, <https://doi.org/10.1038/srep20028>
 - 41) Busch M, Nadal J, Schmid M, Paul K, Titze S, Hübner S, et al. Glycaemic control and antidiabetic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - cross-sectional data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *BMC nephrology*. 2016;17:59. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0273-z>
 - 42) Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, Arrigain S, Winkelmayr WC, Nally JV Jr Diabetes Control and the Risks of ESRD and Mortality in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:191-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.018>
 - 43) Zaman SB, Hossain N, Rahman A, Islam SM. Can glycated hemoglobin act as a reliable glycemic indicator in patients with diabetic chronic kidney disease? evidence from the Northeast of Thailand. *Med J Indones*. 2017;26:102-8.
 - 44) Limkunakul C, de Boer IH, Kestenbaum BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Robinson C. The association of glycated hemoglobin with mortality and ESKD among persons with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Complications*. 2019;33:296-301, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.010>
 - 45) Rossing P, Burgess E, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and insulin use: An

- Analysis From the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care*. 2022;45:888-97 <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
- 46) Pub Chem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) Centro Nacional de Información Biotecnológica; 2004-. Resumen de compuestos de PubChem para CID 60150535. *Finerenona*; [citado el 20 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finerenone>
 - 47) Kim KJ, Lee BW. The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein. *Diabetes Metab J*. 2012;36:98-107. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.2.98>
 - 48) Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*. 2014;433:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.001>
 - 49) Bellia C, Cosma C, Lo Sasso B, Bivona G, Agnello L, Zaninotto M, et al. Glycated albumin as a glycaemic marker in patients with advanced chronic kidney disease and anaemia: a preliminary report. *Scand. J. Clin. Lab*. 2019;79:293-7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1613673>
 - 50) Giglio RV, Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Maniscalco R, Ligi D. Recent updates and advances in the use of glycated albumin for the diagnosis and monitoring of diabetes and renal. *J Clin Med*. 2020;9:3634. <https://doi.org/10.3390/jcm9113634>
 - 51) Isshiki K, Nishio T, Isono M, Makiishi T, Shikano T, Tomita K, et al. Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. *Ther Apher Dial*. 2014;18:434-42. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12123>
 - 52) Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int*. 2008;73:1062-8. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.25>
 - 53) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrology*. 2007;18:896-903. <https://doi.org/10.1681/asn.2006070772>
 - 54) Sany D, Elshahawy Y, Anwar W. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24:260-73.
 - 55) Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology*. 2012;17:182-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01517.x>
 - 56) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
 - 57) Hempe J. M., Gomez R., McCarter R. J., Jr., Chalew S. A. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2002;16:313-20. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00227-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00227-6)
 - 58) Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021;50:628-32. <https://doi.org/10.31128/ajgp-03-21-5866>
 - 59) Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects, *Annals of laboratory medicine*. 2013; 33:393-400, <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.6.393>
 - 60) Carvajal C. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. *Med. leg. Costa Rica*. 2015;32:154-60.
 - 61) Bellia C, Zaninotto M, Cosma C, Agnello L, Bivona G, Marinova M, et al. Clinical usefulness of Glycated Albumin in the diagnosis of diabetes: Results from an Italian study. *Clinical Biochemistry*. 2018;54:68-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.02.017>
 - 62) Zendjabil M. Glycated albumin. *Clin Chim Acta*. 2020;502:240-4, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.007>
 - 63) Freitas PA, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2017;61(3):296-304. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000272>
 - 64) Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, Rocco MV, Byers JR, Cardona CY, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in subjects with diabetes dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1635-43
 - 65) Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, Shyu Jia-Fwu, Wang Yuan-Hung, Liu YuehMin, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in subjects with diabetes patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13:278-83.
 - 66) Raghav A, Ahmad J. Glycated albumin in chronic kidney disease: Pathophysiologic connections. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(3):463-468. doi: 10.1016/j.dsx.2018.01.002.