



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**“RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA  
INSULINA”**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciado en Laboratorio Clínico

**Modalidad:** Artículo Científico

**Autor:** Sánchez Santamaría, Juan Diego

**Tutor:** MD. Mg. Ron Mora, Álvaro Sebastián

**Ambato – Ecuador**

**Septiembre, 2023**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

**“RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA”** desarrollado por Sánchez Santamaría, Juan Diego, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre del 2023

EL TUTOR



.....  
MD. Mg. Ron Mora, Álvaro Sebastián

## AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad del compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, septiembre del 2023

### EL AUTOR



.....  
Sánchez Santamaría, Juan Diego

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, MD. Mg, Ron Mora, Álvaro Sebastián CI: 1803435013 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA”**, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023



Firmado electrónicamente por:  
ALVARO SEBASTIAN  
RON MORA

.....  
MD. Mg. Ron Mora, Álvaro Sebastián  
CC: 1803435013

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Sánchez Santamaría, Juan Diego con CI: 1850050996 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA”**, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023



Firmado electrónicamente por:  
JUAN DIEGO SANCHEZ  
SANTAMARIA

.....  
Sánchez Santamaría, Juan Diego  
CC: 1850050996

## APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“RELACION DE LA PROTEINA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA”** de Sánchez Santamaría, Juan Diego, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, septiembre 2023

Parar su constancia firma

.....  
Presidente

.....  
1er Vocal

.....  
2 do Vocal

## Certificado de Publicación Científica

La Dra. Begoña Pellicer García, Directora Editorial de Revista Sanitaria de Investigación (edición electrónica) con ISSN 2660-7085 certifica que:

**D/D<sup>a</sup>. Álvaro Ron Mora**

ha remitido a la Revista Sanitaria de Investigación RSI, indexada en Dulcinea con ID 3540 y Dialnet con ID 26815, como segundo/a autor/a, en el artículo titulado:

**RELACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

el cual ha sido revisado por pares, aceptado y publicado por su interés sanitario en el Volumen III, Número 7, el 10 de julio de 2023.

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Zaragoza, a 11 de julio de 2023.

**Certificado nº 7089A2III7**

Identificador Digital DOI: [10.34896/RSI.2023.86.36.001](https://doi.org/10.34896/RSI.2023.86.36.001)



**Localizador**

Pincha sobre el código o escanéalo para acceder al buscador de autores en la cabecera de nuestro sitio web

Fdo. Dra. Pellicer García

[www.revistasanitariadeinvestigacion.com](http://www.revistasanitariadeinvestigacion.com) - [info@revistasanitariadeinvestigacion.com](mailto:info@revistasanitariadeinvestigacion.com)

## Certificado de Publicación Científica

La Dra. Begoña Pellicer García, Directora Editorial de Revista Sanitaria de Investigación (edición electrónica) con ISSN 2660-7085 certifica que:

**D/D<sup>a</sup>. Juan Sánchez Santamaría**

ha remitido a la Revista Sanitaria de Investigación RSI, indexada en Dulcinea con ID 3540 y Dialnet con ID 26815, como primer/a autor/a, en el artículo titulado:

**RELACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

el cual ha sido revisado por pares, aceptado y publicado por su interés sanitario en el Volumen III, Número 7, el 10 de julio de 2023.

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Zaragoza, a 11 de julio de 2023.

**Certificado nº 7089A1III7**

Identificador Digital DOI: [10.34896/RSI.2023.86.36.001](https://doi.org/10.34896/RSI.2023.86.36.001)



**Localizador**

Pincha sobre el código o escanéalo para acceder al buscador de autores en la cabecera de nuestro sitio web

Fdo. Dra. Pellicer García

[www.revistasanitariadeinvestigacion.com](http://www.revistasanitariadeinvestigacion.com) · [info@revistasanitariadeinvestigacion.com](mailto:info@revistasanitariadeinvestigacion.com)

## DEDICATORIA

*Este trabajo quiero dedicarles a las dos mujeres más importantes de mi vida a mi madre Fanny Santamaría por ser la inspiración de mi vida y un digno ejemplo de perseverancia y a mi novia Dayana Ramos por ser un apoyo incondicional brindándome su comprensión y amor, las agradezco por haber creído en mis capacidades además de ser mi fuente de inspiración y motivación de mi día a día para tener un mejor futuro.*

*De todo corazón agradezco por el inmenso apoyo a lo largo de mi carrera y de mi vida me siento afortunado y bendecido por las oportunidades y el amor en mi vida.*

Sánchez Santamaría, Juan Diego

## AGRADECIMIENTO

*En primer lugar, agradezco a Dios por el regalo de la vida por permitirme cumplir mis sueños y acompañarme siempre en el camino de mi vida y bendecirme todos los días.*

*A mis queridos padres por brindarme mucho más de lo que podían darme, por confiar siempre en mí, por brindarme su apoyo incondicional y darme el ejemplo de luchar y nunca rendirme ante ningún problema, por enseñarme a levantarme cuando la vida me haga caer, por hacer de mí una persona fuerte y perseverante.*

*Mis hermanos gracias por siempre estar a mi lado al pendiente de mi bienestar, y por darme esa fortaleza para superarme como persona y llegar a cumplir todo lo que me proponga.*

*Agradezco a la Universidad Técnica de Ambato quien me permitió formarme como profesional, a mis respetados y queridos maestros de la Facultad de Ciencias de la Salud estoy infinitamente agradecido por impulsarme a ser quien soy hoy.*

*A las respectivas autoridades quienes aprobaron mi tema de investigación, de igual forma estoy profundamente agradecido con mi tutor MD. Mg. Ron Mora, Álvaro Sebastián, quien ha sido mi guía en cada paso para desarrollar mi proyecto de investigación, brindándome su tiempo y aporte.*

Sánchez Santamaría, Juan Diego

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**RELACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**  
**RELATIONSHIP OF C-REACTIVE PROTEIN AND INSULIN RESISTANCE**

**AUTORES**

1. Sánchez Santamaría Juan, egresado de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. jsanchez0996@uta.edu.ec
2. Ron Mora Álvaro, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. as.ron@uta.edu.ec

**Resumen**

Los procesos inflamatorios sistémicos están relacionados con el metabolismo de la glucosa, cuya alteración conlleva la resistencia a la insulina (RI) a nivel del hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. La RI se presenta como un estado de transición entre la normalidad y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) ha mostrado tener relación con la disminución de la sensibilidad a la insulina, mediante vías inflamatorias e inmunitarias. **Objetivo:** Analizar la relación de la PCRus con las vías metabólicas de la resistencia a la insulina. **Métodos y materiales:** se realiza una revisión bibliográfica en bases datos indexadas de artículos en inglés y español actualizados. Se tomaron en cuenta metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios experimentales. **Resultados y discusión:** Se identificó el papel predictor de PCR ante enfermedades metabólicas y cardiovasculares en valores menores de 3mg/L mediante métodos de detección ultrasensibles. La relación de la PCRus y la resistencia a la insulina radica en la inflamación del tejido adiposo, la secreción de quimiocinas para atraer macrófagos, TNF- $\alpha$  e IL-6 como inductores de la secreción de PCR por sus funciones inflamatorias e inmunitarias. No se conoce si la respuesta inflamatoria es causa o consecuencia de las alteraciones en la señalización de la insulina. **Conclusiones:** La PCRus es un marcador con gran potencial predictor del estado de sensibilidad a la insulina y el desarrollo de enfermedades metabólicas. **PALABRAS CLAVE:** PROTEÍNA C REACTIVA, MÉTODOS ULTRASENSIBLES, RESISTENCIA A LA INSULINA, INFLAMACIÓN SISTÉMICA.

## Summary

Systemic inflammatory processes are related to glucose metabolism, the effects of which lead to insulin resistance (IR) at the level of the liver, skeletal muscle, and adipose tissue. IR presents as a transition state between normality and the development of type 2 diabetes mellitus, obesity, atherosclerosis, cardiovascular disease. Ultrasensitive C-reactive protein (hsCRP) has been shown to be related to decreased insulin sensitivity, through inflammatory and immune pathways. **Objective:** To analyze the relationship of hsCRP with the metabolic pathways of insulin resistance. **Methods and materials:** a bibliographic review was carried out in indexed databases of updated articles in English and Spanish. Meta-analysis, systematic reviews, experimental studies were considered. **Results and discussion:** The predictive role of CRP in metabolic and cardiovascular diseases was identified in values lower than 3mg/L using ultrasensitive detection methods. The relationship between hsCRP and insulin resistance lies in inflammation of adipose tissue, the secretion of chemokines to attract macrophages, TNF- $\alpha$  and IL-6 as inducers of CRP secretion due to their inflammatory and immune functions. It is not known if the inflammatory response is a cause or a consequence of the alterations in the insulin signal. **Conclusions:** The hsCRP is a marker with great potential for predicting the state of insulin sensitivity and the development of metabolic diseases.

**KEYWORDS:** C-REACTIVE PROTEIN, ULTRASENSITIVE METHODS, INSULIN RESISTANCE, SYSTEMIC PREPARATION.

## Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de fase aguda que se disocia irreversiblemente en 5 monómeros en sitios de inflamación e infección, por lo que puede aumentar su número hasta 1000 veces su valor normal en sangre <sup>1</sup>. Es altamente sensible, pero poco específico, su función inflamatoria o antiinflamatoria e inmunitaria depende de los polimorfismos genéticos, las formas conformacionales y el contexto de su expresión <sup>1,2</sup>.

La PCR tiene dos formas conformacionales: la pentamérica nativa (pPCR) y la monómera o modificada (mPCR), las cuales determinan su unión a los receptores y su función. Se consideraba un marcador de inflamación, pero los avances científicos empiezan a denominarlo como un modulador de la inmunidad innata que interactúa con efectores de la inmunidad celular y humoral <sup>2,3</sup>. Este hecho se evidencia en los anticuerpos contra mPCR en pacientes con lupus eritematoso sistémico, lo que conlleva valores bajos de esta proteína en plasma y una mayor respuesta autoinmune <sup>2</sup>.

La identificación de las formas poliméricas del PCR ha permitido delimitar los puntos de acción de esta proteína. La mPCR tiene una acción proinflamatoria a nivel de las células endoteliales y progenitoras, leucocitos y plaquetas. Por otro lado, pPCR es un precursor que, bajo ciertas condiciones, se disocia en mPCR, al unirse a lisofosfatidilcolina o a membranas alteradas, especialmente, en ausencia de Ca<sup>2+</sup>. Este es un paso previo a la unión de mPCR a la membrana de plaquetas activadas y células monocíticas apoptóticas. La misma disociación fue identificada en placas de beta amiloide y en micropartículas de la sangre de pacientes con infarto del miocardio <sup>2</sup>. Estos hallazgos exponen la intervención de la PCR en los procesos inflamatorios involucrados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e hiperglicemia, donde, la resistencia a la insulina (RI) y la obesidad juegan un papel primordial <sup>4</sup>.

Los procesos que explican la relación entre la inflamación y su efecto negativo en la sensibilización de los receptores de insulina son múltiples y se presentan como un factor común de las patologías metabólicas. El desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético condiciona la hipertrofia de los adipocitos, este exceso de energía almacenada encabeza una de las principales cascadas inflamatorias y la secreción de adipocinas inflamatorias que se han relacionado con la RI <sup>5,6</sup>.

Múltiples estudios muestran la relación causal de la inflamación en la RI, no obstante, no se han protocolizado marcadores que lo evidencien. Por lo cual, este estudio se propone analizar la expresión de PCR por métodos ultrasensibles y su relación con los procesos inflamatorios de origen metabólico con el fin de sustentar su uso futuro como predictor de la RI.

## **Metodología**

Se realizará una revisión bibliográfica con artículos disponibles en la base de datos de Pubmed, Google Scholar, Clinical Key, Scopus. Se tomarán en cuenta los artículos relacionados con la proteína C reactiva ultrasensible como marcador de inflamación y su intervención en la resistencia tisular a la insulina. Se incluirán artículos indexados en bases de datos en español e inglés.

## **Resultados y discusión**

### **Métodos para la determinación de la proteína C reactiva de ultrasensible.**

Entre los marcadores inflamatorios, la proteína C reactiva muestra grandes beneficios por su larga vida media, su independencia de la edad y sexo, larga estabilidad y la variedad de métodos para su detección. Los métodos de cuantificación comunes identifican valores  $>3$  mg/L útiles para valorar procesos infecciosos e inflamatorios. Sin embargo, varios estudios identificaron un papel predictor de PCR ante enfermedades cardiovasculares en valores menores de 3mg/L, por lo cual se identificaron métodos con alta sensibilidad metrológica, detectabilidad y reproducibilidad que cuantifican esta proteína desde 0,5 a 3 mg/L <sup>7</sup>.

Existen varios métodos de detección ultrasensibles los cuales se muestran en la sección de anexos en la tabla 1.

NanoPITA es un método basado en el aumento del tamaño de nanopartículas en tiempo real que conduce a cambios en el valor de densidad que será leído a una longitud de onda específica en un lector de microplacas. Es un ensayo de inmunoturbidimetría nanoplasmonica ultrasensible para la cuantificación de PCR de alta fidelidad que se obtiene en 10 minutos y con un límite de detección de 0,54 ng/L lo que representa una mejora en 1000 veces a las mediciones actuales. Es un método innovador y atractivo para la detección biológica de biomarcadores específicos y se mantiene en estudios de validación <sup>8</sup>.

Loekha et al, 2005 evaluaron dos métodos para determinación de PCR: Tini Quant CRP versus BNII en 4118 muestras de sangre. El límite de detección de BNII fue de 1,23 mg/L y para Tiny Quant fue de 1,5 mg/L. La concordancia de resultados fue del 87,4%; el 12,4% variaron en la clasificación para el grupo de alto riesgo cardiovascular y el 0,2% se clasificó de manera discordante en el grupo de menor riesgo. La diferencia media entre los dos métodos no fue significativa por lo que los autores avalan el uso de estos métodos para estudios de grandes poblaciones tomando en cuenta la estandarización mejorada para evitar la discrepancia en la estratificación del riesgo coronario <sup>9</sup>.

En otro estudio realizado por Barceló et al., 2005 al comparar los métodos BNII, IMAGE y Olympus, donde, dos de los tres métodos alcanzaron el límite de detección de 0,2 mg/L, no obstante, BNII fue el único en mostrar las especificaciones de calidad para esta concentración. La sensibilidad de IMMAGE y Olympus correspondió a 0,908 mg/L y 3,151 mg/L, respectivamente, estos métodos presentan un error constante y proporcional. A diferencia de BNII que usa anticuerpos monoclonales, IMMAGE y Olympus usan anticuerpos policlonales, varios autores atribuyen a esta características la diferencia de rendimiento <sup>7</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Rothkrantz et al., 2002 realizó una comparación de los métodos para la determinación de la PCR ultrasensible en 531 muestras de sangre. En relación a las concentraciones de hasta 100 mg/L, los resultados de todas las técnicas (IMMAGE, BNA y Synchron LX 20) presentaron concordancia. Tomando en cuenta el rango de concentración de 0,2 – 10 mg/L, los valores arrojados por el método IMMAGE y BNA mostraron una excelente concordancia entre resultados. Al contrario, a partir de 100 mg/L se encontraron deficiencias en correlación de los valores de las 3 técnicas <sup>10</sup>.

Rifai et al., 1999 compararon un test latex BNII con la determinación de PCR por ELISA y concluyeron que el método comercial de BNII es tan eficaz como el método ELISA previamente validado. BNII brinda la sensibilidad y confiabilidad necesarias para usarlo como método de determinación de PCR en poblaciones sintomática y asintomáticas y dilucidar la relación de la inflamación con la aterogénesis <sup>11</sup>.

### **Proteína C reactiva ultrasensible y la RI.**

Los procesos inflamatorios sistémicos están relacionados con el metabolismo de la glucosa como muestran varios estudios experimentales y epidemiológicos. La PCR es un marcador de inflamación sistémica con funciones inespecíficas en la práctica clínica. Sin embargo, gracias a ensayos de laboratorio innovadores, es posible determinar valores de PCR menores de 3 mg/L dando paso a nuevas líneas de investigación, tales como su relación con la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos y no diabéticos <sup>12</sup>.

Anán et al, 2004, en un estudio con 17 pacientes diabéticos tipo 2, sin tratamiento con insulina y PCR ultrasensible alta, evaluó la función autonómica cardiovascular y la concentración de insulina plasmática en ayunas, mostrándose elevada en el grupo con valores más elevados de PCR ultrasensible. Además, los autores presentan un análisis de regresión múltiple, el cual predijo la concentración de la PCRus mediante la concentración de insulina plasmática en ayunas y la captación miocárdica de 123I-MIBG en fase tardía, considerando a estos dos marcadores como predictores independientes de PCRus y reforzando la relación de PCRus con la RI <sup>13</sup>.

Uemura et al., 2017, en un estudio transversal analizaron los datos de 1074 pacientes entre 35 a 79 años de edad en los que se evaluó la PCRus, el grado de la RI (HOMA-IR) y la funcionalidad de las células beta del páncreas (HOMA-β). Los resultados evidenciaron la relación de PCRus dependiente de la dosis de HOMA-IR, no así con HOMA-β. De igual manera, se relacionaron estos parámetros con el IMC elevado y la obesidad <sup>14</sup>.

Kim et al., en un estudio realizado desde 2016 al 2018 que incluyó 12413 participantes, demostró que PCRus como marcador de inflamación sistémica muestra una asociación positiva con la RI. Este último parámetro fue medido por método de pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico, una prueba costosa e invasiva pero considerada el estándar de oro para la RI. Los autores mencionan que el tejido adiposo hepático y central induce la secreción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la IL-6, que a su vez, estimulan la producción de la PCR. Por otro lado, se menciona que IL-6 y TNF- α alteran la sensibilidad de los receptores a insulina a nivel hepático, por

tanto, podrían ser los responsables del aumento de la PCRus y la RI. Otros mecanismos mencionados incluyen la disminución en la síntesis de óxido nítrico y la disfunción endotelial <sup>12</sup>.

Yan et al., 2019, estudiaron los valores de PCRus y la RI mediante HOMA-IR en la cohorte longitudinal del Bogalusa Heart Study conformada por 509 adultos no diabéticos con una edad media de 42,8 años de edad, con un seguimiento de 6,1 años para identificar la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Los resultados de este estudio mostraron que los valores elevados de PCRus están relacionados con la RI a futuro en adultos no diabéticos y que tiene un valor predictivo en el desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2 <sup>15</sup>.

### **Importancia clínica de la relación de la proteína C reactiva y la RI.**

La RI es definida como la ausencia de respuesta a la acción de la insulina en los tejidos. Esta condición precede a la hiperglucemia patológica y se mantiene siempre y cuando las células beta del páncreas sean capaces de incrementar la secreción de insulina hasta niveles que superen la resistencia y medien la entrada y almacenamiento de la glucosa en los tejidos <sup>16</sup>.

El fallo de los mecanismos compensatorios da paso al establecimiento de un estado hiperglucémico que actúa como gatillante de patologías como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), síndrome metabólico, aterosclerosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico y sus respectivas consecuencias en el resto de sistemas <sup>6,16</sup>.

La importancia del estudio de la fisiopatología de la RI recae en sus numerosas consecuencias, entre ellas, la aterosclerosis como sinónimo de enfermedad cardiovascular incluida la cardiopatía isquémica que constituye la principal causa de defunciones a nivel mundial con el 16% <sup>17</sup>. Además, esta patología representa una tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de 1974,9 por cada 100000 habitantes, encabezando este marcador durante el 2019 en la región de las Américas <sup>18</sup>.

De igual manera, tomando en consideración que la RI es una etapa de transición entre la normalidad y la diabetes mellitus tipo 2, el estudio de biomarcadores del estado actual de la sensibilidad a la insulina y como predictores de diabetes, ayudaría a disminuir la mortalidad mundial estimada en 2 millones de defunciones en el 2019 <sup>19</sup>; la tasa de años vividos con discapacidad por ceguera, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores estimada en 711,8 por cada 100000 habitantes, periodo 2000 – 2019 <sup>18</sup>; y la probabilidad de fallecer antes de los 70 años de edad correspondiente al 44% de las defunciones por diabetes mellitus tipo 2 durante el 2019 <sup>20</sup>.

La RI ha sido explicada desde los factores involucrados en las vías metabólicas concernientes. Las funciones fisiológicas de la insulina se centran en la regulación del metabolismo de la glucosa, inhibición del almacenamiento de ácidos grasos y la lipólisis, facilita la entrada de glucosa a la célula y su almacenamiento como glucógeno. Por lo cual, los mecanismos de la RI incluyen sus sitios acción, entre ellos, hígado, tejido adiposo y músculo esquelético <sup>16</sup>.

El músculo esquelético es el principal consumidor de glucosa, los cambios en cuanto a resistencia son más evidentes a este nivel y conllevan la disminución de los receptores GLUT4 e IRK. Sin embargo, varios estudios sugieren que el origen de la resistencia reposa en las vías de señalización de la

insulina donde interviene la proteína quinasa activada por AMP y en las actividades de IRTK, IRS1, PI3I y AKT, antes que su transporte <sup>16</sup>.

A nivel del hígado y el tejido adiposo, la insulina es incapaz de estimular el almacenamiento de glucosa e inhibir su producción, la RI evita el control de estos mecanismos y aumenta rápidamente la glucosa en sangre. A su vez, estos defectos inhiben la lipólisis y potencian la lipogénesis que resulta en hiperlipidemia y esteatosis hepática. Esto explicaría la correlación inversa, es decir, mientras menor sea la sensibilidad a la insulina, mayor será la concentración de ácidos grasos en sangre, que precede a la acumulación ectópica de ácidos grasos en tejidos periféricos, incluidos, hígado y músculo <sup>16</sup>.

Los defectos descritos en las vías metabólicas están conectados con la inflamación sistémica crónica por mecanismos que continúan en estudio. Las citoquinas inflamatorias juegan un papel fundamental en esta interacción, la alteración del metabolismo de los lípidos y el incremento en masa y volumen de las células adiposas inducen la secreción de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) que recluta a macrófagos tipo 1 inflamatorios, desencadenantes de la inflamación a través del TNF- $\alpha$  <sup>1,16,21</sup>. Esta relación ha sido confirmada mediante ensayos que muestran el incremento de TNF- $\alpha$  mediado por IL-6 en animales con resistencia a la insulina; por otro lado, la inhibición del receptor de MCP-1, disminuye el reclutamiento de macrófagos e incrementa la sensibilidad a la insulina <sup>16,21</sup>.

Lee et al, 2022 menciona que la inflamación no es un factor causal primario de la RI, por tanto, no debería considerarse como diana principal <sup>16</sup>. Sin embargo, los autores afirman que su presencia incrementa la RI, idea que concuerda con Wu y Ballantyne, 2020, quienes aseguran que la inflamación y la resistencia a la insulina se exacerban entre sí, en un entorno inflamatorio local y sistémico desencadenado por el exceso de tejido adiposo. Además, señalan a los macrófagos del tejido adiposo como predecesores de la RI, así como, las células T CD8 efectoras y CD4 Th1, la ausencia de estas células aumenta la sensibilidad a la insulina y viceversa. Esto ha sido demostrado en ensayos experimentales en ratones donde la PCR altera indirectamente la sensibilidad a la insulina a través de la respuesta inmunitaria <sup>22,23</sup>.

Tomando en cuenta el desarrollo clínico silente de la RI se prevé necesaria la investigación de biomarcadores que anuncien esta inclinación patológica en el metabolismo de los carbohidratos <sup>24</sup>. Fang et al., 2014 expusieron los péptidos y proteínas que se alteran durante la ingesta de glucosa, entre los cuales mencionan a la proteína C reactiva <sup>24</sup>. El punto de unión entre la RI y la PCR no es claro, se considera que las funciones inflamatorias e inmunitarias de esta proteína intervienen e interactúan con la inflamación sistémica crónica de la RI en la que intervienen componentes de la inmunidad.

Stanivirovic et al, 2022 presenta los estudios disponibles en animales donde se evidencia la elevación de la PCR durante la diabetes mellitus tipo 2. Las citoquinas IL-6 e IL-1, como mediadores monocíticos, inducen la secreción de la PCR que condiciona un estado inflamatorio sistémico de bajo grado, el cual contribuye al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  son citocinas inflamatorias secretadas como respuesta a la hiperglucemia crónica que se relacionan con las complicaciones a largo plazo (neuropatía, retinopatía, nefropatía) <sup>23</sup>.

Los cambios inflamatorios reflejados con la PCR han sido estudiados mediante los bloqueadores del receptor de IL-1 que reducen los niveles de IL-6 y, por tanto, de PCR, de igual manera, los antagonistas de TNF- $\alpha$  reducen los niveles de este reactante de fase aguda <sup>23</sup>.

La relación entre la inflamación, la resistencia a la insulina y posterior DMT2 es evidente y detectable mediante biomarcadores, entre ellos, la PCR permite evidenciar los cambios en el grado de inflamación, mientras mayores sean los valores de PCR, mayor será la resistencia a la insulina. Tomando en cuenta el potencial uso de la PCR como biomarcador, se cree importante valorar los patrones de elevación de su versión ultrasensible (PCR ultrasensible) en pacientes no diabéticos, esto permitirá ampliar el conocimiento de su valor predictor en la resistencia silente a la insulina y, por ende, reducir las cifras de mortalidad temprana y discapacidad por sus patologías consecuentes, DMT2 y enfermedad cardiovascular <sup>24</sup>.

### **Proteína C reactiva ultrasensible como predictor de la lesión endotelial en la RI.**

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que muestra una relación causal con las enfermedades cardiovasculares. La acumulación excesiva de tejido adiposo es el principal componente de esta patología y está mediado parcialmente por la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado. La resistencia a la insulina inicia en el hígado, como órgano metabólico, es incapaz de detener la producción de glucosa <sup>25,26</sup>.

Gómez Hernández et al., 2021, en un estudio experimental con ratas, bloquearon los receptores de insulina específicos del hígado y descubrieron que la resistencia a la insulina se extendió a los tejidos vasculares y se acompañó con daño vascular y la reducción en la señalización intracelular de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) /AKT para la insulina. Por consiguiente, los autores plantean la posible relación causal de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. <sup>25</sup>.

La alteración de la vía de señalización PI3K para la insulina a nivel del endotelio vascular ha mostrado modificar la vasodilatación inducida por óxido nítrico y la vasoconstricción <sup>25,27</sup>. Tomando en cuenta este hallazgo, Ormazabal et al., 2018 describen que la insulina activa la sintasa endotelial de óxido nítrico (seON) mediante la vía PI3K/AKT induciendo la vasodilatación para incrementar el flujo sanguíneo y, por ende, las acciones metabólicas de la insulina <sup>28</sup>.

La vía PI3K/AKT de la señalización de la insulina se ve alterada al ser expuesta a glucotoxicidad, lipotoxicidad o inflamación, lo cual, conduce a una dinámica alterada entre la vasodilatación por óxido nítrico y la vasoconstricción inducida por proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)/vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1). MAPK/ET-1 es una vía opuesta a la señalización de la insulina, cuya actividad crea una rivalidad entre ON y ET-1 que conduce a la disfunción endotelial y diabetes mellitus tipo 2 <sup>29</sup>.

En este punto, se toma en consideración que las vías metabólicas y la respuesta inmunitaria están altamente integradas, la activación de cada una está en función de la otra, como parte de un mecanismo de homeostasis central. La alteración de la complejidad de esta red de interacciones metabólicas e inmunitarias conduce al desarrollo de enfermedades metabólicas <sup>30,31</sup>. Ante lo cual, como menciona

Muniyappa et al., 2020, la inflamación es un mecanismo subyacente a la RI y a la disfunción endotelial cuyo principal implicado parece ser TNF- $\alpha$ <sup>28,32</sup>.

No está claro si TNF- $\alpha$  es un inductor directo de la RI<sup>32</sup> o una consecuencia de las alteraciones de la señalización de la insulina. Sin embargo, su intervención es indiscutible, por lo que, un marcador de la interacción inflamatoria a este nivel sería un gran predictor o evaluador del estado actual de la disfunción vascular y la resistencia a la insulina.

Indulekh et al, 2011, valoró el TNF- $\alpha$  y la PCR ultrasensible en 334 pacientes con resistencia a la insulina. Los hallazgos muestran un incremento lineal y progresivo entre la RI y los marcadores inflamatorios mencionados. PCR ultrasensible y TNF- $\alpha$  presentaron una correlación positiva con la RI. La reacción inflamatoria encabezada por TNF- $\alpha$  en el endotelio vascular por la resistencia a la insulina, estimula la liberación de la PCR ultrasensible como reactante de fase aguda<sup>33</sup>. Posteriormente, se desencadenan casadas metabólicas e inflamatorias que aún son ignoradas, no obstante, la importancia de la PCR ultrasensible en la fisiopatología de la disfunción vascular como parte de la resistencia a la insulina, es indiscutible, por lo que los estudios actuales se centran en esta línea de investigación para identificar predictores o dianas terapéuticas.

#### **Conclusiones y recomendaciones.**

Los métodos para la determinación de PCRus permiten detectar valores de 0,5 a 3 mg/L cuya importancia radica en las nuevas investigaciones que relacionan la inflamación sistémica con el desarrollo de enfermedades metabólicas.

La evidencia actual ha mostrado la relación entre la PCR como marcador de inflamación en las primeras fases de la resistencia a la insulina, mecanismo que precede al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico. Se prevé la utilidad de la PCRus en la valoración de la sensibilidad de los tejidos a la insulina y como futura diana terapéutica.

El TNF- $\alpha$  aparenta ser el punto común de la activación inflamatoria e inmunitaria relacionada con las enfermedades metabólicas y desencadenante de procesos patológicos en el endotelio vascular. Se desconoce si la inflamación es causa o consecuencia de la falla en los mecanismos de señalización de la insulina, no obstante, la interacción de las vías metabólicas e inmunitarias son evidentes y podrían ser valoradas con la PCRus, para lo cual, se requieren estudios poblacionales extensos.

Además, se considera importante valorar la relación costo beneficio de los métodos de determinación de PCRus y su impacto en la predicción de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

## Bibliografía

1. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* [Internet]. 13 de abril de 2018 [citado 13 de junio de 2023];9:754. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908901/>
2. Wu Y, Potempa LA, Kebir DE, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 13 de junio de 2023];396(11):1181-97. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2015-0149/html>
3. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [citado 13 de junio de 2023];56(1):131-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8384-0>
4. Martín MÁ, Ramos S. Impact of Dietary Flavanols on Microbiota, Immunity and Inflammation in Metabolic Diseases. *Nutrients* [Internet]. 5 de marzo de 2021 [citado 12 de junio de 2023];13(3):850. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7998994/>
5. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep* [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 12 de junio de 2023];8(19):e14607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547588/>
6. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 6 de julio de 2022 [citado 12 de junio de 2023];7:216. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9259665/>
7. Barceló B, Llompart I, Fuentespina E. Comparación de tres métodos automatizados para la medida con gran detectabilidad de la proteína C reactiva. 2005;
8. Dang T, Li Z, Zhao L, Zhang W, Huang L, Meng F, et al. Ultrasensitive Detection of C-Reactive Protein by a Novel Nanoplasmonic Immunoturbidimetry Assay. *Biosensors* [Internet]. 2 de noviembre de 2022 [citado 24 de junio de 2023];12(11):958. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688280/>
9. Lolekha PH, Chittamma A, Roberts WL, Sritara P, Cheepudomwit S, Suriyawongpaisal P. Comparative study of two automated high-sensitivity C-reactive protein methods in a large population. *Clin Biochem* [Internet]. 1 de enero de 2005 [citado 25 de junio de 2023];38(1):31-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912004002383>
10. Rothkrantz-Kos S, Schmitz MP, Bekers O, Menheere PP, van Diejen-Visser MP. High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods Examined. *Clin Chem* [Internet]. 1 de febrero de 2002 [citado 24 de junio de 2023];48(2):359-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.2.359>
11. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. *Clin Chem* [Internet]. 1 de diciembre de 1999 [citado 24 de junio de 2023];45(12):2136-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2136>
12. Kim GR, Choi DW, Nam CM, Jang SI, Park EC. Synergistic association of high-sensitivity C-reactive protein and body mass index with insulin resistance in non-diabetic adults. *Sci Rep*. 28 de octubre de 2020;10(1):18417.

13. Anan F, Takahashi N, Nakagawa M, Ooie T, Saikawa T, Yoshimatsu H. High-sensitivity C reactive protein is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. abril de 2005;54(4):552-8.
14. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Bahari T, Ishizu M, Fujioka M, et al. Relationships of serum high-sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. *PloS One*. 2017;12(6):e0178672.
15. Yan Y, Li S, Liu Y, Bazzano L, He J, Mi J, et al. Temporal relationship between inflammation and insulin resistance and their joint effect on hyperglycemia: the Bogalusa Heart Study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 23 de agosto de 2019 [citado 25 de junio de 2023];18:109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706925/>
16. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J* [Internet]. enero de 2022 [citado 1 de julio de 2023];46(1):15-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831809/>
17. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
18. Organización Panamericana de la Salud. Causas principales de mortalidad, y discapacidad [Internet]. OPS. 2021 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>
19. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, datos y cifras [Internet]. OMS. 2023 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
20. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. datos clave [Internet]. OPS. 2021 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
21. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 30 de junio de 2023];98(4):2133-223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
22. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res* [Internet]. 22 de mayo de 2020 [citado 12 de junio de 2023];126(11):1549-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250139/>
23. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 17 de mayo de 2022 [citado 3 de julio de 2023];2022:3706508. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9129992/>
24. Fang P, Shi M, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance. *Peptides* [Internet]. 1 de enero de 2014 [citado 20 de abril de 2023];51:9-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978113003665>
25. Gómez-Hernández A, de las Heras N, López-Pastor AR, García-Gómez G, Infante-Menéndez J, González-López P, et al. Severe Hepatic Insulin Resistance Induces Vascular Dysfunction: Improvement by Liver-Specific Insulin Receptor Isoform A Gene Therapy in a Murine Diabetic

- Model. Cells [Internet]. 9 de agosto de 2021 [citado 4 de julio de 2023];10(8):2035. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392327/>
26. Dandona P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* [Internet]. enero de 2004 [citado 20 de abril de 2023];25(1):4-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490603003363>
  27. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest*. agosto de 1999;104(4):447-57.
  28. Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, Sherman A, Quon MJ. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 5 de julio de 2023];319(3):E629-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7642854/>
  29. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 31 de agosto de 2018 [citado 4 de julio de 2023];17:122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119242/>
  30. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 14 de diciembre de 2006;444(7121):860-7.
  31. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 8 de febrero de 2017;542(7640):177-85.
  32. da Costa RM, Neves KB, Mestriner FL, Louzada-Junior P, Bruder-Nascimento T, Tostes RC. TNF- $\alpha$  induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 25 de agosto de 2016 [citado 5 de julio de 2023];15(1):119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000486/>
  33. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High Sensitivity C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 1 de julio de 2011 [citado 24 de junio de 2023];5(4):982-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192605/>
  34. Rothkrantz-Kos S, Bekers O, Gubbels A, Drent M, Schmitz MPJ, van Diejen-Visser MP. Evaluation of two new high-sensitivity methods for C-reactive protein. *Ann Clin Biochem*. julio de 2003;40(Pt 4):398-405.

## ANEXOS

Tabla 1 Métodos de detección para PCR ultrasensible

Nombre	Método	Medición	Límite de detección	Rango de detección	Bibliografía
IMAGE 800	Inmunoturbidimetría	Inmunoensayo de partículas en el infrarrojo cercano con diodo laser a 940 nm	0,20 mg/L	0,20–1440 mg/L	7,10
Tina Quant CRP	Inmunoturbidimetría	CRP humana se aglutina con partículas de látex recubiertas de anticuerpos monoclonales anti-CRP. El precipitado se determina turbidimétricamente a 570 nm.	0,3 mg/L	0,3-350 mg/L	9
IMMULITE	Inmunométrico enzimático	Quimioluminiscencia	0,10 mg/L	0,10-500 mg/L	10
BNA II (Behring Diagnostic)	Inmunonefelometría	Inmunonefelometría	0,18 mg/L	0,18-1150 mg/L	7,10,11
Beckman Synchron LX20 CRP	Inmunoturbidimetría	Inmunoensayo de partículas en el infrarrojo cercano con diodo laser a 940 nm	0,5 mg/L	0,5-488 mg/L	34
Beckman Synchron LX20 CRP PRO			0,2 mg/L	0,2-380 mg/L	34
ELISA	Anticuerpos anti-PCR policlonales (Calbiochem-Novabiochem)	Quimioluminiscencia	0,12 mg/L	0,12-25,7 mg/L	11
OLYMPUS AU2700	Inmunoturbidimetría	Inmunoensayo de partículas en el infrarrojo cercano con diodo laser	0,240 mg/L	0,240-20 mg/L	7
NanoPITA (ultrasensitive nanoplasmonic immunoturbidimetry assay)	Inmunoturbidimetría nanoplasmonica	Espectrometría de luminiscencia	0,54 ng/ml	0,54 – 500 ng/ml	8

Elaborado por: Juan Diego Sánchez