

PRINCIPALES APLICACIONES DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN LA CLÍNICA CANINA

Main applications of acute phase proteins in canine clinical practice

Martínez-Subiela S.*, Parra N.D. Cerón J.J.

Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia, 30100, Murcia, España.

* Autor de referencia: silviams@um.es

RESUMEN

El término Respuesta de Fase Aguda refleja todos los cambios que se producen en el organismo de un animal tras sufrir una lesión tisular, y que van encaminados a restablecer su homeostasis. Durante el desarrollo de esta respuesta se producen, entre otros cambios, variaciones en los niveles de algunas proteínas plasmáticas, denominándose a éstas de forma general, Proteínas de fase Aguda, entre las que se encuentran la haptoglobina, proteína C reactiva, amiloide A sérico y ceruloplasmina. En perros sanos estas proteínas se encuentran en niveles no detectables o muy bajos; sin embargo, sus concentraciones plasmáticas aumentan rápidamente en respuesta a diversos procesos inflamatorios e infecciosos. Por tanto la aparición de un resultado elevado de alguna de estas proteínas en un animal, sería indicativo de que dicho animal no está sano, y constituiría un aviso para la realización de un estudio clínico-diagnóstico mas detallado. Además van a tener una importante aplicación en la monitorización de la respuesta a los tratamientos empleados, ayudando a determinar la eficacia de los mismos e incluso a predecir la posible existencia de recidivas.

Palabras clave: Proteínas de fase aguda, Perro.

ABSTRACT

The term acute phase proteins reflects all the changes that occur in the organism after a tissue injury with the purpose of restoring its homeostasis. During this response there is a change in the concentration of some plasma proteins collectively known as acute phase proteins. Some of these proteins are haptoglobin, C reactive protein, serum amyloid A and ceruloplasmin. Healthy dogs have negligible or low levels of these proteins, however their concentrations increase quickly in response to infection or inflammatory conditions. Therefore the appearance of a high result of some of these proteins in a dog would be indicative that this animal it is not healthy and that a secondary detailed diagnostic study should be made. In addition acute phase proteins have an important application in the monitoring of the response to treatment, and they could be an aid to determine the effectiveness of the therapy and to predict possible relapses.

Keywords: Acute Phase Protein, Dog

INTRODUCCIÓN

El término Respuesta de Fase Aguda refleja todos los cambios que se producen en el organismo de un animal tras sufrir una lesión tisular, y que van encaminados a restablecer su homeostasis. Esta respuesta no es específica y puede desencadenarse por diversas causas como infecciones, desórdenes inmunológicos, procesos neoplásicos, traumatismos o infecciones parasitarias (Kushner y Mackiewicks 1987; Stadnyk y Gauldie 1991).

Durante el desarrollo de esta reacción se producen, entre otros cambios, variaciones en los niveles de algunas proteínas plasmáticas, denominándose a éstas de forma general, Proteínas de fase Aguda. En animales sanos estas proteínas se encuentran en niveles no detectables o muy bajos; sin embargo, sus concentraciones plasmáticas aumentan rápidamente en respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos. El principal interés de estas proteínas en medicina humana y veterinaria se centra en dos campos:

- (1) Valor diagnóstico como indicador de la presencia de inflamación o infección (Eckersall y Conner 1988; Conner et al. 1989; Eckersall 1995; Godson et al. 1996).
- (2) Utilidad para establecer el pronóstico de procesos infecciosos, para medir la respuesta a diversos tratamientos curativos y como predictoras de la evolución de un proceso patológico en situaciones experimentales (Godson et al. 1996).

Aunque en la actualidad tan sólo el fibrinógeno y la albúmina se emplean de forma rutinaria en la práctica clínica, existen más proteínas de fase aguda cuya capacidad para detectar y monitorizar procesos inflamatorios, podrían hacer de éstas en el futuro un instrumento de ayuda muy eficaz en la clínica de pequeños animales.

En el presente trabajo describimos unas generalidades sobre el desencadenamiento de la

respuesta de fase aguda para posteriormente analizar las características de las principales proteínas de fase aguda en el perro, con excepción del fibrinógeno y la albúmina, ya que se trata de proteínas muy estudiadas previamente en la literatura. Además se expondrá la utilidad y las limitaciones que pueden tener las proteínas de fase aguda en la clínica canina.

DESENCADENAMIENTO DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

Esta respuesta se inicia con una reacción local caracterizada por una gran cantidad de mecanismos (Figura 1) entre los que se encuentran la agregación plaquetaria, formación del coagulo, aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la activación de los granulocitos y las células mononucleares que van a producir la liberación de diversos mediadores inflamatorios como las citoquinas. Estos mediadores van a actuar sobre sus receptores, situados en diversas células del organismo; ocasionando de esta forma una respuesta sistémica caracterizada por fiebre, leucocitosis, aumento de la tasa de sedimentación eritrocitaria, aumento de la secreción de ACTH y glucocorticoides, activación del complemento y la cascada de la coagulación, disminución de los niveles de hierro y zinc y cambios en las concentraciones plasmáticas de las proteínas de fase aguda (Heinrich et al. 1990). La producción y liberación de estas proteínas constituye una parte fundamental de la respuesta de fase aguda.

PRINCIPALES PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN EL PERRO

La respuesta de fase aguda va a alterar la producción y liberación de algunas de las proteínas que son sintetizadas en el hígado, en unos casos incrementando y en otros disminuyendo su concentración plasmática. Las proteínas que sufren un descenso en sus niveles durante el transcurso de la respuesta de fase aguda se de-

Cuadro 1. Clasificación de las principales proteínas de fase aguda en el perro

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA NEGATIVAS (Descenso de sus niveles)	PROTEÍNAS DE FASE AGUDA POSITIVAS	
	PFA PRINCIPALES (Aumento hasta 1000 veces)	PFA MODERADAS (Aumento de hasta 100 veces)
Albúmina Prealbúmina Transferrina	Proteína C reactiva Amiloide A sérico	Haptoglobina Ceruloplasmina α 1-Glicoproteína ácida Antiproteasas Fibrinógeno

Cuadro 2. Niveles normales y principales funciones biológicas de las proteínas de fase aguda en el perro

PROTEÍNA	FUNCIONES BIOLÓGICAS (Jain, 1989)	NIVELES NORMALES EN SUERO DE PERRO
Proteína C reactiva	-Regulación de procesos inflamatorios -Defensa frente a microorganismos	< 5 g/l (Caspi et al., 1987)
Amiloide A sérico	-Precursor del Amiloide	29,2-69,6 UI/ml (Yamamoto et al., 1994)
Haptoglobina	-Unión a la Hemoglobina libre	0-1,69g/l (Eckersall et al., 1999)
Ceruloplasmina	-Transporte de cobre -Actividad oxidasa	4,31-5,55 mg/dl (Martínez-Subiela et al., 2002)
α 1-Glicoproteína ácida	-Modulación de la hemostasia -Unión a ciertas drogas	40-1070 mg/l (Thougaard et al., 1999)
Fibrinógeno	-Interviene en la coagulación	0,1-0,4 g/dl (Jain, 1989)
Albúmina	-Regulación de la presión osmótica -Transporte de diversas moléculas	2,6-3,3 g/dl (Kaneko, 1997)

nominan *Proteínas de Fase aguda Negativas*, y aquellas que experimentan un aumento se denominan *Proteínas de Fase aguda Positivas* (Martínez-Subiela et al. 2001).

Los estudios llevados a cabo durante la última década han puesto de manifiesto que las proteínas de fase aguda se comportan de forma diferente ante una inflamación y que a su vez

existen variaciones en la respuesta de fase aguda en las diversas especies animales.

Así en el perro se puede realizar la siguiente clasificación en función del tipo y la magnitud de respuesta que presentan ante un estímulo (Cuadro 1).

También se ha podido estudiar la función de algunas de estas proteínas así como los valores

detectados en animales sanos como se muestra en el cuadro 2.

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA COMO ALTERNATIVA A LOS MÉTODOS TRADICIONALES DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL PERRO

Las pruebas que se utilizan habitualmente en la especie canina para determinar la presencia de procesos inflamatorios son el recuento total y el recuento diferencial de leucocitos. Los principales problemas que tienen estas determinaciones son:

- La presencia de una inflamación no siempre conlleva una alteración del leucograma especialmente cuando se trata de una inflamación leve, crónica, o no invade los tejidos de forma profunda (Tvedten 1989), por lo que en estos casos no sería útil la realización de estas pruebas.
- La determinación del número de leucocitos no permite conocer la gravedad del proceso ya que se ha comprobado que patologías localizadas como la piometra o el empiema

provocan una respuesta de neutrófilos más exagerada que las infecciones generalizadas o septicemias (Duncan et al. 1994), no existiendo una correlación entre el aumento de leucocitos y la gravedad y extensión del problema inflamatorio.

La medición de las proteínas de fase aguda presenta una serie de ventajas (Cuadro 3) frente a los métodos tradicionales para detectar la presencia de inflamación, entre las que se encuentran las siguientes:

- Son más estables que los componentes celulares de la sangre, pudiendo realizarse las determinaciones sobre muestras previamente congeladas (Solter et al. 1991).
- Los análisis pueden verse menos afectados por estímulos fisiológicos pasajeros que los recuentos de leucocitos, aunque los glucocorticoides exógenos pueden afectar a los resultados de algunas proteínas (Harvey y West 1987).
- La medición de la ceruloplasmina y la haptoglobina es 6 veces más sensible para la detección de procesos inflamatorios que los recuentos de leucocitos y la determinación del fibrinógeno (Solter et al. 1991).

Cuadro 3. Ventajas de las proteínas de fase aguda frente a los métodos tradicionales de evaluación de la respuesta inflamatoria

DESVENTAJAS MÉTODOS TRADICIONALES	VENTAJAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Inestabilidad de componentes celulares. ❖ Cambios del leucograma por estímulos fisiológicos. ❖ Escasa sensibilidad, sobretodo para detectar procesos inflamatorios leves o crónicos. ❖ No válidos para determinar severidad de un proceso. ❖ No válidos en animales con supresión de médula ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Estabilidad incluso después de la congelación. ❖ Poco sensibles a estímulos fisiológicos. ❖ Mayor sensibilidad de detección de procesos inflamatorios. ❖ Permiten determinar la severidad de un proceso ❖ Permiten detectar inflamación en animales con supresión de médula ósea

- La cuantificación de la proteína C reactiva (CRP) es más útil para determinar la severidad de un proceso inflamatorio que el conteo de leucocitos (Yamamoto et al. 1993).
- Los análisis pueden ayudar a determinar la existencia de inflamación en los animales que presentan supresión o disminución de la actividad de la médula ósea (Jain 1989).

PRINCIPALES APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

En el perro la determinación de las proteínas de fase aguda va a ser particularmente útil para:

1. Diagnóstico, pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas.
2. Diagnóstico y pronóstico de procesos tumorales.
3. Detección y evaluación de otros procesos.

1-APLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA PARA EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS

Diversos estudios han demostrado las variaciones que experimentan las diferentes proteí-

nas de fase aguda en procesos infecciosos e inflamatorios concretos así como la utilidad que posee su determinación en estos casos. Entre las patologías estudiadas se encuentran:

a) Leishmaniosis. Se encontraron niveles altos de haptoglobina, ceruloplasmina y CRP en perros que padecían leishmaniosis mostrándose de esta manera que el parásito es capaz de desencadenar una respuesta de fase aguda en el hospedador (Cuadro 4). También se ha observado que los perros con síntomas evidentes presentan unos niveles de CRP más elevados que los asintomáticos. Además la determinación de proteínas de fase aguda se ha mostrado más sensible en la detección de los animales infectados con *Leishmania* que el cociente albúmina/globulina o la concentración de gammaglobulinas; no observándose correlación entre los niveles de proteínas de fase aguda y la concentración de gammaglobulinas, el cociente albúmina/globulina y el título de anticuerpos antileishmania (Martínez-Subiela et al. 2002).

Adicionalmente se ha comprobado que la monitorización de las concentraciones de CRP y ceruloplasmina, puede ser útil para la evaluación a corto plazo de la respuesta al tratamiento de perros con leishmaniosis, ya que estas proteínas descienden de forma significativa cuando el tratamiento es satisfactorio (Martínez-Subiela et al. 2003).

Cuadro 4. Concentraciones de haptoglobina (g/l), proteína C reactiva (CRP)(μ g/ml), ceruloplasmina (mg/dl) y amiloide A sérico (SAA) (μ g/ml), obtenidas en animales sintomáticos y asintomáticos infectados por leishmania y en animales control. \bar{X} : Media; SD: Desviación estándar; S: Sensibilidad (%) considerando los límites de referencia como la media \pm 2SD del valor control.

	HAPTOGLOBINA			CRP			CERULOPLASMINA			SAA		
	\bar{X}	SD	S	\bar{X}	SD	S	\bar{X}	SD	S	\bar{X}	SD	S
SINTOMÁTICOS	8,8	5,89	97	65,03	55,06	93	19,06	10,56	90	7,36	15,74	80
ASINTOMÁTICOS	8,2	4,94	89	30,8	37,9	82	16,9	13,5	78	3,48	8,27	60
CONTROLES	1,95	0,84	—	2,52	2	—	4,93	0,62	—	0,025	0,04	—

Cuadro 5. Evolución de los niveles de proteína C reactiva y alfi-1-glicoproteína ácida en perros con Ehrlichiosis

AUTOR	PROTEÍNA	DÍA POSTINOCULACIÓN EN QUE SE PRODUCE:	
		PICO MÁXIMO	VUELTA A VALORES NORMALES
RIKIHISA et al., (1994)	AGP	4-6	34
	CRP	4-6	34
SHIMADA et al., (2002)	CRP	15-42	

b) Ehrlichiosis. Se han detectado aumentos en la CRP y la Alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) durante la fase aguda de la infección, viéndose este aumento en animales infectados de forma natural y experimentalmente (Cuadro 5) (Riki-hisa et al. 1994; Shimada et al. 2002). Los niveles máximos que alcanza la CRP en esta enfermedad son menores que los observados en otros procesos como la infección por *Bordetella bronchiseptica* o tras una cirugía, tardando mas tiempo en alcanzarse (>4 días en Ehrlichiosis, 1 día en los otros dos procesos). La diferente respuesta podría deberse a que *Ehrlichia canis* posee una tasa de crecimiento lenta, a que se trata de un microorganismo con localización intracelular y a que el daño tisular que origina es débil y se produce lentamente. Los niveles de las dos proteínas descienden a la vez que se observa la remisión de los signos clínicos; aunque pueden llegar a alcanzar valores normales aún cuando no se ha conseguido una eliminación del microorganismo y por lo tanto no sirven para detectar cuando el animal está libre de parásito.

c) Tripanosomiasis. En esta enfermedad se observa una elevación de la CRP llegando a niveles máximos el día 10 postinfección. Los niveles de esta proteína se mantienen elevados mientras el parásito persiste en el organismo del animal, y la vuelta a los niveles normales se produce cuando el parásito es eliminado tras la administración del tratamiento (Ndung'u 1991).

d) Babesiosis. Se ha detectado un aumento de la AGP y de la proteína C reactiva en perros con babesiosis, obervándose valores de CRP significativamente más elevados en animales con babesiosis severa (Lobetti et al. 2000; Matijatko et al. 2002).

e) Infección por *Bordetella bronchiseptica*. En este caso se observa un incremento en los niveles de Amiloide A sérico llegando a valores entre 9-20 veces mayores que los encontrados en animales sanos 24 h después de la infección (Yamamoto et al. 1994).

f) Leptospirosis. Se observan aumentos de la CRP con un pico máximo 2-3 días después de la inoculación (Caspi et al. 1987).

g) Enfermedades hepáticas.

La haptoglobina se encuentra elevada en diferentes procesos hepáticos tales como hepatitis aguda, colangiohepatitis crónica, hepatitis crónica no específica y hepatitis crónica progresiva. Por el contrario se observa un descenso de los niveles de esta proteína en perros que presentan cirrosis; esta disminución puede deberse a la alteración de la función hepática provocada por la cirrosis y que conlleva un descenso en la síntesis de proteínas. La AGP también se encuentra elevada en todos los procesos hepáticos excepto en algunos casos de cirrosis terminal.

Este hecho indica otra de las aplicaciones de las proteínas de fase aguda pues van a permitir

diferenciar entre los animales que son capaces de mantener una buena función hepática y aquellos que presentan una función inadecuada o se encuentran en estadios terminales. De esta forma los animales que presenten una buena función hepática serán capaces de desarrollar una respuesta de fase aguda y mantener o elevar los niveles de haptoglobina, AGP y otras proteínas de fase aguda, mientras que los que se encuentren en estado terminal van a presentar un descenso de los niveles de estas proteínas (Sevelius y Anderson 1995).

h) Enfermedad inflamatoria intestinal. Las concentraciones medias de CRP y AGP son significativamente más elevadas en animales con enfermedad inflamatoria intestinal comparado con los animales sanos, mostrando los niveles de CRP una elevada correlación con la severidad del proceso. Así mismo se ha comprobado que los valores de CRP descienden en animales que responden de forma satisfactoria al tratamiento, sugiriéndose por tanto, la utilidad de esta proteína para la evaluación de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad (Jergens et al. 2003).

i) Endocrinopatías.

Se han detectado aumentos moderados (3-10g/L) de haptoglobina en perros con hiperdrenocorticismo y diabetes no cetoacidótica, y aumentos muy significativos (>10g/L) de dicha proteína en perros con diabetes cetoacidótica (Mc Grotty et al. 2003).

j) Otros procesos inflamatorios.

Se han observado incrementos de ceruloplasmina y haptoglobina en diversos procesos inflamatorios tales como enfermedades del tracto respiratorio o urinario, enfermedades pruríticas de la piel y desórdenes neurológicos (Solter et al. 1991)

También se han observado aumentos de las concentraciones de CRP en otros procesos como puede verse en el cuadro 6 (Yamamoto et al. 1993).

Cuadro 6. Niveles de proteína C reactiva (CRP) en diversos procesos inflamatorios

ENFERMEDADES	CRP (mg/l)
Dermatitis	26,3
Gingivitis	28,9
Pólipos anales	32,9
Enteritis hemorrágica	56,6
Enteritis bacteriana	169,3

2- APLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA PARA EL DIAGNOSTICO Y PRONÓSTICO DE PROCESOS TUMORALES EN EL PERRO

Los procesos tumorales van a provocar un aumento de las proteínas de fase aguda y la magnitud de éste generalmente va a estar relacionada con el grado de malignidad del tumor y su capacidad para extenderse. Este hecho se ha comprobado en varios tipos de tumores como:

– **Tumor mamario.** Se han encontrado valores de CRP elevados sobretodo en aquellos animales que presentaban tumores malignos con presencia de metástasis (Caspi et al. 1987).

– **Linfoma.** Los niveles de AGP se encontraron elevados en animales que presentaban linfomas en comparación con animales sanos. Sin embargo no se encontraron diferencias entre los animales con linfoma que presentaban diferentes estadios clínicos (Ogilvie et al. 1993). Por otra parte, los niveles de esta proteína descendieron tras la administración del tratamiento con doxorubicina y se encontraron incrementados 3 semanas antes de que se detectara clínicamente la recaída. Por ello se ha sugerido que la AGP puede ser una herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento y predecir la posible recaída de un animal incluso antes de que aparezcan los signos clínicos (Hahn et al. 1999).

También se ha observado un aumento significativo de la CRP, haptoglobina, ceruloplasmi-

na y el amiloide A sérico en perros con linfoma o leucemia, descendiendo sus niveles en aquellos animales que presentan una buena respuesta al tratamiento, y manteniéndose elevados en aquellos animales que no muestran una respuesta adecuada a la terapia aplicada (Tecles et al. 2004).

– **Sarcoma, carcinoma, osteosarcoma.** Perros que presentan este tipo de tumores poseen niveles elevados de AGP (Ogilvie et al. 1993).

3- APLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA PARA LA DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE OTROS PROCESOS EN EL PERRO

Existen diversos procesos no considerados infecciosos o patológicos que van a provocar un aumento de las proteínas de fase aguda. El conocer tanto la existencia de estos procesos como el consiguiente aumento de proteínas de fase aguda que pueden provocar, va a tener una gran importancia, especialmente cuando se utilicen las proteínas de fase aguda para establecer el diagnóstico de una enfermedad concreta, ya que pueden dar lugar a la aparición de falsos resultados positivos.

a) Cirugía. En el cuadro 7 se representan los niveles de CRP en perros sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas. En general, el

incremento en la CRP es mayor cuanto más grave es la lesión tisular producida en músculo o médula ósea. También se observaron aumentos de AGP, ceruloplasmina y haptoglobina tras la realización de cirugía para la colocación de un implante aórtico (Conner et al. 1988).

b) Administración de fármacos.

– Se ha comprobado que la administración de diferentes terapias con glucocorticoides en el perro provoca un incremento en las concentraciones de haptoglobina, no afectando sin embargo a los niveles de CRP, amiloide A sérico y ceruloplasmina (Harvey y West 1987; McGrotty et al. 2003; Martínez-Subiela et al. 2004). Este hecho revela la importancia de conocer si el animal está sujeto a algún tipo de terapia antes de interpretar los resultados analíticos obtenidos.

– La administración de antihelmínticos provoca un aumento de los niveles de haptoglobina en el suero (Tosa et al. 1993).

c) Gestación.

El daño que se produce en el endometrio cuando se implanta el embrión, aproximadamente 20 días después de la fecundación, es suficiente para generar una respuesta de fase aguda en la circulación materna y pueden detectarse niveles elevados de CRP (Eckersall et al. 1993),

Cuadro 7. Niveles de proteína C reactiva (CRP) encontrados antes y después de la realización de diferentes intervenciones quirúrgicas en el perro

TIPO DE CIRUGÍA		CRP (mg/l) antes de cirugía	CRP (mg/L) tras cirugía
Cirugía ortopédica	(Yamamoto et al.,1993)	47,6	383,2
	(Caspi et al., 1987)	5	83
Ovariohisterectomía	(Yamamoto et al 1993)	61,4	181,6
	(Caspi et al., 1987)	5	144
Extracción dentaria	(Yamamoto et al.,1993)	30,5	61,2
Implante aórtico	(Conner et al., 1988)	0	95
Escisión de tumores superficiales	(Yamamoto et al., 1993)	78,5	249,2

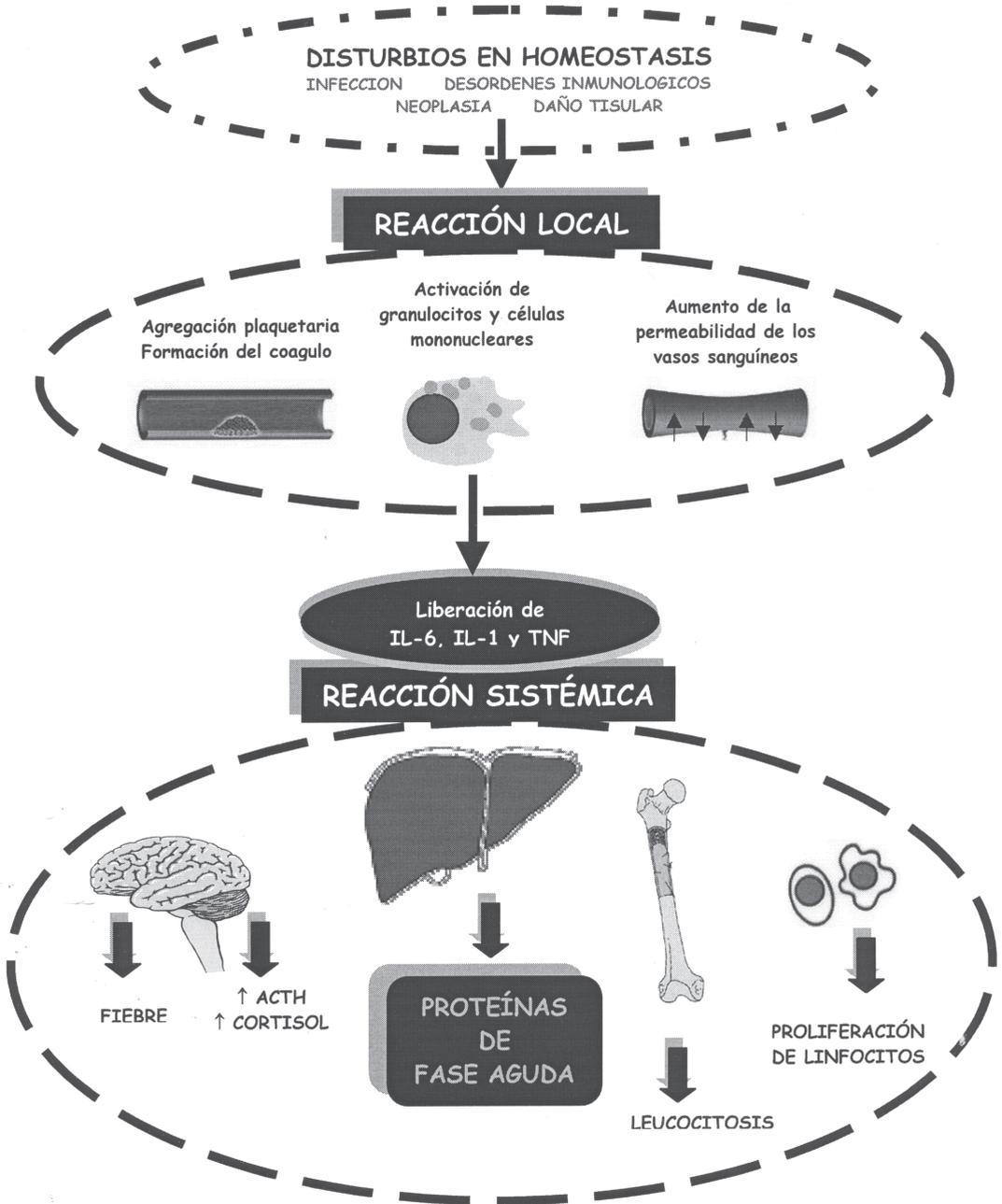


Figura 1. Desarrollo de la respuesta de fase aguda.

fibrinógeno (Concannon et al. 1995; Hart 1997), ceruloplasmina y haptoglobina (Vannuchi et al. 2002). Debido a esto el análisis de proteínas de fase aguda podría ser útil como test de gestación en la especie canina.

d) Inyección experimental de agentes inertes.

– Inyección de aceite de trementina. La inoculación de este aceite en perros provoca un incremento en la concentración de CRP en el suero llegando a un pico a los dos días después de la inoculación, siendo este pico superior en animales adultos (Hayasi et al. 2001). También provoca el incremento de la AGP alcanzándose un pico en este caso a los 4 días tras la inoculación.

– La inoculación de caseína vía intramuscular o subcutánea provoca un incremento en los valores de la CRP, llegando hasta niveles de 260 mg/l a las 24 horas (Caspi et al. 1987).

SITUACIÓN ACTUAL, PRINCIPALES LIMITACIONES Y FUTURO DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN LA CLÍNICA CANINA

Anteriormente, se han expuestos los posibles usos de las proteínas de fase aguda y las ventajas de su utilización, si bien, su empleo no se ha extendido en la clínica de pequeños animales debido a que actualmente nos encontramos con una serie de limitaciones prácticas como:

– Existen pocos kits comerciales diseñados y validados para la especie canina y además presentan un elevado precio.

– No existen estudios completos sobre la sensibilidad que presentan estas proteínas para el diagnóstico de muchos procesos patológicos.

– Presentan una baja especificidad para el diagnóstico etiológico, ya que su elevación es indicativo de la presencia de un proceso inflamatorio pero no permiten llegar a conocer la etiología de dicho proceso.

No obstante, la aparición de un resultado elevado de alguna de estas proteínas en un animal, sería indicativo de que dicho animal no está sano, y constituiría un aviso para la realización de un estudio clínico-diagnóstico más detallado. Además van a tener una importante aplicación en la monitorización de la respuesta a los tratamientos empleados, ayudando a determinar la eficacia de los mismos e incluso a predecir la posible existencia de recidivas.

Por tanto, las proteínas de fase aguda pueden tener una gran utilidad clínica en la valoración general del estado de salud de los animales, habiéndose afirmado incluso que, en el futuro dichas proteínas deberán ser incluidas como un parámetro de rutina en los perfiles bioquímicos realizados en la especie canina (Eckersall 2004).

BIBLIOGRAFÍA

- Caspi D., Snel F W.J.J., Batt Bennet D., Rutteman G.R., Hartman E.G., Baltz M.L., Gruys E., Pepys M.B. 1987. C reactive protein in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 48: 919-921.
- Concannon P., Gimpel P., Goldsmith L.T. 1995. Post-implantation elevation of plasma fibrinogen as a pregnancy test in dogs. *Biol. Reprod.* 52 (Suppl): 182.
- Conner J.G., Eckersall P.D., Ferguson J., Douglas T.A. 1988. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res. Vet. Sci.* 45: 107-110.
- Conner J G, Eckersall P. D., Wiseman A, Bain R K, Douglas T A. 1989. Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagi* and endotoxin administration. *Res. Vet. Sci.* 47: 203-207.
- Duncan J.R., Prasse K.W., Mahaffey E.A. 1994. Leukocytes: Veterinary Laboratory Medicine. En: *Clinical Pathology* pp. 37-62. Eds. Duncan J.R., Prasse K.W., Mahaffey E.A. University Press. Iowa State.

- Eckersall P.D. 1995. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Com. Haematol. Int.* 5: 93-97.
- Eckersall P.D. 2004. The time is right for acute phase protein assays. *Vet. J.* 168: 3-5.
- Eckersall P.D., Conner J.G. 1988. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet. Res. Commun.* 12: 169-178.
- Eckersall P.D., Harvey M.J.A., Ferguson J.M., Renton J.P., Nickson D.A., Boyd J.S. 1993. Acute phase proteins in canine pregnancy (canis familiaris). *J. Reprod. Fert. Suppl.* 47: 159-164.
- Godson D.L., Campos M., Ata-Poku S.K., Redmond M.J., Cordeiro D.M., Sethi M.S., Harland R.J., Babiuk L.A. 1996. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory diseases. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 277-292.
- Hahn K.A., Freeman K.P., Barnhill M.A., Stephen E.L. 1999. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentrations before and after relapse in dogs with lymphoma treated with doxorubicin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214: 1023-1025.
- Hart A. H. 1997. A rapid accurate in house-pregnancy test for dogs. *Vet. Forum* pp 40-43.
- Harvey J.W., West C.L. 1987. Prednisone-induced increases in serum alpha2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Vet. Pathol.* 24: 90-92.
- Hayasi S., Jinbo T., Iguchi K., Shimizu M., Shimada T., Nomura M., Ishida Y., Yamamoto S. 2001. A comparison of the concentrations of C reactive protein and alpha 1 acid glycoprotein in the serum of young adult dogs with acute inflammation. *Vet. Res. Commun.* 25: 117-126.
- Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265: 621-636.
- Jain N.C. 1989. Acute phase proteins. En: *Current Veterinary Therapy X: Small animal practice*, pp. 468-471. Eds. Kirk R.W., Bonagura J.D. Saunders. Philadelphia.
- Jergens A.E., Schereiner C.A., Frank D.E., Niyo Y., Ahrens F.E., Eckersall P.D., Benson T.J., Evans R. 2003. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 17: 291-297.
- Kushner I., Mackiewicz, A. 1987. Acute phase proteins as a disease markers. *Dis. Markers* 5: 1-11.
- Lobetti R.G., Mohr A.J., Dippenaar T., Myburgh E. 2000. A preliminary study on the serum protein response in canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 71: 38-42.
- Martínez-Subiela S, Tecles F, Parra M D, Cerón J J. Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. *An. Vet. (Murcia)* 2001; 17: 97-114.
- Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Eckersall, P.D., Cerón, J.J. 2002. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet. Rec.* 150: 241-244.
- Martínez-Subiela, S., Bernal, L.J., Cerón, J.J. 2003. Serum concentrations of acute-phase proteins in dogs with leishmaniasis during short-term treatment. *Am. J. Vet. Res.* 64: 1021-1026.
- Martínez Subiela S., Ginel P.J., Ceron J.J. 2004. Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Vet. Rec.* 154: 814-817.
- Matijatko V., Kucer N., Baric-Rafaj R., Forsek J., Kis I., Potocnjak D., Razdorov G., Mrljak V. 2002. CRP concentration in dogs with uncomplicated babesiosis. *Resúmenes III Eur. Coll. on Acute Phase Proteins, Doorn*, pp. 55.
- Mcgrotty Y.L., Knottenbelt C.M., Ramsey I.K., Reid S.W.J., Eckersall, P.D. 2003. Haptoglobin concentrations in canine hospital population. *Vet. Rec.* 152: 562-564.
- Ndung'u, J.M., Eckersall, P.D., Jennings, F.W. 1991. Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta trop.* 49: 77-86.

- Ogilvie G K, Walters L M, Greeley S G, Henkel S E, Salman M D. 1993. Concentration of alpha 1 acid glycoprotein in dogs with malignant neoplasia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203: 1144-1146.
- Rikihisa Y., Yamamoto S., Kwak I., Iqbal Z., Kociba G., Mott J., Chichanasiriwithaya W. 1994. C-reactive protein and a1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *J. Clin. Microb.* 32: 912-917.
- Sevelius E. y Anderson M. 1995. Serum protein electrophoresis as a prognostic marker of chronic liver disease in dogs. *Vet. Rec.* 137: 663-667.
- Shimada T., Ishida Y., Shimizu M., Nomura M., Kawato K., Iguchi K., Jinbo T. 2002. Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Vet. Res. Commun.* 26: 171-177.
- Stadnyk A.W., Gauldie J. 1991. The acute phase protein response during parasitic infection. *Parasitol Today* 7: 7-12.
- Solter P.F., Hoffmann W.E., Hungerford L.L., Siegel J.P., St Denis S.H., Dorner J.L. 1991. Haptoglobin and Ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1738-1742.
- Tecles F., Martínez-Subiela S., Parra M.D., Spiranelli E., Paltrinieri S., Ceron J.J. 2004. Use of acute phase proteins for monitoring treatment evolution in dogs with different pathologic conditions. En resúmenes del 14 th ECVIM-CA Congress. En prensa.
- Thougaard A.V., Hellmen E., Pedersen H.D., Jensen A.L. 1999. Correlation between alpha1-acid glycoprotein and total sialic acid in serum from dogs with tumours. *J. Vet. Med. A* 46: 231-237.
- Tvedten H. 1989. Leukocyte disorders. En: *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. Pp.57-85. Eds. Willard M.D., Tvedten H., Turnwald G.H. Saunders USA.
- Tosa N., Morimatsu M., Nakagawa M., Miyoshi F., Uchida E., Niiyama M., Syuto B., Saito M. 1993. Purification and identification of a serum protein increased by anthelmintic drugs for *Dirofilaria immitis* in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 55: 27-31.
- Vannuchi C.I., Mirandola R.M., Oliveira C.M. 2002. Acute phase protein profile during gestation and diestrus: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Anim. Reprod. Sci.* 74: 87-99.
- Yamamoto S., Shida T., Miyaji H, Santsuka H., Fujise H., Mukawa K., Furukawa E., Nagae T., Naiki M. 1993. Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet. Res. Comm.* 17: 85-93.
- Yamamoto S., Shida T., Honda M., Ashida Y., Rikihisa Y., Odakura M., Hayashi S., Nomura M., Isayama Y. 1994. Serum C-reactive protein and immuneresponses in dogs inoculated with *Bordetella-bronchiseptica* (phase-i cells). *Vet. Res. Comm.* 18: 347-357.