

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA: CONCEPTOS BÁSICOS Y PRINCIPALES APLICACIONES CLÍNICAS EN MEDICINA VETERINARIA.

Acute phase proteins: general concepts and main clinical applications in veterinary medicine.

S. Martínez-Subiela, F. Tecles, M. D. Parra, J. J. Cerón

jjceron@um.es

Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia, 30100, Murcia, España.

RESUMEN

La respuesta de fase aguda es la reacción que se produce en el animal como respuesta a disturbios de la homeostasia causados por infección, daño tisular, crecimiento neoplásico o desordenes inmunológicos (KUSHNER et al. 1981). Durante el desarrollo de esta respuesta se produce una variación en las concentraciones de ciertas proteínas presentes en el plasma denominadas *Proteínas de Fase Aguda*, entre las que se encuentran la haptoglobina, proteína C reactiva, amiloide A sérico, ceruloplasmina, alfa1-glicoproteína ácida y el fibrinógeno. Investigaciones realizadas durante los últimos años muestran que la cuantificación de la concentración sérica o plasmática de estas proteínas puede proporcionar una valiosa información clínica en el diagnóstico, la monitorización y el pronóstico de diversas enfermedades (ECKERSALL 2000).

PALABRAS CLAVE: Proteínas fase aguda, Haptoglobina, Proteína C reactiva, Amiloide A sérico, Ceruloplasmina, Alfa1-glicoproteína ácida, fibrinógeno.

SUMMARY

The acute phase response is the reaction of the animal to disturbances in its homeostasis caused by infection, tissue injury, neoplastic growth or immunological disorders (KUSHNER et al. 1981). During this response there is a change in the concentration of some plasma proteins called Acute Phase protein. Proteins such as haptoglobin, C-reactive protein, serum amyloid A, ceruloplasmin, α 1-acid glycoprotein and fibrinogen are included in this group. Investigations over the last years have shown that the cuantification of their concentration in plasma or serum provide valuable clinical information in the detection, prognosis and monitoring of disease (ECKERSALL 2000).

KEY WORDS: Acute phase protein, Haptoglobin, C-reactive protein, Serum amyloid A, Ceruloplasmin, α 1-acid glycoprotein and fibrinogen.

INTRODUCCIÓN

La respuesta de fase aguda es la reacción que se produce en el animal como respuesta a disturbios de la hemostasia causados por infección, daño tisular, crecimiento neoplásico o desordenes inmunológicos (KUSHNER et al. 1981)(Cuadro 1).

Las principales funciones de esta respuesta sistémica son (WHICHER y WESTACOTT, 1992):

- Proporcionar energía y substratos para la lucha frente a los patógenos invasores.
- Evitar la transferencia de metabolitos necesarios para los patógenos.
- Limitar el daño causado por los patógenos y/o eliminar el tejido dañado o infectado y restaurar el tejido sano.

Durante el desarrollo de la respuesta de fase aguda se liberan citocinas y otros mediadores que desencadenan, entre otros efectos (Figura 1), la variación de las concentraciones

de ciertas proteínas presentes en el plasma denominadas **Proteínas de Fase Aguda**.

En medicina humana y cada vez más en veterinaria la monitorización de las concentraciones plasmáticas de estas proteínas proporciona una valiosa información en diversos problemas patológicos que cursan con inflamación, pudiendo ser utilizada no sólo para el diagnóstico sino también para monitorizar la evolución de la enfermedad y evaluar la respuesta a los tratamientos aplicados.

El principal objetivo de este artículo será exponer, de un modo general, unos conceptos básicos sobre las proteínas de fase aguda, así como describir las principales proteínas incluídas en este grupo e indicar las posibles aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. De esta forma se pretende contribuir a un mejor conocimiento de este nuevo marcador analítico que puede tener una importante aplicación práctica y utilidad en el futuro.

Cuadro 1. Condiciones asociadas con el incremento de las Proteínas de Fase Aguda.

CAUSAS QUE PUEDEN PROVOCAR UNA RESPUESTA DE FASE AGUDA
Inflamación aguda y crónica
Infecciones bacterianas, víricas y problemas parasitarios
Endotoxemia
Intervenciones quirúrgicas
Traumatismos
Quemaduras
Procesos Tumorales
Infecciones neonatales
Preñez
Estrés

DESECADENAMIENTO DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

La respuesta de fase aguda se ve estimulada por la liberación de citocinas, entre las que destacan: la *Interleucina-1* (IL-1), la *Interleucina-6* (IL-6) y el *Factor de Necrosis Tumoral* (TFN- α). Estas citocinas son liberadas por monocitos y macrófagos en el lugar donde se sitúa el foco inflamatorio o infeccioso, y debido a sus acciones paracrinas este aumento inicial va a provocar un incremento sistémico (Figura 2).

El aumento de citocinas circulantes provoca la estimulación de la respuesta de fase aguda en el hígado. En el mecanismo de

estimulación hepática para la producción de proteínas de fase aguda se pueden apreciar tres variantes fundamentales según el tipo de citocina implicada (JENSEN et al. 1998):

* La **IL-6**, se une a su receptor específico provocando la fosforilación del factor de transcripción, que se trasloca hacia el núcleo donde media para que se produzca la transcripción de los genes que codifican la producción de proteínas de fase aguda.

* La **IL-1** y el **TNF- α** se unen a sus respectivos receptores y causan la degradación del inhibidor del factor de transcripción permitiendo así la producción de este factor y la activación subsecuente de los genes de fase aguda en el núcleo de la célula.

Figura 1. Cambios producidos durante la respuesta de fase aguda.

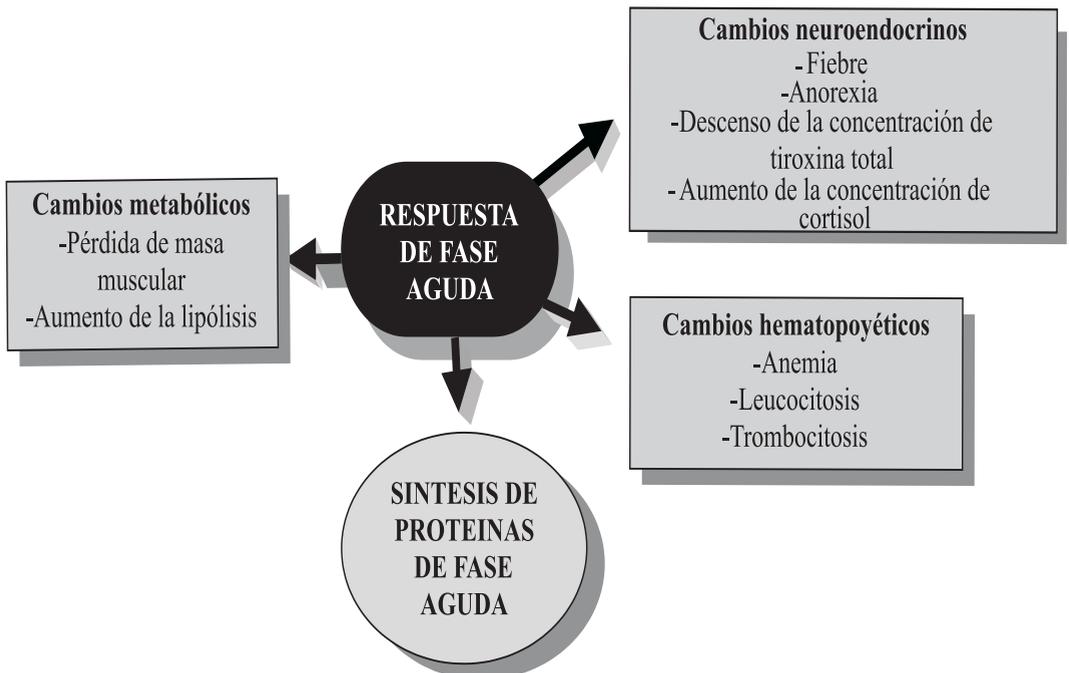


Figura 2. Desencadenamiento de la respuesta de fase aguda, con los diferentes tipos de estimulación hepática.

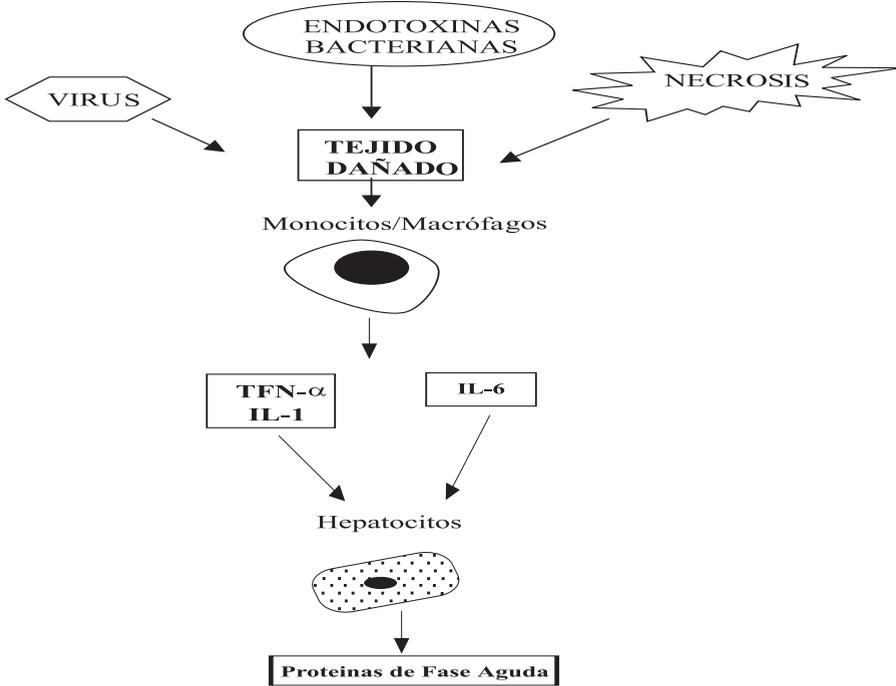
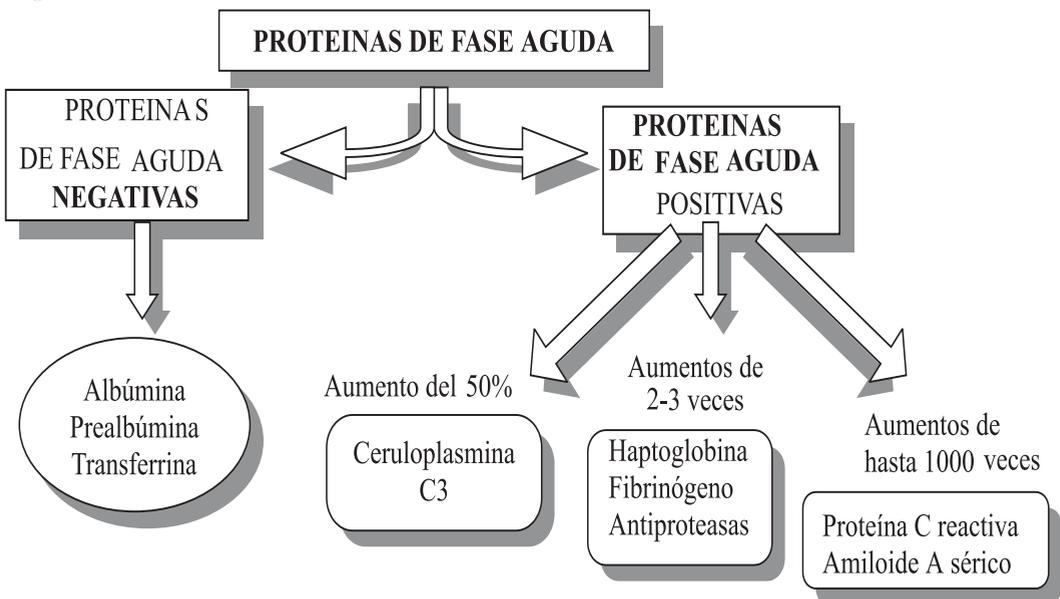


Figura 3. Clasificación de las Proteínas de fase aguda según el tipo y la magnitud de su respuesta.



* A su vez la **IL-6** y **TNF- α** estimulan la liberación de ACTH, incrementando de esta forma la liberación de glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Los glucocorticoides ejercen una doble función contradictoria y todavía no conocida con exactitud ya que por una parte, incrementan el efecto estimulante de las citocinas sobre el hígado, pero a su vez, estabilizan a los monocitos inhibiendo así la liberación de citocinas proinflamatorias (HEINRICH et al. 1990).

CLASIFICACION DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

Las proteínas de fase aguda se pueden clasificar según dos criterios: el tipo de respuesta cuantitativa ante un estímulo y la función biológica que desempeñan.

A. En base al **tipo de variación de sus niveles** ante un estímulo se diferencian (Figura 3):

1-Proteínas de fase aguda negativas: son aquellas cuyos niveles se ven disminuidos cuando se produce la respuesta de fase aguda (HEINRICH et al. 1990). Dentro de este grupo se encuentran proteínas como la albúmina, la prealbúmina y la transferrina.

2-Proteínas de fase aguda positivas: son aquellas cuyos niveles se ven aumentados cuando se produce la respuesta de fase aguda.

Aunque existen diferencias entre especies las proteínas de fase aguda positivas se suelen dividir en tres grupos (KUSHNER et al. 1981):

*Aquellas cuyos niveles se ven aumentados en un 50%.

*Aquellas que presentan aumentos de 2 o 3 veces su concentración normal.

*Aquellas que presentan aumentos rápidos de hasta 1000 veces su concentración normal.

B. Según su **función biológica** se diferencian (KUSHNER y MACKIEWICZ 1993):

1-Proteínas de Fase aguda que intervienen en la defensa del hospedador. En este grupo se encuadran aquellas proteínas que intervienen en la adaptación o defensa del organismo hospedador frente al patógeno. Dentro se encuentran:

*Proteína C reactiva (CRP).

*Amiloide A sérico.

*Componentes del Complemento.

*Fibrinógeno.

2-Proteínas inhibidoras de las serinproteasas.

Estas proteínas juegan un papel muy importante, limitando la actividad de las enzimas liberadas por las células fagocíticas protegiendo así la integridad de los tejidos del hospedador. Dentro de este grupo se engloban:

* α 1-antitripsina.

* α 1-antiquimotripsina.

3-Proteínas transportadoras con actividad antioxidante. Este grupo de proteínas tiene una importante función protegiendo los tejidos del hospedador de los metabolitos del oxígeno que son liberados por parte de las células fagocíticas durante la inflamación. En este grupo se encuadran:

*Ceruloplasmina.

*Haptoglobina.

*Hemopexina.

PROTEINAS DE FASE AGUDA EN LAS DISTINTAS ESPECIES ANIMALES

Numerosos estudios demuestran que las distintas proteínas de fase aguda se compor-

Cuadro 2. Principales proteínas de fase aguda (PFA) en las diferentes especies.

ESPECIE	PFA PRINCIPALES (Aumentos > de 1000)	PFA MODERADAS (Aumentos de 2-3 veces)
Hombre	CRP, SAA	AGP, Haptoglobina
Bovino	Haptoglobina, SAA	AGP, α1-antitripsina
Porcino	CRP, pig-MAP	Haptoglobina
Équidos	SAA	CRP, Fibrinógeno
Perro	CRP	Haptoglobina

tan de modo diferente ante una inflamación y que, a su vez, existen variaciones en la respuesta de fase aguda en las diversas especies animales. En general la síntesis de proteínas de fase aguda se ve estimulada entre 6 y 8 horas después de iniciarse la reacción inflamatoria y llegan a un pico en sus niveles tras 2-5 días (JAIN 1989). Las proteínas que sufren un mayor incremento son diferentes en cada especie, así en bovino el amiloide A sérico y la haptoglobina se consideran las principales proteínas de fase aguda mientras en el cerdo predomina la CRP y el pig-MAP, y en la especie canina la CRP. En équidos la principal proteína de fase aguda es el amiloide A sérico (Cuadro 2).

En la actualidad no se encuentran en la bibliografía niveles normales o valores de referencia de cada una de las proteínas de fase aguda para cada especie animal. Las razones de este hecho pueden ser que, en algunos casos, como por ejemplo, la haptoglobina en rumiantes, los niveles de estas proteínas no son detectables en animales sanos y, por otra parte, existe una gran variabilidad en los métodos usados para la determinación de las distintas proteínas en los diferentes laboratorios. De esta forma se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de

referencia para las proteínas que vaya a determinar.

A continuación pasaremos a estudiar las características generales y aplicaciones prácticas de cada proteína

HAPTOGLOBINA

Es una glicoproteína plasmática que presenta una estructura tetramérica formada por 2 subunidades α combinadas con 2 subunidades β . Forma un complejo estable al unirse específicamente a la hemoglobina (MAKIMURA Y SUZUKI, 1980). Este complejo es eliminado rápidamente de la circulación por el sistema retículo endotelial (ELSON, 1974). Sus concentraciones plasmáticas se ven incrementadas en condiciones inflamatorias o infecciosas, considerándose como una de las principales proteínas de fase aguda en casi todas las especies pero especialmente en vacuno; ya que en condiciones fisiológicas, los niveles de haptoglobina en esta especie no son detectables, viéndose incrementados de forma considerable en presencia de un proceso inflamatorio.

Así se han observado aumentos de esta proteína (Cuadro 3) en bóvidos que presenta-

Cuadro 3. Procesos causantes del incremento de haptoglobina en diferentes especies.

ESPECIE	PROCESO PATOLÓGICO
Bovino	Síndrome del hígado graso Desórdenes abdominales tratados quirúrgicamente (reticuloperitonitis traumática, desplazamiento del abomaso, distocias) Fiebre aftosa Virus respiratorio sincitial bovino Mamitis
Porcino	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> <i>Bordetella Bronchiseptica</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Streptococcus suis</i> Rinitis atrófica Pneumonia enzoótica Estrés
Perros	Inflamación Corticoterapia
Equidos	Abcesos Infecciones bacterianas o víricas Estrongilosis

ban diversos problemas patológicos como fiebre aftosa (HÖFNER et al. 1994), síndrome del hígado graso (NAKAGAWA, et al. 1997), diversos desordenes abdominales tratados quirúrgicamente tales como reticuloperitonitis traumática, desplazamiento del abomaso o distocias (HIRVONEN y PYÖRÄLÄ, 1998), tras infección experimental con el virus respiratorio sincitial bovino (HEEGARD et al. 2000) y en procesos de mastitis, viendose en este caso incrementada tanto en suero como en leche (ECKERSALL et al. 2001).

En cerdos se ha demostrado que la medición de las concentraciones de haptoglobina ayuda a monitorizar el estado sanitario y el nivel productivo de las explotaciones porcinas (EURELL et al. 1992). Se han observado incrementos de haptoglobina en esta especie en infecciones con *Actinobacillus pleuropneumoniae* (HALL et al. 1992), *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* tipo D (VAN MIERT et al. 1996) y *Streptococcus suis* (TOUSSAINT 2000). Así mismo sus niveles se encuentran correlacionados con las lesiones presentes en

animales con rinitis atrófica (EURELL et al. 1990) o neumonía enzoótica (AMORY et al. 2000). También en los últimos años se han relacionado sus aumentos con situaciones de estrés como las que se producen en el transporte o el sacrificio de los animales (PIÑEIRO et al. 2001).

En perros los niveles de haptoglobina muestran una correlación lineal positiva y un incremento en condiciones inflamatorias y tras la aplicación de corticoterapia (HARVEY y WEST, 1987; SOLTER et al. 1991).

Su concentración se ve también incrementada en caballos con abscesos de localización profunda, en infecciones bacterianas o víricas (KENT y GOODALL 1991) y durante la fase migratoria de la infestación con *Strongylus vulgaris*.

Por otra parte, el análisis de haptoglobina puede ser útil y debe considerarse cuando existen sospechas de la presencia de una anemia hemolítica, ya sea infecciosa, autoinmune o tóxica. Ya que la presencia de un bajo nivel de haptoglobina es, frecuentemente, indicativo de hemólisis intravascular reciente, aunque la ausencia total de haptoglobina puede estar asociada con una lesión hepática grave (LAURELL y GRÖNVAL, 1962; MCGUIRE et al. 1969; LUMSDEN et al. 1975). Así, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto la relación existente entre la hemólisis intravascular inducida por el ejercicio y el descenso en los niveles de haptoglobina en el plasma (TEDESCHI et al. 2001).

AMILOIDE A SÉRICO

Es una apolipoproteína que se asocia con las lipoproteínas de alta densidad durante la respuesta de fase aguda (COOPER 1990; PANNEN y ROBOTHAN 1995).

Esta proteína presenta en bóvidos una gran sensibilidad frente a los cambios inflamatorios. Así aparece incrementada en diversos procesos como la inoculación con *Pasteurella haemolytica* (HORADAGODA et al. 1994), tras infección experimental con el virus respiratorio sincitial bovino (HEEGARD et al. 2000), tras estrés físico (ALSEMGEEST et al. 1993) y después de la realización de procedimientos quirúrgicos (ALSEMGEEST et al. 1992). También se han encontrado niveles elevados de esta proteína en leche de animales con mamitis permitiendo determinar la gravedad de la misma y llegando a valores de especificidad de un 100% al igual que la haptoglobina (ECKERSALL et al 2001) (Cuadro 4).

Se han puesto de manifiesto incrementos de esta proteína en cerdos tras inoculación con *Actinobacillus Pleuropneumoniae* siendo esta respuesta más rápida que la observada en el caso de la haptoglobina o el pig-MAP (HEEGARD et al. 2001) En la especie canina ha sido considerado como un biomarcador de infección durante la respuesta a la infección experimental con parvovirus canino (YULE et al. 1997).

En équidos se considera la proteína de fase aguda de elección, observándose aumentos en casos de infecciones, bacterianas o víricas ya sean experimentales o naturales, en adultos y neonatos (PEPYS et al. 1989; KENT y WHITWELL 1991).

PROTEÍNA C REACTIVA

Es una proteína perteneciente a la familia de las pentraxinas y está formada por cinco subunidades idénticas unidas por enlaces no covalentes. Se denomina proteína C reactiva porque fue descubierta en el plasma

Cuadro 4. Causas del aumento de Amiloide A sérico en distintas especies.

ESPECIE	PROCESO PATOLÓGICO
Bovino	<i>Pasteurella haemolytica</i> Virus respiratorio sincitial bovino Estrés físico Cirugía Mamitis
Porcino	<i>Actinobacillus Pleuropneumoniae</i>
Perro	Parvovirus
Equidos	Infecciones bacterianas o víricas

de pacientes que padecían neumonía pneumocócica y reaccionaba con el polisacárido C del pneumococo.

Dicha proteína ha sido aislada y caracterizada a partir de suero bovino, pero no responde marcadamente durante la respuesta de fase aguda en esta especie. Sin embargo, su concentración se ve incrementada en leche en animales con mastitis y ha sido introducida como un marcador inflamatorio para controlar el estado de las ubres (SCHRÖDL et al. 1995).

En cerdos y perros se considera como una de las principales proteínas de fase aguda (Cuadro 5). En el perro se producen de forma rápida aumentos muy evidentes de proteína C reactiva en respuesta a estímulos como cirugía, inyección de agentes inertes (caseína, turpentina) o infecciones bacterianas (leptospirosis), pudiendo ser esta respuesta incluso más rápida que en humana (CASPI et al. 1987). También se han observado aumentos de esta proteína en erlichiosis (RIKIHISA et al. 1994), enteritis bacteriana y hemorrágica, tumores, parvovirus (YAMAMOTO et al. 1993) y en infecciones experimentales con

Bordetella bronchiseptica (YAMAMOTO et al. 1994).

Por último se han puesto de manifiesto elevaciones de sus niveles en équidos que padecían artritis y neumonía, y tras la inyección intramuscular de turpentina o después de una castración (TAKAGUCHI et al. 1990).

CERULOPLASMINA

Es una glicoproteína que transporta la mayor parte del cobre sérico. Cada molécula transporta de 6 a 8 átomos de cobre según la especie animal que se considere (JAIN 1993). Se trata de una proteína de fase aguda cuyos aumentos a nivel plasmático cuando hay un proceso inflamatorio son leves en rumiantes, cerdos y équidos (Cuadro 6).

Así, su concentración se ve incrementada en terneros tras la administración de endotoxinas pero no en animales infectados con *Pasteurella haemolytica* (CONNER et al. 1989). También se ha observado un aumento en sus niveles en vacas que padecían mastitis (CONNER et al. 1986), tras

Cuadro 5. Causas del aumento de la proteína C reactiva en diferentes especies.

ESPECIE	PROCESO PATOLÓGICO
Bovino	Mamitis
Porcino	Inoculación de Turpentina
Perro	Cirugía Inyección de agentes inertes Leptospirosis Ehrlichiosis Parvovirus Infección experimental con <i>Bordetella Bronchiseptica</i> Enteritis bacteriana y hemorrágica Tumores
Equidos	Artritis Pneumonía Inyección de turpentina Castración

Cuadro 6. Procesos que causan un aumento de la ceruloplasmina en diferentes especies.

ESPECIE	PROCESO PATOLÓGICO
Bovino	Administración de endotoxinas Infección experimental con <i>Salmonella dublin</i> Inoculación de Herpes virus bovino tipo 1 Mamitis Metritis Postparto
Porcino	<i>Taenia solium</i>
Perro	Cirugía Procesos inflamatorios (piometra, traumatismo)
Equidos	Inoculación de turpentina

infección experimental con *Salmonella dublin* (PIERCY 1979) y tras inoculación nasal del herpesvirus tipo 1 bovino (ARTHINGTON et al. 1996). También se ha puesto de manifiesto su utilidad para monitorizar la evolución de la involución uterina tras el parto y en casos de metritis (SHELDON et al. 2001).

Su concentración se encuentra elevada en cerdos infectados con *Taenia Solium* (PATHAK et al. 1985) y tras la administración de turpentina (ECKERSALL et al. 1996).

También se encuentra incrementada en el suero de caballos varios días después de haber inducido una respuesta inflamatoria con turpentina y se mantiene elevada durante varias semanas (OKUMURA et al. 1991).

Los incrementos de su concentración en perros son mayores y más rápidos que en humana llegando a valores que doblan los normales, tras una cirugía (CONNER et al. 1988) y en presencia de diversos procesos inflamatorios como piometras o traumatismos

(SOLTER et al. 1991) (MARTÍNEZ-SUBIELA et al. 2001).

ALFA-1-GLICOPROTEÍNA ÁCIDA

Es una proteína de fase aguda, altamente glicosilada que posee un elevado contenido en ácido siálico y es el principal componente del seromucoide (fracción del plasma más resistente a la precipitación con ácidos) (ECKERSALL, 2000).

Se han visto incrementos de esta proteína en diferentes enfermedades que afectan al vacuno como pericarditis traumática, artritis, mastitis, neumonía y theileriosis (TAMURA et al. 1989; GLASS 2000) (Cuadro 7). También es considerada una proteína de fase aguda en cerdo viéndose su elevación en animales con enfermedades infecciosas como meningitis o neumonía (ITOH et al. 1992). A su vez se han podido constatar aumentos de

Cuadro 7. Causas del incremento de la alfa-1-glicoproteína ácida en diferentes especies.

ESPECIE	PROCESO PATOLÓGICO
Bovino	Peritonitis traumática Artritis Mamitis Pneumonía Theileriosis
Porcino	Meningitis Pneumonía
Perro	Erhlichiosis Procesos tumorales Cirugía
Equidos	Procesos inflamatorios

esta proteína en la especie canina en casos de erhlichiosis (RIKIHISA et al. 1994), procesos tumorales (THOUGAARD, 1999) o tras una cirugía (CONNER 1988), y en équidos en diversas condiciones inflamatorias (TAIRA et al. 1992).

FIBRINÓGENO

Es una glicoproteína compuesta por dos subunidades cada una de las cuales está formada por tres cadenas polipeptídicas interconectadas por puentes disulfuro (JAIN 1993). Fue durante años la única proteína de fase aguda bien conocida y fácilmente analizable. Normalmente circula en plasma niveles uniformes, pero durante la fase aguda de una inflamación es liberado en mayor cantidad por los hepatocitos de manera que sus niveles se ven considerablemente aumentados (CHEVILLE 1988). Este hecho se ha puesto de manifiesto en bovino, observándose el incremento en los valores en diversas condiciones inflamatorias como la peritonitis, endocarditis, pericarditis, pneumonia y nefritis (MCSHERRY et al. 1970; SUTTON y HOBMAN 1975). Sin embargo la concentración plasmática de fibrinógeno puede permanecer invariable o descender en esta especie en enfermedades inflamatorias, debido a que su consumo puede exceder a la producción (WELLES et al. 1993). También se observa un incremento de esta proteína en caballos con procesos inflamatorios (VAN WUIJCKHUISE-SJOUKE et al. 1984; AUER et al. 1989)

CONCLUSIONES

La respuesta de fase aguda es un fenómeno patofisiológico importante encaminado

a reemplazar la homeostasis del animal y provoca una serie de cambios en el organismo entre los que se encuentra la variación de las concentraciones de las proteínas de fase aguda. El patrón de producción y liberación de estas proteínas es diferente en las distintas especies animales y en los distintos procesos patológicos que estas pueden padecer, pudiendo incrementar sus niveles hasta 1000 veces durante una infección. La utilidad de la monitorización de sus concentraciones en veterinaria ha sido demostrada en numerosas especies y las investigaciones realizadas en este campo han llevado al desarrollo de diferentes métodos de análisis e incluso en algunos casos de kits comerciales. El principal problema encontrado para el uso habitual de estas proteínas es que existe una escasa comercialización de los kits y que poseen una baja especificidad, ya que hay una gran cantidad de procesos patológicos que pueden producir variaciones de estos analitos. Sin embargo, los resultados derivados de los estudios realizados sugieren que, en el futuro, los análisis de proteínas de fase aguda, pueden tener una aplicación práctica importante en diversos campos como: la valoración del estado sanitario de los animales, detección de procesos subclínicos, control y seguimiento de tratamientos farmacológicos, control sanitario a nivel de matadero y/o monitorización y evaluación del bienestar animal.

BIBLIOGRAFÍA

ALSEMGEEST S. P. M., GRUYS E., VAN DER KOLK J. H., HALSBEEK H. C., VAN EDEREN A. M. y GRUYS E. 1992. The plasma concentration of bovine SAA in health and disease, after surgery and endotoxin administration.

- Resúmenes Vth Congreso de ISACB, Parma, Italia, pp. 121-123.
- ALSEMGEEST S. P. M., TAVERNE M. A. M., VAN DER WEYDEN B. C. y GRUYS E. 1993. Peripartum acute phase protein SAA concentration in plasma of cows and fetuses. *Am. J. Vet. Res.* 54: 164-167.
- AMORY J., MACKENZIE A. M., PEARCE G. P., ECKERSALL P. D., LAMPREAVE F., ALAVA M. A. 2000. The effect of respiratory disease on serum haptoglobin and major acute phase protein levels in the slaughter pig. Resúmenes del I European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Glasgow pp. 4.
- ARTHINGTON J. D., CORAH L. R. y BLECHA F. 1996. The effect of molybdenum-induced copper deficiency on acute-phase protein concentrations, superoxide dismutase activity, leukocyte numbers, and lymphocyte proliferation in beef heifers inoculated with bovine herpesvirus-1. *J. Anim. Sci.* 74: 211-217.
- AUER D. E., THOMPSON H. L., INGLIS S., SEAWRIGHT A. A. 1989. Acute phase response in horses: changes in plasma cation concentrations after localised tissue injury. *Vet. Rec.* 124: 235-239.
- CASPID., 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
- CHEVILLE N. F. 1988. Pathogenesis of Acute Inflammation. En: *Introduction to Veterinary Pathology*, pp. 309-329. Iowa State University Press, USA
- CONNER J. G., ECKERSALL P. D., DOHERTY M. y DOUGLAS T. A. 1986. Acute phase response and mastitis in the cow. *Res. Vet. Sci.* 41: 126-128.
- CONNER J. G., ECKERSALL P. D., FERGUSON J. y DOUGLAS T. A. 1988. The 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
- COOPER E. H. 1990. Acute phase reactant proteins. *Immunol. Ser.* 53: 521-536.
- ECKERSALL P. D., SAINI P. K., Mc COMB C. 1996. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, alpha 1 acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein in the pig. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 377-385.
- ECKERSALL P. D. 2000. Acute phase proteins as markers of infection and inflammation: monitoring animal health, animal welfare and food safety. *Irish Vet. J.* 53: 307-311
- ECKERSALL P. D., YOUNG F. J., Mc COMB C., HOGARTH C. J., SAFI S., WEBER A., Mc DONALD T., NOLAN A. M., y FITZPATRICK J. L. 2001. Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Vet. Rec.* 148: 35-41.
- ELSON E. C. 1974. Quantitative determination of serum haptoglobin: a simple and rapid method. *Am. J. Clin. Pathol.* 62: 655-663.
- EURELL T. E., EURELL J. C., BANE D.P., HALL W. F. 1990. Serum haptoglobin

- is associated with experimentally-induced atrophic rhinitis in swine. Resúmenes 11th Congr. International Pig Veterinary Society, Lausanne, Switzerland, pp. 65.
- EURELL T. E., BANE D. P., HALL W. F. y SCHAEFFER D. J. 1992. Serum haptoglobin concentration as an indicator of weight gain in pigs. *Can. J. Vet. Res.* 56: 6-9.
- GLASS E. 2000. Acute phase protein response to tropical theileriosis in cattle. Resúmenes del I European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Glasgow.
- HALL W. F., EURELL T. E., HANSEN R. D., HERR L. G. 1992. Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1730-1733.
- HARVEY J. W. y WEST C. L. 1987. Prednisone-induced increases in serum alpha2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Vet. Pathol.* 24: 90-92.
- HEEGARD P. M. H., GODSON D. L., TOUSSAINT M. J. M., TJORNEHOJ K., LARSEN L. A., VIUFF B., RONSHOLT L. 2000. Haptoglobin and SAA responses in cattle following experimental infection with BRSV. Resúmenes del I European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Glasgow.
- HEEGARD P. M. H., McDONALD T., WEBER A., SORENSEN V. 2001. Pig serum amyloid A protein as an acute phase reactant after experimental aerosol infection with several serotypes of *Actinobacillus Pleuropneumoniae*. Resúmenes del II European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Bonn pp 5.
- HEINRICH P. C., CASTELL J. V., ANDUS T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265: 621-636.
- HIRVONEN J. y PYORALA S. 1998. Acute-phase response in dairy cows with surgically-treated abdominal disorders. *Vet. J.* 155: 53-61.
- HOFNER M. C., FOSBERY M. W., ECKERSALL P. D., DONALDSON A. I. 1994. Haptoglobin response of cattle infected with foot-and-mouth disease virus. *Res. Vet. Sci.* 57:125-128.
- HORADAGODA A., ECKERSALL P. D., HODGSON J. C., GIBBS H. A. y MOONG. M. 1994. Immediate responses in serum TNF a and acute phase protein concentrations to infection with *Pasteurella haemolytica* A1 in calves. *Res. Vet. Sci.* 57: 129-132.
- ITOH H., TAMURA K., IZUMI M., MOTOI Y., KIDOGUCHI K. Y., FUNAYAMA Y. 1992. The influence of age and health status and the serum alpha-1 acid glycoprotein level of conventional and specific pathogen free pigs. *Can. J. Vet. Res./Rev. Can. Rech. Vet.* 57: 74-78.
- JAIN N. C. 1989. Acute phase proteins. En: *Current veterinary Therapy X: Small animal practice*, pp 468-471. Eds: Kirk R. W., W B Saunders, Philadelphia.
- JAIN N. C. 1993. The plasma proteins, dysproteinemias, and immune deficiency disorders. En: *Essentials of Veterinary Hematology*, pp 347-379 Lea & Febiger, Philadelphia.
- JENSEN L. E. and WHITEHEAD A. S. 1998. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem. J.* 334: 489-503.
- KENT J. E. y GOODALL J. 1991. Assessment of an immunoturbidimetric method for

- measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Vet. J.* 23: 59-66.
- KENT J. E. y WHIWELL K. E. 1991. Serum protein values in spontaneously aborted foetuses. *Resúmenes Vth International Conference on Equine Infectious Diseases*, Cambridge.
- KUSHNER I., GEWURZ H., BENSON M. D. 1981. C-reactive protein and the acute phase response. *J. Lab. Clin. Med.* 97: 739-749.
- KUSHNER I. y MACKIEWICZ A. 1993. Acute Phase Response: an overview En: *Acute Phase Protein. Molecular biology, biochemistry and clinical applications* pp 3- 19 Eds: KUSHNER I., MACKIEWICZ A., BAUMANN H. CRC Press London.
- LAMPREAVE F., GONZALEZ-RAMON N., MARTÍNEZ-AYENSA S., HERNANDEZ M. A., LORENZO H. K., GARCÍA-GIL A., PIÑEIRO A. 1994. Characterisation of the acute phase serum protein response in pigs. *Electrophoresis* 15: 672-676.
- LAURELL C.-B. y GRONVALL C. 1962. Haptoglobins. *Adv. Clin. Chem.* 5: 135-173.
- LUMSDEN J. H., VALLI V. E., McSHERRY B. J., ROBINSON G. A. y CLAXTON M. J. 1975. The kinetics of hematopoiesis in the light horse III. The hematologic response to hemolytic anemia. *Can. J. Comp. Med.* 39: 332-339.
- MAKIMURA S. y SUZUKI N. 1982. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory diseases. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44: 15-21.
- MARTÍNEZ-SUBIELA S., TECLES F., CERÓN J. J. 2001. An automated method for determination of serum ceruloplasmin. *Resúmenes II European Colloquium Animal of Acute Phase Proteins*, Bonn pp. 11.
- McGUIRE T. C., HENSON J. B. y QUIST S. E. 1969. Viral-induced hemolysis in equine infectious anemia. *Am. J. Vet. Res.* 30: 2091-2097.
- McSHERRY B. J., HORNEY F. D. y DEGROOT J. J. 1970. Plasma fibrinogen levels in normal and sick cows. *Can. J. Comp. Med.* 34: 191-197.
- NAKAGAWA H., YAMAMOTO O., OKAWA S., HIGUCHI H., WATANABE A., KATOH N. 1997. Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res. Vet. Sci.* 62: 137-141.
- OKUMURA M., FUJINAWA T., YAMASHITA K., TSUNODA N., MIZUNO S. 1991. Isolation, characterization and quantitative analysis of ceruloplasmin from horses. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1979-1985.
- PANNEN B. H. J. y ROBOTHAM J. L. 1995. The acute-phase response. *New Horiz.* 3: 183-197.
- PATHAK K. M., GAUR S. N. 1985. Changes in serum enzyme activities in pigs naturally infected with metacestodes of *Taenia solium*. *Vet. Res. Commun.* 9: 143-146.
- PEPYS M. B., BALTZ M. L. TENNENT G. A., KENT J., OUSEY J., ROSSDALE P. D. 1989. Serum Amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine Vet. J.* 21: 106-109.
- PIERCY D. W. T. 1979. Acute phase responses to experimental Salmonellosis in calves and Colibacillosis in chickens:

- serum iron and ceruloplasmin. *J. Cop. Path.* 89: 309-319.
- PIÑEIRO M., ALAVA M. A., LORENZO E., PIÑEIRO C., PIÑEIRO A., LAMPREAVE F. 2001. Characterisation of the acute phase protein response in pig affected by transport related stress. Resúmenes del II European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Bonn pp. 5.
- RIKIHISA Y., YAMAMOTO S., KWAK I., IQBAL Z., KOCIBA G., MOTT J., CHICHANASIRIWITHAYA W. 1994. C-reactive protein and α -1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *J. Clin. Micro.* 32: 912-917.
- SHELDON I. M., NOAKES D. E., RYCROFT A., DOBSON H. 2001. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *Vet. Rec.* 148: 172-175.
- SKINNER J. G. 2001. International standardization of acute phase proteins. *Vet. Clin. Pathol.* 30: 2-7.
- SOLTER P., 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.
- SHRODL W., KRUGER M., HIEN T. T., FULDNER M y KUNZE R. 1995. C-reactive protein as a new parameter of mastitis. *Tierärztl. Prax.* 23: 337-341.
- SUTTON R. H. y HOBMAN B. 1975. The value of plasma fibrinogen estimations in cattle: a comparison with total leucocyte and neutrophil counts. *N. Z. Vet. J.* 23: 21-27.
- TAIRA T. FUJINAWA T. TAMURA K. IZUMI M., ITOH H., TSUNODA N., YAMASHITA K., OKUMURA M., MIZUNO S. 1992. Isolation and characterization of α 1-acid glycoprotein from horses, and its evaluation as an acute phase reactive protein from horses. *Am. J. Vet. Res.* 53: 961-965
- TAKIGUCHI, M., FUJINAGA, T., NAIKI, M. MIZUNO S., OTOMO K. 1990. Isolation, characterization, and quantitative analysis of C-reactive protein from horses. *Am. J. Vet. Res.* 51: 1215-1220.
- TAMURA K, YATSU T., ITOH H. y MOTOI Y. 1989. Isolation, characterization and quantitative measurement of serum α 1-acid glycoprotein in cattle. *Jpn. J. Vet. Sci.* 51: 987-994.
- THOUGAARD A. V., HELLMEN E., PEDERSEN H. D., JENSEN A. L. 1999. Correlation between α 1-acid glycoprotein and total sialic acid in serum from dogs with tumours. *J. Vet. Med. A.* 46: 231-237.
- TEDESCHI D., PELLEGRINI-MASINI A., LUBAS G., BARAGLI P., DE ANDREIS C., SIGHIERI C. 2001. Haptoglobin: a marker of hemolysis in horses. Resúmenes III Congr. ESVCP, Edinburgo pp. 47.
- TOUSSAINT M. 2000. Acute phase protein in different species measured as a tool to assess animal health. Resúmenes del I European Colloquium of Animal Acute Phase Proteins, Glasgow pp. 2.
- VAN MIERT 1996. Serum haptoglobin concentration in growing swine after intranasal challenge with *Bordetella bronchiseptica* and toxigenic *Pasteurella multocida* type D. *Can. J. Vet. Res./Rev. Can. Rech. Vet.* 60: 222-227.

- VAN WUIJCKHUISE-SJOUKE L. A. 1984. Plasma fibrinogen concentrations as an indicator of the presence of severity of inflammatory disease in horses and cattle. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 109: 869-872.
- WELLES, E. G., WILLIAMS, M. A., TYLER, J. W. y LIN, H. C. 1993. Hemostasis in cows with endotoxin-induced mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 54: 1230-1234.
- WHICHER J. T. y WESTACOTT, C. I. 1992. The acute phase response. En: *Biochemistry of Inflammation*. pp 243-271 Eds.: Wicher, J. T. y Evans, S. W. Kluwer Academic Londres.
- 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.
- YULE T. D., ROTH M. B., DREIER K., JONHSON A. F., PALMER-DENSMORE M., SIMMONS K., FANTON R. 1997. Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine* 15: 720-729.