

Artículos de Revisión y Reflexión

Principales proteínas de fase aguda en gatos y su papel en la peritonitis infecciosa felina

Acute phase proteins in cats and their role in feline infectious peritonitis

César Góngora¹, MVZ.

Resumen

A lo largo del siglo pasado, la investigación de las proteínas de fase aguda (PFA) en los animales se centró, principalmente, en las especies de granja y en los caninos y se hizo énfasis en el estudio de la proteína C reactiva (la primera descubierta), que es una de las más importantes en los seres humanos. Sin embargo, a partir de 2000 las observaciones hechas en el gato doméstico han validado la importancia clínica que tienen los reactantes de fase aguda en numerosos padecimientos que afectan a estas mascotas. Se ha podido destacar en esta especie que la proteína C reactiva no es de relevancia desde el punto de vista inflamatorio, ya que no presenta alteraciones significativas durante los procesos de respuesta a los estímulos nocivos y su posterior resolución. También cabe destacar el amplio nivel de análisis que se ha efectuado sobre el valor diagnóstico y pronóstico que tienen las PFA en enfermedades virales que causan alta mortalidad en los felinos, tales como la inmunodeficiencia viral, leucemia viral y principalmente, la peritonitis infecciosa felina. Así, la presente revisión busca establecer parámetros o guías de los efectos que produce esta última afección sobre las concentraciones séricas y efusivas de PFA mayores (amiloide sérico A y glicoproteína ácida alfa-1) y moderadas (haptoglobina) en esta especie.

Palabras clave: amiloide sérico A, glicoproteína ácida alfa-1, peritonitis infecciosa felina.

Abstract

In the last century, research on acute phase proteins (APPs) in animals focused mainly on farmed animal species and on canines, and studies focused on C-Reactive Protein (the first APP discovered), which is one of the most important APP in humans. However, the observations made in cats since 2000 lack of validation of the clinical importance of acute phase reactants in several conditions affecting domestic felines. It is noted that in cats, C-reactive protein is not relevant from the inflammatory point of view, since no significant changes during the processes of response to injuries and during subsequent resolution were found, despite the broad level of analysis that has been done on the diagnosis and prognostic values of APPs in diseases that cause high mortality in felines, such as Viral Immunodeficiency, Viral Leukemia and particularly Feline Infectious Peritonitis. This review wants to compile the available information on the main altered APP in cats with Feline Infectious Peritonitis such as Serum amyloid A and alpha-1-acid glycoprotein, and Haptoglobin that could be used as clinical parameters on the diagnosis of this condition.

Keywords: serum amyloid A (SAA), alpha-1-acid glycoprotein (AGP), feline infectious peritonitis (PIF).

¹ Médico profesional, Centro Veterinario Vet-Center.

Recibido para publicación: Agosto 3, 2013; Aceptado para publicación: Octubre 10, 2013.

Cómo citar este artículo: Góngora, C. Principales proteínas de fase aguda en gatos y su papel en la peritonitis infecciosa felina. Revista Colombiana de Ciencia Animal 2013, 6: 100-107

Autor de correspondencia a doctor César Góngora, Centro Veterinario Vet-Center, Ibagué (Colombia). Tel. 316 838 2574. Correo electrónico: veterinariocesar@hotmail.com

Copyright © 2013. Revista Colombiana de Ciencia Animal, Universidad del Tolima

La fase aguda se define como la actividad fisiopatológica que acompaña a la inflamación; durante este proceso se presenta una cantidad considerable de efectos generalizados que incluyen fiebre, leucocitosis, alteraciones hormonales (aumento de cortisol, disminución de tiroxina séricas) y cambios metabólicos que se combinan para lograr reducir el daño tisular mientras se optimiza el proceso de reparación (Whicker y Westacott, 1992). Asimismo, un gran número de reacciones pueden ocurrir distantes al sitio o sitios de inflamación involucrando diferentes sistemas

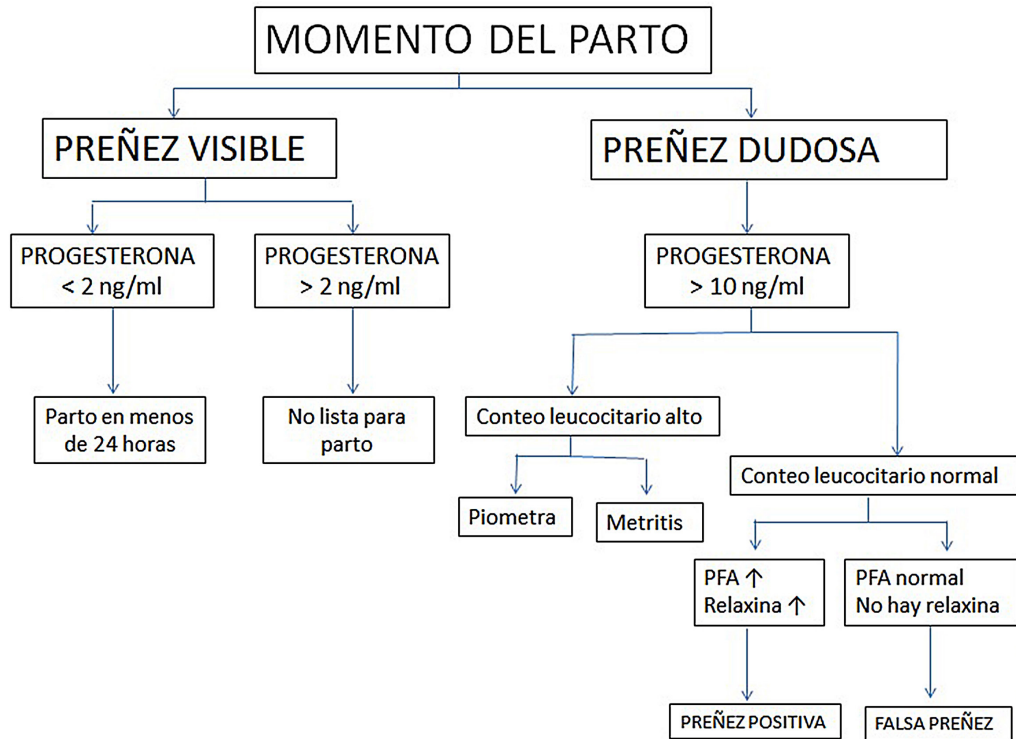


Figura 1. Algoritmo el cual usa PFA para determinar el momento exacto del parto. Fuente: Sodikoff (2001).

orgánicos (Epstein et al., 1999). La respuesta también incluye cambios en las concentraciones de proteínas plasmáticas, llamadas proteínas de fase aguda (PFA) (Kushner y Mackiewicz, 1993; Eckersall, 1995). Anteriormente, los indicadores de respuesta de proteínas de fase aguda usados más ampliamente eran la velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSG), dependiente de la concentración de fibrinógeno y la concentración plasmática de proteína C reactiva.

La siguiente revisión conceptualiza sobre este tópico y su aplicación práctica.

Proteínas de fase aguda (PFA)

Una PFA se define como aquella cuya concentración plasmática se incrementa (PFA positiva) o disminuye (PFA negativa) en, al menos, 25 % durante un desorden inflamatorio (Morley y Kushner, 1982). Las condiciones que comúnmente llevan a cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de las PFA incluyen infección, trauma, cirugía, quemaduras, infartos tisulares, variedad de condiciones inmunomediadas y cáncer. Los cambios moderados ocurren después del ejercicio extremo, falla cardíaca y el nacimiento (Epstein et al., 1999).

El primer hallazgo de estas proteínas fue realizado en 1930 cuando se descubrió la elevación en fase

crítica de una precipitina anti-C (debido a que reaccionaba con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*) en pacientes humanos con neumonía aguda (Tillett y Francis, 1930).

Muchas de las PFA tienen la capacidad de influir sobre uno o varios estadios de la inflamación: una de las principales funciones de la proteína C reactiva, componente del sistema inmunitario innato, es su capacidad de unirse a la fosforilcolina y así reconocer algunos patógenos extraños, como también los fosfolípidos de las células dañadas (Volanakis, 1997).

Las proteínas de fase aguda se han propuesto, inclusive, como parte del modelo de estudio sérico que establece la preñez en pequeños animales mediante un algoritmo para determinar el momento exacto del parto (figura 1) (Sodikoff, 2001).

Mientras que la aplicabilidad primaria de estas proteínas en la clínica es para aclarar pronósticos, los estudios en animales han demostrado la importancia en el diagnóstico, la detección y el monitoreo de enfermedades subclínicas. Con la llegada de ensayos automatizados y estandarizados, estos biomarcadores se han vuelto disponibles en todos los campos de la medicina veterinaria tanto para la investigación básica como para la clínica (Cray, 2012).

Proceso para la generación de proteínas de fase aguda

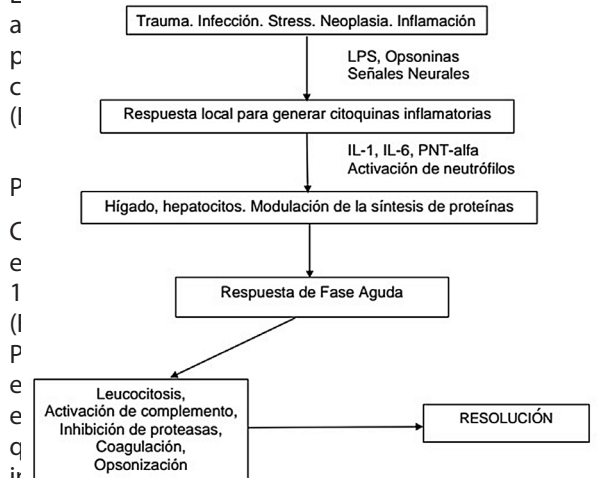
La reacción de fase aguda es una parte crucial de la respuesta del sistema inmunitario y se puede observar en todas las especies animales. Durante este proceso, se producen las proteínas de fase aguda, tal como se puede observar en la figura 2.

Proteínas de fase aguda positivas

Las proteínas de fase aguda positivas incluyen sistema del complemento: C3, C4, C9, factor B, inhibidor de C1, proteína ligadora de C4b, lectina ligadora de manosa, fibrinógeno, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, uroquinasa, proteína S, vitronectina, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, alfa1-antiquimotripsina, inhibidor de la proteasa- α 1, inhibidor de la tripsina secretoria del páncreas, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, fosfolipasa A2 secretada, proteína ligadora de lipopolisacárido, antagonistas del receptor de la interleuquina-1, factor estimulador de las colonias de los granulocitos, proteína C reactiva, amiloide A-sérico, fibronectina, ferritina, angiotensinógeno (Epstein et al., 1999).

Proteínas de fase aguda negativas

Las proteínas de fase aguda negativas incluyen



se consideró que los mejores biomarcadores de enfermedad en gatos eran la haptoglobina (Hp) y la glicoproteína ácida α -1 (AGP) (Eckersall y Bell, 2010); sin embargo, en esta especie la más estudiada PFA es el amiloide sérico A que es la primera en responder al estímulo quirúrgico o inflamatorio, se incrementa en pocas horas y permanece elevada mientras la inflamación persiste (Paltrinieri, 2008). Luego del SAA, en el gato se observa un aumento de Hp y AGP en un segundo tiempo. Sin embargo, la concentración de la proteína C reactiva no sufre cambios significativos durante la reacción de fase aguda en esta especie (Kajikawa et al., 1999).

Respecto del grado de incremento luego del estímulo de los niveles de PFA en gatos, el SAA y la AGP son reconocidas como PFA mayores (más de 10 veces lo normal) y la Hp y el fibrinógeno como PFA menores (1 a 10 veces lo normal) (Cray et al., 2009).

En situaciones de salud, las PFA varían de acuerdo con la edad y el sexo de los gatos. En gatos viejos, la concentración de todas la PFA es más alta y en hembras la concentración de SAA es mayor que en machos (Kann et al., 2012). En perros y gatos sanos, la concentración plasmática de las PFA mayores (SAA, AGP) son muy bajas —frecuentemente por debajo del límite de detección—, y se incrementan rápidamente varios cientos de veces posteriormente a un estímulo inflamatorio. Las PFA menores, tales como el fibrinógeno y la Hp, se detectan también en individuos sanos y se observa solo una respuesta pequeña y gradual a la inflamación, con valores pico de solo 2 a 4 veces los niveles normales. Después de la resolución de la enfermedad, las concentraciones sanguíneas de las PFA mayores disminuyen rápidamente, mientras que las de PFA menores pueden permanecer elevadas por semanas (Kjelgaard-Hansen y Jacobsen, 2011). Aunque el sometimiento a dietas rigurosas es un factor de estrés, se ha determinado que la pérdida de peso en gatos obesos no produce cambios significativos en las concentraciones de PFA (Tvarijonaviciute et al., 2012).

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una alfa-globulina con una masa de 110 a 140 kDa.

Es sintetizada en el hígado y, en felinos, está normalmente presente como un constituyente traza del suero en niveles por debajo de 0,3 mg/dL. En muchas especies, los niveles en el suero se elevan rápidamente después de un daño tisular agudo y se disminuyen igual de rápido cuando el estímulo es retirado. Se ha propuesto que la Proteína C reactiva ayuda en la activación del complemento, influye en la función fagocítica celular y aumenta la citotoxicidad mediada por células, induce citoquinas, inhibe la quimiotaxis y modula la función de los neutrófilos (Du Clos y Mold, 2001). La cuantificación de esta proteína en plasma o suero aporta información diagnóstica para la detección, pronosis y monitoreo de enfermedades en todos los animales de compañía y de granja (Eckersall, 2000).

Existen en la actualidad pruebas comerciales para investigación (no diagnósticas) para la

determinación en laboratorio de proteína C reactiva en muestras de felinos, las cuales se basan en el principio de la prueba ELISA sándwich de doble anticuerpo. A pesar de ello, se ha demostrado que la proteína C reactiva seguramente no está involucrada en la respuesta de fase aguda en esta especie, lo que se determinó mediante la inoculación de lipopolisacáridos a pacientes felinos y la posterior medición de la respuesta de los reactantes de fase aguda, donde la proteína C reactiva no parecía estar afectada o tenía un muy pequeño incremento en condiciones de inflamación (Kajikawa et al., 1999).

Amiloide sérico A

La apolipoproteína A o amiloide sérico A (SAA, por sus siglas en inglés) es una pequeña proteína sérica con un peso molecular de 15 kDa, de carácter hidrofóbico, que permite movilizar quimiotácticamente las células inflamatorias a los sitios de inflamación y regula el proceso inflamatorio inhibiendo la liberación de mieloperoxidasa y la proliferación de linfocitos. Además, está involucrada en el metabolismo de lípidos mediante el transporte de lipoproteínas séricas (Yamamoto et al., 1994). Debido a esta característica, el SAA no se encuentra de forma libre en la circulación, sino siempre ligado a lipoproteínas (Kontush y Chapman, 2012).

El SAA producido en los procesos inflamatorios se extravasa a tejidos para remover lípidos oxidados y luego es proteolizado por las enzimas tisulares. Cuando la inflamación persiste, el SAA satura las enzimas proteolíticas tisulares y parcialmente proteolizado asume una conformación beta y se acumula en los tejidos como amiloide en la amiloidosis sistémica reactiva (Paltrinieri, 2007). Mediante la adición de SAA recombinante felino a un cultivo de macrófagos felinos se pudo demostrar con la técnica de ELISA que la concentración de SAA durante 24 h de incubación era consumida de manera significativa por estas células y que dicho consumo se afecta por el tratamiento con dexametasona, lo que puede ser valioso en el entendimiento de la amiloidosis tisular, aunque es necesario establecer estos datos in vivo (Tamamoto et al., 2012). En un estudio reciente, se estableció que, debido a esos niveles altos de SAA de manera continua, 35 % de gatos infectados naturalmente con virus de inmunodeficiencia felina (FIV) presenta amiloidosis en sus tejidos, mientras que en gatos seronegativos a FIV la proporción era de solo 3 % (Poli et al., 2013). Además de esto, monitorear el SAA puede ser útil en gatos de razas Siamés, Somalí, Abisinio y Oriental, los cuales tienen secuencias de SAA amiloidogénico, ya que no puede ser completamente proteolizado (DiBartola et al., 1989). El riñón es el órgano blanco para el depósito de

amiloide en gatos abisinios, mientras que en gatos siameses la proteína amiloide es, principalmente, depositada en el hígado (Woldemeskel, 2012). Tanto la amiloidosis sistémica como la hereditaria pueden ser monitoreadas mediante la medición del SAA.

Para detectar el SAA en felinos, la prueba más empleada es el método ELISA sándwich, y es de uso en múltiples especies. Además, existen pruebas con uso de anticuerpo monoclonales anti-SAA humanos en superficie de látex que muestran reactividad con el SAA de muestras biológicas de felinos (Christensen et al., 2012). Esta prueba se encontró adecuada para medir la concentración de SAA en gatos asociados a diferentes tipos de patologías (incluso neoplasias), en los cuales el aumento en el nivel sérico de SAA coincidía con el aumento en el nivel sérico de glicoproteína ácida α -1 o con la aparición de signos clínicos de enfermedad (Hansen et al., 2006).

En un estudio para medir los niveles de SAA en gatas a las que se les practicó la ovariectomía, se determinó que tanto la prueba ELISA como la prueba turbidimétrica humana son confiables, ya que ambas muestran una correlación significativa. Además, se comprobó que no hay correlación entre los resultados de SAA y el conteo de leucocitos y que este último no debe ser considerado como único parámetro para detectar inflamación. Asimismo, se evidenció que la concentración de SAA en estas gatas aumenta más rápida y marcadamente que la de AGP después de la OVH (Tamamoto et al., 2008).

Los niveles séricos basales de SAA en gatos sanos varían de 0,1 a 1,66 mg/L y se elevan hasta 33 y 67 mg/L con la aparición de varias enfermedades y desórdenes (Sasaki et al., 2003). Se han demostrado valores tan altos como 150,6 mg/L en pacientes con trauma cefálico y pélvico severo (Hansen et al., 2006). Es difícil determinar niveles de referencia para la SAA en felinos y, por ello, es necesario establecer concentraciones diarias de manera individual para diagnosticar un estatus patológico después de tratamientos quirúrgicos en gatos.

Se ha establecido que el SAA es la única proteína de fase aguda con incremento significativo en infecciones subclínicas con *Candidatus Mycoplasma haemominutum* en gatos infectados con virus de inmunodeficiencia felina (FIV) (Korman et al., 2012). De la misma manera, en gatos con clamidiasis con títulos séricos altos, el nivel de SAA es elevado cuando se detecta infección conjuntival, pero es moderado cuando no afecta los ojos (Ström Holst et al., 2011).

En un paciente felino con pancreatitis monitoreado a largo plazo (hasta 831 días), se reveló una

gran relación entre la concentración de SAA y la recurrencia de signos clínicos; sin embargo, los conteos de glóbulos blancos no se incrementaron aún con la exacerbación de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la concentración de SAA puede ser un marcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la exacerbación patológica en la pancreatitis felina (Tamamoto et al., 2009). A diferencia de los humanos, se observó que en gatos con tumores malignos la concentración de SAA se encuentra por debajo de los límites medibles, que esta solo se incrementa al realizar la respectiva cirugía de extirpación y que se reduce gradualmente hasta no detectarse en el día 7 del postoperatorio (Shida et al., 2011). Asimismo, al realizar cirugías con un alto nivel de lesión tisular (por ejemplo gastrostomía), se estableció que el incremento del SAA es mayor que en aquellas en que el traumatismo era mínimo (OVH), igual que en humanos y en perros (Shida et al., 2012). El uso de anestésicos locales no influye en la producción de SAA en gatos machos sometidos a castración quirúrgica bajo anestesia general. Dicha concentración en suero se incrementa en niveles significativos de 24 a 28 h después del procedimiento (Moldal et al., 2012).

Recientemente, se estableció que la concentración de SAA es un indicador predictivo útil, independiente y significativo de pronóstico en gatos con diversas afecciones, incluyendo neoplasias, enfermedades inflamatorias o de otra índole (Tamamoto et al., 2013). Por ejemplo, los niveles de SAA se incrementan durante la insuficiencia renal y los desórdenes hepáticos (Sasaki et al., 2003).

Glicoproteína ácida alfa-1 (AGP, AAP)

También llamada orosomucoide, es una glicoproteína con un peso molecular de 40 a 44 kDa. En el plasma se encuentra altamente glicosilada, la cual contiene en su mayoría ácido siálico, el cual representa 45 % de su peso (Fournier, 2000). Posee propiedades como agente antiinflamatorio e inmunomodulador, controlando la producción de citoquinas por los linfocitos, lo que regula la respuesta de linfocitos y neutrófilos (Goodson et al., 2009). Además, se une a numerosos fármacos lipofílicos con pH básico y neutro y también con fármacos ácidos, como el fenobarbital (Cerón et al., 2005). En felinos, se le ha catalogado como el más importante biomarcador de enfermedad (Eckersall et al., 2010).

Se han desarrollado pruebas inmunoturbidimétricas para la medición de AGP en gatos, las cuales ofrecen la ventaja de ser rápidas y adaptables a los analizadores bioquímicos (Cerón et al., 2005). Los niveles basales de AGP en gatos sanos varían desde 0,1 hasta 0,48 g/L (Duthie et al., 1997).

La AGP provoca una respuesta más fuerte (5,7X) que la SAA (4,2X) al inocular lipopolisacáridos o aceite de trementina en felinos (Kajikawa et al., 1999).

Aunque en un estudio previo (Duthie et al., 1997) se determinó que la AGP se incrementa en gatos infectados con FIV, más recientemente se verificó que los gatos infectados con VIF presentan concentraciones de AGP menores que los gatos no infectados por este virus, y que la enfermedad permite incrementos apenas significativos en la concentración de esta proteína de fase aguda cuando ocurre una infección adicional con *Mycoplasma haemofelis* (Korman et al., 2012).

Igual que con la SAA, los niveles séricos de AGP no se aumentan, por lo general, con la presencia de tumores malignos en los gatos. Aunque se ha demostrado en un gato con carcinoma hepatocelular que la concentración de AGP puede incrementarse, lo cual puede llevar a considerar que al afectarse el tejido productor de esta PFA el parámetro puede cambiar (Shida et al., 2011).

Comparando las variaciones en concentración de AGP en felinos tras la infección con *Bordetella bronchiseptica*, se estableció que la concentración pico en suero se alcanza después de la de SAA, pero dura más tiempo, y que los niveles de AGP no son patognomónicos ni deben generalizarse, sino ser valorados individualmente, tanto antes como después de los desafíos inflamatorios a los que se someta (Shida et al., 2012).

La cantidad de ácido siálico en AGP en felinos con leucemia viral se incrementó solo en aquellos que desarrollaron tumores linfoides (Pocacqua et al., 2005). Además, se halló que gatos con linfoma presentan concentraciones de AGP elevadas, las cuales no cambian con el tratamiento, pudiéndose usar como un biomarcador útil en linfoma felino (Correa et al., 2001).

Haptoglobina

La haptoglobina (Hp) es una proteína plasmática sintetizada principalmente por el hígado, aunque puede ser sintetizada también por pulmones, tejido adiposo, bazo y riñón (Cerón et al., 2005).

Los niveles en suero se elevan rápidamente después de un daño tisular agudo dentro de las 24 a 48 h y caen también rápidamente una vez el estímulo inflamatorio es removido. Los niveles de Hp están disminuidos en la anemia hemolítica, debido a que tiene una alta afinidad por la hemoglobina (Hb) y su función parece ser prevenir la pérdida de Hb en orina, la cual llevaría a la pérdida de hierro. Algunas investigaciones muestran que la cuantificación de Hp

en plasma o suero provee información diagnóstica valiosa en la detección, pronóstico y monitoreo de enfermedades (Eckersall, 2000).

La Hp se encuentra involucrada en las respuestas inmunes del hospedador a la infección e inflamación, se une a la Hb libre resultante de la hemólisis, tiene un efecto bactericida en heridas infectadas y además limita la disponibilidad del hierro para el crecimiento bacteriano, inhibe la quimiotaxis de granulocitos y la fagocitosis (Cerón et al., 2005). En felinos se considera como una PFA moderada, ya que se incrementa solo de 1 a 10 veces en condiciones de reacción aguda.

Existen disponibles kits comerciales con pruebas de espectrofotometría automatizadas desarrollados para medir la concentración de Hp en felinos (Giordano et al., 2004) y kits con prueba de inmunoperoxidasa con el método de ELISA. La Hp puede ser fácilmente estudiada debido al desarrollo de métodos de análisis basados en su capacidad de interactuar con la Hb, que son económicos y simples de realizar ya que no requieren anticuerpos específicos para cada especie animal (Eckersall, 2000). Un método para la determinación de Hp basado en el principio de que la cian-metahemoglobina es protegida de la desnaturalización ácida cuando se une a la Hp fue estudiado desde 1976 (Harvey, 1976).

Los niveles de Hp reportados en felinos sanos varían desde 0,04 hasta 3,84 g/L (Duthie et al., 1997), aunque en otro estudio oscilaba $1,3 \pm 0,64$ g/L (Giordano et al., 2004).

Se ha demostrado que la Hp se incrementa en situaciones de peritonitis infecciosa felina, FIV, tras cirugía o inoculación de lipopolisacáridos o aceite de trementina (Duthie et al., 1997; Kajikawa et al., 1999). En este último caso, su concentración se multiplicó 2,9 veces, alcanzando un pico máximo a las 48 h posteriores al desafío.

Proteínas de fase aguda en peritonitis infecciosa felina

Causada por el coronavirus felino (FCoV), la peritonitis infecciosa felina (PIF) es un padecimiento ampliamente difundido que, en algunas poblaciones, afecta a entre 50 y 80 % de todos los gatos de raza pura y al 15 % de los gatos caseros. Durante la infección, el FCoV se distribuye a numerosos tejidos, pero solo puede multiplicarse dentro del epitelio intestinal. En algunos casos, el virus muta y desarrolla la capacidad de multiplicarse dentro de los macrófagos; cuando esto ocurre es que el gato desarrolla la enfermedad (Estensson, 2012).

La PIF tiene 2 formas de presentación: la húmeda o efusiva y la seca. La PIF húmeda está caracterizada

por efusión rica en proteína dentro de las cavidades corporales (comúnmente la abdominal) y la PIF seca se caracteriza por la presencia de piogranulomas en diferentes órganos. A nivel cutáneo, la PIF produce nódulos y úlceras granulomatosas, causados por vasculitis alrededor de la cabeza y el cuello (Nagata y Rosenkrantz, 2013).

Los gatos con cualquier tipo de PIF muestran frecuentemente signos clínicos como fiebre, pérdida de peso y letargia. Otros signos dependen del órgano que esté afectado. El tipo de PIF que se desarrolle depende del sistema inmune propio del gato. Con la prueba serológica, un título alto de anticuerpos revela la infección por FCoV, pero es imposible determinar si el gato desarrollará PIF (Estensson, 2012).

Para ello, se han combinado diferentes parámetros para estimar la probabilidad de enfermedad. Uno de ellos es la concentración de SAA en combinación con un título alto de anticuerpos contra coronavirus para diagnosticar la presencia de PIF, lo cual arrojó una diferencia significativa comparando niveles de SAA de gatos con PIF y de gatos sanos con un título alto de anticuerpos (Estensson, 2012). La concentración de SAA se incrementa 10 veces en gatos con PIF, comparado con gatos sanos expuestos al FCoV (Goodson et al., 2009).

Por otro lado, la AGP desempeña un papel importante en el diagnóstico de la PIF y también puede ser usada en estudios de patogénesis de esta enfermedad (Paltrinieri, 2008). La cuantificación de la AGP felina en el diagnóstico de la PIF ha permitido un mejoramiento en la especificidad y la sensibilidad clínica de esta enfermedad. Ya que el pronóstico de los gatos con esta infección es muy pobre, es importante diferenciarla de condiciones con signos clínicos similares, tales como las miopatías. Los valores de AGP en plasma o exudado de felinos infectados con PIF llegan hasta niveles mayores que 1,5 g/L. La concentración Hp es mayor en gatos con PIF que en gatos sanos, pero esta proteína no es de valor en el diagnóstico de PIF (Duthie et al., 1997).

Se ha determinado que no hay relación entre el ácido siálico presente en la AGP y la infección con FCoV, pero que la concentración total de ácido siálico en suero puede apoyar un diagnóstico de PIF con concentraciones séricas extremadamente altas (mayores que 800 mg/L), lo que sugiere que la saturación de AGP con ácido siálico (hipersialización) puede estar involucrada con interacciones entre este virus y su hospedador (Paltrinieri et al., 2008; Rossi y Paltrinieri, 2009). Además, se ha comprobado que los niveles séricos de AGP en pacientes asintomáticos infectados con FCoV se incrementan justo antes del

desarrollo de la enfermedad (Paltrinieri et al., 2007), pero no se ha podido aclarar si ese incremento es consecuencia de la elevación en la carga viral o si es una respuesta protectora contra las cepas virales mutantes (Paltrinieri, 2007).

Conclusión

El análisis cuantitativo de las proteínas de fase aguda, especialmente del amiloide sérico tipo A (SAA) y de la glicoproteína ácida alfa-1 (AGP) proporciona una excelente guía para el diagnóstico, el monitoreo y, ante todo, el pronóstico de muchas enfermedades y padecimientos que afectan a la población felina a nivel mundial. Aunque en la práctica veterinaria actual la limitación técnica y económica restringe su estudio, es necesario incluirlas como parte integral del análisis clínico de los pacientes y criaderos con respecto a las enfermedades virales felinas, primordialmente la PIF.

Referencias

- Cerón, J.J., Eckersall, P.D., Martínez-Subiela, S., 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 34, 85-99.
- Correa, S.S., Mauldin, G.N., Mauldin, G.E., Mooney, S.C., 2001. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 37,153-8.
- Cray, C., 2012. Acute Phase Proteins in Animals. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 105, 113-50.
- Cray, C., Zaias, J., 2009. Altman N.H., Acute Phase Response in Animals: A Review. *Comparative Medicine*, 59, 517-526.
- Christensen, M., Jacobsen, S., Ichiyangi, T., Kjelgaard, M., 2012. Evaluation of an automated assay based on monoclonal anti-human serum amyloid (SAA) antibodies for measurement of canine, feline and equine SAA. *Veterinary Journal* 6, 332-337.
- DiBartola, S.P., Reiter, J.A., Cornacoff, J.B., Kociba, G.J., Bebson, M.D., 1989. Serum amyloid A protein concentration measured by radial immunodiffusion in Abyssinian and non-Abyssinian cats. *American Journal of Veterinary Research* 50, 1414-1417.
- Du Clos, T.W., Mold, C., 2001. The role of C-Reactive Protein in the resolution of bacterial infection. *Current Opinion in Infectious Diseases* 14, 289-293.
- Duthie, S., Eckersall, P.D., Addie, D.D., Lawrence C.E., Jarrett, O., 1997. Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary Record* 141, 299-303.
- Eckersall, P.D., 1995. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comparative Haematology International* 5, 93-97.
- Eckersall, P.D., 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins and markers of disease in animals. *Revue de Médecine Vétérinaire* 151, 577-584.
- Eckersall, P.D., Bell, R., 2010. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 185, 23-7.
- Epstein, F., Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* 340, 448-454.
- Estensson, A.M., 2012. Betydelsen av koncentrationen av serum amyloid A (SAA) hos katt vid diagnostic av felin infektiös peritonit (FIP). Second cycle, A1N, A1F. Uppsala: SLU, Dept. of Clinical Sciences.
- Fournier, T., 2000. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta.*; 1482, 157-71.
- Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A, Paltrinieri, S., 2004. Changes in some acute phase proteins and immunoglobulin concentrations in cats affected by Feline Infectious Peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Veterinary Journal* 167, 38-44.
- Goodson, T., Randell, S., Moore, L., 2009. Feline infectious peritonitis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 31, 1-9.
- Hansen, A.E., Schaap, M.K., Kjelgaard, M., 2006. Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidimetric immunoassay for determination of feline SAA concentration, *Veterinary Research Communications* 30, 863-872.
- Harvey, J., 1976. Quantitative determinations of normal horse, cat and dog Haptoglobin. *Theriogenology* 6, 133-38.
- Holst, B., Krook, L., Englund, S., Lagerstedt, A.S., Bölske, G., 2011. Shedding of chlamydiae in relation to titers of serum chlamydiae-specific antibodies and serum concentrations of two acute-phase proteins in cats without conjunctivitis. *American Journal of Veterinary Research* 72, 806-12.
- Kajikawa, T., Furuta, A., Onishi, T., Tajima, T., Sugii, S., 1999. Changes in concentrations of serum amyloid a protein, alpha-1-acid glycoprotein, haptoglobin, and c-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 68, 91-98.
- Kann, R.K., Seddon, J.M., Henning, J., Meers, J., 2012. Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in Veterinary Science* 93, 649-54.
- Kjelgaard-Hansen, M. Jacobsen, S., 2011. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clinics in Laboratory Medicine* 31, 51-70.
- Kontush, A., Chapman, J., 2012. High-density lipoproteins: Structure, Metabolism, Function and therapeutics. 1st ed. Hoboken, New Jersey. Wiley ed. pp 19-20.
- Korman, R.M., Cerón, J.J., Knowles, T.G., Barker, E.N., Eckersall, P.D., Tasker, S., 2012. Acute phase response to *Mycoplasma haemofelis* and 'Candidatus *Mycoplasma haemominutum*' infection in FIV-infected and non-FIV-infected cats. *Veterinary Journal* 193, 433-8.
- Kushner, I., Mackiewicz, A., 1993. The acute-phase response: an overview. In: Mackiewicz, A., Kushner, I. Baumann, H., eds. *Acute-Phase Proteins Molecular Biology, Biochemistry and Clinical Applications*. CRC Press Inc. pp. 3-19.
- Moldal, ER., Kirpensteijn, J., Kristensen, AT., Haga, HA., Nøtvedt, A., Eriksen, T., 2012. Evaluation of inflammatory and hemostatic surgical stress responses in male cats after castration under general anesthesia with or without local anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*. 73, 1824-31.
- Morley, J.J., Kushner, I., 1982. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 389, 406-418.
- Nagata, M., Rosenkrantz, W., Cutaneous viral dermatoses in dogs and cats. *Compendium*. 2013; 35. http://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/12/0965a0bce311e28e71005056ad4736/file/PV2013_Nagata.pdf (consultado 02 agosto de 2013).

- Paltrinieri, S., 2007. Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: The acute phase proteins. *Veterinary Research Communications* 31, 125-129.
- Paltrinieri, S., Metzger, C., Battilani, M., Pocacqua, V., Gelain, M.E., Giordano, A., 2007. Serum α -1 acid glycoprotein (AGP) concentration in non-symptomatic cats with feline coronavirus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 271-277.
- Paltrinieri S., 2008. The feline acute phase reaction. *Veterinary Journal* 177, 26-35.
- Paltrinieri, S., Gelain, M.E., Ceciliani, F., Ribera, A.M., Battilani, M., 2008. Association between faecal shedding of feline coronavirus and serum alpha-1-acid glycoprotein sialylation. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 514-518.
- Pocacqua, V., Provasi, E., Paltrinieri, S., Gelain, E., Comuian, C., Ceciliani, F., 2005. Glycan moiety modifications of feline alpha 1-acid glycoprotein in retrovirus (FIV, FeLV) affected cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 107, 17-26.
- Poli, A., Asproni, P., Abramo, F., Millanta, F., Lorenzi, D., 2013. Amyloidosis in association with spontaneous feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 300-306.
- Rossi, G., Paltrinieri, S., 2009. Total sialic acid: An acute phase reactant in cats with a possible role in feline coronavirus infection. *Canadian Journal of Veterinary Research* 73, 144-50.
- Sasaki, K., Ma, Z.S., Khatlani, T., Okuda, M., Inokuma, H., Onishi, T., 2003. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *The Journal of Veterinary Medical Science/ the Japanese Society of Veterinary Science* 65, 545-548.
- Shida, T., Kuribayashi, T., Seita, T., Maruo, T., Yamamoto, S., 2011. Characteristics of C-reactive protein (CRP), α -1 acid glycoprotein (AAG) and serum amyloid (SAA) in dogs and cats with malignant cancer. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 9, 376-381.
- Shida, T., Kuribayashi, T., Seita, T., Maruo, T., Yamazaki, S., 2012. Characteristics of serum amyloid A (SAA) and α -1 acid glycoprotein (AAG) concentrations in cats subjected to experimental surgical treatments or inoculated with *Bordetella bronchiseptica*. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 10, 69-75.
- Sodikoff, C., 2001. *Laboratory Profiles of Small Animals Diseases*. 3rd ed. St Louis: Mosby. pp. 331.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Tsujimoto, H., 2008. Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *The Journal of Veterinary Medical Science/the Japanese Society of Veterinary Science* 70, 1247-52.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Seki, I., Tsujimoto, H., 2009. Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology/American Society for Veterinary Clinical Pathology* 38, 83-86.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Goto, Y., Fujino, Y., Tsujimoto, H., 2012. Serum amyloid A uptake by feline peripheral macrophages. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 150, 47-52.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Takahashi, M., Nakashima, K., Fujino, Y., Tsujimoto, H., 2013. Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* 25, 428-432.
- Tillett, W. S., Francis, T., 1930. Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of Experimental Medicine* 52, 561.
- Tvarijonaviciute A., Ceron J.J., Holden S.L., Morris P.J., Biourge V., German A.J., 2012. Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology*. 42,129-41.
- Volanakis, J.E., Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman, W.J., 1997. *Arthritis and allied conditions: A Textbook Of Rheumatology*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. pp. 505-514.
- Whicker J.T., Westacott, C.I., 1992. The acute phase response. In: Whicher, J.T., Evans, S.W. (eds) *Biochemistry Of Inflammation*. Boston: Kluwer Academic Publishers. pp. 243-269.
- Woldemeskel, M. A., 2013 Concise review of amyloidosis in animals. *Journal of veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Article ID 427296, 11 pages. Hindawi Publishing Corporation. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/vmi/2012/427296/>. (Consultado 02 de Agosto de.2013)
- Yamamoto S, Miyadi S, Ashida Y, Otabe K, Momotani E, Rikihisa Y., 1994. Preparation Of Anti-Canine serum Amyloid A (SAA) Serum And Purification Of SAA from canine High-Density Lipoprotein. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 41, 41-53.