

## INFLAMACIÓN, PROTEÍNAS DE FASE AGUDA Y PROTEÍNA C REACTIVA: BASES Y UTILIDAD CLÍNICA EN PEQUEÑOS ANIMALES

Dr. Fernando Fariñas Guerrero

Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas



*Conocer los mecanismos íntimos que caracterizan a la inflamación aguda y crónica es de gran relevancia para poder así desarrollar estrategias de prevención y tratamiento de la mayor parte de las enfermedades que conocemos y padecemos tanto en Medicina Humana como en Medicina Animal.*

*La inflamación en muchas ocasiones es la responsable de las consecuencias clínicas de estas enfermedades. Retomando las palabras de Lewis Thomas (un “observador de la biología”), podríamos decir que es la inflamación desmedida cuando se produce (“fuego amigo”), más que la agresión, la causa principal de la enfermedad y su desenlace.*

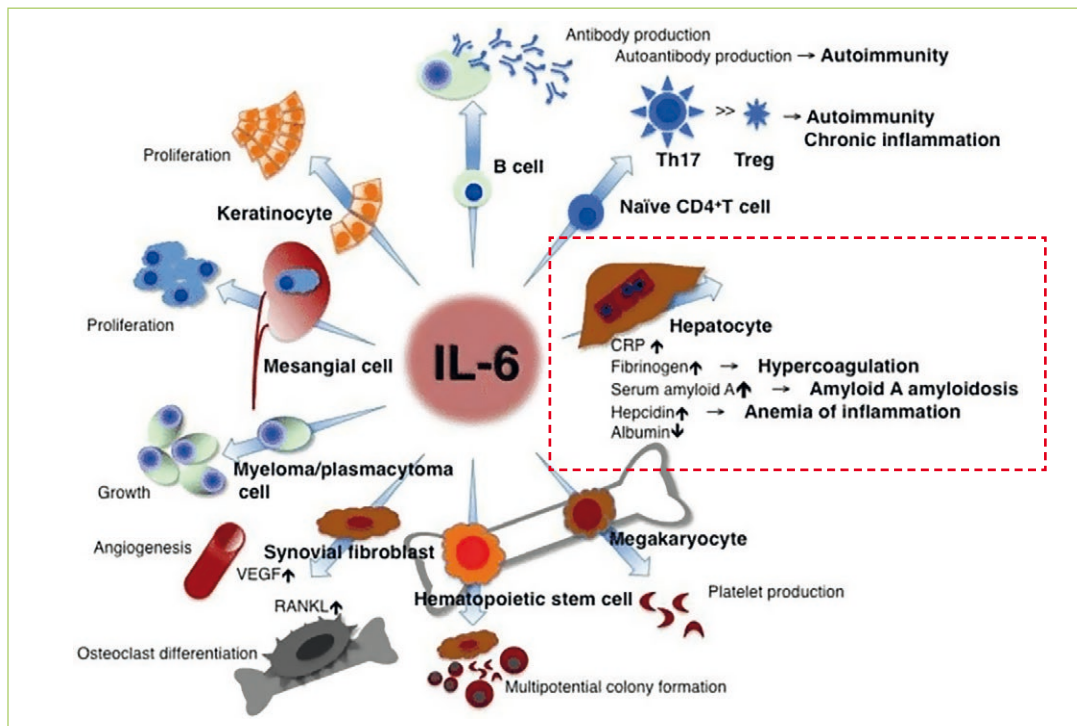
La inflamación constituye un proceso por el que el sistema inmunitario combate las infecciones y repara los tejidos dañados por ésta o cualquier otra causa (traumatismos, cirugía, etc). En la reacción inflamatoria participan células inmunitarias (linfocitos T, linfocitos B, fagocitos, mastocitos, etc), junto con proteínas (complemento, anticuerpos, proteínas de fase aguda...) y otros productos de secreción. Durante el proceso inflamatorio se producen también una serie de moléculas derivadas del metabolismo de los ácidos grasos poli-insaturados conocidas como prostaglandinas y leucotrienos, responsables de algunos signos y síntomas característicos del proceso inflamatorio.

Cuando la respuesta inflamatoria es suficientemente intensa e importante, esta se acompaña de una respuesta sistémica conocida como “reacción de fase aguda”. La reacción de fase aguda proporciona la energía y sustratos necesarios para hacer frente a la infección o la lesión, limitando el daño tisular mediante la eliminación de los tejidos

dañados, y ayudando a la restauración posterior de los mismos. Esta reacción se caracteriza clínicamente por los signos clásicos de fiebre, anorexia/hiporexia y decaimiento. Dichos signos y síntomas se deben principalmente a la producción y secreción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ...) [Figura 1]. Durante la fase aguda también se producen hormonas como la ACTH y el cortisol, leucocitosis y producción de otros mediadores químicos (bradicininas, calicreínas, etc). Muchos de estos mediadores químicos de la respuesta inflamatoria aguda son proteínas producidas por una gran variedad de células (macrófagos, linfocitos, hepatocitos...). A estas proteínas que caracterizan la reacción de fase aguda se las denomina proteínas de fase aguda (PFA).



**FIGURA 1**  
IL-6 y producción de PFA



Fuente: *Role of interleukin-6 in immunity: A Review*. Sana Naseem, Razia Iqbal, Talhat Munir. International Journal of Life Sciences Research 2016 Apr-Jun; 4(2):268-274.

## PROTEÍNAS DE FASE AGUDA (PFA)

### Clasificación

Una de las formas de clasificar a las proteínas de fase aguda es teniendo en cuenta la variación en sus concentraciones durante la respuesta inflamatoria. Así podemos diferenciar a las PFA en dos tipos [Figura 2]:

- **Proteínas de fase aguda negativas** Son aquellas que disminuyen su concentración durante la respuesta de fase aguda. Entre estas se incluyen la albúmina, prealbúmina y la transferrina.
- **Proteínas de fase aguda positivas** Son aquellas que incrementan su concentración durante la respuesta de fase aguda. Entre ellas están la proteína C reactiva (CRP), haptoglobina, amiloide sérico A (AAS), hepcidina y fibrinógeno, entre otras.

**FIGURA 2**

Proteínas de fase aguda positivas y negativas

Proteínas de fase aguda positivas	Proteínas de fase aguda negativas
Proteína C-reactiva (CRP)	Albúmina
Amiloide sérico A (SAA)	Transferrina
Haptoglobina	Transtiretina
Ceruloplasmina	Proteína de unión al retinol
Macroglobulina a2	Nota: las proteínas de fase aguda negativas "disminuyen" en la inflamación
Glicoproteína ácida a1	
Fibrinógeno	
Complemento (C3, C4)	

### Funciones biológicas

Las PFA pueden tener distintas funciones biológicas. Existen unas que sirven para la defensa frente a la infección (CRP, AAS, fibrinógeno...), mientras otras se usan con objeto de neutralizar y limitar la actividad histolítica que pueden tener algunas enzimas liberadas por los fagocitos durante el proceso inflamatorio. A estas últimas se las denomina proteínas inhibidoras de las serinproteasas, incluyéndose en este grupo a algunas como la  $\alpha$ -1-antitripsina y la  $\alpha$ -1-quimotripsina. Otra función biológica descrita para algunas PFA es la de ejercer acciones antioxidantes, cuyo objetivo primario es neutralizar la gran cantidad de intermediarios reactivos del oxígeno que se suelen producir en una respuesta inflamatoria. Ejemplos de estas proteínas antioxidantes son la ceruloplasmina, hemopexina y haptoglobina.

### Uso clínico de las PFA

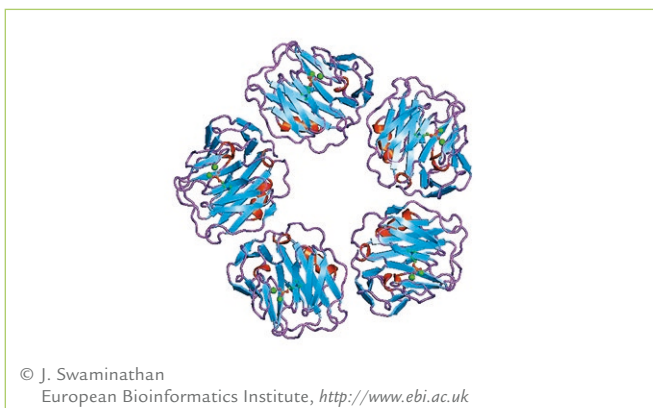
Las PFA son utilizadas de forma rutinaria en medicina humana, proporcionando a los médicos una interesante y valiosa información sobre el proceso inflamatorio, sirviendo no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento del paciente. Las PFA se usan como marcadores para monitorizar la evolución del proceso patológico y para chequear la respuesta al tratamiento. En medicina veterinaria, cada vez se van usando más, aunque desgraciadamente no tan asiduamente como en medicina humana.



## PROTEÍNA C REACTIVA (CRP)

La CRP humana (hCRP) consiste en una proteína pentamérica no glicosilada, constituida por cinco subunidades, con un peso molecular total de unos 120 kilodaltons. Su secuencia genética y estructura molecular fueron determinadas en 1985. Por otra parte, la CRP canina (cCRP) fue descubierta y aislada en 1970, y a diferencia de la humana, está glicosilada y tiene un peso molecular que ronda los 100 y 150 kilodaltons.

**FIGURA 3**  
Estructura molecular de la CRP



La CRP es una proteína perteneciente al grupo de las PFA positivas, ya que su concentración plasmática se incrementa durante la reacción de fase aguda. Una de las funciones principales de esta proteína es la de ayudar a los procesos de fagocitosis (efecto opsonofagocítico).

Se fabrica principalmente a nivel hepático y siempre en respuesta a la producción previa de citocinas pro-inflamatorias como las mencionadas IL-6, IL-1, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Aunque su función exacta se desconoce, la CRP juega un papel importante en la regulación de la intensidad y extensión de la reacción inflamatoria, correlacionándose bien sus niveles en suero/plasma con el estímulo inflamatorio.

En **humanos**, luego de un estímulo inflamatorio agudo, la concentración de hCRP aumenta rápidamente por encima de 0,5 mg/l en las primeras 6 horas y alcanza un pico de máxima producción en 48 horas, el cual refleja la extensión de la lesión. Una vez el estímulo desaparece, sus niveles dismi-

nuyen rápidamente a su estado basal en unas 18 a 24 horas, aunque puede tardar hasta 1 o 2 semanas. La rápida respuesta que desarrolla esta proteína la convierte en un marcador de inflamación “a tiempo real”. Puede permanecer elevada en procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, tuberculosis pulmonar, cánceres extensos, obesidad, o en enfermedades cardiovasculares. En cuanto a estas últimas, se han establecido una serie de niveles de hCRP con objeto de predecir el riesgo de padecer una cardiopatía. Se considera que un nivel por debajo de 1 mg/l es lo ideal, mientras que rebasar los 3 mg/l incrementa mucho el riesgo de padecer un infarto de miocardio en poco tiempo.

En el **perro**, la cCRP se encuentra, de forma fisiológica, a concentraciones por debajo de los 5 mg/l. Su concentración se incrementa durante los procesos inflamatorios, pudiendo llegar a concentraciones por encima de los 600 mg/l en situaciones patológicas. Los niveles fisiológicos van a depender de varios factores:

- **Edad** No afecta a las concentraciones de cCRP en sangre, sin embargo, no se recomienda como marcador de inflamación en perros menores de tres meses de edad.
- **Sexo y gestación** Los niveles son los mismos en machos que en hembras, aunque en hembras preñadas se puede elevar hasta los 70-80 mg/l.
- **Obesidad y ejercicio** Mientras que en la especie humana la obesidad comporta un incremento de los niveles de hCRP, en perros obesos ocurre exactamente lo contrario, siendo los perros que hacen ejercicio de forma muy activa, aquellos que presentan niveles mayores de cCRP.

La cCRP no va a verse influenciada directamente por tratamientos con corticoides, AINEs o antibióticos, y solo bajará su concentración si estos fármacos están siendo efectivos. En comparación con otras formas de evaluar la inflamación, como pueden ser el recuento de leucocitos o la velocidad

de sedimentación globular, la medición de esta proteína nos puede proporcionar información adicional. Por ejemplo, sabemos que días después de una cirugía la resolución de la inflamación hace bajar los niveles de cCRP, mientras que el recuento de leucocitos puede permanecer elevado incluso después de la remoción de los puntos de sutura. En cuanto al valor de la velocidad de sedimentación, ésta puede ser de dudosa utilidad si el proceso inflamatorio daña o reduce los glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica inmune-mediada), mientras que esto no ocurre con la cCRP. Además, la velocidad de sedimentación tarda siempre entre 2 y 4 días en incrementarse, mientras que la cCRP lo hace en horas.

### **Usos clínicos de la cCRP en el perro**

Cuando un perro cae enfermo a causa de cualquier proceso inflamatorio (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal), o una infección bacteriana severa, los niveles de cCRP se elevan en las primeras 4-6 horas. En perros sanos, los niveles de cCRP pueden variar entre individuos y entre razas, pero normalmente siempre se sitúan en niveles muy por debajo de los 35 mg/l, mientras que en las enfermedades descritas esta cifra va a ser muy superior.





Ante una infección lo suficientemente importante, el aumento de esta proteína va a ser espectacular. Aunque de normal es en las infecciones bacterianas donde se incrementa de forma más significativa, también se han descrito incrementos asociados a infecciones virales y parasitarias (por ejemplo, leishmaniosis). Si la infección es leve, moderada o muy localizada (por ejemplo, dermatitis estafilocócica superficial), es más que probable que esto no dé lugar a incrementos significativos de la cCRP. En estos casos leves o localizados, una cCRP dentro de rango nos indica que el tratamiento antibiótico quizás no esté indicado o no sea adecuado.

Al igual que nos sirve para ayudarnos en el diagnóstico de una infección, también su determinación nos puede servir para monitorizar la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Si el tratamiento está siendo efectivo, normalmente la cCRP comenzará a disminuir sus concentraciones a las 24 horas de iniciado el mismo. La determinación diaria de este parámetro nos va a ayudar a controlar la evolución, la mejoría o el empeoramiento de la situación clínica del paciente durante una infección. Por ejemplo, si después de transcurridos 4-5 días de una intervención quirúrgica la cCRP no disminuye, podemos sospechar de una infección post-operatoria.

Además de las infecciones, la determinación y la cuantificación de la cCRP también nos pueden servir para monitorizar y controlar la actividad de enfermedades inflamatorias/inmunomediadas como poliartritis, enfermedad inflamatoria intestinal y otras. En estas, se ha visto que si el tratamiento anti-inflamatorio está funcionando bien, los niveles de cCRP bajarán alrededor del 50% en los 2-3 primeros días de tratamiento y a veces antes incluso de que se objetive respuesta clínica. En algunos cuadros inmunomediados como la anemia hemolítica inmunomediada, existen algunos estudios que refieren que aquellos perros que en los tres primeros días han bajado su concentración tres órdenes de magnitud, tienen una tasa de supervivencia superior que aquellos que en estos tres días bajan menos de dos órdenes de magnitud sus concentraciones de cCRP.

También algunos tipos de cáncer como los linfomatosos (linfomas y leucemias) y otros como el hemangiosarcoma, pueden producir un incremento importante de la cCRP, debido a que estos tipos histológicos suelen asociarse a liberación de mediadores inflamatorios. Sin embargo, otros como los leiomiomas o los glioblastomas cerebrales, no están sujetos a este incremento.



“

*Al igual que nos sirve para ayudarnos en el diagnóstico de una infección, la determinación de la cCRP también nos puede servir para monitorizar la eficacia del tratamiento antimicrobiano*

”

Queda claro que la medición de proteínas de fase aguda en general y de la cCRP en particular, puede proporcionar al veterinario clínico información relevante y muy útil sobre el proceso que está valorando y tratando. Cierto es también que, a pesar de que este tipo de estudios y valoraciones son muy conocidas y utilizadas en medicina humana, hasta hace relativamente poco tiempo la mayoría de los veterinarios no la han usado en parte por los escasos estudios existentes en las especies que trataba y por otra por el desconocimiento del valor de las mismas. Sin embargo, en la actualidad son muchas las referencias y estudios que justifican

su valor en la clínica de pequeños animales y en especial en el perro, especie a la que se han dirigido la mayoría de los estudios. Por lo tanto, elegida y empleada de la forma adecuada, nos sería de gran valor y utilidad. Si a esto le sumamos que es una prueba sencilla, no excesivamente cara, que se realiza en suero/plasma, que necesita poco volumen de muestra, y que la fiabilidad en el resultado se puede asegurar durante 2 meses si mantenemos la muestra a -20 °C y varios años a -80 °C, entonces no tendremos excusa para no tenerla en cuenta dentro de nuestros tests de rutina ■

### Lecturas recomendadas

Dillman RC, Coles EH. *A canine serum fraction analogous to human C-reactive protein*. Am J Vet Res 1966; 27:1769-75.

Borer, LR, Peel JE *et al*. *Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis*. Am J Vet Res 2003; 64:1429-37.

Otabe K, Ito T *et al*. *C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally induced acute gastric mucosal injury*. Lab Anim 2000; 34:434-8.

Nakamura M, Takahashi M *et al*. *C-reactive protein concentration in dogs with various diseases*. J Vet Med Sci 2008; 70:127-31.

Dabrowski R, Kostro K *et al*. *Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications*. Theriogenology 2009; 72:471-6.

Kuribayashi T, Shimada T *et al*. *Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs*. Exp Animals 2003; 52: 387-90.

Tvarijonaviciute A, Martínez S *et al*. *Serum acute phase protein concentrations in dogs during experimentally short-term induced overweight. A preliminary study*. Res Vet Sci 2010; PMID: 20553703.

Wakshlag JJ, Stokol T *et al*. *Evaluation of exercise-induced changes in concentrations of C-reactive protein and serum biochemical values in sled dogs completing a long-distance endurance race*. Am J Vet Res 2010; 71:1207-13

Shimada T, Ishida Y *et al*. *Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with Ehrlichia canis*. Vet Res Com 2002; 26:171-7.

Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Ceron JJ. *Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis*. Vet Rec 2002; 150:241-4.

Martínez-Subiela S, Ginel PJ, Ceron JJ. *Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs*. Vet Rec 2004; 154:814-7.

Kocaturk M, Martínez S *et al*. *Prognostic value of serum acute phase proteins in dogs with parvoviral enteritis*. J Small Anim Pract 2010; PMID: 20630018

Jergens AE, Crandell J *et al*. *Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial*. J Vet Intern Med 2010; 24:269-77.

Griebsch C, Arndt G *et al*. *C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia*. Vet Clin Pathol 2009; 38:421-5.

Lowrie M, Penderis J *et al*. *The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs*. Vet J 2009; 182:125-30.

Kjelgaard-Hansen M, Jensen AL *et al*. *Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report*. Acta Vet Scand 2006; 48:9.