

# CARACTERIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) EN PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA PROGRAMADA.

## CHARACTERIZATION OF THE PLASMATIC LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN IN BITCHES SUBMITTED TO PROGRAMMED OOFOROHYSTERECTOMY

Saavedra, Sussy MV <sup>1</sup>, Díaz, Wilfredo TM <sup>2</sup>, Faúndez, Ramón MV MSc <sup>3</sup>.

### **Resumen**

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo fue caracterizar los niveles plasmáticos de Proteína C Reactiva en perras sometidas a ooforohisterectomía programada, confeccionar una curva de los niveles plasmáticos e identificar y caracterizar el comportamiento de la Proteína C Reactiva en pacientes con complicaciones post quirúrgicas, si se presentasen.

**Introducción :** La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda que se genera en procesos inflamatorios e infecciosos, pocas horas después de ocurrida la noxa. En Medicina Veterinaria se conocen bien los niveles plasmáticos fisiológicos de esta proteína y existen escasos estudios que caractericen su comportamiento luego de una cirugía rutinaria. Por ello, el estudio en cuestión se torna en un intento por describir el comportamiento de esta proteína frente a una noxa estandarizada e inducida.

**Materiales y Método :** Se consideró a todos los pacientes caninos, hembras, sin distinción de raza ni edad sometidas a ovariohisterectomía programada. Fueron excluidas de la muestra los ejemplares obesos y/o con procesos infecciosos o inflamatorios preexistentes. Se obtuvo una muestra de suero en los momentos previos a la cirugía y en los días 1, 3 y 7 post cirugía. Con esto se confeccionó una curva de los niveles plasmáticos de PCR para cada ejemplar, estimando posteriormente una media para el total de la muestra. Los sueros fueron analizados mediante una técnica de ELISA modificada llamada "Tridelta Phase Range CRP-Canine" y su lectura se realizó por electroforesis.

**Resultados :** El promedio de los niveles de Proteína C reactiva fluctuaron entre 26.08 y 29.03 mg/dl el día uno; el día tres entre 20.80 y 24.22 mg/dl y el día siete entre 10.43 y 11.74 mg/dl. A su vez, los coeficientes de variación fueron del 50%, 14%, 20% y 16% para los días 0, 1, 3 y 7, respectivamente.

**Conclusiones :** El estudio permitió diferenciar la concentración de PCR en los distintos estadios postoperatorios, indicando de manera certera un alza marcada trascurridas las primeras 24 horas de realizado el procedimiento quirúrgico, para experimentar una posterior disminución de los niveles plasmáticos hasta alcanzar valores cercanos a los normales al momento en que fueron retirados los puntos.

<sup>1</sup>.- Ejercicio privado. Hernán Cortés 2400 dpto c-21 Ñuñoa, Santiago.

<sup>2</sup>.- Laboratorio Diagnovet, Av. Suecia 3612 Ñuñoa, Santiago.

<sup>3</sup>.- Hospital Veterinario de Santiago. Av. Santa Rosa 1934, Santiago.

## INTRODUCCIÓN

**LA INFLAMACIÓN** es un proceso reaccional, complejo e inespecífico, que se caracteriza por modificaciones locales coordinadas de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo, que puede alterar la homeostasis general y que habitualmente finaliza mediante reparación. La inflamación puede ser aguda o crónica. Sin embargo, a diferencia de otras situaciones, la inflamación crónica no es solamente la inflamación aguda que se prolonga en el tiempo (1).

La respuesta de fase aguda se caracteriza por un conjunto de cambios que afectan al sistema nervioso, endocrinológico y hematológico. También se presentan alteraciones del metabolismo y de la nutrición. Pero, sin duda, lo más llamativo es la respuesta febril y la síntesis de proteínas de fase aguda. Estos cambios reemplazan a los mecanismos homeostáticos normales por nuevos equilibrios y prioridades, los que presumiblemente contribuyen a mejorar la respuesta adquirida. La mayor parte de estos cambios se presentan dentro de las etapas iniciales y son mediados por IL-1, IL-6 y TNF-. La respuesta de fase aguda se caracteriza por fiebre, somnolencia y anorexia; además, aumento de ACTH, cortisol y catecolaminas y disminución de "Insulin like growth factor I (IGF-1); aumento de la cantidad de neutrófilos inmaduros circulantes, anemia de la enfermedad crónica y trombocitosis; balance nitrogenado negativo, pérdida de masa muscular, disminución de la gluconeogénesis, aumento de la lipólisis del tejido adiposo y caquexia; disminución del zinc y del hierro sanguíneo; y aumento de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda (2).

El hígado es el órgano blanco más importante frente a la acción sistémica de los mediadores inflamatorios. Esta respuesta por parte del hígado, se basa en cambios en el transporte y metabolismo del hierro, ajustes en la mayoría de las vías metabólicas y en la estimulación coordinada de producción de las proteínas de fase aguda. Dichas proteínas, se caracterizan por aumentar de forma rápida y en magnitud variable durante la inflamación aguda, sin embargo, también pueden aumentar en otras circunstancias como necrosis sistémicas, algunas neoplasias malignas y, en general, ante cualquier tipo de injuria (1).

La proteína C reactiva (PCR) fue descubierta en 1930 por Tillet y Francis; está constituida por cinco subunidades idénticas no glicosiladas, asociadas covalentemente en una configuración de anillo con simetría cíclica pentamérica. Fue identificada y nombrada originalmente con base en su capacidad de unirse al polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* y precipitar. Se une a la fosfatidilcolina, una molécula presente en todas las membranas celulares. Como resultado puede unirse a linfocitos activados, a microorganismos invasores y a tejidos dañados, donde activa la vía clásica del complemento (3).

La PCR es una proteína antitrombótica, fibrinolítica y termolábil que no atraviesa la barrera placentaria, teniendo una vida media de seis horas aproximadamente y es dependiente de vitamina K. Requiere la presencia de proteína S, fosfolípidos y de iones de calcio para poder ejercer su efecto anticoagulante y así, al producirse el daño tisular, su valor se duplica en forma exponencial cada ocho horas. Estudios han demostrado que es un fenómeno inespecífico y que su aumento indica la existencia de un proceso inflamatorio agudo o infeccioso (4).

En presencia de  $Ca^{2+}$ , reacciona con el polisacárido C (aumenta la sustancia C) de la pared celular de los neumococos (forma rugosa) y provoca precipitación, migrando con la fracción beta globulina del suero en la electroforesis. Se une a distintos productos microbianos, disminuyendo su toxicidad, por lo que es un mecanismo de defensa no específico y rápido, capaz de actuar antes que se desarrolle una respuesta específica (5). La PCR se une a la membrana de células dañadas o muertas y de esta forma activa el complemento, así tendría un papel importante en favorecer la fagocitosis de detritus y la reparación. También es capaz de unirse a desechos tóxicos que salen a circulación y, al mismo tiempo, favorecer su remoción por elementos del sistema retículo endotelial o monocito-macrófago, por lo tanto, sería un elemento protector y amplificador del proceso inflamatorio o infeccioso. Además, se une a componentes nucleares como cromatina, histonas y riboproteínas nucleares pequeñas, y puede de este modo regular la respuesta de autoanticuerpos contra antígenos del núcleo celular (3).

En cualquier cambio inflamatorio agudo, la PCR muestra un aumento más precoz y más intenso que la velocidad de eritrosedimentación (VHS); con la recuperación del paciente, la desaparición de la PCR precede al regreso de la VHS a valores normales. La PCR desaparece cuando se suprime el proceso inflamatorio. En general, su evolución es paralela a la de la VHS, pero la PCR no está influenciada por anemia, policitemia, esferocitosis, macrocitosis, microcitosis o hipergammaglobulinemia, situaciones en las que existe un aumento de la VHS (6).

La proteína C reactiva se ha determinado en rata, conejo, perro, cabra, gallina, ganado, peces, cangrejo y caballo. Para ello se han utilizado varios métodos inmunológicos, entre los cuales se citan la cromatografía, la aglutinación en látex y la inmunodifusión (7). A diferencia de otras especies, en el gato los estudios de PCR han concluido que los niveles séricos no aumentan tan significativamente durante la fase aguda del proceso inflamatorio. Por ejemplo, a pesar que los niveles aumentan después de producir experimentalmente un cuadro inflamatorio por medio de la inyección intramuscular de trementina, los valores son menores en comparación con otras proteínas de fase aguda como el amiloide A del suero, e incluso con esta última posee una baja correlación. También pudo observarse que, a pesar de que los niveles aumentan levemente posterior a un procedimiento quirúrgico, estos ya eran más altos que comparados con un animal sano. Los autores de este estudio postulan que podría tener alguna relación con los glucocorticoides exógenos. Además, se considera que en el felino el amiloide A del suero sería más importante como proteína de fase aguda para la evaluación del proceso inflamatorio (8).

En el perro se ha demostrado su comportamiento como reactante de fase aguda y, además, se ha demostrado su reacción cruzada con la proteína C reactiva humana por medio de la prueba de aglutinación en látex (9).

Según Yamamoto y colaboradores (10), los niveles de PCR se incrementan de forma considerable 1-2 días después de la realización de un trauma quirúrgico y disminuye marcadamente en el momento que las suturas son removidas. Por su parte, de

forma experimental los niveles de PCR se ven incrementados frente a la inoculación de *Ehrlichia canis*, con un máximo entre los 15 y 42 días posteriores a la inoculación (15).

Investigaciones recientes, sugieren que las concentraciones serológicas de PCR se incrementan en caninos con linfoma multicéntrico y que los protocolos quimioterápicos no afectan su concentración serológica, independiente si este incluye prednisona (12).

## MATERIALES Y MÉTODO

El estudio se realizó de forma descriptiva y prospectiva en hembras caninas sanas, sometidas a ovariectomía programada, entre los meses de Julio del 2007 y Enero del 2008; participó un total de 30 pacientes en condición corporal 3 de 5, sin diferenciación de raza ni edad.

Los criterios de exclusión para la muestra fueron los siguientes:

- Cuadro inflamatorio-infeccioso pre existente.
- Antecedentes de enfermedad crónica pre existente.
- Individuos con neoplasias.
- Trauma reciente.
- Cirugías realizadas en un período menor a 3 meses.
- Individuos con tratamiento esteroideal o quimioterápico.

Se establecieron protocolos de manejo perioperatorio, que consistieron un examen clínico, premedicación con clorhidrato de xilacina a razón de 0,5 mg/Kg aplicado por vía intramuscular, inducción con propofol a dosis de 4 mg/Kg endovenoso y mantención con anestesia inhalatoria en base a isofluorano al 2%, asociado a oxígeno al 100%.

Luego de depilar al paciente se procedió a lavar la zona quirúrgica con yodo en solución jabonosa, limpiando en forma circular excéntrica; el procedimiento se repitió tres veces. Posteriormente, se realizó un último lavado con agua desde la línea media hacia lateral hasta que no quedó ningún residuo. Finalmente, se aplicó la povidona yodada en todo el campo operatorio.

La cirugía se realizó según lo descrito por Fossum (1999). Se efectuó una incisión caudal del ombligo, en el tercio craneal del

abdomen caudal de 4 a 8 cm. a través del tegumento y tejidos subcutáneos para exponer la línea alba. Se tomó la línea alba y se hizo una incisopunción para abordar la cavidad abdominal. Se extendió la línea de incisión hacia craneal y caudal con tijera Mayo. Luego se deslizó el gancho de ovariectomía contra la pared abdominal, 2 a 3 cm. en caudal del riñón. El gancho se giró hacia medial para atrapar el cuerno uterino, ligamento ancho o ligamento redondo y elevarlo con suavidad desde el abdomen. Con tracción caudal y medial sobre el cuerpo uterino, se identificó el ligamento suspensorio mediante palpación y se estiró cerca del riñón para facilitar la exteriorización del ovario. Posteriormente, se efectuó un orificio en el ligamento ancho en caudal del pedículo ovárico. Se colocó una ligadura "en ocho" en proximal (por debajo) del área pinzada del pedículo ovárico. Luego, una segunda ligadura circunferencial en proximal (por debajo) de la primera para controlar la hemorragia, que puede ocurrir por la punción de un vaso cuando la aguja se pasa por detrás del pedículo. Se dispuso una pinza hemostática mosquito sobre el ligamento suspensorio cerca del ovario y se transectó el pedículo ovárico. El procedimiento se repitió con el ovario opuesto.

Además, se realizó una ventana en el ligamento ancho adyacente al cuerpo del útero, arteria y vena uterinas y se puso una pinza a través del ligamento ancho a cada lado y se transectó. De forma seguida, se aplicó tracción craneal sobre el útero para ligar el cuerpo uterino en craneal del cuello y luego una sutura en ocho a través del cuerpo empleando el punto de la aguja y rodeando los vasos uterinos a cada lado. Adicionalmente, se realizó una ligadura circunferencial alrededor del cuello uterino. Finalmente, se ubicó una pinza a través del cuerpo uterino en craneal a las ligaduras y se transectó el cuerpo uterino.

Luego de 8 horas de evaluación posquirúrgica, el paciente fue remitido al domicilio con indicaciones de amoxicilina vía oral a dosis de 20 mg/Kg cada 8 horas, por 7 días. Además, se recomendó collar isabelino por 10 días y curaciones 2 veces al día por 10 días, hasta el retiro de los puntos.

## MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE LA PCR

Para cada paciente se obtuvieron 4 muestras en ayuno para la medición de PCR: preoperatorio 0 y los días 1, 3 y 7 del postoperatorio. Las muestras fueron depositadas en tubos sin anticoagulante y refrigeradas.

La proteína se midió de forma cuantitativa con el kit comercial PCR - Ultrasensible (Turbidimetría Látex ®). El método PCR-Ultrasensible ® es un ensayo turbidimétrico para la cuantificación de bajos niveles de proteína C reactiva en suero o plasma. Las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR humana son aglutinadas por PCR presente en la muestra del paciente. El proceso de aglutinación provoca un cambio de absorbancia proporcional a la concentración de proteína C reactiva de la muestra. Por comparación con un calibrador de PCR de concentración conocida, se puede determinar el contenido de PCR en la muestra ensayada. Los valores de referencia son entre 1 - 10 mg/dl.

A pesar de que los anticuerpos anti-PCR del reactivo se producen a partir de la proteína C reactiva humana y, por lo tanto, son anticuerpos dirigidos específicamente a ella, esta técnica es útil para determinar la proteína C reactiva canina, ya que este suero posee anticuerpos policlonales, de modo que reconoce a su homóloga canina, por poseer una configuración similar a la humana.

Las determinaciones turbidimétricas pueden realizarse con un colorímetro regular o un espectrofotómetro. Este último, consta de un sistema que emite un haz de luz que atraviesa la solución y termina en una placa llamada potenciómetro. Durante el paso del haz luminoso a través de la solución, parte de la luz es absorbida por la muestra y otra transmitida hacia el potenciómetro. Estas diferencias de absorbancia y transmitancia de la luz dependen de las características de la solución y son las que permiten cuantificar la muestra. En este caso, se utilizó un equipo con un filtro de 540 nm., el cual determina la longitud de onda del rayo luminoso que incide sobre la muestra. Se recomienda este valor, ya que en él se produce el pick luminoso espectrofotométrico y, por lo tanto, el tope de absorción de luz.

**RESULTADOS**

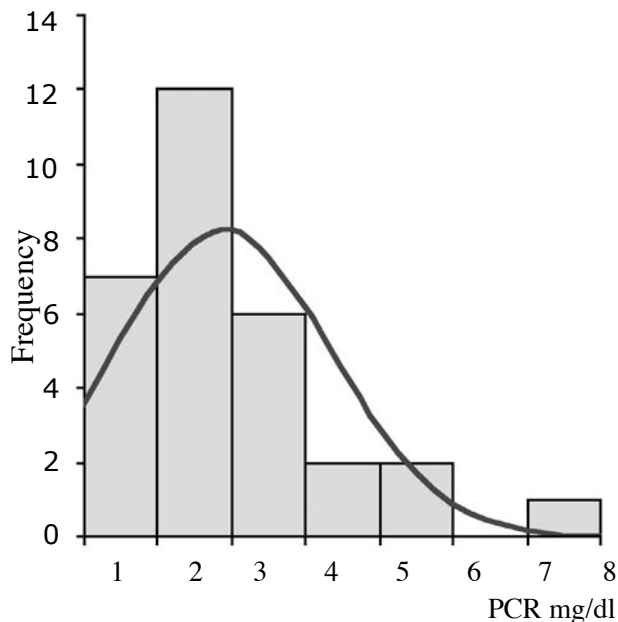
Se cuantificaron los resultados a los días 0, 1, 3 y 7, obteniendo con ello medidas de tendencia central (promedio, desviación estándar, error estándar, varianza, coeficiente de variación y mediana). Adicionalmente, se calcularon los intervalos de confianza al 95% para el promedio y la mediana, y a su vez los rangos intercuartiles.

Los programas usados para dicho análisis fueron Excel y el Analyse\_it Mas General 1.71 para Excel.

Los valores de la concentración plasmática de Proteína C Reactiva obtenida en el proceso de determinación durante el preoperatorio (día 0), oscilaron en un rango de 1.1 a 8.0 mg/dl. La distribución de frecuencias se detalla en el gráfico N° 1.

Por su parte, el gráfico siguiente muestra la distribución de frecuencias de las muestras postoperatorias del día 1, las que se encontraron en un rango entre 19.5 y 38.1 mg/dl.

En las muestras post quirúrgicas del día 3, los niveles de Proteína C Reactiva alcanzaron valores que fluctuaron entre 17.1 y



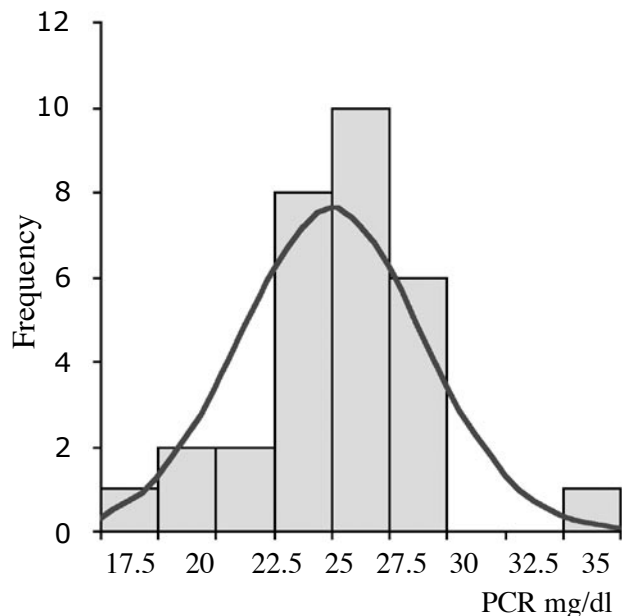
**Gráfico N° 1:** Histograma de frecuencias de valores de Proteína C Reactiva en muestra preoperatoria (día 0). Las barras representan la distribución de los niveles de PCR en intervalos según n. A su vez, la curva corresponde al polígono de frecuencia de dicha distribución.

32.0 mg/dl, dichos resultados se encuentran representados en el gráfico N° 3.

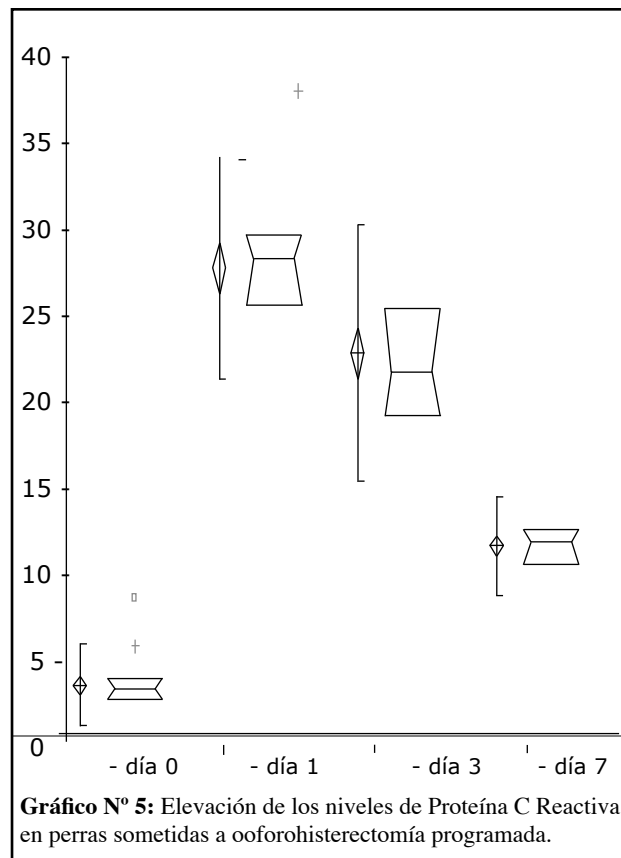
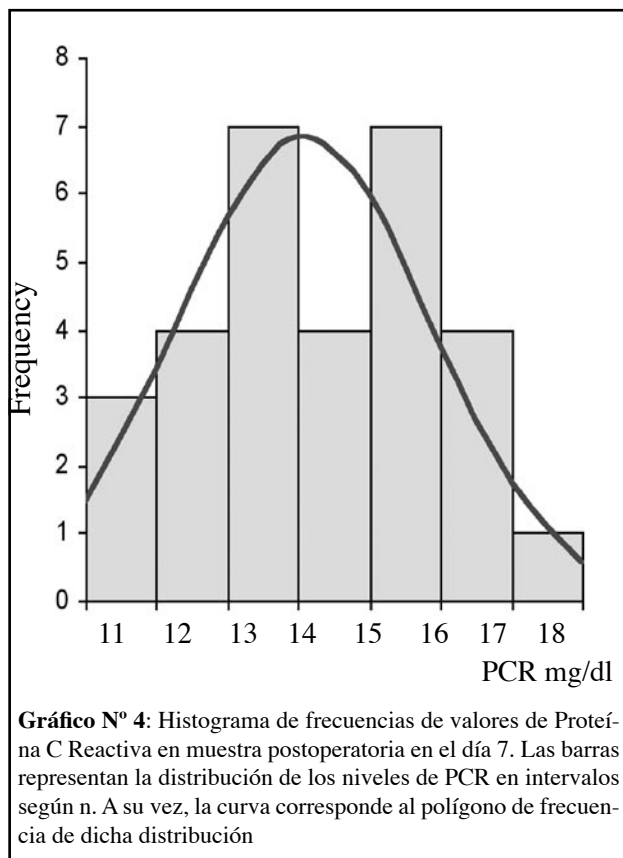
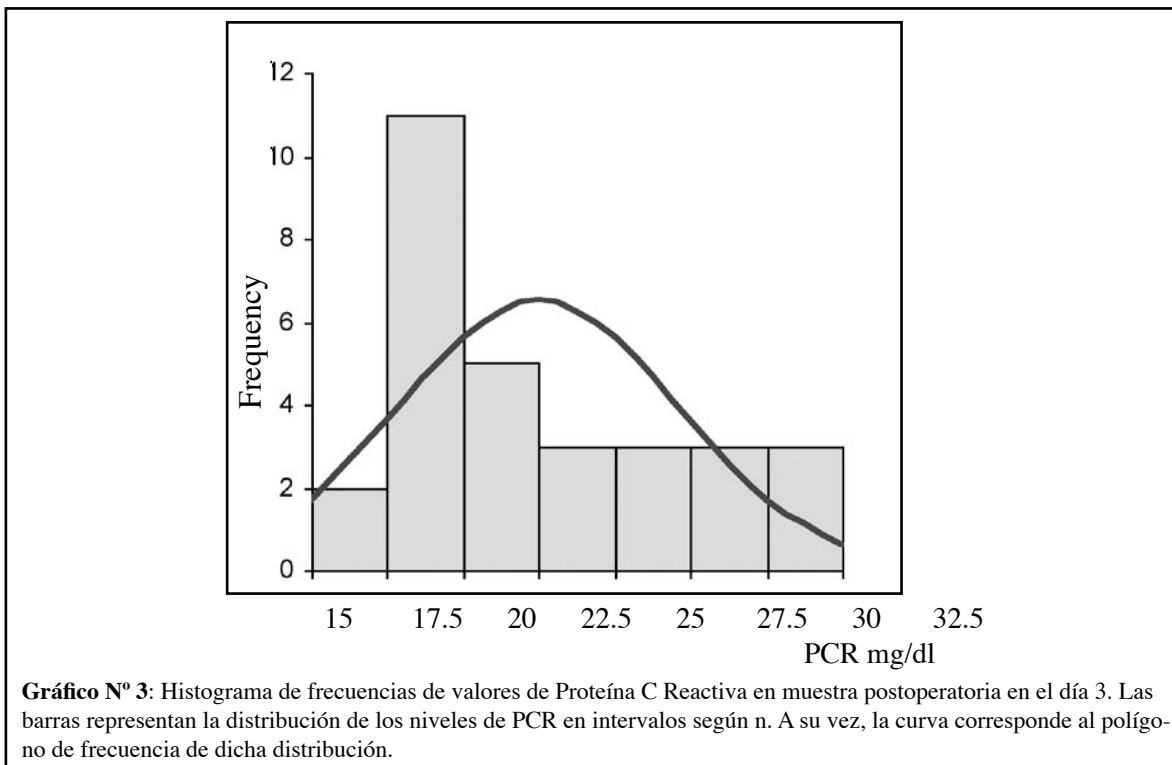
Finalmente, las muestras obtenidas en el día 7 del postoperatorio se presentaron en un rango de 8.0 a 15.0 mg/dl, cuyas distribuciones de frecuencia están representadas en el gráfico N° 4.

Se puede afirmar, con un 95% de confianza, que en un muestreo a azar de hembras caninas sometidas a ooforohisterectomía, durante el período postoperatorio, el promedio de los niveles de Proteína C reactiva fluctúan el día 1 entre 26.08 y 29.03 mg/dl; el día 3 entre 20.80 y 24.22 mg/dl y el día 7 entre 10.43 y 11.74 mg/dl. A su vez, los coeficientes de variación fueron del 50%, 14%, 20% y 16% para los días 0, 1, 3 y 7, respectivamente. Es decir, la distribución de los niveles de Proteína C Reactiva es más heterogénea durante el día 0 y más homogénea el día 1. ( $CV(día1) < CV(día7) < CV(día3) < CV(día0)$ ). Ver gráfico N° 5.

Los resultados obtenidos del análisis estadístico de este estudio, demuestran que existen diferencias significativas entre todas las muestras obtenidas durante los días en el postoperatorio ( $p < 0.0001$ ).



**Gráfico N° 2:** Histograma de frecuencias de valores de Proteína C Reactiva en muestra postoperatoria en el día 1. Las barras representan la distribución de los niveles de PCR en intervalos según n. A su vez, la curva corresponde al polígono de frecuencia de dicha distribución.



## DISCUSIÓN

Los niveles plasmáticos de PCR obtenidos en este estudio presentaron una elevación marcada de entre el día 0 y el día 1, aumentando en promedio 8 veces la cantidad basal. Estos valores se relacionan con el comportamiento normal de esta proteína de fase aguda, ya que puede sufrir alzas de cientos de veces referente a sus niveles normales durante las primeras 24 a 48 horas después de una injuria.

Por su parte, considerando que los niveles plasmáticos de proteína C reactiva pueden aumentar cientos de veces posterior a ocurrido un trauma, se puede extrapolar que la ooforohistectomía como procedimiento quirúrgico es de leve a medianamente invasivo, ya que los niveles post quirúrgicos alcanzados dependen tanto de la extensión del daño tisular como del lugar anatómico intervenido. A su vez, se observó que los valores de PCR disminuyeron gradualmente en los días 3 y 7 post cirugía, con promedios de 22.51 mg/dl y 11.09 mg/dl, respectivamente, alcanzando niveles normales al momento de remover las suturas, lo que coincide con la resolución del proceso inflamatorio.

Adicional a ello, cabe estacar que los valores de PCR obtenidos en los días 1, 3 y 7 tuvieron una precisión intradeterminación, con coeficientes de variación entre 14 - 20%. Esto indica que los niveles obtenidos de esta proteína de fase aguda tienen una distribución homogénea, si es cuantificada bajo ciertos estándares. La mínima dispersión intradeterminación indica la confiabilidad de este estudio para establecer una curva de los niveles plasmáticos de PCR posterior a una ooforohistectomía.

No se consideró para dicha conclusión el coeficiente de variación de un 50% obtenido el día 0, puesto que este se pudo ver influido por factores individuales de cada paciente, teniendo en cuenta que el rango normal de PCR es de 1 - 10 mg/dl, lo que arroja inmediatamente una distribución heterogénea y, por lo tanto, difícil de estandarizar. No obstante a lo anterior, se podrían establecer rangos de normalidad postoperatorios para la técnica de ooforohistectomía según los datos obtenidos, siempre y cuando los pacientes no presentasen ninguno de los criterios de exclusión, independiente de las drogas utilizadas durante el proceso.

## CONCLUSIONES

Considerando que durante todos los días del post quirúrgico en los que fueron medidos los niveles de proteína C reactiva esta presentó diferencias estadísticamente significativas de sus valores, se puede afirmar que el método permitió diferenciar la concentración de PCR en los distintos estadios postoperatorios, indicando de manera certera un alza marcada trascurridas las primeras 24 horas de realizado el procedimiento quirúrgico, para experimentar una posterior disminución de los niveles plasmáticos hasta alcanzar valores cercanos a los normales, al momento en que fueron retirados los puntos.

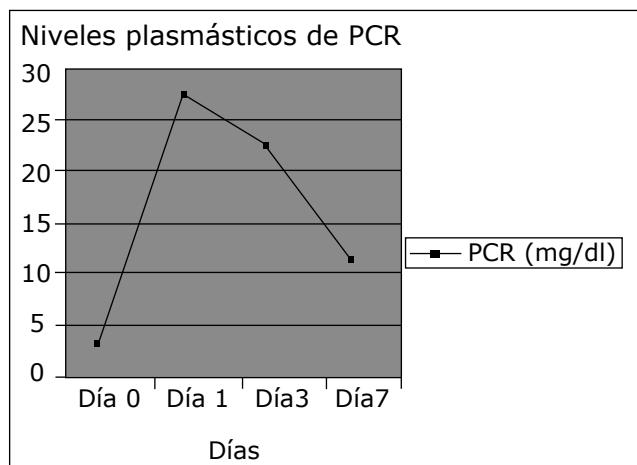
Además, los resultados del presente estudio permiten diferenciar rangos en la concentración de proteína C reactiva para cada uno de los días de medición, por lo que se pueden establecer como rangos de "normalidad" post quirúrgica las concentraciones que se citan a continuación:

Día 0: 2.36 - 3.44 mg/dl.  
 Día 1: 26.08 - 29.03 mg/dl.  
 Día 3: 20.80 - 24.22 mg/dl.  
 Día 7: 10.43 - 11.74 mg/dl.

Por su parte, en base a los valores promedios obtenidos, se puede confeccionar la curva de niveles plasmáticos de PCR (gráfico N° 6).

En base a los datos mencionados anteriormente, se puede inferir que cualquier alza que presenten los niveles de proteína C reactiva después de la máxima ocurrida a las 24 horas postoperatorias, o bien, la persistencia de estas concentraciones plasmáticas, podrían indicar la presencia de una complicación post quirúrgica, ya sea de tipo inflamatoria o infecciosa. Lo expuesto, es de utilidad para la medicina veterinaria, puesto que permitiría visualizar dichas complicaciones al ser utilizado como una alternativa de apoyo diagnóstico.

También es destacable que los resultados obtenidos permiten corroborar la existencia de reactividad antigénica entre la proteína C reactiva humana y la canina, ya que se alcanzó una alta sensibilidad en la determinación, lo que debe ser considerado



**Gráfico N° 6:** Niveles plasmáticos de PCR en hembras caninas sometidas a ooforohisterectomía programada.

en estudios posteriores que utilicen este método para la cuantificación de PCR.

Finalmente, considerando que estudios previos han concluido que la proteína C reactiva en la especie canina constituye la principal proteína de fase aguda, futuras investigaciones deberían buscar caracterizar el comportamiento de los niveles de proteína C reactiva frente a otras situaciones clínicas.

y Reparación Tisular; Serie Científica Básica. Centro de Extensión Biomédica Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 1996. pp.: 41-46.

- Palomo GI, Ferreira VA, Sepúlveda CC, Roseblatt SM, Vergara CU. Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica. 1° Edición. Universidad de Talca, Chile, Editorial Universidad de Talca, 2002. pp.: 89-99.
- Tizard I. Inmunología Veterinaria. 6° Edición. Texas, Estados Unidos, Mc Graw-Hill Interamericana, 1998. 517 p.
- Ducan J, Prasse K and Mahaffey E. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology. 3° Edición. Iowa State University, Editorial Iowa, 1994. pp.: 91-93, 116.
- Ledesma LG. Detección Precoz de la Infección Aguda en Cirugía Ortopédica Electiva [En línea]. España: Universidad de Barcelona, 1997. Disponible en: [http://www.tdx.cesca.es/TESIS\\_UB/AVAILABLE/TDX-0304104-083712//TESISLEDESMA.pdf](http://www.tdx.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0304104-083712//TESISLEDESMA.pdf). [Consultado 28 agosto 2007].
- Romero J. Comparación de la Concentración de Proteína C Reactiva en Caninos Normales y con Procesos Infecciosos o Inflamatorios. Tesis (Médico Veterinario). Santiago, Chile, Universidad Mayor, Escuela de Medicina Veterinaria, 2001. 41 pág.
- Takiguchi M, Fujinaga T. Isolation, Characterization and Quantitive Analysis of C-Reactive Protein from Horses. American Journal Veterinary Research. Vol. 51, (8): 1215-1220, Agosto 1990.
- Kajikawa T, Furuta A. Changes in Concentrations of Serum Amyloid A Protein,  $\alpha_1$ -glycoprotein, Haptoglobin, and C-Reactive Protein in Feline Sera Due to Induced Inflammation an Surgery. *Veterinary Immunology Immunopathology*. Vol. 68, (1): 91-98, 1999.
- Caspi D, Baltz ML. Isolation and Characterization of C-Reactive Protein from de dog. *Immunology*. Vol. 53, (2): 307-313, Octubre 1984.
- Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fujise H, Mukuwa K, Nagae T, Naiki M. Changes in Serum C-Reactive Protein Levels in Dogs With Various Disorders and Surgical Traumas. *Veterinary Research Communications* [En línea]. Febrero de 1993, Vol. 17 n° 2; Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/r31r55325n421104/>. pp. 85-93. ISSN 1573-7446 (Consultado 15 enero 2008).
- Shimada T, Ishida Y, Shimizu M, Nomura M, Kawato K, Iguchi K, Jinbo T. Monitoring C-Reactive Protein in Beagle Dogs Experimentally Inoculated With Ehrlichia canis. *Veterinary Research Communications* [En línea]. Abril de 2002; Vol. 26 n° 3. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/5d23333wcnp308pw/?p=4c19c2be7f484c028f603f10fcb22c69&pi=3>. pp. 171-177. ISSN 1573-7446. [Consultado 15 enero 2008].
- Ricci S, Merlo A, Gagliano B, Franchini M, Nunes D. Serum C-Reactive Protein Concentrations in Dogs with Multicentric Lymphoma Undergoing Chemotherapy. *JA-VMA*, Vol. 230, (4): 522-526, Febrero 2007.

#### Referencias bibliográficas

- Ardiles S A, Cuchacovich T R, Feijoo S R, Jurlew M E, King D A, Ortiz S C, Parra B M, Varas D M. Inflamación