



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**EVALUACIÓN DE LA GLICOPROTEÍNA ACIDA ALFA-1 (AGP) COMO
MARCADOR SÉRICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PERITONITIS
INFECCIOSA FELINA (PIF). REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Tutor: MCs Javier Neumann Vásquez MV
Estudiante: Ignacio Rib Manríquez

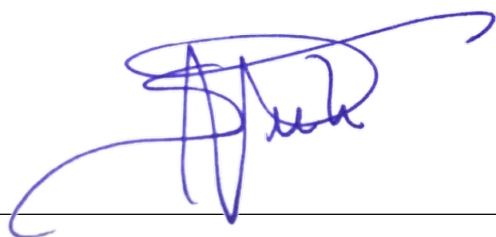
® Ignacio Rib Manríquez, Javier Agustín Neumann Vásquez

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile
2024

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 10 de julio de 2024, los abajo firmantes dejan constancia que el alumno *Ignacio Rib Manríquez* de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 6,0

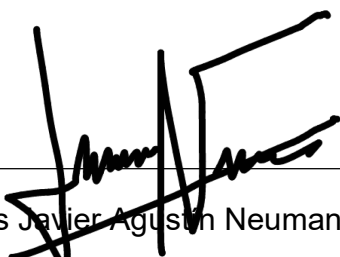


Mg Edgardo Sepúlveda Navarrete
Presidente Comisión



MARCELO RABY CIFUENTES
Médico Veto
RUT-15.956.735-2

Mg Marcelo Raby Cifuentes
Profesor Evaluador



MCs Javier Agustín Neumann Vásquez
Profesor Patrocinante

IN MEMORIAM

*A Carmen Gloria Manríquez Arias, como tributo a tu vida,
tus inquebrantables ganas de un futuro mejor, tu dedicación por Bruno y tus sobrinos,
tu gran espíritu solidario, y todo el apoyo y consejos de vida plasmados en mi memoria,
que me dieron invaluableles herramientas de desarrollo
y te hicieron ser mi segunda madre.*

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIALES Y MÉTODO	6
4. ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	9
5. DISCUSIÓN.....	14
6. CONCLUSIONES.....	16
7. REFERENCIAS.....	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla.1	Términos de búsqueda utilizados en investigación bibliográfica sobre uso de Glicoproteína acida alfa-1 como marcador diagnóstico de Peritonitis Infecciosa felina.....	7
Tabla 2	Operadores booleanos y sus combinaciones utilizadas en investigación bibliográfica sobre uso de Glicoproteína acida alfa-1 como marcador diagnóstico de Peritonitis Infecciosa felina.....	7
Tabla 3	Estudios publicados entre los años 2004 y 2024 que relacionan la glicoproteína ácida alfa-1 con la peritonitis infecciosa felina.....	10
Tabla 4	Cantidad total de gatos evaluados, método de diagnóstico PIF y concentración promedio de AGP sérico en gatos PIF positivo según autor y año de publicación del artículo.....	11
Tabla 5	Cantidad de gatos PIF positivos evaluados, concentraciones AGP máximas y mínimas alcanzadas, concentración de AGP en gatos sanos y concentraciones AGP en efusión.....	11

RESUMEN

Las proteínas de fase aguda (PFA) son biomarcadores plasmáticos de síntesis hepática, liberados como defensa temprana en respuesta a procesos inflamatorios, daño tisular, traumatismos, estrés o neoplasias. Aunque en medicina veterinaria aún no son utilizadas de gran manera, se siguen realizando amplios estudios para determinar su relevancia a la hora de integrarlas a la práctica clínica.

Las PFA varían su concentración fisiológica de acuerdo a las distintas especies de animales en las que se encuentran. En gatos, una de las más importantes es la glicoproteína ácida alfa-1 (AGP), ya que ha demostrado ser un valioso biomarcador de enfermedad.

Específicamente, la peritonitis infecciosa felina (PIF) es una de las enfermedades que más alta tasa de mortalidad tiene en esta especie, es por esto que relacionar la AGP como un biomarcador de esta patología se hace cada vez más relevante.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es evaluar mediante la revisión sistemática de datos la relevancia de la glicoproteína ácida alfa-1 como marcador en el diagnóstico de la peritonitis infecciosa felina, tomando en cuenta tanto sus concentraciones fisiológicas como patológicas en sangre y otros líquidos orgánicos.

De los buscadores utilizados (Web of Science, PubMed, Scopus, SciELO, Dialnet, Google Scholar, Science Direct y EBSCO), se obtuvieron solo 6 artículos que cumplieron con los criterios de búsqueda. Se pudo determinar que la AGP como biomarcador en la PIF, tanto en suero como en efusión, es una herramienta diagnóstica complementaria de alta utilidad. Además, se logró determinar que la diferencia mínima entre gatos sanos y enfermos era de >1.0 mg/mL.

Palabras clave: Proteínas de fase aguda, glicoproteína ácida alfa-1, Peritonitis infecciosa felina, PFA, PIF, AGP

ABSTRACT

Acute phase proteins (APP) are plasma biomarkers of hepatic synthesis, released as an early defense in response to inflammatory processes, tissue damage, trauma, stress or neoplasia. Although they are not yet widely used in veterinary medicine, extensive studies continue to determine their relevance for integration into clinical practice.

PFA vary in their physiological concentration according to the different animal species in which they are found. In cats, one of the most important is alpha-1 acidic glycoprotein (AGP), as it has been shown to be a valuable biomarker of disease.

Specifically, feline infectious peritonitis (FIP) is one of the diseases with the highest mortality rate in this species, which is why relating AGP as a biomarker of this pathology is becoming increasingly relevant.

The objective of this literature review was to evaluate, through a systematic review of data, the relevance of acid alpha-1 glycoprotein as a marker in the diagnosis of feline infectious peritonitis, taking into account both its physiological and pathological concentrations in blood and other organic fluids.

Of the search engines used (Web of Science, PubMed, Scopus, SciELO, Dialnet, Google Scholar, Science Direct y EBSCO) only 6 articles were obtained that met the search criteria. It was determined that AGP as a biomarker in FIP, both in serum and effusion, is a highly useful complementary diagnostic tool. In addition, it was determined that the minimum difference between healthy and sick cats was >1.0 mg/mL.

Keywords: Acute phase proteins, Alpha-1 acid glycoprotein, feline infectious peritonitis, APP, FIP, AGP

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Proteínas de fase aguda.

Las proteínas de fase aguda (APP, por su sigla en inglés: Acute Phase Protein), se definen como un grupo de proteínas sanguíneas que cambian su concentración en animales sometidos a acontecimientos fisiopatológicos externos o internos, como infecciones, inflamaciones, trauma quirúrgico o estrés (Murata et al., 2004). Son consideradas componentes innatos no específicos del sistema inmunitario, implicados en la restauración de la homeostasis y la contención del crecimiento microbiano (Cray et al., 2009). Las concentraciones circulantes de estas proteínas están relacionadas con la gravedad del trastorno, la extensión del daño tisular en el animal afectado y la velocidad de activación de la respuesta de fase aguda (RFA) (Murata et al., 2004).

La RFA es estimulada por la liberación de citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- α por parte de los macrófagos, monocitos y neutrófilos en el lugar de las lesiones inflamatorias o infecciones (Jain et al., 2011). Estas inducen a los hepatocitos la producción de APP que, a continuación, potencian la quimiotaxis, proporcionan otros efectos inmunomoduladores, imparten un apoyo bacteriostático específico y contribuyen a la reducción del daño oxidativo (Cray, 2012). La RFA conlleva cambios en los niveles de las APP en el plasma sanguíneo, algunas disminuyen (APP negativas, como la albúmina, transferrina y transtiretina), mientras que otras aumentan (APP positivas, como el amiloide sérico A, glicoproteína ácida alfa-1, haptoglobina y fibrinógeno) (Paltrinieri, 2008). Por lo tanto, las APP pueden emplearse para evaluar la respuesta del sistema inmunitario innato y distinguir entre enfermedades inflamatorias locales y sistémicas (Cerón et al., 2008).

En cualquier especie, determinadas APP muestran respuestas "mayores", "moderadas" o "menores", siendo las de respuesta mayor proteínas que tienen una concentración sérica baja ($<1 \mu\text{g/L}$) en animales sanos, que aumenta drásticamente entre 100 y 1000 veces con la estimulación, alcanzando un máximo a las 24-48 horas y disminuyendo rápidamente durante la fase de recuperación (Eckersall and Bell, 2010). Las de respuesta moderada, aumentan entre cinco y diez veces con la activación, alcanzan su máximo a

los dos a tres días y disminuyen más lentamente, contrario a las de respuesta mayor. Por otro lado, las de respuesta menor, aumentan gradualmente entre un 50% y un 100% de su nivel en reposo (Petersen et al., 2004).

1.3.- Proteínas de fase aguda “positivas”.

Las APP positivas son glicoproteínas cuyas concentraciones séricas aumentan en un 25% tras la estimulación por citoquinas proinflamatorias durante el proceso de la enfermedad, liberándose en el torrente sanguíneo (Paltrinieri, 2008). La función principal de estas proteínas es contribuir a las defensas del organismo durante la inflamación modulando la eficacia del sistema inmunitario, aunque la mayoría de estas APP tienen más de una función (Petersen et al., 2004).

En los gatos, el amiloide sérico A (SAA, por su sigla en inglés) y la glicoproteína ácida alfa-1 (AGP, por su sigla en inglés) son las APP más relevantes (Cray, 2012). Se ha asociado el aumento de la concentración de AGP, en diferentes valores, a procesos neoplásicos (Selting et al., 2000), virus de inmunodeficiencia felina y peritonitis infecciosa felina (Duthie et al., 1997).

1.4.- La glicoproteína alfa-1 ácida.

La AGP es una APP positiva de respuesta moderada, que aumenta de 0-1.5 a 4-8 g/l durante la respuesta de fase aguda (Cecilianí et al., 2004). Posee un peso molecular de 41-43 kDa, con un contenido de carbohidratos que representa el 45% del mismo, unido en forma de cinco a seis glicanos altamente sialilados de tipo complejo-N, sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos, es una de las principales proteínas de fase aguda en humanos, gatos, perros, ratones y otras especies (Fournier et al., 2000).

Aunque la función biológica del AGP sigue siendo desconocida, se han descrito varias actividades de posible importancia fisiológica, como competidor de receptores de superficie celular contra agentes infecciosos, por su alto contenido de ácido siálico (Hochepied et al., 2003) o la unión y transporte de diversos fármacos lipofílicos de origen endógeno y exógeno (Fournier et al., 2000).

También, se han descrito niveles elevados de AGP en gatos con neoplasias (Selting et al., 2000), incluyendo linfoma (Correa et al., 2001), y en suero y el líquido peritoneal felino, posicionándolo como un biomarcador reconocido de la peritonitis infecciosa felina (Giori

et al.,2011).

1.5.- Peritonitis infecciosa felina.

La peritonitis infecciosa felina (PIF) es una enfermedad inmunomediada de los félidos domésticos y exóticos infectados por el coronavirus felino (FCoV) que puede afectar a gatos de cualquier edad, pero es más prevalente en gatos de menos de tres años de edad y especialmente de 4 a 16 meses (Foley et al., 1998). La PIF se desarrolla cuando los gatos están expuestos a variantes del FCoV que se replican en los macrófagos y propagan el virus a los órganos diana, en los cuales el virus de la PIF (FIPV) sufre mutaciones específicas de un coronavirus entérico felino común (FECV), que es ubicuo en gatos de todo el mundo y no es en sí mismo un patógeno importante (Pedersen, 2009). El CoVF se transmite vía fecal-oral entre los felinos, pero no presenta riesgos zoonóticos (Hartmann, 2005). Los gatos infectados eliminan el virus en las heces por un tiempo indeterminado, incluso de por vida, pero la mayoría permanece sano o desarrolla una leve enteritis (Addie et al., 2009)

Dado que los gatos infectados de forma persistente eliminan el virus en sus heces durante largos períodos de tiempo, desempeñan un papel central en la propagación y el mantenimiento de los FECV en las poblaciones de gatos y, por lo tanto, representan una amenaza para otros animales (Tekes y Thiel, 2016).

El riesgo de desarrollar PIF es mayor para los gatos jóvenes menores de 12 meses e inmunodeprimidos, porque la replicación del FCoV en estos animales está menos controlada y, por lo tanto, es más probable que ocurra la mutación crítica (Hartmann, 2005).

Hay que decir desde el principio que ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para curar a los gatos de la PIF, a pesar de las múltiples afirmaciones. Los gatos que desarrollan PIF mueren inevitablemente de su enfermedad en días, semanas o meses. La razón de estas falsas afirmaciones es incierta, pero las remisiones espontáneas pueden explicar al menos algunas y un diagnóstico erróneo en el resto (Pedersen, 2009). La patogénesis de la PIF es compleja y aún no se conoce bien. Pero se ha observado que dos proteínas de fase aguda positiva, la glicoproteína ácida alfa 1 (AGP) y la haptoglobina (HP), aumentan durante la PIF (Duthie et al., 1997).

En base a la relación que se ha planteado entre la glicoproteína ácida alfa-1 y la peritonitis infecciosa felina, surge la siguiente premisa como pregunta de investigación. ¿La determinación de la concentración de AGP en gatos con PIF puede ser de utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad?.

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

Identificar, mediante revisión bibliográfica, la relevancia de la AGP como marcador sérico en el diagnóstico de la peritonitis infecciosa felina (PIF).

2.2.- Objetivos específicos

1. Caracterizar mediante revisión bibliográfica la variación en la concentración de AGP sérico entre gatos sanos y con cuadros de PIF.
2. Identificar mediante revisión bibliográfica si las concentraciones de AGP en líquido peritoneal y/o pleural, sirven como biomarcadores de la PIF.

3. MATERIALES Y MÉTODO

3.1.- Diseño

Para lograr el desarrollo del presente estudio y resolución de objetivos, se realiza una revisión sistemática de documentos de diferentes plataformas científicas tales como Web of Science, PubMed, Scopus, SciELO, Dialnet, Google Scholar, Science Direct y EBSCO. Se consideran relevantes los estudios clínicos retrospectivos, de casos controles, experimentales, ensayos clínicos y metaanálisis, recolectando de esta forma la información necesaria para dar bases sólidas al estudio.

3.2.- Estrategia de búsqueda

Dentro de las plataformas científicas que se utilizan para llevar a cabo esta revisión se encuentran: Web of Science, PubMed, Scopus, SciELO, Dialnet, Google Scholar, Science Direct y EBSCO.

La búsqueda de estos estudios científicos se realiza en los idiomas español e inglés, pudiendo así amplificar el rango de búsqueda y conseguir información relevante de ambos.

3.3.- Términos de búsqueda

Para realizar la búsqueda de información, se utilizan las siguientes palabras clave (Tabla 1).

Para la búsqueda se utilizan los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” en las siguientes combinaciones (Tabla 2).

Tabla.1 Términos de búsqueda utilizados en investigación bibliográfica sobre uso de Glicoproteína acida alfa-1 como marcador diagnóstico de Peritonitis Infecciosa felina.

Palabras clave	Keywords
Proteínas de fase aguda	Acute phase proteins
Peritonitis infecciosa felina	Feline infectious peritonitis
Respuesta de fase aguda	Acute phase response
Glicoproteína acida alfa-1	Alpha-1 acid glycoprotein
Marcadores	Markers
Efusiva	Effusive
No efusiva	Non effusive
Coronavirus entérico felino	Feline enteric coronavirus

Tabla 2. Operadores boléanos y sus combinaciones utilizadas en investigación bibliográfica sobre uso de Glicoproteína acida alfa-1 como marcador diagnóstico de Peritonitis Infecciosa felina.

Operadores boléanos

Cats “and” feline infectious peritonitis
Cats “and” alpha-1 acid glycoprotein
Alpha-1 acid glycoprotein and feline infectious peritonitis
feline infectious peritonitis and acute phase proteins
Alpha-1 acid glycoprotein in cats “not” humans
Acute phase proteins and alpha-1 acid glycoprotein and feline infectious peritonitis
Acute phase proteins or alpha-1 acid glycoprotein and feline infectious peritonitis

3.4.- Ventana temporal de estudio

Se utilizan escritos publicados entre los años 2004 y 2024.

3.5.- Criterios de inclusión

Se utiliza información de distinta procedencia geográfica. Se consideran relevantes los estudios clínicos retrospectivos, de casos controles, experimentales, ensayos clínicos y metaanálisis. Al ser la PIF una patología específica de felinos, se incluyen sólo estudios que consideren a felinos domésticos (*Felis catus*) dentro de la búsqueda. Se toma como muestra de estudio sólo a la glicoproteína acida alfa-1 y a su vez, se incluye todo tipo de texto que haga referencia a la AGP por si sola o relacionada a la peritonitis infecciosa felina, tanto en su forma seca como efusiva.

Se incluyen los estudios que tengan como método diagnóstico la medición de anticuerpos, los análisis de sangre y la prueba de Rivalta.

3.6.- Criterios de exclusión

Se excluye toda información en idioma diferente a los anteriormente mencionados. Además, se excluye información relevante relacionada a cualquier otra proteína de fase aguda.

3.7.- Análisis de datos

Esta investigación es cualitativa, de tipo descriptiva y con diseño documental, en base a los objetivos trazados. La búsqueda de los artículos se realiza para ser lo más precisa posible y cumplir a cabalidad los criterios de exclusión de la investigación.

La información seleccionada sobre concentraciones de AGP sérico y otros líquidos orgánicos proveniente de gatos sanos como enfermos, se ordena en una tabla donde se considera el nombre del artículo, autor y año.

Por otra parte, para llevar a cabo un procesamiento de los datos se recopilan los datos que estén disponibles en los artículos sobre: cantidad de gatos evaluados sanos y PIF positivo, rango etario, sexo, método diagnóstico, concentración del biomarcador en gatos sanos y enfermos, concentraciones máxima/mínima alcanzada y concentración del biomarcador en efusión.

4. ANÁLISIS Y RESULTADOS

La revisión bibliográfica realizada se sustenta en base a una búsqueda exhaustiva de documentos que cumplieran a cabalidad con los criterios de inclusión mencionados. La búsqueda de esta información si bien arroja menos resultados de los esperados, el contenido de esta misma es de vital importancia y relevancia para responder tanto la pregunta de investigación como para cumplir con los objetivos trazados.

Las combinaciones de palabras más importantes para esta investigación son: “Acute phase proteins and Feline infectious peritonitis”, “Alpha-1 acid glycoprotein and Feline infectious peritonitis” y “Acute phase proteins and Alpha-1 acid glycoprotein and Feline infectious peritonitis”. Concentrando la mayoría de la información utilizada para este trabajo.

De los buscadores mencionados, Google Scholar es del que más resultados se obtuvo, con un total de 461 estudios, de los cuales solo 3 relacionan la Glicoproteína ácida alfa-1 con Peritonitis infecciosa felina y cumplen con los criterios de inclusión.

De ScienceDirect se obtienen 361 resultados, de los cuales solo 4 cumplen con los criterios de inclusión. EBSCO, por otra parte, arroja 47 resultados de los cuales 4 contienen información relevante para la revisión. Finalmente, en PubMed con 16 resultados, solo 6 de ellos cumplen con los criterios de inclusión.

Del total de los resultados que arrojan los buscadores utilizados, se seleccionan 6 estudios (dos estudios retrospectivos, tres estudios de casos-controles y un estudio prospectivo) que contienen información relevante a integrar en esta revisión bibliográfica. Es importante señalar que ninguno de los estudios contienen todas las variables a analizar.

Tabla 3. Estudios publicados entre los años 2004 y 2024 que relacionan la glicoproteína ácida alfa-1 con la peritonitis infecciosa felina.

Artículo	Autor y año de publicación
Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection.	Giordano et al., 2004.
Critical assessment of the diagnostic value of feline a1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach.	Paltrinieri et al., 2007.
Total sialic acid: An acute phase reactant in cats with a possible role in feline coronavirus infection.	Rossi and Paltrinieri, 2009.
Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions.	Hazuchova et al., 2016.
Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis	Romanelli et al., 2024.
Alpha-1-Acid Glycoprotein Quantification via Spatial Proximity Analyte Reagent Capture Luminescence Assay: Application as Diagnostic and Prognostic Marker in Serum and Effusions of Cats with Feline Infectious Peritonitis Undergoing GS-441524 Therapy	Helfer et al., 2024.

La glicoproteína ácida alfa-1 se ha utilizado ampliamente, sobre todo en Europa, como prueba indicadora de la PIF. Hace casi una década se descubre que la AGP esta hiposialilada en gatos con PIF, pero no en gatos normales o en gatos con otras patologías (Ceciliani et al., 2004).

Un enfoque bayesiano demostró que, cuando la probabilidad preprueba de PIF era alta basándose en la historia y los signos clínicos, unos niveles moderados de AGP sérica (1,5-2 µg/mL) podían discriminar a los gatos con PIF de los demás. Sin embargo, sólo los niveles elevados de AGP en suero (>3 µg/mL) eran altamente sugestivos de PIF en gatos con una probabilidad pretest baja de enfermedad (Paltrinieri et al., 2007).

Tabla 4. Cantidad total de gatos evaluados, método de diagnóstico PIF y concentración promedio de AGP sérico en gatos PIF positivo según autor y año de publicación del artículo.

Autor y año de publicación	Cantidad total de gatos evaluados	Método diagnostico PIF	Concentración promedio de AGP sérico en gatos PIF positivo
Giordano et al., 2004.	67	Necropsia, histología y test de inmunofluorescencia	2.72 mg/mL
Paltrinieri et al., 2007.	162	Necropsia, histología e inmunohistoquímica	3.82 mg/mL
Rossi and Paltrinieri, 2009.	105	Necropsia, histología e inmunohistoquímica	3.25 mg/mL
Hazuchova et al., 2016.	88	Inmunohistoquímica	2.9 mg/mL
Romanelli et al., 2024.	35	ELISA kit (Nextmune Ltd.)	2.23 mg/mL
Helfer et al., 2024.	95	Inmunohistoquímica	2.95 mg/mL

Tabla 5. Cantidad de gatos PIF positivos evaluados, concentraciones AGP máximas y mínimas alcanzadas, concentración de AGP en gatos sanos y concentraciones AGP en efusión.

Cantidad de gatos evaluados	Valor AGP sérico mínimo y máximo (PIF+)	Valores AGP en gatos sanos	Valor promedio AGP PIF efusiva
32	No reporta	1.2 mg/mL	No reporta
58	0.15 - 22.34 mg/mL	1.07 mg/mL	No reporta
28	No reporta	0.43 mg/mL	No reporta
14	0.96 - 5.04 mg/mL	No reporta	2.57 mg/mL
20	0.4 - 4.4 mg/mL	No reporta	1.7 mg/mL
54	0.2 - 5.86 mg/mL	0.23 mg/mL	2.4 mg/mL

Giordano et al. (2004) realiza un estudio de evaluación en los cambios en las concentraciones de las APP e inmunoglobulinas en un grupo de 67 gatos, de los cuales 32 son casos PIF positivo. Este grupo demuestra una concentración, específicamente de

glicoproteína acida alfa-1, significativamente más elevada que en los grupos control y expuestos a FCoV, confirmando el papel de estas proteínas en el apoyo al diagnóstico clínico de PIF.

Romanelli et al. (2024) por su parte, realiza un estudio de medición de la glicoproteína alfa-1 ácido (AGP) en un grupo de 35 gatos, donde 20 de ellos son positivos a FIP y 15 presentan patologías diversas que cursan con signología clínica similar a FIP efusiva y no efusiva. Se utiliza un test de ELISA específico (Nextmune Ltd.), utilizado en estudios similares, para medir las concentraciones de AGP en suero y efusión. Las concentraciones de AGP en los gatos con y sin FIP tienen una notable variación, los valores de la glicoproteína a-1 ácido en los gatos infectados son muy superiores a los que no poseen esta enfermedad. Según los criterios de inclusión de dicho estudio, todos los casos de PIF se consideran afectados por el virus. El grupo "no PIF" incluyó seis casos con una efusión neoplásica (tres linfoides, dos epiteliales y una de origen desconocido), cuatro efusiones quillosas, tres efusiones sépticas, una efusión hemorrágica y una transudación rica en linfocitos probablemente asociada con cardiomiopatía. Los resultados relacionados con la concentración de AGP en sueros y efusiones y la relación efusión: suero de AGP se reportan en la tabla presentada más arriba. Se muestra que la concentración de AGP fue mayor en gatos con PIF que en gatos con otras enfermedades tanto en sueros como en efusiones. Por el contrario, no se encontraron diferencias en la relación efusión: suero de AGP entre los dos grupos.

Hazuchova et al. (2016) en un estudio realizado con 88 gatos, de los cuales 14 poseen diagnóstico de PIF positivo, tiene como objetivo evaluar la medición de las proteínas de fase aguda (APP) como herramienta diagnóstica para diferenciar entre la peritonitis infecciosa felina (PIF) y otras enfermedades en gatos con derrames en la cavidad corporal. A pesar de ser puesta a prueba junto a otras dos proteínas de fase aguda, la AGP es la que mejor desempeño obtuvo en cuanto a distinguir entre gatos con y sin PIF en el derrame, con una sensibilidad y especificidad del 93% cada uno para diagnosticar PIF. Sin embargo, en algunas enfermedades diferentes a PIF, la concentración de estas tres APP evaluadas eran igual de altas, por lo tanto, se concluye que la AGP posee una clara importancia como una herramienta de apoyo y confirmación diagnóstica, mas no es

un biomarcador que deba utilizarse por si solo para la detección de la PIF.

Helfer et al. (2024) por su parte realiza un estudio con el objetivo de establecer un ensayo de luminiscencia de captura con reactivos de análisis de proximidad espacial (SPARCLTM) en el analizador VetBio-1 para determinar las concentraciones de AGP en suero felino y muestras de efusión. De los 95 gatos utilizados para evaluar concentraciones de AGP en suero, 54 de ellos son pacientes con PIF confirmada, los cuales arrojan concentraciones medias de 2,090 mg/mL de este analito en comparación a los 0,23 mg/mL de concentración media en gatos clínicamente sanos, lo que sugiere un innegable potencial de esta proteína para favorecer los diagnósticos de PIF.

En algunos casos las concentraciones de AGP tanto en gatos PIF como enfermos sin PIF alcanzan concentraciones similares. Tal es el caso de cinco gatos con efusiones sépticas que son incluidos en el grupo de los felinos enfermos sin PIF y que llegan a una media entre ellos de 2,73 mg/mL, casi tan alta como el grupo PIF positivo. Estos gatos pueden haber contribuido a disminuir la especificidad diagnóstica de AGP en la identificación de gatos con PIF en el estudio actual. Por otro lado, en los casos donde se somete a evaluación la concentración de AGP en efusiones de gatos con PIF (media 2,42 mg/mL) y enfermos sin PIF (media 0,56 mg/mL) se consiguen los valores más altos de sensibilidad y especificidad, con 71% y 89% respectivamente. En conclusión, AGP en este estudio demuestra ser un biomarcador beneficioso y una herramienta diagnóstica adicional para apoyar el diagnóstico de la PIF, aunque se necesitan más estudios para determinar si la esta proteína de fase aguda tiene potencial como marcador pronóstico de los resultados de tratamientos de la PIF.

Rossi y Paltrinieri (2009) también estudian las concentraciones de AGP en gatos sanos, con PIF y enfermos sin PIF, pero esta vez asociada a su porcentaje de sialilación.

Se observa que las concentraciones de AGP en gatos PIF positivo (2,9 mg/mL) son evidentemente más elevadas que en gatos sanos (0,35 mg/mL) y gatos expuestos a FCoV (0,45 mg/mL). Sin embargo, los investigadores solo atribuyen posibles propiedades relacionadas con la resistencia al virus al contenido de ácido siálico de la proteína y no encuentran significativas las diferencias de concentraciones de AGP entre grupos como para dar relevancia a su actividad como un biomarcador de la peritonitis infecciosa felina.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de búsqueda en esta revisión bibliográfica, aunque no son abundantes en cantidad, si han sido contundentes en cuanto a datos medidos de concentraciones de AGP tanto en suero como en efusiones. El 100% de los artículos revisados muestran concentraciones evidentemente superiores en gatos con PIF en comparación a los gatos sanos de grupos controles.

Por otro lado, las concentraciones de AGP en los exudados son ligeramente más bajas en todos los grupos. Según estos resultados, parece poco probable que el AGP se acumule en el exudado y, por lo tanto, aumente su concentración, como se ha demostrado para otros analitos que se pueden encontrar en exudados en diferentes enfermedades (Hazuchova et al., 2016), y que el AGP sea producido localmente por células mesoteliales, endoteliales o inflamatorias, o por células linfoides intracavitarias, como se ha demostrado en otras especies y/o para otras proteínas de fase aguda (Rahman et al., 2015).

Helfer et al. (2024) argumenta que, si tanto las muestras de suero como las de efusión de un paciente están disponibles para la medición de la concentración de AGP, se deberían utilizar las efusiones para diferenciar entre gatos con y sin PIF. En esta misma línea, un estudio reciente realizado por Romanelli et al. (2024), también demuestra que el poder discriminatorio es mayor en las efusiones. También sugieren medir AGP en efusiones en lugar de en suero para obtener información diagnóstica más completa, aunque los gatos con efusiones sépticas podrían representar una excepción. Algunas muestras de efusión derivadas de gatos con pitorax mostraron una concentración AGP de 3,95 mg/mL. Por lo tanto, en la distinción entre gatos con PIF y gatos con efusiones sépticas, la medición de la concentración de AGP en suero y/o efusiones no parece ser la prueba diagnóstica ideal.

En cuanto a la comparación de resultados entre grupos controles y grupos expuestos a FCoV, no hubo diferencias significativas (Giordano et al., 2004). Esto debido a que gatos sanos portadores pueden no experimentar sintomatología clínica de la enfermedad, por lo que no induce a la expresión de una respuesta de fase aguda, manteniendo niveles de concentración de la glicoproteína acida alfa-1 prácticamente en sus niveles fisiológicos.

Por lo que, para detectar la presencia de FCoV en pacientes expuestos, en ningún caso debería utilizarse la medición de AGP como un método válido.

La medición del aumento de las concentraciones de esta proteína de fase aguda en todos los estudios revisados si bien puede ser un apoyo diagnóstico para la detección de la peritonitis infecciosa felina, no debe ser utilizada por sí sola para este fin, debido a que se observa cierta superposición de valores de AGP entre gatos con FIP y enfermedad séptica o neoplasia diseminada (Hazuchova et al., 2016). Siendo una herramienta de apoyo valiosa, pero no de diagnóstico certero de la enfermedad.

En resumen, tanto en suero como en efusiones, la AGP demuestra tener las características de un biomarcador. Es de vital importancia que las investigaciones respecto a valor de la glicoproteína ácida alfa-1 como una herramienta diagnóstica de la peritonitis infecciosa felina, sigan en esta línea. La utilización de este biomarcador posee un potencial indiscutible, sabiendo las limitaciones que existen hasta hoy en cuanto a los métodos diagnósticos para la PIF.

6. CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados en esta revisión bibliográfica podemos concluir que las concentraciones de AGP en suero poseen relevancia a la hora de diferenciar entre gatos sanos y gatos con un prediagnóstico PIF positivo lo que posiciona a la proteína en estudio como un biomarcador de gran importancia al momento de relacionarla a esta enfermedad. Sin embargo, su utilidad como biomarcador para la peritonitis infecciosa felina por si sola, aun no es determinante.

Lo reportado en artículos científicos señala que la diferencia entre la concentración de AGP entre gatos sanos y PIF positivos es consistentemente significativa siendo $> 1,0$ mg/mL.

La especificidad de la medición de AGP para diagnóstico de PIF se ve influenciada por otras patologías efusivas en las cuales esta proteína incrementa en magnitudes similares a pacientes con PIF efusivo

Respecto de la concentración de glicoproteína ácida alfa-1 en efusiones, podemos decir que al igual que las concentraciones séricas, mostraron valores bastante superiores a las mediciones en gatos sanos, pero levemente inferiores a las mencionadas en primera instancia, sin embargo de igual forma toma relevancia como herramienta de apoyo en el diagnóstico PIF, más aún en su presentación efusiva, debido a que la medición en paralelo de las concentraciones tanto en suero como en efusión ayudaría a obtener información diagnóstica más completa.

7. REFERENCIAS

- Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M., Radford, A., Thiry, E., Truyen, U. y Horzinek, M. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 11, 594 – 604. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.008
- Ceciliani, F., Grossi, C., Giordano, A., Pocacqua, V. y Paltrinieri, S. (2004) Decreased sialylation of the acute phase protein alpha1-acid glycoprotein in feline infectious peritonitis (FIP). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 99 (3-4), 229-36. DOI: 10.1016/j.vetimm.2004.02.003.
- Cerón, J. y Martinez, S. (2008). A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. *The Veterinary Journal*, (177), 6 – 7. DOI:10.1016/j.tvjl.2007.12.001
- Correa, S., Mauldyn, GN., Mauldin GE. y Mooney S. (2001). Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(2), 153-158. DOI: 10.5326/15473317-37-2-153
- Cray, C., Zaias, J., Haltman, N. (2009). Acute Phase Response in Animals: A Review. *Comparative Medicine*, 59(6), 517-526.
- Cray, C. (2012). Acute Phase Proteins in Animals. En P.Michael Conn, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (105, 113 – 150). Elsevier Inc. DOI: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00005-6
- Duthie, S., Eckersall, P., Addie, D., Lawrence, C. y Jarrett, O. (1997). Value of α 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *The Veterinary Record*, 141(12), 299-303. DOI: 10.1136/vr.141.12.299
- Eckersall, P. y Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, Volume, 185(1), 23-27. DOI:10.1016/j.tvjl.2010.04.009
- Foley, J., Lapointe J., Koblik P., Poland A. y Pedersen N. (1998). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 415-23. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02144.x.

- Fournier T., Medjoubi N. y Porquet D. (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1482(1-2), 157-71. DOI: 10.1016/s0167-4838(00)00153-9
- Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A. y Paltrinieri S. (2004). Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *The Veterinary Journal*, 167(1), 38-44. DOI:10.1016/S1090-0233(03)00055-8
- Giori L., Giordano A., Gaudice C., Grieco V. y Paltrinieri S. (2011). Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *Journal of Small Animal Practice*, 52 (3), 152 – 157. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01042.x
- Hartmann, K. (2005). Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary clinics small animal practice*, 35, 39- 79. DOI:10.1016/j.cvsm.2004.10.011
- Hazuchova, K., Held, S. y Neiger, R. (2016). Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19 (8), 809 – 816. DOI: 10.1177/1098612X16658925.
- Helfer, A., Spiri, A., Meili, T., Riond, B., Krentz, D., Zwicklbauer, K., Buchta, K., Zuzzi, A., Hartmann, K., Hofmann, R. y Meli, M. (2024). Alpha-1-Acid Glycoprotein Quantification via Spatial Proximity Analyte Reagent Capture Luminescence Assay: Application as Diagnostic and Prognostic Marker in Serum and Effusions of Cats with Feline Infectious Peritonitis Undergoing GS-441524 Therapy. *Viruses*, 16(5), 791 – 812. DOI: 10.3390/v16050791.
- Hochepleid, T., Berger, F., Baumann, H. y Libert , C. (2003). Alpha 1-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14, 25–34. DOI: 10.1016/s1359-6101(02)00054-0
- Jain, S., Gautam, V., Nasseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 118-127. DOI:10.4103/0975-7406.76489
- Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M. (2004) Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 168(1),

28-40. DOI:10.1016/S1090-0233(03)00119-9

- Paltrinieri, S., Giordano, A., Tranquillo, V. y Guazzetti, S. (2007). Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(3), 266 – 272 DOI: 10.1177/104063870701900306..
- Paltrinieri, S. (2008). The feline acute phase reaction. *The Veterinary Journal*, (177), 26–35. DOI:10.1016/j.tvjl.2007.06.005
- Pedersen, N. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963 – 2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 225–258. DOI:10.1016/j.jfms.2008.09.008
- Petersen, H., Nielsen, J., Helweg, P. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 35(2), 163-187. DOI: 10.1051/vetres:2004002
- Rahman, M., Lecchi, C., Sauerwein, H., Mielenz, M., Haubler, S., Restelli, L., Giudice, Ch. Y Ceciliani, F. (2015). Expression of α 1-acid glycoprotein and lipopolysaccharide binding protein in visceral and subcutaneous adipose tissue of dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 203, 223-227. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.12.001
- Romanelli, P., Bertazzolo, W., Prisciandaro, A., Leone, A., Bonfanti, U. y Paltrinieri, S. (2024). Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*, 13(4), 289 – 302. DOI: 10.3390/pathogens13040289
- Rossi, G. y 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(2), 144 – 150. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.06.005>
- Selting, K., Ogilvie, G., Lana, S., Fettman, M., Mitchener, K., Hansen, R., Richardson, K., Walton, J. y Scherk, M. (2000). Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumor-bearing cats. *Journal of Veterinary Internal*

Medicine, 14(5), 503-506.

DOI: 10.1892/08916640(2000)014<0503:sagcih>2.3.co;2

Tekes, G. y Thiel, H. (2016). Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis. *Advances in Virus Research*, 96, 193 – 218. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.002.