

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS VETERINARIAS**



**Proteína C Reactiva como criterio de diagnóstico asociado al Síndrome de  
Respuesta Inflamatoria Sistémica en el perro.**

**TESIS**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN  
CIENCIAS VETERINARIAS**

**PRESENTA**

**CARLOS ACUÑA USCANGA**

**DIRECTOR**

**DR. TOMAS BENJAMÍN RENTERÍA EVANGELISTA**

**COMITÉ**

**DR. MARTIN FRANCISCO MONTAÑO GÓMEZ**

**DR. LUIS TINOCO GRACIA**

**M.C. CÉSAR AUGUSTO FLORES DUEÑAS**

**M.C. RAMÓN MANUEL VALENZUELA PADILLA**

**MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, MEXICO**

**AGOSTO 2017.**

**Proteína C Reactiva como criterio de diagnóstico asociado al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en el perro.** Tesis presentada por Carlos Acuña Uscanga como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias Veterinarias, que ha sido aprobado por el comité particular indicado:

---

**Dr. Tomas Benjamín Rentería Evangelista**

**Director**

---

**Dr. Martin Francisco Montaña Gómez**

**Asesor**

---

**D. Luis Tinoco Gracia**

**Asesor**

---

**MC. César Augusto Flores Dueñas**

**Asesor**

---

**MC. Ramon Valenzuela Padilla**

**Asesor**

# CONTENIDO

	pág
AGRADECIMIENTOS.....	4
DEDICATORIA.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	8
LISTA DE TABLAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	12
HIPÓTESIS.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
INTRODUCCIÓN.....	18
REVISIÓN DE LITERATURA.....	20
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).....	20
SIRS. Sus manifestaciones y origen.....	21
Marcadores biológicos.....	23
Determinación de las concentraciones de CRP.....	24
Cuenta leucocitaria y CRP.....	26
Temperatura corporal y CRP.....	28
MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS.....	32
CONCLUSIONES.....	41
LITERATURA CITADA.....	43

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Dr. Tomás Benjamín Rentería Evangelista por su apoyo, y ejemplo como persona, Profesor e Investigador, entregado a la Ciencia y Educación Veterinaria en nuestra Universidad.

A mi Asesor de Tesis Dr. Martin Francisco Montaña Gomez, por su gran e invaluable ayuda desinteresada y por su ejemplo de lo que es ser un verdadero Investigador, contribuyendo siempre al desarrollo de la profesión y del posgrado en el IICV.

A todos mis maestros de maestría, muy en especial a los que fueron mis alumnos de licenciatura y que durante este viaje como tutores y asesores, me brindaron sus conocimientos, tiempo y guía para mi formación de Maestro en Ciencias Veterinarias.

A mis colegas de la medicina en pequeñas especies por establecer caminos en la búsqueda de la verdad en la Medicina.

Al Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias, por permitirme realizar mis estudios de Licenciatura y Posgrado que sin lugar a duda me ha ayudado a ser mejor profesional y persona.

Al CONACYT que por medio de la beca y sus convenios hacen posible la superación de aquellos que tienen metas y compromiso con la sociedad.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta Tesis a la memoria de mi Padre, Alberto Acuña Zamora, cuyo consejos y ejemplo de ser humano han y continúan guiando mi actuación en la vida.

A mi adorada madre, Graciela Uscanga Lestrade, quien siempre ha creído en mi como Médico Veterinario y continúa alentándome en el camino de mi profesión.

A mi amada y bella esposa Martha que ha sido el pilar fundamental de mi vida y mi inspiración para llegar a ser mejor veterinario.

Por último a mis hijos: Alexis, Andrea, Adrián y mi nieta Renata, quienes son la motivación de mi constante búsqueda de superación personal.

A ellos, mi agradecimiento eterno.

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la proteína C reactiva del perro (dCRP) asociada con el síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), pueden ser utilizados como predictores de la morbilidad y mortalidad en perros que ingresan a la clínica veterinaria en estado crítico. Se utilizó un estudio prospectivo observacional de la asociación de los criterios SIRS y los valores de proteína C reactiva en pacientes críticos, para determinar su estado de gravedad y predecir su morbimortalidad, elegidos con criterios de inclusión y exclusión durante los meses de enero a julio del 2016. Se utilizaron 21 pacientes caninos de diferente edad y sexo, sin distinción de raza, con enfermedad grave que ingresaron de urgencia a la clínica para su tratamiento, seleccionados bajo los criterios de inclusión de estar enfermo y presentar disfunción de uno o más órganos, ser mayor de tres meses y presentar una concentración sérica de CRP mayor de 30 mg/L. Desde su ingreso, se estableció cuantitativa y cualitativamente los criterios de SIRS que presentaban de acuerdo a los rangos propuestos por la Dra. Deborah Siverstein en 2006, al mismo tiempo se determinó las concentraciones por inmuno-ensayo de su proteína C reactiva (dCRP) en sangre, utilizando el Kit de prueba de proteína C reactiva de perro (dCRP) Life Assays. La determinación de los valores sanguíneos de la dCRP en todos los casos se realizó en el punto de atención (Clínica), junto al paciente en un tiempo de 11 a 15 minutos aproximadamente, paralelamente al examen clínico para la determinación de SIRS. El 42% (n=8) presentaron 3 criterios SIRS, el 37% (n=7) presentaron 2 y por último 21% (n=4) manifestaron 4. En la frecuencia de presentación de cada criterio SIRS en los 19 pacientes predominó la alteración de la cuenta leucocitaria en 89% (n=17) de los casos, seguido de la frecuencia cardíaca elevada en el 79%

(n=15), en tercer lugar siguió la frecuencia respiratoria aumentada en 74 % (n=14) y por último la elevación de Temperatura en 47% (n=9). Todos los casos de SIRS se categorizaron de acuerdo al sistema afectado en Digestivo (n=9), Respiratorio (n=4), Neurológico (n=3), Reproductor (n=1), Circulatorio (n=1) y por último Traumatismo (n = 1). De los 19 perros que presentaron SIRS, 12 (63%) fueron dados de alta y 7 (37%) fallecieron. La proteína C reactiva resultó elevada en 14 (67%) de los 21 pacientes, los valores presentaron una mediana 58,5 mg/L (rango de 44 a 141) y 7 (33%) de ellos estuvieron dentro de los rangos normales (menor a 35 mg/L). En cuanto a las categorías establecidas de acuerdo al padecimiento por sistema, se encontró a la proteína C reactiva elevada en 7 pacientes con afecciones digestivas (n=10); en 3 pacientes de afecciones respiratorias (n=4); en 2 de traumatismo (n=2); solo 1 de los de cuadro neurológico (n=3); y en el único del circulatorio (n=1) fue normal y el del sistema reproductor (n=1) resulto elevada. El 57% (n=4) de los pacientes fallecidos presentaban la dCRP elevada, mientras que el 43% (n=3) estaban en el rango normal. El 100% de los pacientes (n=7) que fallecieron se encontraba en SIRS, mientras que el solo el 57% (n=4) presentaron elevación de dCRP; el 43% de los fallecidos presentaban dCRP dentro de los valores normales. Los resultados no permiten estratificar el número de criterios en base a la gravedad del padecimiento de los pacientes fallecidos, si bien es cierto que el SIRS y la determinación de la proteína C reactiva son valiosas, se aprecia que SIRS no es de utilidad como indicador pronóstico de la mortalidad por sí mismo.

**Palabras clave:** Paciente crítico, Perros, SIRS, dCRP.

## ABSTRACT

The objective of the present study was to determine if the C-reactive protein dog (dCRP) associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), can be used as predictors of morbidity and mortality in dogs admitted to the Veterinary Clinic in critical condition. A prospective observational study of association of the SIRS criteria and values of protein C reactive was used in critical patients to determine their state of gravity and predict their mortality and morbidity, chosen with criteria of inclusion and exclusion during the months of January to July from 2016. Twenty one dogs of different age and sex were used, without distinction as to race, with severe disease who entered emergency to the clinkers in its treatment, selected under the inclusion criteria being sick and present dysfunction of one or more organs. All they were greater than three months and presented a serum CRP higher than 30 mg/L. Since joining, was established quantitative and qualitative criteria of SIRS presenting according to the ranges proposed by Dr. Deborah Siverstein in 2006, at the same time was determined concentrations by immuno-assay of C-reactive protein (dCRP) in blood, using the dog (dCRP) C-reactive protein Test Kit Life Assays. The progress values for the dCRP in all cases were determined at the point of care (clinic), next to the patient in a time of 11 to 15 minutes approximately in parallel clinical examination for the determination of SIRS; 42% (n = 8) presented 3 SIRS criteria, 37% (n = 7) presented 2 and by last 21% (n = 4) were 4. The frequency of submission of each criterion SIRS in 19 patients dominated the alteration of the Leukocyte count in 89% (n = 17) of cases, followed by the heart rate elevated in 79% (n = 15), in third place followed respiratory rate increased by 74% (n = 14) and finally the temperature rise by 47% (n = 9). All cases of SIRS were categorised according to the affected in digestive system (n = 9), respiratory (n = 4), neurological (n = 3),

player (n = 1), circulatory (n = 1) and latter trauma (n = 1). Nineteen dogs presenting SIRS, 12 (63%) were discharged and 7 (37%) died. C-reactive protein was elevated in 14 (67%) of the 21 patients, the values presented a median 58.5 mg/L (range of 44 to 141) and 7 (33%) of them were within the normal ranges (less than 35 mg/L). In terms of the categories established according to the condition system, was found to C-reactive protein elevated in 7 patients with digestive disorders (n = 10); in 3 patients of respiratory disease (n = 4); 2 of trauma (n = 2); only 1 of the neurological (n = 3); and in the only one of the circulatory (n = 1) was normal and the reproductive system (n = 1) turned out to be high. We observed 57% (n = 4) of deceased patients had elevated dCRP, while 43% (n = 3) were in the normal range. 100% of patients (n = 7) was that they died in SIRS, while the only 57% (n = 4) they presented dCRP lifting; 43% of the deceased were dCRP within normal values. The results do not allow stratify the number of criteria based on the severity of the condition of the patients who died, although it is true that the SIRS and the determination of C-reactive protein are valuable, you can see that SIRS is not useful as a prognostic indicator of mortality itself.

Key words: critical patient, dogs, SIRS, dCRP.

## LISTA DE TABLAS

	pág
Tabla 1. Datos y constantes fisiológicas de los pacientes considerados en el estudio.....	32
Tabla 2. Estratificación de criterios del SIRS/Paciente.....	32
Tabla 3. Frecuencia de presentación de indicadores SIRS.....	33
Tabla 4. Casos SIRS por sistema.....	33
Tabla 5. Condición SIRS y criterios relacionados.....	34
Tabla 6. Relación de SIRS, criterios, dCRP y condición final.....	35

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tendencias de dCRP por criterios SIRS.....	pág 35
Figura 2. Relación entre número de criterios SIRS y fallecimientos.....	36
Figura 3. Comportamiento de criterios SIRS en pacientes con dCRP elevada.....	37
Figura 4. Comportamiento de dCRP y cuenta leucocitaria.....	38
Figura 5. Comportamiento de dCRP y neutrófilos en banda.....	38
Figura 6. Comportamiento de dCRP, FC y TC.....	39
Figura 7. Relación entre dCRP y temperatura corporal.....	40

## **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general fue el determinar la utilidad de la Proteína C Reactiva en el diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en el perro y si su relación con los criterios del SIRS, puede ser usada como predictora de la morbimortalidad en perros en estado críticos.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Los objetivos específicos fueron:

- Evaluar la relación de las concentraciones de dCRP y otros criterios clínicos en el diagnóstico de pacientes hospitalizados.
- Determinar si la asociación entre dCRP y los criterios utilizados para el diagnóstico de SIRS servirían para justificar la eutanasia.

## **HIPÓTESIS**

La proteína C reactiva del perro (dCRP) asociada con el síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), pueden ser utilizados como predictores de la morbilidad y mortalidad en perros que ingresan a la clínica veterinaria en estado crítico.

## JUSTIFICACIÓN

Los costos estimados de tratamiento para un cachorro en condición crítica y con un pronóstico reservado, cualquiera que sea la causa, usualmente son elevados, lo que desanima a muchos propietarios a hospitalizarlos y hasta los induce a considerar la eutanasia por motivos económicos. De ahí la importancia de utilizar herramientas accesibles que no representen un alto costo para el propietario, para alcanzar un diagnóstico certero que permita determinar si es posible anticiparse a las necesidades y cuidados que el paciente va a requerir durante su estancia hospitalaria.

En un estudio de Torrente C y col., que incluyó perros sanos, perros enfermos críticos con SIRS y otros enfermos críticos sin SIRS, la proteína C reactiva se encontró significativamente más elevada en los que presentaban SIRS que en los que no lo presentaban y en estos últimos fue más alta que en los sanos. Una elevación de CRP puede proveer una indicación temprana de la presencia de SIRS con progresión a sepsis más sensible que los criterios clínicos convencionales de fiebre (o hipotermia), taquipnea, taquicardia o leucocitosis con neutrofilia o neutropenia (Pancer et al., 2011).

Distiguir clínicamente entre un estado moderado de enfermedad con SIRS de un estado severo y progresivo de sepsis, septicemia o incluso shock séptico, puede resultar difícil. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica incluyendo cambios de la temperatura corporal, taquicardia o leucocitosis, no son ni sensibles ni específicos para realizar el diagnóstico de sepsis (Duarte et al.2009). La importancia de esto radica en que los pacientes con sepsis requieren una terapia diferente a los pacientes sin sepsis y también su evolución es diferente. La proteína C reactiva, proteína de

fase aguda, puede proporcionar información adicional para establecer el SIRS en pacientes en los que se sospecha, o reducir el riesgo de error que pudiera ocurrir mediante los criterios clínicos exclusivamente.

Existen estudios en perros con SIRS de origen infeccioso y no infeccioso con niveles altos de CRP. Posiblemente CRP sea un marcador sensitivo para SIRS, pero no necesariamente específico para sepsis, sin embargo se ha demostrado que CRP fue capaz de diferenciar entre infecciones virales y bacterianas en sepsis e influenza complicada en humanos. Los valores clínicos de CRP en sepsis canina y posiblemente también en sepsis humana deben ser evaluados más a fondo (Karlsson et al., 2013).

Lobo y col. Confirmaron la relación entre elevadas concentraciones de CRP, severidad de disfunción orgánica múltiple y mortalidad, en una población heterogénea de pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos de medicina humana. Hay varios estudios que no encuentran asociación con una concentración más elevada de CRP y un peor pronóstico. Por el contrario algunos estudios experimentales en animales demuestran que una elevada concentración plasmática de CRP tiene papel protector (Mingo, 2010).

Aun cuando las concentraciones de proteína C reactiva estuvieron asociadas a la recuperación de cachorros con enteritis parvoviral canina, ella no probó ser un buen predictor de la recuperación cuando se usaba sola (Kocaturk et al., 2010). El uso de la dCRP sola para la toma de decisiones sobre terapia o eutanasia no es práctico, pero el uso de mediciones seriadas de dCRP puede probar la utilidad para monitorear el progreso de la enfermedad y adaptar el tratamiento en consecuencia (MacClure. 2012).

En la atención de pacientes clínicos hospitalizados, es de vital importancia tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1.- El diagnóstico preciso de una infección en pacientes que ingresan de urgencia en la clínica es difícil porque muchos vienen acarreado complicaciones y ya han recibido tratamiento antibiótico antes del ingreso.

2.- En gran parte de los pacientes de urgencia que llegan gravemente enfermos o como pacientes críticos resulta de vital importancia determinar si se encuentran en Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Ya que este es un marcador de gravedad en cualquier patología en la cual se presente.

3.- La sepsis es una de las causas más frecuentes de presentación del SIRS, es un síndrome hasta ahora sin una prueba diagnóstica estándar con un criterio validado. El diagnóstico temprano es especialmente importante porque el tratamiento rápido de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados.

4.- Las infecciones sistémicas (sepsis) se confirma habitualmente por un cultivo de sangre positivo, lo que resulta a veces imposible de obtener en pacientes que han sido tratados con antibióticos, por otro lado tiene mucho peso la decisión del propietario al negarse a gastar en una prueba que tarda 48 o más hrs.

5.- Los clínicos necesitan herramientas para poder distinguir una reacción inflamatoria de un proceso infeccioso. Hasta este momento el diagnóstico de SIRS y de sepsis sigue siendo clínico, aunque puede estar apoyado por resultados bacteriológicos, pero no disponemos de un marcador biológico con la suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de un proceso infeccioso, así como para controlar su evolución y su respuesta al tratamiento (Fernández Sánchez et al. 2010).

6.- A pesar de que las terapias de soporte pueden ser exitosas al inicio, los tratamientos y períodos de convalecencia pueden ser prolongados y consecuentemente costosos, además de que existe la posibilidad relativamente

alta de mortalidad, que ocasiona que muchos clientes descarten el tratamiento y opten por la eutanasia de su mascota.

7.- El Tiempo de duración del tratamiento tiene una relación importante con el pronóstico de los pacientes. Por ello, una meta fundamental en la reanimación y estabilización de todo paciente crítico, es identificar la causa del síndrome y lograr una resolución del mismo de forma rápida. (Duarte et al. 2009)

8.- Proporcionar soporte básico a las funciones vitales alteradas del paciente crítico utilizando las herramientas de diagnóstico posibles, puede significar un gran avance en el tratamiento del padecimiento.

9.- La realización de pruebas de laboratorio (BH, química sanguínea, dCRP) y pruebas de gabinete para el diagnóstico de Parvovirus, Moquillo (Distemper) y Erliquiosis (*Ehrlichia Canis*), resultan de gran valor.

10.- Tratar de sumar a este grupo de herramientas la determinación de la presión arterial, la medición de Lactato en sangre y la pulsoximetría, contribuiría grandemente en el abordaje terapéutico para estabilizar a los pacientes graves o críticos. El ECG y Ultrasonido también deben ser considerados, ciertamente no para uso rutinario.

En medicina veterinaria los niveles de CRP no han sido exhaustivamente estudiados en pruebas rutinarias, y no existen estudios rigurosos, de las concentraciones de la proteína c reactiva en las enfermedades. Aun más las comparaciones entre CRP y otros marcadores de inflamación, incluidos el conteo leucocitario, conteo de neutrófilos y temperatura corporal, solo han sido realizados en un número reducido de casos y la significancia de CRP se mantiene desconocida (Nasaaky et al., 2007).

## INTRODUCCIÓN

Frecuentemente en la práctica médica observamos que diversas patologías y complicaciones en los perros hospitalizados, promueven un cambio súbito de su condición de paciente enfermo a la de paciente crítico con riesgo elevado de fallecimiento, entre las más frecuentes están la hemorragia, diarrea, infección, sepsis y disfunción cerebral, entre otras.

Una buena evaluación clínica para la detección temprana de alteraciones funcionales debe basarse en la experiencia del médico, sustentarse en los hallazgos del examen físico, en la enfermedad que cursa el paciente, en las pruebas diagnósticas realizadas, y en la evolución de los parámetros clínicos que se vigilan.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es la respuesta de conducción concertada de las citoquinas a un daño o infección de proporciones sistémicas. La progresión paso a paso de la respuesta clínica es SIRS → SEPSIS → SEPTICEMIA → SHOCK SEPTICO → FALLO MULTIORGANICO → MUERTE. No se puede hacer una buena terapia sin un buen diagnóstico. Es un requisito ineludible el que las clínicas de pequeñas especies cuenten con una rutina diagnóstica para determinar si sus pacientes graves se encuentran en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o en riesgo de padecerlo, de manera que se pueda realizar una intervención terapéutica más racional y por ende más efectiva sobre la intensidad del cuadro clínico que presenten. Aunque la incidencia del SIRS sea creciente en el ámbito clínico veterinario, hay pocos datos sobre su incidencia clínica real, la mortalidad asociada y la

utilidad de los biomarcadores en la valoración diagnóstica y la progresión clínica (Torrente 2014).

Existen muchos estudios sobre la utilidad de la proteína C reactiva (CRP) como indicador de la inflamación, pero pocos sobre su importancia en el diagnóstico del SIRS en perros y la condición de gravedad. Por lo tanto constituye una oportunidad investigar si la CRP puede ser usada como bioindicador de la gravedad del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica al asociarlo con los criterios del mismo y la utilidad de esta interacción para determinar la morbimortalidad de los pacientes.

Es de la mayor importancia establecer si la expresión clínica de la reacción inflamatoria que esta cursando el paciente, independientemente de su origen, se encuentra o ha evolucionado hacia una forma autodestructiva y si existen las condiciones para ayudar oportunamente a estimular una respuesta compensadora antiinflamatoria que pudiera antagonizar a la proinflamatoria.

Por otro lado, la información veraz y certera del estado y condición del paciente, permitiría al propietario tomar una decisión justificada para continuar con el tratamiento y no basarse solamente en los elevados costos de tratamiento o del pronóstico reservado a la evolución de la enfermedad, para optar por la eutanasia. Considerando todos los puntos anteriores es relevante definir la importancia de un protocolo clínico de valoración del grado de gravedad pacientes críticos caninos hospitalizados que se adecue a las realidades económica, haciendo viable su utilización regular en nuestro escenario clínico.

## REVISION DE LITERATURA

### **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)**

En 1992 el Colegio Americano Especialistas Médicos de Torax y la Sociedad Medica de Cuidados Intensivos propusieron el término de Síndrome Respuesta Inflamatoria Sistémica para definir a la repuesta clínica del organismo a un insulto no específico, tanto infeccioso como no infeccioso en origen (Kaplan-Lewis, 2014).

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es una entidad clínica siempre secundaria a una patología subyacente, la cual debe ser identificada para instituir el tratamiento adecuado, basado en la condición del paciente, en el curso clínico de la enfermedad y en su pronóstico. En la práctica médica de pequeñas especies es frecuente recibir pacientes en estado crítico que presentan los signos del SRIS y que requieren atención inmediata para detener su deterioro progresivo.

La inflamación es la respuesta del organismo a la injuria tisular. Se trata de un proceso rápido, altamente amplificado y de respuesta controlada tanto por vía humoral como celular (Davies, 1997). El proceso inflamatorio se produce y mantiene por la actividad de células inflamatorias que sintetizan y secretan mediadores pro y antiinflamatorios, conjunto que se puede englobar bajo el término Sistema Celular Inflamatorio (SCI) (Casanova, 2006). La misión del SCI es proteger al organismo eliminando cualquier noxa, recuperar la homeostasis y favorecer la reparación de los tejidos dañados. Cuando la

activación del SCI es sistémica (politraumatismo, sepsis) se genera una producción masiva de citoquinas (tormenta de citoquinas) dando origen al SIRS, entidad severa que puede derivar en falla multiorgánica con riesgo de muerte (Hotchkiss RS- Kart, 2007).

Es bien conocido que durante el SRIS se desencadena una reacción inflamatoria masiva y daño endotelial generalizado que es mediado por una gran cantidad de moléculas proinflamatorias como son: el factor de necrosis tumoral, las interleucinas (1b, 2, 6, 8 y 15), el interferón gamma, las proteínas quimiotácticas del monocito (MCP-1 y MCP-2), las enzimas neutrofílicas, tromboxanos, factor activador plaquetario, moléculas de adhesión, fosfolipasa A2, radicales libres de oxígeno, etc. (Carrillo-Neil, 2001).

### **SIRS. Sus manifestaciones y origen.**

El síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) es la expresión clínica de la reacción inflamatoria resultante de la liberación masiva de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica. La infección es reconocida como la causa más frecuente de este síndrome y se le llama Sepsis. La sepsis severa constituye una manifestación sistémica grave de una infección con alto riesgo de muerte, como lo demuestran estudios epidemiológicos (Salvo et al., 1995). Sin embargo, es reconocido que el SIRS también se observa en respuesta a otros procesos no infecciosos, como traumatismos, tumores, pancreatitis, reacciones inmunológicas y reacciones a fármacos entre otros.

Lo que en el pasado se denominaba sepsis, síndrome séptico o choque séptico, está hoy siendo redefinido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Otros autores sugieren en cambio, utilizar el término sepsis toda vez que se refiere a la aparición del SIRS asociado a procesos infecciosos, ya que éste síndrome puede tener otros orígenes. De esta

manera se aplica el término SIRS para definir a la respuesta clínica independientemente de su origen.

No existe una regla de oro para el diagnóstico de SIRS en perros, sin embargo, se han adoptado los parámetros de diagnóstico utilizados en humanos. La presencia de dos o más de los siguientes signos clínicos son altamente sugestivos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en el perro: Taquipnea (FR. mayor de 40/min., O PaCo<sub>2</sub> menor a 30 mm Hg) Taquicardia (FC mayor a 120/min), leucocitosis o leucopenia (mayor a 19 500 o menor a 5 000, o neutrófilos en banda mayor al 5 %) y fiebre o hipotermia (mayor a 40 °C o menor a 37.7 °C). Cabe aclarar que dichos elementos deben ser evaluados en un contexto general, para evitar errores diagnósticos (Silverstein, 2006).

Por otro lado, sepsis es SIRS secundario a organismos patógenos (bacterias, virus, protozoarios u hongos), sepsis severa se refiere a la sepsis que se acompaña de una combianción de disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión (presión sistólica menor a 90 mmHg o a una caída mayor de 40 mm Hg presión arterial media).

La causa más común de muerte en el paciente con SIRS, es la falla secundaria múltiple de órganos denominada “síndrome de disfunción multiorgánica” (SDOM). Este fallo se desarrolla no como una respuesta directa al insulto en sí mismo, sino como una consecuencia de la respuesta del huésped identificada en el contexto del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. El grado de presentación del SIRS, pero sobre todo el tiempo de duración, tiene una relación importante con el pronóstico de los pacientes. No existe una relación significativa entre la tasa de sobrevivencia en perros con SIRS inespecifico o SEPSIS y la concentracion serica de CRP inicial. Existe una correlacion entre la disminucion de las concentraciones de CRP y la recuperacion de la enfermedad, Sin embargo, los cambios en las

concentraciones de CRP después de un período de tres días predijo correctamente una supervivencia en 94% de los perros y mortalidad en 30% de los perros (falsos positivos 22%) (Gebhardt et al., 2009).

Los criterios diagnósticos del SIRS poseen un alto grado de sensibilidad pero poca especificidad, por otro lado, la intensidad de la respuesta inflamatoria correlaciona con la gravedad del proceso subyacente. El número de criterios presentes del SIRS en un paciente críticamente enfermo correlaciona con la morbimortalidad.

En un estudio en humanos, se observó que en pacientes de trauma severo sin presentar datos de SIRS la mortalidad se calculó en 3%, cuando se presentaban dos criterios la mortalidad fue el doble (6%), la mortalidad se incrementaba a 10% con tres criterios y con cuatro la mortalidad alcanzaba 17%; cuando se presentaba un estado de choque sin evidencia de sepsis la mortalidad era de 46% (Duarte et al., 2009). A pesar de que la clasificación del SIRS adolece de falta de especificidad, la facilidad de obtención y cuantificación de los principales parámetros, ha resistido el embate de sus principales críticos. Por lo tanto, la clasificación del SIRS es todavía una clasificación útil, pero urge definir parámetros más sensibles y precoces para alertar al clínico que se halla delante de un paciente que está desarrollando un shock séptico e iniciar sin dilación el mejor tratamiento antibiótico para esta situación.

### **Marcadores biológicos**

Los marcadores biológicos son sustancias producidas por las células inflamatorias o derivadas del metabolismo celular en respuesta a estímulos inflamatorios, traumáticos o sépticos. Un biomarcador es una sustancia que identifica un estado biológico o que predice la presencia o gravedad de un proceso patológico o enfermedad. Decenas de moléculas bioactivas circulantes en el torrente circulatorio o asociadas a las células han sido propuestas como

marcadores útiles de la presencia, severidad o curso clínico de la sepsis, basados en su prevalencia en pacientes con este síndrome clínico o su asociación con un pronóstico clínico adverso (Sánchez, 2005).

Las proteínas de fase aguda han sido usadas como biomarcadores de la inflamación, infección y trauma por décadas en medicina humana, pero han sido subutilizadas en el contexto de la medicina veterinaria, sin embargo, en los últimos años, se ha hecho un progreso significativo en la detección, mediciones y aplicación de las proteínas de fase aguda como marcadores tanto en la medicina de animales de compañía como en animales de producción (Eckersall y Bell, 2010). Un ejemplo es la proteína C reactiva que puede proporcionar información en tres campos: diagnóstico, pronóstico y de medida de respuesta al tratamiento. Es un marcador muy sensible de inflamación y lesión tisular, que puede ascender en una variedad de procesos inflamatorios agudos o crónicos generalmente infecciosos (Jiménez et al., 2009).

La proteína C Reactiva es producida en el hígado por los hepatocitos principalmente y por los adipocitos en respuesta a un estímulo inflamatorio de origen infeccioso o no infeccioso, es una proteína de 5 subunidades de 23 KDa que pertenece a las proteínas de fase aguda, con el propósito de limitar el daño tisular y promover la curación después de un trauma, infección o inflamación. En el perro la proteína C reactiva (dCRP) es una de las principales proteínas de fase aguda y su concentración sérica puede incrementarse rápidamente de menos de 5 mg/L a más de 100mg/L (Eckersall, 2006). Los responsables de su inducción son IL6, IL $\beta$ , NFT $\alpha$ , Interferón gamma, producidos por los monocitos y macrófagos de la zona dañada.

Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se involucra en actividades inmunomoduladoras como la opsonización de bacterias al unirse a la fosforilcolina de los microorganismos y junto al complemento estimulan la fagocitosis de células dañadas o extrañas por los macrófagos, se

creo que desempeña un papel importante en la inmunidad innata como un sistema de defensa temprano contra infecciones (De Mingo, 2010).

### **Determinación de las concentraciones de CRP.**

La cuantificación de la Proteína C Reactiva (CRP) es más útil para determinar la severidad de un proceso inflamatorio que el conteo de leucocitos (Yamamoto, 1993). Mientras que un análisis de una sola medición de CRP no predice casos de recuperación, los exámenes seriados que indican la presencia de niveles elevados de este biomarcador se correlacionan con una negativa recuperación del paciente (Gebhardt, 2009). Generalmente se aceptan valores normales en el perro de 30 mg/L, Otabe et al. 1998 encontraron variaciones en perros sanos entre 0.8 y 22.6 microgramos/ml.

Las mediciones secuenciales de la proteína C reactiva son útiles en la evaluación del tratamiento y predicción de recuperación del síndrome abdominal agudo (Galezowski et al., 2010), así como en la enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis aguda, neoplasia, complicaciones quirúrgicas (Nakamura, 2008), entre otras. Cuando un perro presenta una enfermedad inflamatoria, la síntesis de dCRP por el hígado aumentará y en 4 a 6 horas sus niveles en sangre estarán elevados. La elevación dependerá de dos factores: la severidad de la enfermedad inflamatoria y la duración del proceso inflamatorio. Comúnmente cuando un perro enfermo es llevado a la clínica, las concentraciones séricas de dCRP se encuentran ya elevadas en respuesta a la enfermedad o traumatismo. En perros sanos los niveles de esta proteína se encuentran por debajo de 35 mg/L, la marcada diferencia con un proceso inflamatorio hace de la proteína C reactiva uno de los pocos parámetros en los cuales preestablecer una línea base individual no es necesaria.

Una reducción en los niveles séricos de CRP en un perro enfermo al que previamente se le había detectado elevada, puede indicar que: la intensidad de la enfermedad inflamatoria esta disminuyendo; que una infección esta cediendo al antibiótico; que el proceso inflamatorio esta respondiendo a la terapia de antiinflamatorios esteroidales o que el período postoperatorio esta libre de complicaciones infecciosas.

En pacientes humanos en condición crítica el descenso significativo de los valores de CRP entre el día del ingreso y el 4to día, pronóstica una recuperación completa con una sensibilidad y especificidad del 89 y 79%, respectivamente. La PCR también ha demostrado ser un marcador de la respuesta al tratamiento antibiótico. Así, los pacientes que responden al tratamiento antibiótico de forma satisfactoria, presentan un descenso más rápido de los valores de la CRP, en tanto que el ascenso de los valores de la CRP a las 48 hrs., del inicio del tratamiento antibiótico, predice el fracaso terapéutico con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 67% (Guirao et al.2010).

La CRP cumple los criterios de biomarcador útil en la clínica: ensayo biológico al alcance del laboratorio medio, reproducible, con una variabilidad aceptable entre individuos y con capacidad de predecir gravedad y respuesta al tratamiento empleado. Así, La CRP se recomienda como marcador de evolución, útil en la valoración del fracaso terapéutico y en la duración del tratamiento antibiótico (Guirao et al., 2010). Existen muchos estudios de la utilidad de la Proteína C Reactiva (CRP) como indicador de la inflamación, pero pocos sobre la recuperación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en perros, en especial, los que no cursan septicemia.

Las proteínas de fase aguda tienen un posible uso como marcadores de la salud de los animales domésticos para la detección y como un marcador pronóstico de diferentes enfermedades e infecciones, sin embargo una

estandarización internacional de los valores de las proteínas de fase aguda es necesaria antes de que ellos puedan ser aplicados en el monitoreo sistemático de la salud en la medicina veterinaria (Sachin et al., 2011).

### **Cuenta leucocitaria y CRP**

Una evaluación completa del Síndrome de respuesta inflamatoria Sistémica requiere de al menos un conteo diferencial de glóbulos blancos con su diferencial, para evaluar leucocitosis o leucopenia, un conteo mayor de 19500 o menor a 5000 o un 10% de neutrófilos en banda son un criterio de SIRS. El aumento en el porcentaje de células en banda está asociado a un aumento de la incidencia por causas infecciosas del SIRS (Lewis, 2014).

La presencia de inflamación no siempre conlleva una alteración del leucograma especialmente cuando se trata de una inflamación leve, crónica o no invade tejidos de forma profunda (Martínez-Subiela, 2004).

La disociación entre la CRP y la cuenta leucocitaria durante la inflamación en muchos casos, puede ser atribuida a que la CRP aumenta antes que los leucocitos y sus niveles cambian más rápido que la cuenta leucocitaria. La disociación entre los neutrófilos en banda y CRP demuestran que los dos deben ser utilizados rutinariamente como biomarcadores de la inflamación. La CRP es considerada más sensitiva que la cuenta leucocitaria en la valoración de la inflamación (Veiga et al. 2008).

En una comparación entre la concentración de dCRP y otros parámetros inflamatorios en 928 perros con diferentes enfermedades, Nakamura et al, observaron una débil correlación entre la dCRP y el número de leucocitos, pero ninguna entre la cuenta de neutrófilos banda y dCRP; concluyeron que dCRP puede ser de utilidad para detectar inflamaciones que no puede ser detectada por los leucocitos y o los neutrófilos. Generalmente es buena práctica el considerar individualmente a cada tipo de glóbulo blanco y no en relación con cualquier de las otras células presentes, sin embargo, algunos puntos básicos

se deben considerar. En perros y gatos normalmente existen más neutrófilos que linfocitos, en una proporción de cerca de 70:30 (Morag, 2002).

El índice neutrófilo/linfocito (NLR), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas (Urrejola et al., 2013).

### **Temperatura corporal y CRP.**

Se ha demostrado que CRP tiene una relación significativa con la temperatura y la frecuencia cardíaca siendo esta combinación la vía más efectiva para diferenciar entre un animal SRIS positivo de uno negativo. En perras con piometra, el estatus positivo de SIRS, altas concentraciones de CRP y temperatura elevadas, son predictores significativos de un incremento en la morbilidad tal como lo demuestra el tiempo de hospitalización (Fransson, 2003).

En un estudio sobre enfermedades del perro, no se encontró correlación entre la temperatura y la concentración de CRP, en 825 perros. En la comparación entre las concentraciones de CRP entre el grupo con pirexia y el grupo sin pirexia se observó que los niveles de CRP fueron significativamente más altos en el grupo con pirexia. Lo mismo sucedió con el grupo de mayor cuenta leucocitaria, ya que tuvo concentraciones significativamente más elevadas de CRP que el grupo con cuentas leucocitarias normales (Nakamura et al., 2007).

Por otro lado, en un estudio en humanos en cuidados intensivos, se examinó el beneficio potencial que se obtiene mediante la combinación de los niveles de CRP con las mediciones de la temperatura corporal (TC) para el diagnóstico de infección y la relación entre los niveles de CRP y la gravedad de

la sepsis. Según los autores, éste estudio pudo identificar la utilidad de la combinación de los niveles de CRP con la TC en el diagnóstico de infección. Encontraron que la CRP, Frecuencia Cardiaca (FC) y Temperatura corporal (TC) fueron las variables con mayor valor predictivo para el diagnóstico de infección. Los valores de CRP mayores de 8.7 mg/dl junto con la TC mayor de 38.2°C avalan el diagnóstico de infección en forma notable (Póvoa et al., 2005).

## MATERIALES Y METODOS

Se realizaron 21 muestreos de perros de diferente edad y sexo, sin distinción de raza, todos enfermos graves o en estado crítico seleccionados bajo los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Estar enfermo y presentar disfunción de uno o más órganos
- 2.- Ser mayor de tres meses
- 3).- Su concentración sérica de CRP deberá ser mayor de 30 mg/L.

Al mismo tiempo, los criterios de exclusión considerados fueron:

- 1).- Todo paciente derivado de una cirugía.
- 2).- Pacientes enfermos pero no de gravedad.
- 3).- Pacientes menores de 3 meses.

Desde su ingreso, todos fueron sometidos a una evaluación clínica que incluía el examen físico para establecer si se encontraban en Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y determinar cuantitativamente su proteína C reactiva (dCRP) en sangre, además de pruebas paraclínicas (BH, Química sanguínea, prueba de moquillo, prueba de *Ehrlichia canis* y de parvovirus) de acuerdo al paciente.

En la mayoría de los caso se pudo establecer un diagnóstico definitivo en otros quedo en diagnóstico presuntivo. Para acreditar el SIRS se utilizaron

los parámetros establecidos convencionalmente para ello, de acuerdo a los rangos propuestos por la Dra. Deborah Siverstein en 2006:

Frecuencia cardíaca	> 120 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	> 40 respiraciones por minuto
Temperatura	> 40 o menor a 37.7 C centígrados
Leucocitos	> 19 500 o menor a 5000 por mm <sup>3</sup>
Neutrófilos en banda (Otto C. 2006)	Igual al 10 %

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) se diagnosticó cuando los pacientes críticos presentaban al menos 2 de los 4 criterios antes enlistados.

A los 21 perros se les extrajo 5 ml de sangre mediante punción venosa, que se repartieron en 3 tubos de vidrio (para muestras sanguíneas) de la siguiente manera: 1 ml en 1 tubo con EDTA para Biometría hemática (BH), 1 ml en un tubo sin anticoagulante para centrifugar a 5000/rpm durante 5 min y obtener 5 microlitros de suero para la determinación de dCRP y 2 ml para el tercer tubo sin anticoagulante para los casos en los que se realizó Química Sanguínea. Todas las BH, para la obtención del leucograma como parte integral de los criterios de SIRS, se corrieron en un prestigiado laboratorio de análisis clínico particular. Los conteos leucocitarios fueron confirmados manualmente.

Para la determinación de los valores sanguíneos de la dCRP en todos los casos se realizó por inmuno-ensayo utilizando para ello el Kit de prueba de proteína C reactiva de perro (dCRP) Life Assays (\*\*), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.



El uso de esta prueba de medición cuantitativa de la proteína C reactiva del perro, en el punto de atención (Clínica), resultó sumamente práctico ya que se realizaba junto al paciente en un tiempo de 11 a 15 minutos aproximadamente, proporcionando información útil para la toma de decisiones referentes al diagnóstico y tratamiento. La medición de la proteína C reactiva se efectuó al mismo tiempo en que se hacía el examen clínico para la determinación de SIRS.

Todos los pacientes fueron sometidos a terapia de soporte básico a las funciones vitales comprometidas en tanto se alcanzaba el diagnóstico definitivo y se formulaba el tratamiento específico. Solo 6 de los perros estuvieron hospitalizados por poco más de 24 hrs., el resto permaneció 24 hrs. o menos.

## RESULTADOS

Se utilizaron 21 perros de diferentes razas severamente enfermos, la edad mediana de presentación fue de 4 años (rango de 3 meses a 12 años), 12 perros fueron hembras (57%) y 9 fueron machos (43%). A su ingreso a la clínica los 21 pacientes enfermos de gravedad fueron examinados buscando evidencias de SIRS, observándose que el 90% (19) acreditaron SIRS.

Tabla 1. Datos y constantes fisiológicas de los pacientes considerados en el estudio.

Pacientes	Raza	SIRS	Criteri	Temp	FC	FR	Leuco	dCRP	Condición
1	Schnawzer	Positivo	2			*	*	10	Alta
2	Husky	Positivo	3		*	*	*	20	Falleció
3	Pug	Positivo	2	*	*			22	Alta
4	Akita	Positivo	2		*		*	23	Alta
5	Past Alem	Positivo	2		*	*		27	Falleció
6	Akita	Positivo	2	*			*	27	Alta
7	Pekines	Positivo	3	*	*	*		34	Falleció
8	Chihuahua	Negativo					*	44	Alta
9	Indefinida	Positivo	2			*	*	48	Alta
10	PB Malino	Positivo	4	*	*	*	*	52	Falleció
11	Chihuahua	Positivo	3	*	*		*	53	Falleció
12	Husky	Positivo	4	*	*	*	*	56	Alta
13	Chihuahua	positivo	2		*		*	58	Alta
14	Chihuahua	Positivo	3		*	*	*	58	Falleció
15	Poodle	Negativo						59	Alta
16	Schnawzer	Positivo	3	*		*	*	60	Falleció
17	Chihuahua	Positivo	3		*	*	*	62	Alta
18	Poodle	Positivo	3		*	*	*	63	Alta
19	Chihuahua	Positivo	4	*	*	*	*	64	Alta
20	Maltes	Positivo	3	*	*	*	*	87	Alta
21	Schnawzer	positivo	4		*	*	*	141	Alta

En cuanto a la estratificación por número de indicadores o criterios SIRS por paciente, el 42% (n=8) presentaron 3, el 37% (n=7) presentaron 2 y por último 21% (n=4) manifestaron 4 (Tabla 2).

Tabla 2. Estratificación de criterios del SIRS / Paciente.

<b>SIRS</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>%</b>
2 criterios	7	37
3 criterios	8	42
4 criterios	4	21

En la frecuencia de presentación de cada criterio SIRS en los 19 pacientes predominó la alteración de la cuenta leucocitaria en 89% (n=17) de los casos, seguido de la frecuencia cardíaca elevada en el 79% (n=15), en tercer lugar siguió la frecuencia respiratoria aumentada en 74 % (n=14) y por último la elevación de temperatura en 47% (n=9). (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de presentación de indicadores SIRS

<b>Pacientes</b>	<b>SIRS</b>	<b>Temp.</b>	<b>F.Card</b>	<b>F. Res.</b>	<b>Leucoc.</b>
21	19	9	15	14	17
%	90	47	79	74	89

Todos los casos de SIRS se categorizaron de acuerdo al sistema afectado en Digestivo (n=9), Respiratorio (n=4), Neurológico (n=3), Reproductor (n=1), Circulatorio (n=1) y por último Traumatismo (n = 1) sin considerar la etiología. Las causas subyacentes o etiologías que se pudieron determinar variaron desde parvovirus, tos de las perreras, neumonía, síndrome convulsivo, moquillo, traumatismo y erliquiosis. (Tabla 4).

Tabla 4. Casos SIRS por sistema

<b>Sistema</b>	<b>Pacientes SIRS</b>
Digestivo	9

Respiratorio	4
Neurológico	3
Traumatismo	1
Circulatorio	1
Reproductor	1

De los 19 perros que presentaron SIRS, 12 (63%) fueron dados de alta y 7 (37%) fallecieron, de estos últimos 5 (71%) acreditaban 3 indicadores SIRS, 1 (14%) presento 2 y el otro (14%) 4. En los pacientes que fueron dados de alta predominaron los de 2 criterios o indicadores SIRS en un 50% (n=6), un 25% (n=3) con 3, y el 25% restante (n=3) con 4 indicadores. (Tabla 5).

Tabla 5. Condición SIRS y criterios relacionados.

Pacientes	SIRS	Criterios	Condición
1	Positivo	2	Alta
2	Positivo	3	Falleció
3	Positivo	2	Alta
4	Positivo	2	Alta
5	Positivo	2	Falleció
6	Positivo	2	Alta
7	Positivo	3	Falleció
8	Negativo		Alta
9	Positivo	2	Alta
10	Positivo	4	Falleció
11	Positivo	3	Falleció
12	Positivo	4	Alta
13	positivo	2	Alta
14	Positivo	3	Falleció
15	Negativo		Alta
16	Positivo	3	Falleció
17	Positivo	3	Alta
18	Positivo	3	Alta
19	Positivo	4	Alta
20	Positivo	3	Alta
21	positivo	4	Alta

A los 21 perros se les realizó la medición sanguínea de la proteína C reactiva (dCRP) al mismo tiempo en que se hacía el examen clínico para determinar si el perro se encontraba en SIRS. La medición de la proteína C reactiva resultó elevada en 14 (67%) de los 21 pacientes, los valores

presentaron una mediana 58,5 mg/L (rango de 44 a 141) y 7 (33%) de ellos estuvieron dentro de los rangos normales (menor a 35 mg/L).

En cuanto a las categorías establecidas de acuerdo al padecimiento por sistema, se encontró a la proteína C reactiva elevada en 7 pacientes con afecciones digestivas (n=10); en 3 pacientes de afecciones respiratorias (n=4); en 2 de traumatismo (n=2); solo 1 de los de cuadro neurológico (n=3); y en el único del circulatorio (n=1) fue normal y el del sistema reproductor (n=1) resulto elevada. El 57% (n=4) de los pacientes fallecidos presentaban la dCRP elevada, mientras que el 43% (n=3) estaban en el rango normal.

En la asociación de los criterios SIRS y dCRP de los 19 animales con SIRS se aprecia a través de la mediana por criterios, una tendencia lineal en el

Figura 1. Tendencia de dCRP por criterios SIRS.



\*Los números 2, 3 y 4 del eje horizontal representan el número de criterios SIRS que intersecta con la mediana de los valores de dCRP del grupo respectivo.

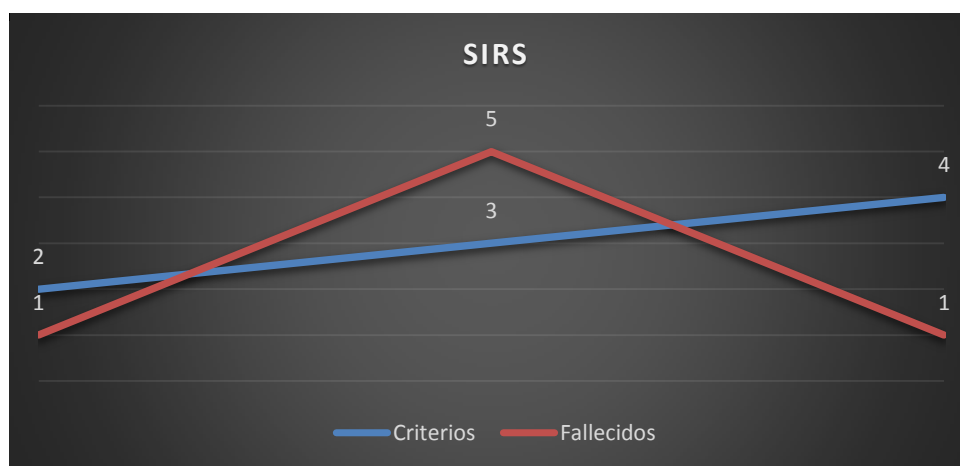
incremento de la dCRP con el aumento de criterios, sin embargo, no refleja la gravedad del paciente individualmente, ni fue predictivo de la morbimortalidad.

El 100% de los pacientes (n=7) que fallecieron se encontraba en SIRS, mientras que el solo el 57% (n=4) presentaron elevación de dCRP; el 43% de los fallecidos presentaban dCRP dentro de los valores normales (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de SIRS, criterios, dCRP y condición final.

Pacientes	SIRS	Criterios	dCRP	Condición
1	Positivo	2	10	Alta
2	Positivo	3	20	Falleció
3	Positivo	2	22	Alta
4	Positivo	2	23	Alta
5	Positivo	2	27	Falleció
6	Positivo	2	27	Alta
7	Positivo	3	34	Falleció
8	Negativo		44	Alta
9	Positivo	2	48	Alta
10	Positivo	4	52	Falleció
11	Positivo	3	53	Falleció
12	Positivo	4	56	Alta
13	positivo	2	58	Falleció
14	Positivo	2	58	Alta
15	Negativo		59	Alta
16	Positivo	3	60	Falleció
17	Positivo	3	62	Alta
18	Positivo	3	63	Alta
19	Positivo	4	64	Alta
20	Positivo	3	87	Alta
21	positivo	4	141	Alta

Figura 2. Relación entre número de criterios SIRS y fallecimientos.



La línea azul representa el número de criterios SIRS y la línea marrón el número de pacientes fallecidos.

De los fallecidos 4 fueron con cuadro gastro-entérico, 1 por moquillo con 4 criterios; 1 por intoxicación por Aines con 3 criterios; 1 de abdomen Agudo con 3 criterios, positivo a *Ehrlichia canis*; otro con gastroenteritis viral presumible, con 2 criterios. Con cuadro neurológico (síndrome convulsivo) fallecieron 2, ambos con 3 criterios SIRS y con diagnóstico de Erlichiosis; el séptimo presentaba una afección del aparato reproductor (Piómetra) con 3 criterios. Está bien demostrado que en aquellos pacientes con cualquier tipo de

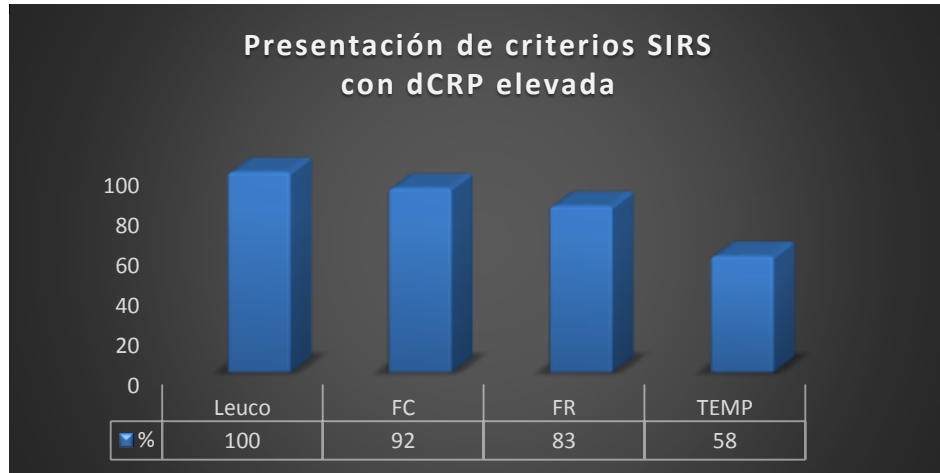
patología grave que desarrollen SIRS y no se limite su tiempo de evolución, el pronóstico empeora considerablemente (Duarte et. al.2009), de ahí la importancia de determinar la presencia de SIRS en todo paciente grave.

En cuanto a la dCRP su medición única y aislada tuvo cierta utilidad como marcador de inflamación. Su valor se ve limitado en el diagnóstico de la infección (sepsis) debido a que también se encuentran valores elevados en muchos procesos no infecciosos. No está claro el punto de corte en que la PCR permite distinguir un proceso infeccioso de no infeccioso o de una infección leve, ni de una infección grave. La PCR es un buen marcador de inflamación, pero no de pronóstico. La mayor utilidad dCRP está relacionada con mediciones seriadas con el fin de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente.

De los 21 pacientes estudiados el 33% (n=7) presentó valores sanguíneos normales de dCRP, menores a 35mg/L., de estos el 100% presentaron SIRS y el 42% (n=3) fallecieron. Por otro lado, del 67% (n=14) de los pacientes con valores elevados de dCRP, el 14 % (n=2) no presento SIRS, con una mortalidad del 29% (n=4).

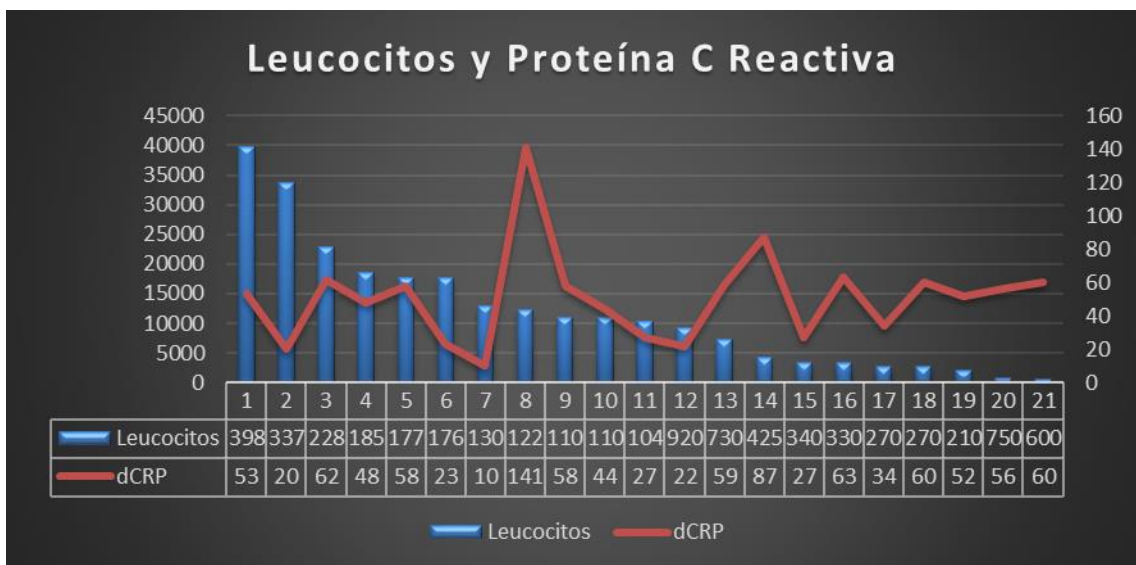
Aun cuando se puede considera que existe una relación lineal entre el número de criterios y la elevación de los valores de la dCRP con respecto a la gravedad del padecimiento, en este estudio no existió.

Figura 3. Comportamiento de criterios SIRS en pacientes con dCRP elevada



La disociación de la dCRP con los leucocitos se ha atribuido a varios factores, Nakamura et al, en un estudio de 928 perros enfermos, apenas observaron una correlación entre la dCRP y el número de leucocitos, pero ninguna entre la cuenta de neutrófilos banda y dCRP.

Figura 4. Comportamiento de dCRP y cuenta leucocitaria.



En 5 de los pacientes de este estudio se observó neutrófilos en banda elevados (10% de la cuenta leucocitaria), por lo general, este hecho indica una respuesta inflamatoria, sin embargo la separación entre la CRP y la cuenta elevada de los neutrófilos en banda, podría ser atribuida a que en un caso la CRP aumentó antes que los neutrófilos y en los demás a que sus valores se modificaron más rápido.

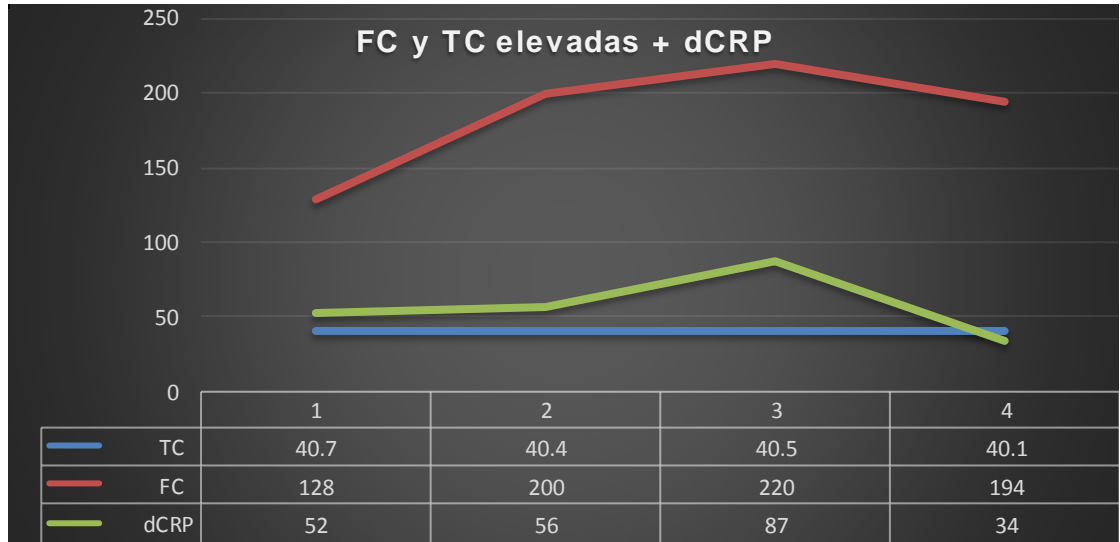
Figura 5. Comportamiento de dCRP y neutrófilos en banda.



La CRP es considerada más sensible que la cuenta leucocitaria en la valoración de la inflamación, Nakamura et al comparando dCRP y otros parámetros inflamatorios en 928 perros con diferentes enfermedades, concluyeron que dCRP puede ser de utilidad para detectar inflamaciones que no puede ser detectada por los leucocitos y/o los neutrófilos.

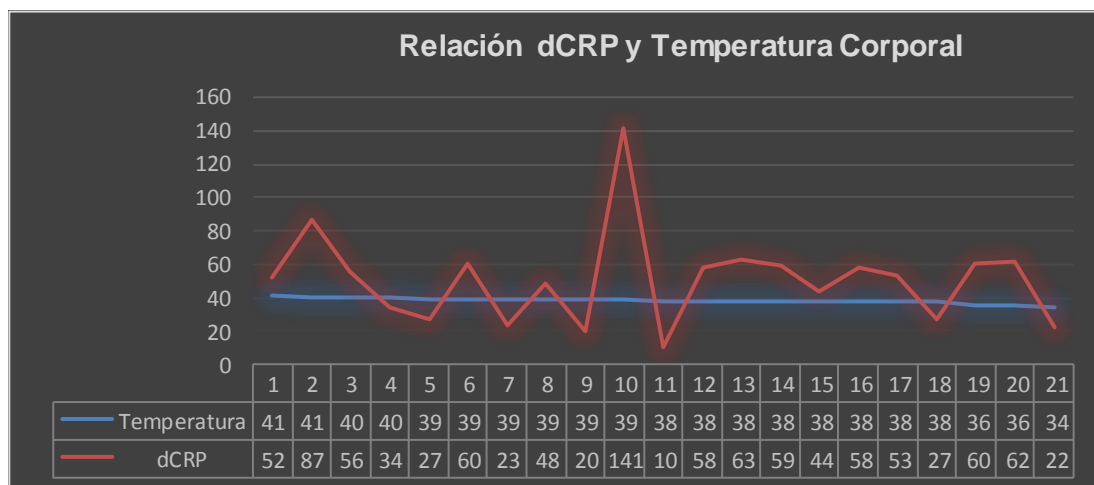
Algunos estudios han demostrado que CRP tiene una relación significativa con la temperatura y la frecuencia cardíaca siendo esta combinación la vía más efectiva para diferenciar entre un animal SRIS positivo de uno negativo.

Figura 6. Comportamiento de dCRP, FC y TC.



FC = Frecuencia cardiaca, TC = Temperatura corporal.

Figura 7. Relación ente dCRP y temperatura corporal.



\*La dCRP se comportó de manera errática con respecto a la elevación de la temperatura.

De los 14 pacientes que presentaron dCRP elevada, el 86% (n=12) estaban en SIRS. El signo o criterio alterado que predominó en los 12 de ellos fue:

**Pacientes criterios SIRS con dCRP elevada (n=12)**

Leucocitos.....100%,  
Frecuencia cardíaca.....92%,  
Frecuencia Respiratoria.....83%  
Temperatura.....58 %

**Fallecidos criterios SIRS y dCRP elevada (n=4)**

Leucocitos.....100%,  
Frecuencia cardíaca.....100%,  
Frecuencia Respiratoria.....75%  
Temperatura.....75 %

**Fallecidos criterios SIRS con dCRP normal (n=3)**

Leucocitos.....33%,  
Frecuencia cardíaca.....100%,  
Frecuencia Respiratoria.....100%  
Temperatura.....33 %

Actualmente se está proponiendo considerar al SIRS a partir de tres criterios y no de dos como en este estudio, para el caso de dCRP su aporte clínico aumentaría al hacer mediciones seriadas cada 24 hrs., lo que se atribuye en parte a la sensibilidad y especificidad de ambos sistema de evaluación clínica.

A pesar de que las terapias de soporte pueden ser exitosas al inicio, los tratamientos y períodos de convalecencia pueden ser prolongados y por lo tanto costosos, además de una mortalidad relativamente alta que ocasiona que muchos clientes descarten el tratamiento y opten por la eutanasia de su mascota.

## CONCLUSIONES

Los resultados no permiten estratificar el número de criterios en base a la gravedad del padecimiento de los pacientes (n=7) fallecidos, si bien es cierto que el SIRS y la determinación de la proteína C reactiva son valiosas, se aprecia que SIRS no es de utilidad como indicador pronóstico de la mortalidad por sí mismo, puesto que proporcionalmente fallecieron mayor número de pacientes (n=5) con tres criterios o indicadores, que pacientes (n=1) con 4 criterios, al igual que el de dos criterios o indicadores (n=1).

En cuanto a la dCRP su medición única y aislada tuvo cierta utilidad como marcador de inflamación. Su valor se ve limitado en el diagnóstico de la infección (sepsis) debido a que también se encuentran valores elevados en muchos procesos no infecciosos. No está claro el punto de corte en que la PCR permite distinguir un proceso infeccioso de no infeccioso o de una infección leve, ni de una infección grave. La PCR es un buen marcador de inflamación, pero no de pronóstico.

Aun cuando se puede considera que existe una relación lineal entre el número de criterios y la elevación de los valores de la dCRP con respecto a la gravedad del padecimiento, en este estudio no existió, lo que se atribuye por un lado al reducido numero de pacientes y por otro lado a la sensibilidad y especificidad de ambos sistema de evaluación clínica. Actualmente se está proponiendo considerar al SIRS a partir de tres criterios y no de dos como en este estudio, para el caso de dCRP su aporte clínico aumentaría al hacer mediciones seriadas cada 24 hrs.

Este modesto estudio permitió evidenciar lo necesidad urgente de establecer programas para abordar pacientes críticos. Los resultados confirman parcialmente la utilidad de la determinación de SIRS y de la proteína

C reactiva en pacientes que se presentan severamente enfermos en la práctica diaria.

De los 21 pacientes que fueron estudiados 19 presentaron SIRS, en el 37% de los casos se presentaron 2 criterios, en el 42% presentaron 3 y en el 21% presentaron 4. Los resultados no permiten estratificar el número de criterios en base a la gravedad del padecimiento de los pacientes (n=7) fallecidos, si bien es cierto que el SIRS y la determinación de la proteína C reactiva son valiosas, se aprecia que SIRS no es de utilidad como indicador pronóstico de la mortalidad por sí mismo, puesto que proporcionalmente fallecieron mayor número de pacientes con menos criterios o indicadores, que pacientes con mayor número de criterios.

### **LITERATURA CITADA**

Carrillo-Esper Raúl, Neil Núñez-Monroy Fernando. 2001, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos, Gaceta Médica de Mexico. Vol 137.

Casanova E. R. 2006. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Revista. Médica Chile, Set. vol.134, no.9, p.1200-1202.

Duarte Mote J, Espinoza Lopez R., sanchez Rojas G., Santiago Leños J., Diaz Meza S., Lee Eng Castro V. 2009. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. Medicina Crítica y terapia Intensiva. Vol. XXIII, Núm. 4pp 225-233.

Eckersall, P.D. 2006. Acute phase Proteins as Biomarkers of Diseases in Companion and Laboratory Animals. American College of Veterinary and Pathologist and American Society for Veterinary Clinical Pathology. Tucson Arizona. Annual Meeting.

Eckersall, P. D. Bell. 2010. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*. Pages 23–27.

Fernández Sánchez Luisa M, López García Laura, Ortega de Heredia Dolores, Cuadrado Cenxual M<sup>a</sup> Ángeles. 2010, Marcadores biológicos de sepsis e inflamación <sup>a</sup> Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Fransson B. A. 2003. Systemic Inflammatori Response in Canine Pyometra. Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala 2003.

Galezowski Angelica M., Snead Elisabeth C. R. , Kidney Beverly A. 2010, C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in Dogs with Acute Abdomen Syndrome. *Journal of Veterinariy Diagnostic* Volume: 22 issue: 3, page(s): 395-401, Article first published online: May 1, 2010; Issue published: May 1, 2010

Gebhardt Constance, Hirschberger Johannes, Rau Stefanie, Arndt Gisela, Krainer Karen, Schweigert Florian J., Brunnberg Leo, Kaspers Bernd, Kohn Barbara. 2009. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response síndrome or sepsis. *J Vet Emerg Crit Care*. 19:450-458.

Gitta Pancer, Ester Engelman, farhana Hoque, Mohammed Alam, James Rucinski, & Larry H. Bernstein. 2011. C- Reactive Protein for Enhanced Evaluation of the Sytemic inflammatory Respons Syndrom (SIRS). *The Open Clinical Chymestry Journal*.

Guirao X. Arias J., Badia j., Garcia-Rodriguez J., Mensa J., alvarez-Lerma F., Borgues M., barberan J., Maseda E., Salvart M., Llinares P., Gobernado M., Garcia C., 2010, Recomendaciones en el tratamiento antibiotico empírico de la infección intraabdominal. *Cirugía Española*. Elsevier Doyma, Cir. Esp. 2010; 87:63-81.

Hotchkiss, R. S, Kart IE. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 348:138-50.

Karlsson, I., S.Wernersson, A. Ambrosen, H. Kindal, F. Soderten, L.Wang, R. Hagman. 2013. Incresed cooncentratiuons of C-reactive protein but not high-mobility group box 1 in dogs with naturally occurring sepsis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*.

Jiménez Cárdenas J. C., Bracamontes Méndez R. G., Reyes Martínez M. 2009. Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico temprano de la neumonía asociada de la ventilación mecánica, en trauma craneoencefálico severo. *Revista Asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. Volume 23:218-224.

Kaplan, Lewis J. 2014. Systemic Inflammatory Response Syndrome workup Medscape reference, Web MD, LLC.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J Yilmaz Z. 2010. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. J Small Anim Pract.

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. 2003. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest.

De Mingo Alemany Maria Carmen. 2010. Utilidad de la proteína c reactiva como marcador pronóstico en niños con patología infecciosa grave. Universidad Autónoma de Barcelona, tesis de doctorado.

MacClure Vanessa. 2012. Evaluación de los niveles séricos de la proteína c reactiva como un predictor de la recuperación de cachorros infectados con parvovirus. Universidad de Pretoria.

Martínez-Subiela S., Parra N. D., Cerón J. J., 2004. Principales Aplicaciones De Las Proteínas De Fase Aguda En La Clínica Canina. An Vet (Murcia) 20: 75-86.

Morag G. Kerr, 2002, Veterinary laboratory medicine. Edit. Blackwell Science Ltd.USA. -674523.

Nakamura M., Takahasim M., Ohno K., Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A., Fujino Y, & Tsujimoto H, 2008. C Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. J. Vet. Med. Sci. 70:127–131,

Nakamura Nasaaky, Masashi Takahashi, Koichi Ohno, Akiko Koshino, Ko Nkashima, Azuka Setoguchi, Yasuhito Fujino, HAjime Tsujimoto. 2007. C reactive Protein Concentración in Dog whit Various Diases. Full Paper Clinical Patology.

Otabe K, Sugimoto T, Jinbo T, Honda M, Kitao S, Hayashi S, Shimizu M, Yamamoto S. 1998. Physiological levels of C-reactive protein in normal canine será. Vet Res Commun. (2):77-85

Pancer Gitta, Engelman Ester, Hoque Farhana, Rucinski James, Bernstein Larry H. 2009 The Importance of C reactive Protein for the Accurate Evaluation of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. www. researchgate. Net / publication

Póvoa P, Coelho L, Almeida A y colaboradores. 2005. C-Reactive Protein as a Marker of Infection in Critically ill Patients. *Clinical Microbiology and Infection* 11:101-108.

Raila Jens, Florian J. Schweigert, Barbara Kohn, 2011. C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 23:710–715.

Sachin Jain, Vidhi Gautam, and Sania Naseem J. 2011. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Pharm Bioallied Sci*. Jan-Mar; 3(1): 118–127.

Salvo, I de Cian W, Mussico M, Langer M, Piadena R, WOolfler. 1995. The Italian Sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 21:244-249.

Sánchez Valdivia A., Sánchez Padrón A. 2005. Marcadores humorales en la sepsis severa. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*.

Silverstein, Deborah. 2006. SIRS, MODS, and sepsis in small animals. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* May 19 – 21. Rimini, Italy.

Torrente Artero, Carlos. 2014, Aspectos diagnósticos y pronósticos de la concentración de albúmina en el paciente canino con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Universidad Autónoma de Barcelona. Tesis doctoral.

Urrejola Gonzalo I., Bambs Claudia E., Espinoza Manuel A., Gellona José, Zúñiga Álvaro M., Molina María Elena, Bellolio Felipe, Migueles Rodrigo, Campbell James M., Pinedo George A., 2013. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev. méd. Chile* vol.141:602-608.

Veiga A. P M, Price C.A, de Oliveira S.T., dos Santos A.P., Campos R., Barnosa P.R., Gonzalez F.H.D., 2008. Association of canine obesity with reduced serum levels of C reactive protein. *J Vet Diagn Invest*. 20:224-228.

Yamamoto, S., Shida T., Mlyaji H, Santsuka H., Fujise H., Mukawa K., Furukawa E., Nagae T., Naiki M 1993. Changes in serum C reactive protein levels in dog with various disorders and surgical traumas. *Vet. Res. Comm*.17: 85-93.

