

HAPTOGLOBINA EN RUMIANTES: GENERALIDADES Y POSIBLES APLICACIONES CLÍNICAS

Haptoglobin in ruminants: general aspects and possible clinical applications

Félix H.D. González¹, Silvia Martínez-Subiela² y José Joaquín Cerón^{2*}

¹Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre-RS, Brasil, ²José Joaquín Cerón. Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia, Espinardo, 30100, Murcia, España.

* Autor para correspondencia: José Joaquín Cerón. Teléfono: 968-364722. E-mail: jjceron@um.es

RESUMEN

La haptoglobina es una de las principales proteínas de fase aguda en rumiantes. Tiene un gran potencial como indicador precoz de condiciones inflamatorias, traumas y trastornos metabólicos, y además es útil para determinar el pronóstico y monitorizar tratamientos de enfermedades específicas. Una de las aplicaciones clínicas más interesantes de la haptoglobina es como indicador de mastitis subclínicas, mediante su determinación en muestras de leche, ya que puede considerarse una medida más sensible que los indicadores tradicionalmente usados, como el recuento de células somáticas. En este trabajo se describen las relaciones entre haptoglobina con algunos estados inflamatorios, mastitis y trastornos metabólicos, como cetosis, acidosis ó lipidosis hepática y se indican nuevos campos de investigación que pueden ser desarrollados en el futuro.

Palabras clave: haptoglobina, rumiantes, trastornos metabólicos, mastitis.

ABSTRACT

Haptoglobin is one of the major acute phase proteins in ruminants. Its use has a great potential as an early indicator of inflammatory conditions, trauma and metabolic disorders, besides having importance in determining the prognosis and monitoring specific diseases. One of the main clinical applications of haptoglobin is an indicator of subclinical mastitis thorough its determination in milk samples, having more sensibility than other traditionally used indicators as somatic cells counting. The present work describes the relations between haptoglobin with some inflammatory conditions, mastitis and metabolic disorders, such as ketosis, acidosis and hepatic lipidosis and indicates new research areas that may be explored in the future.

Key-words: haptoglobin, ruminants, metabolic disorders, mastitis.

INTRODUCCIÓN

El estudio de las Proteínas de Fase Aguda (PFAs) comenzó con el descubrimiento de la Proteína C Reactiva (CRP) en 1929, inicialmente relacionada con el diagnóstico de fiebre reumática en humanos (Pepys 2005). La haptoglobina (Hp) pertenece a este grupo de proteínas que participan de la Reacción de Fase Aguda del organismo. Esta reacción fue definida por primera vez en 1941 por Abernethy y Avery como la respuesta del organismo a lesión, infección o trauma de un tejido o a trastornos inmunológicos o metabólicos. La reacción de fase aguda comprende una serie de procesos destinados a prevenir el daño tisular, eliminar los organismos infecciosos y mejorar el proceso de recuperación de la homeostasis en el organismo (Eckersall y Conner 1988). Se inicia con la activación de los macrófagos presentes en el tejido afectado o de los monocitos y linfocitos sanguíneos que liberan una serie de mediadores químicos, entre ellos, las citoquinas, las cuales actúan sobre fibroblastos y células endoteliales vecinas a la lesión causando una segunda liberación de citoquinas (Heinrich et al. 1990). Estas citoquinas inducen la reacción de fase aguda que actúa local y sistémicamente. De forma local, las citoquinas median la migración de neutrófilos y células mononucleares hacia el sitio de inflamación. Sistémicamente, actúan sobre el sistema inmune, la médula ósea, el cerebro y el hígado, provocando fiebre, aumento de ACTH, leucocitosis (leucopenia en los rumiantes) y alteración de la expresión hepática de las PFAs (Thielen 2005).

Debido a que los niveles de citoquinas proinflamatorias son difíciles de medir y se encuentran en circulación por cortos períodos de tiempo, es más apropiado monitorizar las PFAs como indicadores de estrés inmunológico (Eckersall 2000).

Las PFAs están siendo cada vez más estudiadas, tanto en animales de producción como de compañía debido a su importancia como marcadores de inflamación, infección o trauma

(Martínez-Subiela et al. 2001). Una aplicación práctica del análisis de las PFAs es como indicador muy sensible de enfermedades inflamatorias e infecciosas (Eckersall 2004). El análisis de varias PFAs puede incluso ayudar a definir el carácter crónico o agudo de una enfermedad (Horadagoda et al. 1999).

En la actualidad la haptoglobina está considerada una de las proteínas de fase aguda más importante en rumiantes, debido a su sensibilidad y alta respuesta ante estímulos inflamatorios y a la existencia de métodos que permiten su cuantificación de una forma relativamente sencilla. El objetivo de este artículo será analizar algunos conceptos generales y las aplicaciones prácticas que puede presentar la haptoglobina en los rumiantes.

LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN RUMIANTES

Las PFAs hepáticas han sido clasificadas en "positivas" y "negativas" dependiendo de su aumento o disminución, respectivamente, frente a un estímulo inflamatorio (Baumann y Gaudie 1994). Entre las PFAs que disminuyen su concentración están la albúmina y la transferrina, mientras que entre las PFAs que aumentan sus niveles están la haptoglobina (Hp), la proteína C reactiva, el amiloide A sérico (SAA), la ceruloplasmina, el fibrinógeno y la glicoproteína α_1 -ácida (Murata et al. 2004).

La haptoglobina es considerada, junto con el SAA, una PFA mayor en los rumiantes pudiendo aumentar hasta 100 veces en su concentración después de un estímulo. La glicoproteína α_1 -ácida y el fibrinógeno (Martínez-Subiela et al. 2001) son PFAs moderadas, con aumentos de sólo 2 a 3 veces tras un estímulo. Una nueva PFA en bovinos conocida como ITIH4 fue descrita por Piñeiro et al. (2004), mostrando aumentos de hasta 12 veces su valor inicial como respuesta a inoculaciones con agentes bacterianos. La proteína C reactiva (CRP) no cambia su concentración durante la respuesta de fase aguda

(Eckersall y Conner 1988). Sin embargo, hay cierta controversia en el tema ya que algunos autores han encontrado aumentos de CRP sérica en vacas debido a procesos inflamatorios, estrés, disminución de la condición corporal (Lee et al. 2003) y aumento de la producción de leche (Morimatsu et al. 1991), así como en terneros después de ingerir calostro (Schroedl et al. 2003).

El SAA y la Hp en el bovino tienen sensibilidad y especificidad similares (Martínez-Subiela et al. 2001). Sin embargo, la Hp es la más estudiada debido al desarrollo de métodos de análisis basados en su capacidad de interactuar con la hemoglobina (Hb), que son económicos y simples de realizar ya que no requieren anticuerpos específicos para cada especie animal (Eckersall 2000).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA HAPTOGLOBINA

La haptoglobina [*hapton* (gr. 'tocar') + *globus* (lat. 'globo') + *ina* (quím. 'sustancia')] es una proteína de fase aguda que aumenta en el plasma en respuesta a procesos inflamatorios e infecciosos (Eckersall 2000). Fue descrita por primera vez por Polonovski y Jayle en 1939 quienes le dieron el nombre de haptoglobina porque tenía la habilidad de unirse firmemente con la hemoglobina (Hb). Se clasifica como una alfa-globulina, siendo una glicoproteína tetramérica con dos subunidades alfa y dos subunidades beta. Su propiedad de combinarse de forma estable con la Hb libre permite retirarla de la circulación y llevarla al hígado para ser catabolizada a fin de prevenir lesiones renales y evitar la pérdida de Hb por la orina cuando ocurre hemólisis (Fagoonee et al. 2005).

Además de reciclar el hierro de la Hb, la formación del complejo Hp-Hb tiene dos efectos beneficiosos: uno bacteriostático al impedir que el Fe quede disponible para el crecimiento bacteriano (Eaton et al. 1982) y además una función antioxidante al inhibir la diseminación de radicales libres generados por la Hb (Miller et al. 1997).

En la mayoría de las especies, la Hp tiene una masa molecular de 100 kDa. Curiosamente, la Hp bovina mostró diferente masa molecular, estando compuesta de subunidades de 40 y 16 kDa, pero en forma polimérica está asociada a albúmina cuya masa molecular es de 67 kDa (Eckersall y Conner 1990).

La presencia de Hp en el plasma de bovinos fue descrita primero por Liang en 1957, pero fue Bremner en 1964 quien describió que el plasma de terneros sanos contenía muy bajos niveles de Hp (<0,03 g/L), y que su concentración aumentaba de forma muy significativa después de inyecciones de turpentina. En contraste con los bovinos, la Hp en humanos es una proteína presente en la sangre de individuos sanos en concentración de alrededor de 0,7 g/L, teniendo aumentos moderados por procesos inflamatorios (Eckersall y Conner 1988). La Hp aparece principalmente en el plasma, pero también puede estar presente en otros fluidos como la leche, la orina y la saliva (Hiss et al. 2004), siendo el hígado su sitio primario de síntesis (Miller et al. 1951).

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA HAPTOGLOBINA EN RUMIANTES

En rumiantes, las pruebas hematológicas para el diagnóstico de condiciones inflamatorias, como el recuento de leucocitos, ofrecen información limitada, ya que en muchos procesos inflamatorios no se producen aumentos de leucocitos e incluso con frecuencia puede ocurrir leucopenia debido a la pérdida de linfocitos por estrés y la migración de neutrófilos al área inflamada (Cole et al. 1997). Sin embargo, la Hp tiene una alta sensibilidad para la detección de problemas inflamatorios o infecciosos en los rumiantes ya que en los animales sanos su concentración sérica es muy baja o indetectable (Eckersall et al. 2001), mientras que en varios estados patológicos hay aumentos considerables llegando hasta 100 veces su valor normal (Conner et al. 1988). Además, el aumento de la Hp es rápido (en 24-

48 horas después de ocurrir el daño tisular, Cole et al. 1997) y puede detectar animales infectados antes de la presentación de signos clínicos, o sea, en el estado subclínico, presentando como ventaja adicional que su concentración puede ser usada como indicador de la severidad de la infección (Godson et al. 1996). Skinner y Roberts (1994) mostraron que la Hp sanguínea en ovejas tiene mayor sensibilidad que el recuento de leucocitos en casos de diferentes infecciones.

A continuación explicaremos de forma mas detallada las posibles aplicaciones clínicas de la Hp para detectar y monitorizar diferentes procesos como: alteraciones inflamatorias/infecciosas, trastornos metabólicos y estrés.

La haptoglobina como indicador de procesos infecciosos e inflamatorios

Numerosos procesos inflamatorios e infecciosos aumentan la Hp en rumiantes. En situaciones inflamatorias no infecciosas, la Hp responde con aumentos tal y como se ha visto en casos de vacas que sufrieron cirugía invasiva (Morimatsu

et al. 1992) y, experimentalmente, en terneros inyectados con turpentina (Conner et al. 1988) ó en neumonía inducida por obstrucción traqueal en ovejas (Pfeffer y Rogers, 1989).

Makimura y Suzuki (1982), Conner et al. (1989) y Eckersall y Conner (1988), entre otros, han descrito aumentos de Hp sanguínea en infecciones causadas por diferentes agentes bacterianos. Los virus, como el de la fiebre aftosa, también pueden causar aumentos de Hp sanguínea en bovinos (Höfner et al. 1994), así como la inyección intra-torácica de levaduras en corderos (Moore et al., 1995).

En condiciones de campo, Alsemgeest et al. (1994) determinaron que las vacas sanas tenían concentraciones de Hp plasmática significativamente menores que vacas con diferentes problemas infecciosos. Skinner et al. (1991) estudiaron los niveles de Hp en diferentes procesos patológicos en condiciones de campo y encontraron que la concentración de Hp sérica en vacas sanas era inferior a 0,1 g/L y que aumentaba de forma más marcada en procesos mas severos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Valores de haptoglobina (Hp) sérica en vacas con diferentes procesos patológicos en condiciones de campo (Skinner et al. 1991)

Condición	N	Concentración (g/L) de Hp (promedio ± desviación estándar)
Mastitis severa	6	1,12* ± 0,19
Metritis severa	6	1,04* ± 0,16
Retención de placenta	8	0,76* ± 0,14
Endometritis crónica	7	0,030 ± 0,018
Vacas normales	20	0,012 ± 0,005

* Diferencia significativa ($p < 0,001$) con relación a las vacas normales.

Otros autores que estudiaron la Hp en problemas reproductivos como Regassa y Noakes (1999) encontraron que ovejas con metritis posparto tenían valores significativamente mayores de Hp (1,2 g/L) que ovejas sanas (valor máximo de 0,2 g/L). Los mismos autores resaltan que los aumentos de Hp coincidieron con aumentos de prostaglandina $F_{2\alpha}$, por lo que es posible que esta hormona estimule la secreción de Hp, como fuera propuesto anteriormente por Shim (1976). En casos de metritis aguda posparto en vacas, los casos clínicamente más severos estuvieron relacionados con altos niveles plasmáticos de Hp (Hirvonen et al., 199b).

La Hp también es útil para determinar el pronóstico en algunas situaciones, como en ovejas en casos de distocia, en las cuales se encontraron valores de Hp superiores (hasta 0,499 g/L) a los de ovejas con eutocia (0,266 g/L) u ovejas no gestantes (0,197 g/L) (Aziz y Taha 1997). Scott et al. (1992) encontraron que ovejas que sufrieron parto por cesárea tuvieron mayores valores de Hp que las ovejas de parto normal. En el caso de las ovejas que sufrieron cesárea, la tasa de supervivencia disminuyó cuando la concentración de Hp era superior a 1,0 g/L en el momento de la cirugía, lo que muestra su importancia como indicador pronóstico.

La haptoglobina como indicador de mastitis

La mastitis es una de las enfermedades más importantes que afectan los rebaños lecheros, pudiendo tener una incidencia del 26% en vacas en producción (Kossabati et al. 1998) y siendo la segunda mayor causa de pérdidas por descarte en vacas lecheras y la mayor causa de pérdidas económicas (Radostits et al. 1994).

El diagnóstico de mastitis se realiza rutinariamente en base al examen clínico, examen visual de la leche, recuento de células somáticas (CCS) y cultivo de patógenos de la leche. En el caso de mastitis subclínica sería de gran utilidad el disponer de un indicador sensible y precoz para discriminar los animales sanos de los

enfermos. En este sentido, las proteínas de fase aguda, específicamente Hp y SAA, tienen gran potencial para detectar casos de mastitis antes que otros indicadores usados, como el CCS.

Varios autores han relatado aumentos significativos de Hp en la sangre de vacas con mastitis clínica experimental o espontánea (Conner et al. 1988, Hirvonen et al. 1996, Salonen et al. 1996, Hirvonen et al. 1999a), pero fueron Eckersall et al. (2001) los primeros en demostrar que había incrementos significativos en la concentración de Hp y SAA, no solo en el suero sino también en la leche de vacas con mastitis clínicas (Cuadro 2). Los resultados obtenidos en ese trabajo sugieren que el SAA tendría mayor sensibilidad que la Hp para diferenciar los grados de mastitis (leve y moderada). Posteriormente, Eckersall et al. (2006) demostraron en vacas con mastitis subclínica inducida experimentalmente, que el tejido mamario es capaz de producir tanto SAA como Hp, con picos de concentración a los 3 días de la infusión de *Staphylococcus aureus*. Este trabajo reveló que el tejido mamario produce más SAA que Hp, mientras que el hígado produce más Hp que SAA.

Nielsen et al. (2004) encontraron aumentos de Hp y SAA en sangre y en leche de vacas con mastitis clínicas significativamente mayores que en procesos inflamatorios extramamarios (Cuadro 3), habiendo correlación significativa de la concentración de Hp en suero y en leche.

Induciendo mastitis mediante inoculación intramamaria con endotoxina LPS, Hiss et al. (2004) encontraron un aumento de 10 veces en la Hp sérica y de 150 veces en la Hp láctea de los cuarterones afectados, sin que el nivel de Hp en la leche de los cuarterones sanos tuviera cambios.

Se ha indicado que, en la mastitis, los aumentos de Hp en la sangre y en la leche se correlacionan con el recuento de células somáticas (CCS), encontrándose valores significativamente mayores de Hp en muestras de leche con recuentos celulares mayores de 400.000/

Cuadro 2. Concentración (mediana y rango) de las proteínas de fase aguda haptoglobina (Hp) y amiloide A sérica (SAA) en suero sanguíneo y en leche de vacas sanas y con mastitis clínica (Eckersall et al. 2001)

Grupo	Hp (g/L)		SAA (mg/L)	
	Suero	Leche	Suero	Leche
Vacas sanas	NA (0,02-0,1)	NA (todos <0,02)	5,1 (3,6-1,0)	NA (0,2-0,54)
Mastitis leve	0,47* (0,02-1,36)	0,09 (0,02-1,1)	13,8* (5,4-142)	2,6* (0,2-31)
Mastitis moderada	0,74* (0,02-1,84)	0,11 (0,02-1,19)	29,9* (5,9-141)	20,6* (0,2-95)

NA: no aplicable debido al pequeño número de muestras con concentración detectable.

* Diferencia significativa ($p < 0,001$) con relación a las vacas sanas.

Cuadro 3. Valores promedio de haptoglobina (Hp) y amiloide A sérica (SAA) en suero sanguíneo y en leche de vacas con mastitis clínica y con procesos inflamatorios extramamarios (Nielsen et al. 2004)

Grupo	Hp (g/L)		SAA (mg/L)	
	Suero	Leche	Suero	Leche
Vacas sanas	0	0	75	5,1
Vacas con mastitis	0,79	0,11	752	47,5
Vacas con procesos inflamatorios extramamarios*	0	0	112	9,8

*flemón interdigital, metritis purulenta, poliartritis

mL y correlaciones significativas entre la concentración de Hp en leche y CCS ($r = 0,83$; $p < 0,0001$) y entre la concentración de Hp en suero sanguíneo y CCS ($r = 0,64$; $p < 0,001$) (Kovac et al. 2007).

Hiss et al. (2007) también encontraron correlación positiva entre la concentración de Hp en la leche y CCS ($r = 0,8$) con sensibilidad y especificidad superiores a 85%. La determinación de Hp en leche puede tener un alto potencial como indi-

cador de mastitis clínicas y subclínicas ya que se han observado incrementos de esta proteína en la leche de vacas con mastitis antes de que el CCS comience a aumentar (Hogarth et al. 2002).

La haptoglobina como indicador de trastornos metabólicos

En este apartado estudiaremos fundamentalmente la lipidosis hepática, cetosis y acidosis.

Lipidosis hepática

Un balance energético negativo puede llevar en ocasiones a lipidosis hepática, uno de los trastornos metabólicos más importantes en vacas lecheras de alta producción (Yoshino et al. 1993). Nakagawa et al. (1997) encontraron aumento de Hp en vacas con hígado graso, con un valor medio de Hp de 0,466 g/L en las vacas clasificadas con lipidosis (>30 mg de triglicéridos/g de tejido) contra valores de Hp de <0,01 g/L en las vacas normales (<20 mg de triglicéridos/g de tejido).

De esta manera, la determinación de la Hp sérica puede ser de utilidad para monitorizar vacas en situación de riesgo de sufrir lipidosis hepática (Yoshino et al. 1993).

La lipidosis hepática también afecta a ovinos y caprinos, aunque en estos animales el período más susceptible es al final de la gestación, coincidiendo en muchos casos con animales excesivamente gordos y con gestaciones múltiples (Carrasco et al. 1999). En estas especies no existen trabajos que relacionen la secreción de Hp con trastornos energéticos.

Cetosis

El balance energético negativo también está muy relacionado con la presentación de cetosis. Este proceso se inicia por una hipoglucemia que lleva a excesiva lipomovilización y generación de cuerpos cetónicos. Un factor que complica este proceso es la mayor producción de corti-

sol como respuesta al estrés que disminuye la utilización de glucosa, por lo que en muchos casos la cetosis continúa aún después de que la glucemia alcanzase la normalidad (McDonald et al. 2002). Este hecho está relacionado con la necesidad de hacer un diagnóstico precoz del problema pues la respuesta al tratamiento no es muy efectiva. Katoh et al. (2002) indican que la cetosis provocada por un ayuno de 3 días en terneros causa aumento de los niveles de haptoglobina en el 75% de los casos, llegando desde niveles indetectables a valores máximos de 511 mg/L. Así, existiría la posibilidad de utilizar las PFAs como indicadores rápidos de cetosis ayudando al diagnóstico temprano de este proceso.

Los indicadores tradicionales de lipomovilización utilizados en rumiantes son los ácidos grasos libres (AGL) y el beta-hidroxibutirato (BHB). Hachenberg et al. (2005) encontraron relación directa entre la concentración sérica de haptoglobina y de AGL ($r=0,4$; $p<0,001$), lo que puede indicar que, en condiciones de balance energético negativo, las PFAs pueden estar elevadas de forma proporcional al desequilibrio. Weinkauff et al. (2005) mostraron que los aumentos de haptoglobina en el suero están relacionados con una mayor concentración sanguínea de AGL y de BHB. Trevisi et al. (2005) compararon concentraciones de haptoglobina en grupos de cabras con alto y bajo nivel de beta-hidroxibutirato antes y después del parto, encontrando una relación entre BHB y Hp. En este tema se ha indicado la necesidad de realizar más estudios para determinar la respuesta de Hp y su asociación con el balance energético negativo (Crawford et al. 2005).

En contraste, Bassols et al. (2006) sugieren que el estrés nutricional no afectaría las PFAs, pues indicaron que Hp y SAA no se vieron afectadas en vacas con baja condición nutricional, a pesar de que esos animales tuvieron mayores valores sanguíneos de ácidos grasos libres, colesterol y cortisol.

Acidosis

Otro grave problema metabólico que afecta los rumiantes es un trastorno de origen alimentario conocido como acidosis ruminal. Este trastorno se produce cuando existe desequilibrio en los microorganismos ruminales asociado a errores en el manejo de la alimentación, por exceso de carbohidratos altamente fermentables o por falta de fibra en la ración, que provoca producción excesiva de ácido láctico y caída del pH ruminal (Bach 2002). Está caracterizada por anorexia, diarrea, éstasis ruminal, debilidad, incoordinación y postración (Calsamiglia y Ferret 2002). Metabólicamente causa acidosis ruminal y sistémica con alta tasa de mortalidad. Las condiciones de manejo con mayor riesgo de aparición del problema se dan cuando se emplean raciones concentradas para mantener los estados productivos más exigentes, como son el inicio de la lactación y el final de la gestación (Calsamiglia y Ferret 2002). En ovinos y caprinos existen pocos datos en la literatura a este respecto (Cao et al. 1987).

Las graves pérdidas económicas causadas por este problema, tanto en su forma clínica como subclínica, hacen necesario desarrollar pruebas diagnósticas rápidas para detectar el trastorno. La posibilidad de utilizar PFAs como indicadores precoces de esta alteración sería de importante beneficio para productores y veterinarios. Algunos estudios en humanos e in-vitro muestran evidencias de que Hp y SAA pueden estar involucradas en problemas de acidosis (Ulrich et al. 1999).

En rumiantes, los únicos trabajos que relacionan acidosis y PFAs son los realizados por Gozho et al. (2005 y 2006). En su primer trabajo, Gozho et al. (2005) encontraron aumentos de Hp en novillos con acidosis subaguda inducida por dietas con alta proporción de concentrado, desde 0,43 g/L, cuando la alimentación fue solo heno, hasta 0,79 g/L después de 5 días de ingerir dieta con 60% de concentrado y 40% de heno de alfalfa. En el mismo trabajo, hubo

aumento de SAA desde 33,6 mg/L (heno) hasta 170,7 mg/L (5 días con 60% de concentrado).

Posteriormente Gozho et al. (2006) utilizaron dietas en novillos con mayor cantidad de concentrado (hasta 76% de la dieta), encontrando aumento de Hp (hasta 1,9 g/L), mientras que hubo una tendencia al aumento de SAA. Se sugiere que los aumentos de PFAs en casos de acidosis pueden ser debidos a procesos inflamatorios causados por el medio ácido sobre el epitelio ruminal.

La haptoglobina como indicador de estrés

La Hp se ha empleado en trabajos experimentales para monitorizar niveles de estrés en el ganado. En un estudio en el que se realizó un transporte en camión de 4 a 6 horas en bovinos adultos, los niveles de Hp aumentaron a las 48 h posteriores, llegando a valores máximos de 2,58 g/L (Lomborg et al. 2006). Estos animales presentaron leucogramas típicos de estrés (neutrofilia). Murata y Miyamoto (1993) también encontraron aumentos de Hp en terneros transportados en camión durante 2 días. El suero de estos animales poseía actividad supresora sobre linfocitos que era dependiente de la concentración de Hp, lo que llevó a los autores a la hipótesis de que la Hp está involucrada como un inmunomodulador en los casos de estrés.

El estrés del parto también ocasiona aumento de haptoglobina desde 5 días antes hasta 5 días después del parto (Nakagawa et al. 1997). Este aumento puede prolongarse en casos de endometritis (Cairolí et al., 2006). Sin embargo Chan et al. (2004) no encontraron aumento de Hp asociado al parto.

La relación entre estrés y Hp está ligada al efecto de los glucocorticoides, que se consideran estimuladores de la síntesis y liberación hepática de esta proteína (Higuchi et al. 1994). Esta relación hace que la Hp pueda tener potencial como marcador bioquímico en estudios de bienestar animal y estrés.

REFERENCIAS

- ABERNETHY T.J., AVERY O.T. 1941. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. *J. Exp. Med.* 73: 173-182.
- ALSEMGEEST S.P.M., KALSBECK H.C., WENSING T., KOEMAN J.P., VAN EDEREN A.M., GRUYS E. 1994. Concentrations of SAA and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet. Quart.* 16: 21-23.
- AZIZ D.M., TAHA M.B. 1997. Effect of dystocia on serum haptoglobin in Awassi ewes. *Theriog.* 48: 559-562.
- BACH A. 2002. Trastornos ruminales en el vacuno lechero: un enfoque práctico. En: *Avances en nutrición y alimentación animal*, pp. 117-139. Eds. Rebollar P.G. Blas C., Mateos G.G. Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal. Barcelona. 204 pp.
- BASSOLS A., SACO Y., FINA M., GIMÉNEZ M., PATO R., PIEDRAFITA J. 2006. Acute phase proteins and metabolic parameters of Albera and Bruna Dels Pirineus cows in different production systems. 6th European colloquium on acute phase proteins. Copenhagen. Proceedings, p. 47.
- BAUMANN H., GAULDIE J. 1994. The acute phase response. *Immunol. Today* 15:74-80.
- BREMNER K.C. 1964. Haptoglobin is a macromolecular glycoprotein which is the major acute phase reactant in cattle and other ruminants. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 42: 643-656.
- CAIROLI F., BATTOCCHIO M., VERONESI M.C., BRAMBILLA D., CONSERVA F., EBERINI I., WAIT R., GIANAZZA E. 2006. Serum protein pattern during cow pregnancy: acute-phase proteins increase in the peripartum period. *Electrophoresis* 27: 1617-1625.
- CALSAMIGLIA S., FERRET A. 2002. Fisiología ruminal relacionada con la patología digestiva: acidosis y meteorismo. En: *Avances en nutrición y alimentación animal*, pp.95-115. Eds. Rebollar P.G. Blas C., Mateos G.G. Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal. Barcelona. 204 pp.
- CAO G.R., ENGLISH P.B., FILIPPICH L.J., INGLIS S. 1987. Experimentally induced lactic acidosis in the goat. *Aust. Vet. J.* 64: 367-370.
- CARRASCO L., ASTORGA R., LUQUE I., HUERTA B., MÉNDEZ A. 1999. Patología de los pequeños rumiantes en imágenes III. Enfermedades de los adultos (intoxicaciones y alteraciones metabólicas). *Cien. Vet.* 208: 41-50.
- CHAN J.P., CHU C.C., FUNG H.P., CHUANG S.T., LIN Y.C., CHU R.M., LEE S.L. 2004. Serum haptoglobin concentration in cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 66: 43-46.
- COLE D.J., ROUSSEL A.J., WHITNEY, M.S. 1997. Interpreting a bovine CBC: Evaluating the leukon and acute-phase proteins. *Vet. Med.* 92: 470-478.
- CONNER J.G., ECKERSALL P.D., DOHERTY M., DOUGLAS T.A. 1986. Acute phase response and mastitis in the cow. *Res. Vet. Sci.* 41: 126-128.
- CONNER J.G., ECKERSALL P.D., WISEMAN A., AITCHISON T.C., DOUGLAS T.A. 1988. Bovine acute phase response following turpentine injection. *Res. Vet. Sci.* 44: 82-88.
- CONNER J.G., ECKERSALL P.D., WISEMAN A., BAIN R.K., DOUGLAS T.A. 1989. Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagi* and endotoxin administration. *Res. Vet. Sci.* 47: 203-207.
- CRAWFORD R.G., LESLIE K.E., BAGG R., DICK C.P., DUFFIELD T.F. 2005. The impact of controlled release capsules of monensin on postcalving haptoglobin concentrations in dairy cattle. *Can. J. Vet. Res.* 69: 208-214.
- EATON J.W., BRANDT P., MAHONEY J.R., LEE J.T. 1982. Haptoglobin: a natural bacteriostat. *Science* 215: 691-693.

- ECKERSALL P.D., YOUNG F.J., NOLAN A.M., KNIGHT C.H., MCCOMB C., WATERSON M.M., HOGARTH C.J., SCOTT E.M., FITZPATRICK J.L. 2006. Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 89: 1488-1501.
- ECKERSALL P.D. 2004. Recent progress in the use of acute phase protein measurement in animals. 6th Meeting of the European Society of Veterinary Clinical Pathology. 15-18 sept, 2004. Lectures.
- ECKERSALL P.D., YOUNG F.J., MCCOMB C., HOGARTH C.J., SAFI S., WEBER A., MCDONALD T., NOLAN A.M., FITZPATRICK J.L. 2001. Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Vet Rec.* 148: 35-41.
- ECKERSALL P.D. 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue Medicin Veterinaire* 151: 577-584.
- ECKERSALL P.D., CONNER J.G. 1990. Plasma haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with albumin. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 96: 309-314.
- ECKERSALL P.D., CONNER J.G. 1988. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet. Res. Commun.* 12: 169-178.
- FAGOONEE S., GBUREK J., HIRSCH E., MARRRO S., MOESTRUP S.K., LAURBERG J.M., CHRISTENSEN E.I., SILENGO L., ALTRUDA F., TOLOSANO E. 2005. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading. *Am. J. Pathol.* 166: 973-983.
- GODSON D.L., CAMPOS M., ATTAH-POKU S.K., REDMOND M.J., CORDEIRO D.M., SETHI M.S., HARLAND R.J., BABIUK L.A. 1996. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 277-292.
- GONZÁLEZ F.D., BARCELLOS J., PATIÑO H.O., RIBEIRO L.A.O. (EDS.) 2000. Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 106 pp.
- GOZHO G.N., KRAUSE D.O., PLAIZIER J.C. 2006. Rumen lipopolysaccharide and inflammation during grain adaptation and subacute ruminal acidosis in steers. *J. Dairy Sci.* 89: 4404-4413.
- GOZHO G.N., PLAIZIER J.C., KRAUSE D.O., KENNEDY A.D., WITTENBERG K.M. 2005. Subacute ruminal acidosis induces ruminal lipopolysaccharide endotoxin release and triggers an inflammatory response. *J. Dairy Sci.* 88: 1399-1403.
- GRUYS E., OBWOLO M.J., TOUSSAINT M.J. 1994. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet. Bull.* 64: 1009-1018.
- HACHENBERG S., WEINKAUF C., HISS S., MÜLLER U., SAUERWEIN H. 2005. Haptoglobin in serum of cows: relations to metabolic parameters during early lactation. 5th International Colloquium on Animal Acute Phase Proteins. Dublin, Ireland, 14-15th March 2005. Abstracts of presentations. P12.
- HEINRICH P.C., CASTELL J.V., ANDUS T. 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265: 621-636.
- HISS S., MUELLER U., NEU-ZAHREN A., SAUERWEIN, H. 2007. Haptoglobin and lactate dehydrogenase measurements in milk for the identification of subclinically diseased udder quarters. *Veterinari Medicina* 52: 245-252.
- HISS S., MIELENZ M., BRUCKMAIER R.M., SAUERWEIN H. 2004. Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. *J. Dairy Sci.* 87: 3778-3784.
- HIGUCHI H., KATOH N., MIYAMOTO T., UCHIDA E., YUASA A., TAKAHASHI K. 1994. Dexamethasone-induced haptoglo-

- bin release bay calf liver parenchymal cells. *Am. J. Vet. Res.* 55: 1080-1085.
- HIRVONEN J., EKLUND K., TEPPONEN A.M., HUSZENICZA G., KULCSAR M., SALONIEMI H., PYÖRÄLÄ S. 1999a. Acute phase response in dairy cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Acta Vet. Scand.* 40: 35-46.
- HIRVONEN J., HUSZENICZA G., KULCÁR M., PYÖRÄLÄ S. 1999b. Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology* 51: 1071-1083.
- HIRVONEN J., PYÖRÄLÄ S., JOUSIMIES-SOMER H. 1996. Acute phase response in heifers with experimentally induced mastitis. *J. Dairy Res.* 63: 351-360.
- HÖFNER M.C., FOSBERY M.W., ECKERSALL P.D., DONALDSON A.I. 1994. Haptoglobin response of cattle infected with foot-and-mouth disease virus. *Res. Vet. Sci.* 57: 125-128.
- HOGARTH C.J., FITZPATRICK J.L., NOLAN A.M., ECKERSALL P.D. 2002. The acute phase response in bovine mastitis. *Proceedings of the XXII World Buiatrics Congress, Hannover*, p.121.
- HORADAGODA N.U., KNOX K.M.G., GIBBS H.A., REID S.W.J., HORADAGODA A., EDWARDS S.E.R., ECKERSALL P.D. 1999. Acute phase proteins in cattle; discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet. Rec.* 144: 437-441.
- INGVARTSEN K.L., DEWHURST R.J., FRIGGENS N.C. 2003. On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock Prod. Sci.* 83: 277-308.
- KATOH N., OIKAWA S., OOHASHI T., TAKAHASHI Y., ITOH F. 2002. Decreases of apolipoprotein B-100 and A-I concentrations and induction of haptoglobin and serum amyloid A in nonfed calves. *J. Vet. Med. Sci.* 64: 51-55.
- KOSSAIBATI M.A., HOVI M., ESSLEMONT R.J. 1998. Incidence of clinical mastitis in dairy herds in England. *Vet. Rec.* 143: 649-653.
- KOVAC G., POPELKOVÁ M., TKASIKOVÁ L., BURDOVA O., IHNAT, O. 2007. Interrelationship between somatic cell count and acute phase proteins in serum and milk of dairy cows. *Acta Vet. Brno* 76: 51-57.
- LEE W.C., HSIAO H.C., WU Y.L., LIN J.H., LEE Y.P., FUNG H.P., CHEN H.H., CHEN Y.H., CHU R.M. 2003. Serum C-reactive protein in dairy herds. *Canadian J. Vet Res.* 67:102-107.
- LIANG C.C. 1957. The formation of complexes between haemoglobins and plasma proteins in a variety of animals. *Biochem. J.* 66: 552-558.
- LOMBORG S.R., NIELSEN L.R., HEEGAARD P.M., JACOBSEN S. 2006. Acute phase proteins as possible markers of stress in cattle. 6th European colloquium on acute phase proteins. Copenhagen. *Proceedings*, p. 72.
- MAKIMURA S., SUZUKI N. 1982. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory diseases. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44: 15-21.
- MARTÍNEZ-SUBIELA S., TECLES F., PARRA M.D., CERÓN J.J. 2001. Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. *An. Vet. (Murcia)* 17: 99-116.
- MCDONALD P., EDWARDS R.A., GREENHALGH J.F.D., MORGAN C.A. 2002. *Animal nutrition*. 6th ed. Harlow: Prentice Hall, UK, 693 pp.
- MILLER L.L., BLY C.G., WATSON M.L., BALE W.F. 1951. A direct study of the isolated perfused rat liver with the aid of lysine-C14. *J. Exp. Med.* 94: 431-453.
- MILLER Y.I., ALTAMENTOVA S.M., SHAKLAI N. 1997. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin stems from a heme-initiated globin radical: antioxidant role of haptoglobin. *Biochemistry* 36: 12189-12198.

- MOORE L.G., PFEFFER A., CHIE W.N., MILLER H.A., ROGERS K.M., O'KEEFFE L.E. 1995. Induction of an acute phase response in lambs causes an increase in plasma levels of GH and IGF-1. *J. Endocrinol.* 144: 243-250.
- MORIMATSU M., SARIKAPUTI M., SYUTO B., SAITO M., YAMAMOTO S., NAIKI M. 1992. Bovine haptoglobin: single radial immunodiffusion assay of its polymeric forms and dramatic rise in acute-phase sera. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 33: 365-372.
- MORIMATSU M., WATANABE A., YOSHIMATSU K., FUJINAGA T., OKUBO M., NAIKI M. 1991. Elevation of bovine serum C-reactive protein and serum amyloid P component levels by lactation. *J. Dairy Res.* 58: 257-261.
- MURATA H., SHIMADA N., YOSHIOKA M. 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet. J.* 168: 24-40.
- MURATA H., MIYAMOTO T. 1993. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *Br. Vet. J.* 149: 277-283.
- NAGAHATA H., TAGUCHI K., NODA H. 1989. Preliminary studies on the acid soluble glycoproteins in serum and their diagnostic value for acute inflammatory diseases in cattle. *Vet. Res. Comm.* 13: 257-263.
- NAKAGAWA H., YAMAMOTO O., OIKAWA S., HIGUCHI H., WATANABE A., KATO N. 1997. Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci* 62: 137-141.
- NIELSEN B.H., JACOBSEN S., ANDERSEN P.H., NIEWOLD T.A., HEEGAARD P.M. 2004. Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis and cows with extramammary inflammatory conditions. *Vet. Rec.* 154: 361-365.
- PEPYS M.B. 2005. CRP or not CRP? That is the question. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25:1091-1094.
- PETERSEN H.H., NIELSEN J.P., HEEGAARD P.M. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35: 163-187.
- PFEFFER A., ROGERS K.M. 1989. Acute phase response of sheep: changes in the concentration of ceruloplasmin, fibrinogen, haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage. *Res. Vet. Sci.* 46: 118-124.
- PIÑEIRO M., ANDRÉS M., ITURRALDE M., CARMONA S., HIRVONEN J., PYÖRÄLÄ S., HEEGAARD P.M.H., TJØRNEHØJ K., LAMPREAVE F., PIÑEIRO A., ALAVA M.A. 2004. ITIH4 (Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4) is a new acute-phase protein isolated from cattle during experimental infection. *Infection and Immunity* 72: 3777-3782.
- POLONOVSKI M., JAYLE M.F. 1939. Peroxydase animals. Leur spécificité et leur rôle biologique. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 21: 66-91.
- RADOSTITS O.M., BLOOD D.C., GAY C.C. 1994. Mastitis. In: *Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.* 8th ed. London, Baillière Tindall. pp.563-701.
- REGASSA F., NOAKES D.E. 1999. Acute phase protein response of ewes and the release of PGFM in relation to uterine involution and the presence of intrauterine bacteria. *Vet. Rec.* 144: 502-506.
- SALONEN M., HIRVONEN J., PYÖRÄLÄ S., SANKARI S. SANDHOLM M. 1996. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Res. Vet. Sci.* 60: 88-91.
- SCHROEDL W., JAEKEL L., KRUEGER M. 2003. C-Reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. *J. Dairy Sci.* 86: 3313-3320.

- SCOTT P.R., MURRAY L.D., PENNY C.D. 1992. A preliminary study of serum haptoglobin concentration as a prognostic indicator of ovine dystocia. *Br. Vet. J.* 148: 351-355.
- SHIM B.J. 1976. Increase in serum haptoglobin stimulated by prostaglandins. *Nature* 259: 326-327.
- SKINNER J.G., ROBERTS L. 1994. Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet. Rec.* 134: 33-36.
- SKINNER J.G., BROWN R.A., ROBERTS L. 1991. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet. Rec.* 128: 147-149.
- THIELEN M. 2005. mRNA expression of the acute phase protein haptoglobin in blood and milk somatic cells and cellular localisation within the mammary gland of dairy cows. Tesis Doctoral. Institut für Tierwissenschaften, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.
- TREVISI E., D'ANGELO A., GAVIRAGHI A., NOÉ L., BERTONI G. 2005. Blood inflammatory indices in goats around kidding. *Italian Journal of Animal Science* 4 (suppl. 2): 404.
- ULRICH C., KRUGER B., KOHLER H., RIEGEL W. 1999. Effects of acidosis on acute phase protein metabolism in liver cells. *Miner. Electrolyte Metab.* 25: 228-233.
- WEINKAUF C., HACHENBERG S., HISS S., MÜLLER U., SAUERWEIN H. 2005. Haptoglobin in serum and milk of cows: relations to metabolic parameters during the periparturient phase. *Proc. Soc. Nutr. Physiol.* 14: 40.
- YOSHINO K., KATOH N., TAKAHASHI K., YUASA A. 1993. Possible involvement of protein kinase C with induction of haptoglobin in cows by treatment with dexamethasone and by starvation. *Am. J. Vet Res.* 54: 689-694.

