



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Proteínas de fase aguda en la clínica equina.

Acute phase proteins in equine practice.

Autor/es

Belén Mercader Ruiz

Director/es

Laura Barrachina Porcar

ÍNDICE

1. RESUMEN:	2
2. INTRODUCCIÓN:	3
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:	4
4. METODOLOGÍA:	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	5
5.1. Proteínas de Fase Aguda con utilidad clínica en los équidos:	5
5.1.1. Proteínas de Fase Aguda positivas:	5
5.1.1.1. Amiloide A sérico (AAS):	6
5.1.1.2. Haptoglobina (Hp):	7
5.1.1.3. Fibrinógeno (Fb):	8
5.1.1.4. Proteína C reactiva (PCR):	8
5.1.1.5. Otras:	9
5.1.2. Proteínas de Fase Aguda negativas:	9
5.1.2.1. Albúmina:	9
5.2. Proteínas de fase aguda en diferentes procesos en la clínica equina:	10
5.2.1. Patología digestiva:	10
5.2.2. Patología musculoesquelética:	13
5.2.3. Patología reproductiva:	17
5.2.4. Patología del neonato:	19
5.2.5. Patología respiratoria:	21
5.2.6. Procedimientos quirúrgicos:	23
5.2.7. Esfuerzo físico:	24
6. CONCLUSIONES:	26
7. VALORACIÓN PERSONAL:	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	28

1. RESUMEN: Proteínas de fase aguda en la clínica equina.

Las proteínas de fase aguda (PFAs) funcionan como biomarcadores de inflamación ya que sus concentraciones varían durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria. Esto ocurre por cualquier tipo de daño tisular que genere inflamación, como una infección o un traumatismo. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica para exponer en conjunto la utilidad de distintas PFAs relevantes en diversas patologías equinas desde un enfoque práctico. En el caballo, las PFAs con mayor relevancia clínica son el amiloide A sérico (AAS), la haptoglobina (Hp) y el fibrinógeno (Fb). Cuantificar sus concentraciones tanto en sangre como en otros fluidos como el líquido sinovial o peritoneal proporciona información relevante para caracterizar y monitorizar la evolución de un proceso inflamatorio. El AAS es la PFA más eficaz detectando la respuesta inflamatoria aguda en el caballo y cuantificar sus niveles puede contribuir al diagnóstico de procesos tan importantes en clínica equina como el síndrome abdominal agudo de resolución quirúrgica, las sinovitis sépticas o la septicemia neonatal. Por otro lado, la Hp es un marcador más eficaz detectando enfermedades que cursan de forma prolongada en el tiempo, como el asma equino. El Fb se usa de manera extendida en clínica equina, no obstante, en comparación con otras PFAs no es tan eficaz para detectar la inflamación, aunque determinar sus niveles puede ayudar en la detección de potros infectados por *Rhodococcus equi*. Sin embargo, pese a la ayuda diagnóstica que suponen, hay que tener en cuenta que las PFAs no son específicas de ninguna enfermedad, por lo que para caracterizar completamente el proceso inflamatorio sus concentraciones se deben interpretar siempre junto con los demás datos diagnósticos del caso.

ABSTRACT: Acute phase proteins in equine practice.

Acute phase proteins (APPs) function as inflammatory biomarkers since their concentrations are modified during the acute phase response in reaction to any tissue damage causing inflammation, such as infection or trauma. This academic work consists of a review of the scientific literature aiming at jointly expose the usefulness of different relevant APPs in several equine pathologies with a practical approach. In equine practice, the most relevant APPs are serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp) and fibrinogen (Fb). Measuring their concentrations, both in blood and other fluids such as synovial or peritoneal fluids, provides significant information to define and monitor the evolution of an inflammatory process. SAA is the most effective APP in detecting the acute phase response and determining its levels can contribute to the diagnosis of such important processes in equine practice as acute abdominal syndrome requiring surgical resolution, septic synovitis or neonatal septicemia. In contrast, Hp is a more

effective marker in detecting long-term diseases, like the equine asthma. Fb is widely used in equine practice but, compared to other APPs, it is not as useful in reflecting inflammation. Nevertheless, determining its levels can be helpful in the detection of foals infected by *Rhodococcus equi*. Nonetheless, despite of the diagnostic aid that APPs provide, they are not specific to any disease. Therefore, to fully characterize the inflammatory process, APPs concentrations should always be interpreted together with other diagnostic data.

2. INTRODUCCIÓN:

La respuesta inflamatoria es un mecanismo defensivo que poseen los seres vivos para proteger al organismo frente a una lesión, ya sea traumática o infecciosa. Forma parte de la inmunidad innata de los individuos y se divide en dos fases: aguda y crónica. La fase aguda de la respuesta inflamatoria se caracteriza por una serie de cambios neuroendocrinos, hematopoyéticos y metabólicos, y por la síntesis de las proteínas de fase aguda (PFAs) [1]. Se trata de una respuesta inespecífica y rápida, desencadenada por cualquier proceso que produzca una inflamación en los tejidos, como ocurre durante una infección, un traumatismo, una cirugía, durante el ejercicio intenso o durante el parto [2]. El fin de esta fase aguda y el comienzo de la fase crónica ocurre cuando este proceso se desequilibra, principalmente debido al estrés oxidativo que sufren las células si la inflamación perdura durante un largo periodo de tiempo [1].

El propósito de la fase aguda de la respuesta inflamatoria es prevenir el daño del organismo limitando el crecimiento de agentes infecciosos, eliminando las moléculas dañinas producidas tanto por el microorganismo infectante como por la respuesta celular del propio hospedador y activar el proceso de reparación para que la funcionalidad del tejido dañado vuelva a la normalidad [1].

El hígado es el principal órgano implicado durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria. Las citoquinas y mediadores secretados por las células dañadas son las encargadas de comunicarle que en algún lugar del organismo se ha producido una inflamación, obteniendo como respuesta la síntesis y secreción de las PFAs [3].

Por definición, las PFAs son proteínas que varían su concentración sérica en un 25% como respuesta a la inflamación o a la infección [4]. Estas proteínas se pueden dividir en positivas, si su concentración aumenta durante la inflamación, o en negativas, si su concentración disminuye [1,3,4].

Las PFAs se elevan en muchas enfermedades con patogenias muy distintas, lo que las hace muy poco específicas de un proceso pero, por otra parte, tienen una sensibilidad muy alta, permitiendo detectar incluso infecciones o inflamaciones subclínicas [1].

Los caballos experimentan una gran variedad de procesos inflamatorios que ponen en compromiso su salud. En la mayoría de situaciones, un diagnóstico y tratamiento rápido pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad. Como las PFAs han demostrado ser un buen reflejo de la respuesta inflamatoria aguda, éstas pueden ser de ayuda en patologías tan importantes en la clínica equina como el Síndrome Abdominal Agudo (AAS) [5–8], las sinovitis sépticas [8], las placentitis y abortos [9,10], la sepsis neonatal [11,12], o el síndrome de asma equino [13,14]. Además, también reflejan la respuesta inflamatoria aguda que se produce tras una cirugía [15–17] o un esfuerzo físico intenso [18,19].

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

Las PFAs son actualmente objeto de estudio de muchas investigaciones. Conocer su significado clínico, en conjunto con los demás signos que presente el caballo, puede ser de gran utilidad a la hora de realizar un diagnóstico, monitorizar el tratamiento y dar un pronóstico más certero. Puesto que el conocimiento en este campo se ha ido generando de forma más focalizada en PFAs y enfermedades equinas en concreto, resulta de interés realizar una revisión bibliográfica que reúna la información actualizada que se haya publicado en los últimos años sobre las diversas PFAs en las diferentes patologías equinas.

Por lo tanto, el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica para exponer en conjunto la utilidad de distintas PFAs relevantes en diferentes patologías equinas con el fin de aunar la información disponible desde un enfoque práctico.

4. METODOLOGÍA:

La metodología seguida en el presente trabajo de fin de grado ha sido la revisión bibliográfica de libros, actas de congresos y artículos científicos tanto originales como de revisión relacionados con las PFAs, su fisiopatología, y sus aplicaciones en la clínica veterinaria equina.

La información se ha recopilado mediante motores de búsqueda como Google Scholar o Alcorze y se han consultado bases de datos como PubMed o Web of Science, utilizando palabras clave como *“acute phase proteins”, “acute phase response”, “horse”, “inflammation”, “infection”, “peritoneal fluid”* o *“synovial fluid”*, así como sus combinaciones booleanas. Posteriormente, para conseguir información específica sobre algunas PFA y procesos que no habían aparecido en la anterior búsqueda, se buscaron trabajos que hicieran referencia a ellos de manera individual utilizando el nombre de cada PFA o de cada proceso, como *“serum amyloid A”, “haptoglobin”, “colic”, “synovitis”, “placentitis”, “neonatal sepsis”, “asthma”, “surgical trauma”* o *“exercise”*. Se incluyeron todas aquellas publicaciones en inglés y castellano desde 2009 hasta junio de 2019 que incluían al menos uno de los términos de

búsqueda en su título o en sus palabras clave, aunque se hicieron algunas excepciones con trabajos anteriores que explicaban conceptos generales o que contenían información relevante sobre las PFAs. Se excluyeron aquellos que, aunque presentaran información sobre las PFAs, no fuera de aplicación a la clínica equina o bien no existiera más evidencia científica que los respaldaran. Finalmente, para manejar la bibliografía se ha usado el gestor de referencias bibliográficas Mendeley.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras realizar la búsqueda bibliográfica con las palabras clave mencionadas anteriormente, se hallaron 137 trabajos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Varios de los trabajos encontrados incluían más de una PFA en el mismo estudio, o bien trataban generalidades de las PFAs, o se referían a ellas en varios procesos distintos. En total, se incluyeron 53 publicaciones en las que se hablaba del amiloide A sérico, 34 sobre la haptoglobina, sobre el fibrinógeno y 9 sobre el resto de PFAs. Si clasificamos los resultados por patologías, se encontraron 13 que estudiaban las PFAs en patologías digestivas, 20 en patologías músculo-esqueléticas, 11 en patologías del aparato reproductor, 8 en patologías del neonato, 9 en patologías respiratorias, 11 durante procedimientos quirúrgicos y 15 durante el esfuerzo físico.

A continuación, se explicarán las diferentes PFAs de utilidad en la clínica equina, comenzando por una descripción de cada PFA y seguido por un apartado de discusión en donde se describirán las variaciones en las concentraciones de las PFAs en cada grupo de procesos inflamatorios de los que se hayan realizado estudios científicos sobre su utilidad.

5.1. Proteínas de Fase Aguda con utilidad clínica en los équidos:

5.1.1. Proteínas de Fase Aguda positivas:

Las PFAs positivas son aquellas cuya concentración se ve incrementada durante la inflamación. Son las que más interés clínico poseen y se clasifican en mayores, moderadas y menores según la magnitud y rapidez de su incremento [20,21].

Las PFAs mayores se encuentran en muy baja concentración en el plasma de los individuos sanos e incrementan su concentración muy intensamente en respuesta a un estímulo inflamatorio en un corto periodo de tiempo. Estas concentraciones descienden también rápidamente durante la resolución de la inflamación. Las PFAs moderadas y menores se encuentran fisiológicamente en el plasma en los individuos sanos. Sus concentraciones se ven incrementadas por la inflamación, pero no llegan a niveles tan altos como los de las PFAs mayores. Además, sus niveles en plasma descienden más lentamente tras la resolución de la

inflamación [1,2,4]. En la **Tabla 1** se muestra la magnitud del incremento en las concentraciones de las PFAs positivas.

PFA positivas	Aumentan al menos un 25% su concentración
Mayores	Multiplican por 10-1.000 su concentración
Moderadas	Multiplican por 5-10 su concentración
Menores	Multiplican por 0,5-5 su concentración

Tabla 1. Incremento que experimentan los niveles de PFAs positivas durante la respuesta inflamatoria aguda. Información recopilada de Jacobsen y Andersen (2007) [2].

Dentro de esta clasificación, las PFAs que más importancia clínica poseen son las mayores y moderadas, ya que monitorizar su concentración sanguínea a lo largo de un proceso inflamatorio nos puede dar información muy valiosa sobre la progresión del cuadro que presenta el individuo[1,3,4]. En el caballos, la PFA positiva mayor y con más importancia en la clínica es el amiloide A sérico (AAS) [2], aunque hay otras PFAs moderadas que también van a ser de ayuda en el diagnóstico de ciertas patologías como es la haptoglobina (Hp) o el fibrinógeno (Fb) [21].

En la práctica clínica, se recomienda la cuantificación conjunta de una PFA mayor y de una moderada para la evaluación de un proceso patológico [22], ya que la evaluación de ambos parámetros permite realizar una estimación de la severidad y duración del proceso patológico [23].

5.1.1.1. Amiloide A sérico (AAS):

El AAS es la PFA con más importancia clínica en caballos [24]. Es una PFA positiva mayor que posee una vida media muy corta, por lo que los cambios en su concentración nos proporcionan una visión muy aproximada del nivel de inflamación que está sufriendo nuestro paciente en tiempo real, pero a su vez supone una limitación a la hora de valorar inflamaciones crónicas o subclínicas, en las cuales otro tipo de PFAs van a ser más útiles [2].

La función exacta de esta proteína no está del todo clara, pero se cree que puede contribuir a la inhibición de la proliferación linfocitaria y a promover la agregación plaquetaria, la fagocitosis y la migración de monocitos y neutrófilos, la síntesis de prostaglandinas y la activación de las metaloproteinasas [13,25]. La síntesis de AAS se produce principalmente en el hígado estimulada por la Interleucina-1, que llega desde el tejido dañado, donde es secretada por los macrófagos que acuden al producirse el daño [26]. Sin embargo, el AAS también puede producirse en las células endoteliales y en los epitelios de los órganos que tienen contacto con el exterior, como en el aparato gastrointestinal, el endometrio o las vías aéreas [27–29]. Además, se ha descrito su producción por parte de tejidos articulares y por el endometrio, lo cual puede indicar que el AAS participa en la modulación de la respuesta inmune local [30,31].

En caballos sanos, su concentración es muy baja (de 0.5 a 20 mg/L) [2,32,33], aumentando intensamente cuando se produce una inflamación en cualquier tejido del organismo [11,27,32]. Su concentración comienza a aumentar muy rápidamente, tras 6-12 horas de haberse dado el estímulo que ha producido la inflamación, alcanzando su concentración máxima 48 horas después. Este incremento en su concentración puede ser de hasta 1000 veces sus niveles basales [2]. El AAS posee una vida corta media, de unas 12 horas, por lo que cuando la inflamación se resuelve, su síntesis se detiene y su concentración desciende a niveles basales en ese periodo de tiempo. Esto característica resulta de mucha ayuda a la hora de monitorizar la evolución de un proceso y la respuesta a un tratamiento [28,32,34,35].

5.1.1.2. Haptoglobina (Hp):

La Hp en los caballos se describe como una PFA positiva moderada, ya que los cambios en su concentración son menos evidentes que los del AAS [36]. Se trata de una glicoproteína que forma parte de las α_2 -globulinas [37] y que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de enfermedades subagudas-crónicas en los caballos [38].

La Hp refleja el estado inmunitario del animal, ya que actúa modulando la actividad de los linfocitos T e inhibe la actividad de las catepsinas [32,39], aunque su propiedad más importante y la cual define su función principal en el organismo es su capacidad de unirse a la hemoglobina libre de manera muy estable [36,38,39]. La hemoglobina es liberada por la lisis de los eritrocitos en patologías autoinmunes, infecciosas o hereditarias y es tóxica para los tejidos por su actividad oxidativa [36]. Tras formarse el complejo hemoglobina-haptoglobina, este es reconocido por unos receptores de superficie en los macrófagos, los cuales transportan el complejo al hígado eliminándolo rápidamente de la circulación [1]. Además, al ligar la hemoglobina, la Hp funciona también como captadora del hierro, regulando su concentración a nivel urinario y evitando su efecto perjudicial en los tejidos [1,36]. Además, al limitar la disponibilidad de hierro para las bacterias que dependen de éste para crecer, ejerce cierta actividad bacteriostática [3,40]. De esta forma, un descenso en los niveles séricos de Hp nos indica que se está produciendo una hemólisis intra o extravascular [1], usándose su determinación de forma rutinaria para en el diagnóstico y monitorización de la anemia hemolítica [3].

La síntesis de la Hp es hepática, inducida principalmente por la secreción de interleucina-6 por las células del tejido dañado [1], aunque también se ha propuesto que exista una producción local por parte de los tejidos articulares inflamados [41]. La dinámica de los niveles de Hp depende, como en todas las PFAs, de la intensidad inflamatoria que se esté produciendo. La concentración basal de Hp en el caballo es mayor que la del AAS, yendo de 200 mg/L a 1000

mg/L [20] y, cuando existe una condición inflamatoria, esta concentración puede multiplicar su nivel una media de 3.3 veces, resultando en un incremento de menor intensidad que el del AAS pero pudiendo alcanzar valores totales mucho mayores [38].

La concentración de Hp comienza a aumentar tras 12-24 horas del estímulo inflamatorio y llega a su concentración máxima entre los 3-5 días tras el comienzo de la inflamación [20]. Los niveles de esta proteína se mantienen elevados una vez que los signos clínicos se han resuelto debido a que su vida media es más larga [39], por lo que no resulta tan útil como el AAS para la monitorización del tratamiento ni para dar un pronóstico de la enfermedad, pero sí para detectar inflamaciones crónicas o subclínicas en las que la respuesta inflamatoria no es tan severa pero es más mantenida en el tiempo [14,38].

5.1.1.3. Fibrinógeno (Fb):

La síntesis de Fb se produce en el hígado tras la inducción por parte de la interleucina-6 secretada por el tejido dañado [1]. Se trata de una β -globulina que se une específicamente a las integrinas CD11/CD18 de los fagocitos y desencadena la cascada de señales intracelulares que llevan a la fagocitosis, a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y al retraso de la apoptosis [42]. Sin embargo, la función principal de esta proteína es actuar como matriz en la formación del coágulo [1], por lo que su concentración puede verse influenciada por enfermedades como la Coagulación Intravascular Diseminada [43] o una hemorragia interna [21].

Las concentraciones de Fb aumentan a las 24-72 horas del estímulo inflamatorio [20,21], llegando a su concentración máxima entre los 3-6 días [2,20] y multiplicando de 1 a 10 veces su concentración basal [21]. En comparación con otras PFAs como el AAS, no es tan sensible detectando la inflamación aguda [21,44,45], ya que aumenta más lentamente y su rango normal de concentración es muy amplio, de 2.000 a 4.000 mg/L [1,2,46].

5.1.1.4. Proteína C reactiva (PCR):

La Proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina plasmática [1,3] que actúa como una opsonina frente a las bacterias, parásitos e inmunocomplejos y puede modular el comportamiento de varios tipos de células inflamatorias [47]. Fue la primera PFA descubierta en humanos, especie en la que es una PFA mayor utilizada ampliamente en medicina por ser capaz de diagnosticar y monitorizar la inflamación [48]. Sin embargo, en los équidos la PCR es una PFA menor [2,12]. Su concentración plasmática aumenta triplicando sus niveles basales tras 3-5 días del inicio de la inflamación [2,12]. Pese a este moderado aumento durante la inflamación, la PCR no ha demostrado ser de utilidad para evaluar y monitorizar la inflamación en el caballo [21].

5.1.1.5. Otras:

Hay muchas otras PFAs que se han evaluado en caballos pero con un número limitado de estudios. Entre ellas, la ceruloplasmina, la α 1-glicoproteína ácida y la ferritina.

La ceruloplasmina juega un papel clave en el metabolismo del hierro y en ligarse con el cobre plasmático [21]. Es una PFA menor en el caballo, duplicando su concentración y haciéndolo además mucho más tarde que el resto de PFAs, comenzando su incremento a los 5 días tras el estímulo inflamatorio y llegando al pico entre 7-14 días después [20].

La α 1-glicoproteína ácida es también considerada una PFA menor en el caballo y se asocia con la inflamación crónica más que con la aguda [49]. Multiplica por 4 su concentración, comenzando a aumentar a las 24 horas y llegando a su concentración máxima a las 72 horas [20].

La ferritina es una proteína que sirve de almacenamiento del hierro y es una PFA moderada en humanos y perros [50]. Sin embargo, su significado como PFA en los caballos no está del todo clara [7]. Los datos de esta proteína en équidos están limitados a los casos de cólico, donde sus niveles se encuentran elevados en los procesos de tipo inflamatorio, posiblemente debido al daño muscular o hepático en estos casos [51].

5.1.2. Proteínas de Fase Aguda negativas:

Las PFAs negativas son aquellas cuyas concentraciones disminuyen durante la respuesta inflamatoria aguda debido a que su síntesis se ve inhibida para aumentar la de las PFAs positivas [2]. En la clínica equina, su significado suele ser muy limitado [21].

5.1.2.1. Albúmina:

La albúmina es una proteína plasmática que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la presión oncótica, necesaria para la correcta distribución de los líquidos entre los compartimentos intravasculares y extravasculares.

Durante la respuesta inflamatoria aguda, aumenta la demanda de amino ácidos para la síntesis de las PFAs positivas, lo que hace que la síntesis de albúmina se detenga y que esos amino ácidos se dediquen a producir PFAs positivas [20]. Por tanto, la albúmina no es en sí un marcador útil de inflamación aguda [20,21], aunque su disminución puede ser un reflejo indirecto de la misma. Sin embargo, deben tenerse en cuenta otras causas de hipoalbuminemia como la pérdida de proteínas por enteropatías [21].

En la **Tabla 2** se encuentran resumidas las concentraciones normales y en condiciones inflamatorias que alcanzan las distintas PFAs en el caballo.

Proteína de Fase Aguda	Concentración Normal (mg/L)	Concentración durante la inflamación (mg/L)	Tiempo de respuesta (horas)	
			Comienzo	Concentración Máxima
Positivas				
Mayores:				
Amiloide A Sérico	0,5-20	50-800	6-12	48
Moderadas:				
Haptoglobina	200-1.000	400-2.700	12-24	72-120
Fibrinógeno	2.000-4.000	3.000-11.000	24-72	72-144
Menores:				
Proteína C Reactiva	7,5	10-35	24	72-120
Ceruloplasmina	300-400	700-900	120	192-140
α 1-glicoproteína ácida	79-90	100-250	24	72
Negativas				
Albúmina	30.000	27.500	144	192-240

Tabla 2. Concentraciones normales y en condiciones inflamatorias de las principales proteínas de fase aguda (PFA) de utilidad en la clínica equina, junto con su tiempo de respuesta (comienzo y concentración máxima). Tabla modificada original de un estudio de Jacobsen y Andersen (2007) [2].

5.2. Proteínas de fase aguda en diferentes procesos en la clínica equina:

5.2.1. Patología digestiva:

El cólico (síndrome abdominal agudo, SAA) es uno de los procesos patológicos más frecuentes e importantes en los équidos [52]. Dependiendo de la naturaleza de este síndrome, encontraremos lesiones muy distintas a lo largo del aparato gastrointestinal que causarán inflamación en los tejidos. Los cólicos pueden clasificarse en tres grandes categorías: obstructivo simple, obstructivo estrangulante e inflamatorio. En todos los casos se produce una respuesta inflamatoria aguda que queda reflejada mediante las PFAs, aunque la magnitud de esta respuesta depende de la cantidad de tejido afectado y la severidad del daño [6,53]. Esta última idea explica la intensa respuesta de las PFAs en los cólicos inflamatorios, como la enteritis proximal, la enterocolitis o tiflocolitis y la peritonitis, ya que el daño tisular es más extenso en comparación con procesos más localizados, como pueden ser los procesos estrangulados [6,29].

El curso de la enfermedad también influye en la respuesta de las PFAs: en los cólicos estrangulados, las lesiones suelen ser más severas y tienen un curso muy agudo, por lo que el animal suele ser remitido a un hospital con mayor rapidez, reduciéndose el tiempo que pasa desde que el cuadro comienza hasta que es diagnosticado. Si se analizan las PFAs en este caso,

puede que sus concentraciones no hayan llegado a aumentar [6]. En los cólicos inflamatorios, como el cuadro es de progresión más lenta, suele pasar más tiempo hasta que el caballo llega al hospital, dando tiempo a que las PFA incrementen. Además, al pasar más tiempo, el daño tisular puede ser mayor, apareciendo concentraciones más altas de PFA [5,6,8]. En la **Tabla 3** se resumen las concentraciones de las principales PFA que se ven alteradas por cólicos inflamatorios y estrangulantes en relación con el curso de la enfermedad según un estudio realizado sobre 370 caballos [6].

PFA (mg/L)		DURACIÓN DEL CÓLICO					
		5-12 horas		13-24 horas		>24 horas	
		Inflamatorio	Estrangulado	Inflamatorio	Estrangulado	Inflamatorio	Estrangulado
AAS	Suero	400	100	1.100	300	1.300	1.500
	LP	NA	NA	90	NA	1.000	900
Hp	Suero	2.200	2.100	3.300	3.200	3.800	3.500
	LP	800	1.500	1.100	1.500	2.800	2.100
Fb	Plasma	5000	4000	5.500	4.500	6.500	5.500

Tabla 3. Proteínas de fase aguda (PFA) más útiles durante la evolución del síndrome abdominal agudo (SAA) equino. AAS: Amiloide A sérico, Hp: Haptoglobina, Fb: Fibrinógeno, LP: Líquido peritoneal, NA: No aumenta. Información recopilada de un estudio realizado por Pihl et al. (2015) [6].

El AAS es la PFA que mejor va a indicar el inicio de la respuesta inflamatoria. La cuantificación de su concentración tanto en suero como en líquido peritoneal puede ser de mucha ayuda en el diagnóstico del SAA [6].

Gracias a la dinámica de esta proteína, el AAS ha sido la única PFA que ha demostrado mejorar el modelo diagnóstico para diferenciar entre cólicos que requieren intervención quirúrgica (obstructivos/estrangulantes) de los que no (inflamatorios) [8]. Las obstrucciones estranguladas intestinales pueden comprometer la vascularización de los tejidos, produciendo isquemia. Debido a esto, una rápida resolución quirúrgica es fundamental para estos casos. Sin embargo, los signos clínicos que muestra el caballo cuando llega al hospital pueden ser muy similares a los que se presentan en un cólico inflamatorio, cuyo tratamiento es médico [54]. Por ello, diferenciar entre estos dos tipos de cólico es esencial para el pronóstico del animal. Utilizando el procedimiento diagnóstico habitual en estos casos, la probabilidad de clasificar correctamente el cuadro es de un 86% mientras que, si añadimos la cuantificación de los niveles de AAS, conseguimos aumentar hasta un 90% la probabilidad de diferenciar correctamente un SAA de tipo inflamatorio de uno quirúrgico, ya que durante un SAA inflamatorio la concentración sérica media de AAS se eleva a 934 mg/L mientras que, durante un cuadro de resolución quirúrgica, se alcanza una concentración media de 227 mg/L [6,8]. Esto es aplicable para aquellos cólicos severos y de progresión rápida que no son fácilmente

clasificables en médicos o quirúrgicos basándonos solamente en el examen clínico o incluso tras haber realizado las pruebas laboratoriales rutinarias para estos casos [6].

Además de darnos estos datos para el diagnóstico del cuadro, el AAS también nos va a ayudar a monitorizar el tratamiento, ya que gracias a su corta vida media, cuando la inflamación disminuya o desaparezca en el tejido afectado y deje de sintetizarse, su concentración disminuirá en pocas horas [55].

Aunque el AAS sea la PFA que más información puede proporcionar en estos casos, también se han estudiado otras PFAs, como es el caso de la Hp, el Fb, la ferritina y la ceruloplasmina.

En el caso de la Hp, esta PFA no ha demostrado ser útil para el diagnóstico y monitorización de los caballos con SAA [38]. Al ser una PFA moderada, su concentración aumenta más tarde [38], siendo más indicativo de inflamación crónica que del inicio de ésta [8,23]. El comportamiento de la Hp frente a un SAA puede llevar a confusión ya que pueden darse complicaciones como la septicemia o la endotoxemia que pueden producir una anemia hemolítica [56] y, al ser la captación de hemoglobina su función principal, su concentración se puede ver disminuida en estas situaciones [57]. Si no se produce hemólisis, la concentración de Hp aumenta tanto en suero como en líquido peritoneal, aumentando antes y de manera más intensa en este fluido que en suero [5,6].

En caballos que sufren un proceso estrangulante grave y/o que no sobreviven al proceso, los niveles de Hp se encuentran disminuidos [7]. Esto puede deberse a la mencionada hemólisis asociada a la endotoxemia, reduciendo así sus concentraciones séricas [57]. Además de tener niveles de Hp disminuidos, los caballos que sufren de cólico estrangulante y que no sobreviven tienen unos niveles significativamente altos de ferritina, pero esto también puede ser debido a alguna alteración en el metabolismo del hierro o al daño muscular o hepático que pueden producirse en los casos severos [7].

Ya que la Hp y la ferritina se ven influenciadas por otros factores además de la inflamación, debemos tener especial cuidado al interpretar sus valores y se deben tener en cuenta otros parámetros laboratoriales y clínicos sugestivos de anemia hemolítica y de daño hepático y muscular [7].

Por otra parte, el Fb se usa en el diagnóstico laboratorial habitual del SAA [58]. La concentración de Fb aumenta y es capaz de manifestar la inflamación. Sin embargo, su respuesta es más tardía y en un rango bastante más estrecho en comparación con el AAS, por

lo que esta PFA es un marcador más adecuado para diferenciar el nivel de inflamación durante el SAA que el Fb [6,8].

Finalmente, también se ha observado aumento de la ceruloplasmina en los casos de SAA y se ha asociado con la necesidad de tratamiento quirúrgico, estando relacionada directamente con la severidad de la lesión entérica [52]. Sin embargo, los datos de esta PFA en estas condiciones son todavía muy limitados para sacar conclusiones sobre su utilidad.

5.2.2. Patología musculoesquelética:

El principal uso que se le da al caballo es de tipo deportivo, por lo que una amplia parte de la clínica equina se centra en las patologías del aparato musculoesquelético de estos animales, ya que la aparición de alteraciones o lesiones musculares, óseas, tendinosas o articulares puede comprometer el rendimiento atlético, el bienestar animal e incluso en algunos casos la vida del animal [59].

Una de las patologías en las que las PFAs son de utilidad son las sinovitis. Por definición, una sinovitis es la inflamación de la membrana sinovial y puede tener origen infeccioso o no infeccioso. Esta patología produce una respuesta inflamatoria cuantificable mediante las PFAs tanto en suero como en líquido sinovial [53].

La sinovitis séptica es una patología muy frecuente en los équidos cuya causa principal es la afección de una articulación u otra estructura sinovial por heridas traumáticas que penetran en éstas, contaminándose por bacterias u otros patógenos. El diagnóstico y el tratamiento precoz de esta patología es fundamental para el éxito del clínico, ya que cuanto más se retrase el tratamiento, más difícil será eliminar la infección de esa estructura sinovial. Además, la fuerte inflamación que produce la entrada de estos patógenos en la articulación conlleva un gran incremento en la actividad de enzimas degradativas, pudiendo resultar en la degeneración del cartílago articular si el proceso no se controla a tiempo [59,60]. Esta situación puede comprometer el nivel atlético del caballo e incluso puede llegar a requerir la eutanasia humanitaria por razones de bienestar animal [59,61] ya que, después de haber sufrido esta patología, solo entre el 56 y el 81% de los caballos se recuperan sin secuelas [60,62]. Debido a esto, un diagnóstico rápido y certero de esta patología es crítico para poder tratar eficazmente la infección y así evitar la subsiguiente degradación del cartílago y la aparición de osteoartritis [31].

Las sinovitis también pueden tener un carácter no infeccioso. Estas son una causa frecuente de cojera en los équidos y pueden ser traumáticas o degenerativas. En este tipo de sinovitis, la inflamación local de los tejidos es más moderada que en las sépticas, pero desencadenen algunas situaciones pueden desencadenar una respuesta aguda inflamatoria sistémica [37]. El

tratamiento de este tipo de sinovitis es muy distinto al de las sinovitis infecciosas, consistiendo principalmente en reposo, administración de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y distintos tipos de infiltraciones locales, desde corticosteroides a productos ortobiológicos. El pronóstico también es muy distinto en ambos casos y, en el supuesto de una sinovitis séptica, el tiempo que tardemos en realizar un diagnóstico es fundamental, por lo que una diferenciación rápida y certera entre ambos tipos de sinovitis es crucial para el pronóstico [59].

El diagnóstico de las sinovitis se lleva a cabo principalmente por los signos clínicos que presenta el animal (cojera, calor y tumefacción en la articulación afectada, comunicación de la herida con la articulación) y por el análisis del líquido sinovial, en el cual se cuantifican habitualmente las proteínas totales y se realiza un recuento total y diferencial de las células nucleadas [31]. Sin embargo, diferenciar un proceso agudo inflamatorio no infeccioso de uno infeccioso utilizando solamente estos parámetros puede ser complicado en algunos casos, puesto que en ambas situaciones podemos encontrar aumentos similares de las proteínas totales y del recuento total de células nucleadas en líquido sinovial [59,63–66]. Es en este momento cuando las PFAs pueden suponer una importante ayuda diagnóstica, ya que cada proceso produce un nivel distinto de inflamación, cuantificable mediante estas proteínas tanto en suero como en el líquido sinovial.

El AAS ha demostrado ser la PFA más útil para diferenciar las sinovitis infecciosas de las no infecciosas, ya que su dinámica durante ambas patologías y su amplio rango de concentración en el líquido sinovial y en el suero lo hacen un marcador muy sensible y específico de estos procesos. Sin embargo, también hay otras PFAs que varían durante las sinovitis, como la Hp y el Fb [31,37].

En los caballos sanos, la concentración de AAS tanto en líquido sinovial como en suero suele ser menor a 1 mg/L [27,32,33]. En un estudio realizado por Andreassen et al. (2017) en el que indujeron una sinovitis séptica mediante una inyección intraarticular de Lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia coli*, la concentración sérica de AAS empezó a incrementar tras 16 horas post-infección, alcanzando entre las 36-48 horas el pico máximo de 790 mg/L. Sin embargo, en el líquido sinovial el aumento que experimentó la concentración de esta PFA no fue tan intenso como en el suero, siendo el máximo de 230 mg/L, en ese mismo periodo de tiempo [67]. Se realizó otro modelo experimental similar mediante una inyección de Lipopolisacárido (LPS) de *Staphylococcus aureus*, en el que también se hallaron concentraciones aumentadas de AAS en suero y líquido sinovial, pero la intensidad del incremento fue más moderada, probablemente debido a la administración de drogas anti-inflamatorias durante el estudio [31].

En cambio, en un modelo de sinovitis aguda no séptica inducida por una inyección intra-articular de Anfotericina B realizado por Hultén et al. (2002), se observó que la concentración sérica de AAS también comenzaba a aumentar a las 16 horas y llegaba a su pico entre las 36 y 48 horas, de forma similar a lo observado en procesos sépticos. Sin embargo, en este caso la concentración sérica de AAS fue de media 163 mg/L [37], reflejando una respuesta inflamatoria aguda de menor intensidad.

Los estudios mencionados que desarrollan modelos experimentales tanto de sinovitis séptica como no séptica aportan información valiosa, pero también es necesario investigar la respuesta de las PFAs en estas patologías cuando ocurren de forma natural. Un estudio que incluyó 104 caballos presentando sinovitis sépticas y no sépticas de manera natural estableció que solamente se producían cambios significativos en las concentraciones séricas y sinoviales del AAS durante una sinovitis séptica, siendo los valores máximos de 275,5 mg/L y de 39,2 mg/L respectivamente, mientras que los niveles de AAS en ambos fluidos de aquellos caballos que presentaban sinovitis no infecciosas se encontraron en valores similares a los del grupo control (no patológicos). En este estudio se estableció un valor de corte para el AAS sérico de 60,7 mg/L y de 1,14 mg/L en el líquido sinovial, considerando que por encima de estos valores la sinovitis es de tipo séptico [68].

Otra de las ventajas que presenta el AAS frente a los parámetros diagnósticos habituales de esta patología es que sus niveles en líquido sinovial no se ven influenciados por la artrocentesis, la administración intra-articular de amikacina y los lavados articulares mediante artroscopia; procedimientos que sí influyen sobre la concentración de proteínas totales y sobre el recuento de células nucleadas [69,70]. Esto demuestra que el AAS también puede ser muy útil a la hora de valorar articulaciones a las que previamente se les ha realizado estos procedimientos tan comunes frente a estas situaciones [69,70]

Esta propiedad, junto a la corta vida media de esta proteína, hacen que su cuantificación seriada a lo largo de un tratamiento permita monitorizar la respuesta a este, ya que a medida que la inflamación se va resolviendo, su síntesis disminuye y sus niveles van retornando a la normalidad [71].

La Hp también ha demostrado tener potencial diagnóstico para estas patologías, pero existen un menor número de trabajos y solo están realizados en modelos experimentales, siendo necesaria más investigación en este campo. En el mismo estudio de antes realizado por Hultén et al. (2002) en el que se inducía una sinovitis aguda no infecciosa con Anfotericina B, las concentraciones séricas de Hp empezaron a aumentar en suero a las 16 horas, haciéndose

evidentes a las 24 horas y alcanzando su concentración máxima de 2.000 mg/L a las 48-96 horas [37]. En otro estudio con el mismo modelo experimental de sinovitis en ponis también se caracterizó el aumento en líquido sinovial de la Hp durante la inflamación. Las concentraciones que se determinaron de Hp en los individuos sanos fueron mayores en suero que en el líquido sinovial, siendo de 1.060 mg/L y de 170 mg/L respectivamente. Tras 15 días de la inducción de la artritis, las concentraciones de Hp en ambos fluidos aumentaron. Teniendo en cuenta los valores basales, este incremento fue de mayor intensidad en el líquido sinovial, llegando a 1.890 mg/L, que en el suero, alcanzando unos niveles de 2.430 mg/L [72]. Este último estudio tenía como limitación la cuantificación de los niveles de Hp a un solo tiempo tras inducir la inflamación, por lo que no determina exactamente la dinámica de la Hp en líquido sinovial.

En el mismo estudio mencionado anteriormente de Andreassen et al. (2017), en el modelo de sinovitis séptica inducida mediante la inyección intra-articular de lipopolisacárido (LPS), la Hp también aumentó en suero pero de forma moderada, llegando a 3.041 mg/L, a las 36-48 horas post-inducción. En cambio, en este estudio se observó que esta PFA llega antes a su concentración máxima en líquido sinovial que en suero, alcanzando unos niveles de 1850 mg/L entre 2-16 horas después de la inducción [67].

El Fb es otra PFA cuya concentración plasmática se ve aumentada tras una inducción de sinovitis no séptica mediante Anfotericina B, siendo perceptible a las 24h y alcanzando el pico a las 36-72h, llegando a 4.500 mg/L [37]. El Fb tiene una función en la patogénesis de la inflamación intraarticular [73,74] ya que induce una reacción inflamatoria en los sinoviocitos humanos y equinos [75,76], pero también puede contribuir a la homeostasis articular [73]. Como PFA, la concentración plasmática del Fb varía en respuesta de la inflamación, incluyendo la que se produce en estructuras articulares [15].

Tras una sinovitis inducida mediante una inyección intra-articular de LPS, la concentración de Fb en líquido sinovial empieza a aumentar 2 horas después de la inyección, alcanzando una concentración máxima media de 2.100 mg/L a las 8h [67]. Tras este periodo de tiempo, la concentración comienza a disminuir. Esto puede deberse a la fibrinólisis [77] y además estar relacionado con la formación de adherencias de fibrina en la membrana sinovial, desapareciendo así del líquido sinovial [78]. En suero, el Fb también aumenta en respuesta a la sinovitis séptica, pero los cambios no son perceptibles hasta las 36h después y es de una magnitud moderada, de 5.100 mg/L [67]. En la **Tabla 4** se muestran las concentraciones de las principales PFAs durante la inducción experimental de ambos tipos de sinovitis junto con el tiempo que tardan en alcanzar su pico máximo.

PFA	Sinovitis no infecciosas				Sinovitis infecciosas			
	Suero		Líquido Sinovial		Suero		Líquido Sinovial	
	Conc. Máx. (mg/L)	Tiempo (Horas)	Conc. Máx. (mg/L)	Tiempo (Horas)	Conc. Máx. (mg/L)	Tiempo (Horas)	Conc. Máx. (mg/L)	Tiempo (Horas)
Amiloide A Sérico	163	36-48	-	-	790	36-48	211	36-48
Haptoglobina	2.000	48-96	1890	-	3.041	36-48	1840	16
Fibrinógeno	4.500 (plasma)	36-72	-	-	5.100	36	2.100	8

Tabla 4. Resumen de las concentraciones máximas en suero y líquido sinovial y del tiempo en el que llegan a ellas de las distintas PFAs durante las sinovitis no infecciosas y las sinovitis infecciosas. Información recopilada de los estudios realizados por Ludwig et al. (2016) [31], Hultén et al. (2002) [37], Barrachina et al. (2016) [72] y Andreassen et al. (2017) [67]. Las casillas que se encuentran vacías se deben a que no se han encontrado datos publicados de esas PFAs en esas condiciones.

Por todo lo mencionado en este apartado, las PFAs (principalmente el AAS) pueden ayudar al clínico a la hora de diferenciar entre sinovitis sépticas y no sépticas, evaluar la respuesta al tratamiento y monitorizar la evolución de la enfermedad, permitiendo un inicio más rápido del tratamiento y facilitando que este sea más apropiado, todo lo cual mejora el pronóstico del animal y, en algunos casos, hasta la supervivencia [31].

5.2.3. Patología reproductiva:

La reproducción es la base de la producción de nuevos ejemplares, por lo que es necesario mantener la salud reproductiva de las yeguas para que estas se queden gestantes y que la gestación se lleve a término sin problemas. De lo contrario, la fertilidad de las yeguas y la obtención de potros sanos pueden verse comprometidos. Tanto la dificultad para que la yegua quede gestante como la interrupción de la gestación por un aborto suponen una merma económica para el criador, por lo que diagnosticar las enfermedades reproductivas y establecer un tratamiento adecuado y en un corto tiempo es esencial para intentar evitar estas pérdidas [79,80].

Por lo general, para evaluar el aparato reproductivo de la yegua se suele realizar un examen clínico y toma de muestras para citología, cultivo microbiológico o histopatología, pero en muchas ocasiones los resultados pueden ser poco concluyentes aún en su conjunto, por lo que es necesario buscar herramientas diagnósticas que aporten más información [81,82].

Una de las causas más frecuentes de infertilidad en las yeguas es la endometritis, que se define como la inflamación del tejido endometrial, cuyo origen puede ser infeccioso o no infeccioso y puede producir una pérdida de fertilidad parcial o una infertilidad absoluta. Las endometritis pueden ser clínicas o subclínicas y, aunque las clínicas suelen ser relativamente fáciles de

detectar, una endometritis subclínica puede no mostrar ninguna sintomatología, conllevando un considerable número de errores diagnósticos [83]. Por ello, también en este tipo de patologías se ha estudiado la utilidad de las PFAs como ayuda diagnóstica.

En un estudio experimental sobre la respuesta del AAS en esta patología realizado por Christoffersen et al. (2010) se inoculó una alta dosis de *Escherichia coli* que causó una respuesta inflamatoria aguda sistémica. Durante la endometritis, el AAS aumentó sus concentraciones séricas y además se demostró la síntesis de AAS por parte del tejido endometrial [84]. En un segundo estudio realizado en 2012 por el mismo grupo, se inoculó una dosis baja del mismo patógeno, no llegando a producir ningún cambio en las concentraciones séricas de AAS o en la expresión endometrial, deduciendo que los niveles de AAS dependen, en este caso, de la dosis del patógeno [30]. Sin embargo, hasta ahora no se ha descrito ninguna PFA con capacidad para detectar endometritis producidas de manera natural, ya sean clínicas o subclínicas [10,30]. Esto puede deberse a que el útero presenta su propia inmunidad local contra los patógenos, lo cual puede afectar a la dinámica de la respuesta inflamatoria aguda [10]. Si estos mecanismos defensivos fallan o son insuficientes, la infección puede desencadenar una respuesta inflamatoria aguda sistémica y por lo tanto la síntesis de AAS [85], mientras que si la infección se controla localmente, los niveles de AAS no se verían afectados [30]. Un problema añadido de las endometritis es que pueden derivar en otras patologías como la placentitis [9], la cual puede resultar en muerte embrionaria prematura [10], alumbramiento de potros débiles, prematuros o sépticos [86]. La placentitis es la causante de hasta un tercio de los abortos en yeguas y se define como la inflamación de la membrana corioalantoidea, debido principalmente a una infección ascendente. En su mayoría (90%), las placentitis son producidas por agentes bacterianos, aunque también pueden estar causadas por agentes fúngicos o víricos [87,88]. El AAS y la Hp pueden funcionar como biomarcadores no específicos de placentitis en yeguas [29,89]. La Hp llega a los 4.000 mg/L en plasma durante una placentitis y a 5.000 mg/L cuando se produce el aborto, mientras que el AAS alcanza los 800 mg/L cuando hay una placentitis y hasta que se produce el aborto, aumentado 48 horas antes que la Hp [29]. Estas PFAs se mantienen elevadas en sangre hasta que se instaura un tratamiento efectivo o se produce un aborto [9,29]. Además, el AAS plasmático no se ve influenciado por la toma de muestras de los fluidos fetales mediante amniocentesis, por lo que esta práctica no interferiría en su concentración [29].

La administración de antibióticos, antiinflamatorios y progestina en yeguas con placentitis reduce las concentraciones séricas del AAS a niveles basales, asociándose con un tratamiento eficaz y con el nacimiento de un potro sano. Por lo tanto, la concentración de esta PFA puede ayudarnos, aparte de a diagnosticar, a monitorizar la respuesta al tratamiento de la placentitis [9].

Por último, el AAS y la Hp también son útiles para detectar la muerte embrionaria temprana [10] y el AAS, además, para ayudar a determinar la naturaleza de los abortos [88]. La muerte embrionaria temprana es la que ocurre durante los primeros 40 días de gestación [90,91], siendo los factores causantes más comunes la endometritis y los desórdenes hormonales [10]. Aunque, como se ha mencionado antes, las PFAs no sean buenos marcadores de la endometritis, el AAS y la Hp reflejan el estado inmunitario de la yegua y permiten la evaluación de su salud general antes y durante la gestación [27,32,39,92]. La detección de niveles aumentados de AAS y Hp antes de la inseminación o tras realizarla pueden ser pronósticos de una muerte embrionaria temprana, lo cual a su vez puede sugerir la presencia de una endometritis subclínica o crónica [10].

Por otra parte, cuando nos encontramos frente un aborto, medir la concentración de AAS en la sangre cardiaca del feto abortado puede ayudar a discernir su naturaleza, ya que se ha observado que su concentración se encuentra aumentada en aquellos casos en que los tejidos fetales presentan una infección (bacteriana o por otros patógenos) y/o inflamación, encontrándose por encima de los 40 mg/L [87,88]. Sin embargo, encontramos concentraciones bajas de AAS en aquellos casos en los que el feto ha muerto y ha permanecido en el útero de la madre por un largo periodo de tiempo antes del aborto, probablemente debido a una placentitis crónica sin infección sistémica u otras complicaciones obstétricas como distocias, separación prematura de la placenta o anomalías en el cordón umbilical [88].

5.2.4. Patología del neonato:

Los potros son la principal fuente de ingresos en una yeguada. Son un producto caro, ya que la gestación es muy larga y se obtiene solo un potro por parto. Por tanto, hay que estar muy atentos a la salud de estos animales ya que, debido a su sistema inmune inmaduro y al nacer agammaglobulinémicos (reciben la inmunidad pasiva de la madre mediante el calostro tras el nacimiento), las septicemias y otras enfermedades infecciosas son muy frecuentes, pudiendo llegar a poner en peligro la vida del animal [93].

La septicemia neonatal es una causa muy importante de muerte en los potros neonatos. Al no haber ningún signo clínico específico ni ningún parámetro hematológico ni bioquímico que distinga con certeza los potros sépticos de aquellos que están débiles por alguna otra causa [93], el veterinario se enfrenta a un desafío diagnóstico [11,33]. La prueba laboratorial que puede dar información más específica es el cultivo sanguíneo, pero esta técnica requiere bastante tiempo, teniendo que establecerse el tratamiento sobre un diagnóstico presuntivo [11]. Con el fin de estandarizar y reforzar el procedimiento diagnóstico para la sepsis neonatal,

se ha desarrollado un sistema llamado Índice de Septicemia Neonatal, el cual consiste en asignar una puntuación a los diferentes signos clínicos, hematológicos y bioquímicos que se producen durante este proceso. Esta puntuación es mayor cuanto más alterados estén estos parámetros y, según la puntuación final, se establece un pronóstico u otro [94].

Por todo esto, la diferenciación entre un proceso infeccioso y no infeccioso y un rápido inicio del tratamiento apropiado son esenciales para manejar las patologías en los neonatos y en los potros de mayor edad. La concentración de Fb, una PFA moderada en el caballo, es un parámetro que ya se valora en el Índice de Septicemia Neonatal [94]. Este aumenta su concentración en plasma si el potro sufre un proceso infeccioso, pero su aumento es bastante limitado [11,95]. Además, en algunos casos puede disminuir si se ha producido CID [93,96], ya que funciona como un factor de coagulación como se ha explicado anteriormente.

Por otra parte, cuantificar la concentración de AAS puede ser útil para establecer esa diferenciación. Aunque el aumento en su concentración no apunta directamente a una enfermedad en concreto, puede indicar la necesidad de iniciar rápidamente una terapia, lo cual es particularmente importante en el manejo de neonatos ya que su sistema inmune es inmaduro y, si además el encalostrado no se ha llevado a cabo correctamente, el curso de la enfermedad puede ser muy rápido y llegar a ser mortal [55]. En general, se considera que todos los potros con una concentración elevada de AAS presentan alguna condición patológica [11]. Una concentración por encima de los 200 mg/L es sugestiva de infección [97], aunque se ha propuesto un valor de corte de 100 mg/L para la diferenciación general entre patologías infecciosas y no infecciosas [33]. Si la concentración se encuentra entre 20 mg/L y 100 mg/L se atribuye a un proceso no infeccioso asociado a traumatismos o a que el potro sea dismaduro [97]. Todo esto nos indica que determinar la concentración de AAS es útil en el diagnóstico diferencial de infección y septicemia en neonatos y potros [33,97] y se ha sugerido su inclusión en el índice de Septicemia que se usa en el diagnóstico habitual para mejorar el modelo [33]. Aunque unos niveles de AAS aumentados pueden sugerir una infección sistémica, no deben ser interpretados como un indicador de necesidad de terapia antimicrobiana. La detección de estos altos niveles de AAS justifica una investigación más a fondo de una posible infección, pero el uso de antimicrobianos debería basarse siempre en la identificación del patógeno y su susceptibilidad [55].

En los potros con sepsis, la concentración de Hp se encuentra disminuida. Esto puede deberse a la hemólisis que puede acompañar a la septicemia ya que, como se ha mencionado anteriormente, la Hp actúa uniéndose a la hemoglobina libre que se produce en estos casos. Además, también se ha visto que su concentración disminuye en potros con anemia y con

infección transplacentaria de babesiosis [98]. Esto hace que la Hp posea una utilidad clínica mínima como PFA en comparación con los métodos analíticos habituales como la determinación del Fb [12].

La PCR está asociada positivamente con el conteo de neutrófilos en banda y la temperatura rectal en los neonatos sépticos. Además, también se ha observado un aumento de sus niveles en potros con neutrófilos tóxicos, enterocolitis, cólico, fracturas de costilla, y artritis séptica, sugiriendo que la PCR puede servir para detectar inflamación en estos animales [12].

5.2.5. Patología respiratoria:

Las enfermedades respiratorias aparecen muy frecuentemente en la clínica, suponiendo alrededor del 30% del total de las patologías equinas [99]. Además, al ser el caballo un animal dedicado especialmente al deporte, las alteraciones respiratorias se consideran muy importantes, ya que pueden suponer una pérdida de su rendimiento [100].

La Rhodococcosis es una enfermedad infecciosa respiratoria que afecta normalmente a potros entre 1 y 6 meses de vida [101]. Se trata de una enfermedad que tiene un gran impacto en las granjas de cría [101] y que puede llegar a afectar al futuro rendimiento deportivo del animal [102]. El principal patógeno implicado es *Rhodococcus equi* y la enfermedad se manifiesta mostrando una bronconeumonía de carácter crónico y piogranulomatosa, enteritis y, en ocasiones, bacteremia y artritis. El diagnóstico de esta neumonía puede ser en ocasiones complicado, ya que el curso de la enfermedad y los signos clínicos pueden ser sutiles en las fases tempranas [103,104]. Aunque se ha mencionado anteriormente que los niveles de AAS aumentan en caso de infección en potros neonatos, en los potros con neumonía por *Rhodococcus equi* este aumento no se produce necesariamente. El AAS tiene una baja sensibilidad y especificidad detectando las neumonías producidas por este patógeno [105] y no es útil para detectarlas de manera precoz [106], aunque sí se han descrito aumentos en casos donde los signos clínicos de esta enfermedad eran evidentes [11]. Aunque actualmente se desconoce la causa de este hecho, que el AAS no varíe sus niveles durante esta patología se ha atribuido al carácter crónico de la enfermedad [107], si bien también puede ser debido a que en los estudios llevados a cabo se haya confundido la infección por este patógeno con otras infecciones concurrentes, o que se identificaran potros como sanos de manera errónea, estando en realidad infectados subclínicamente [107]. En cambio, el Fb sí puede ser útil a la hora de diagnosticar esta patología, ya que sus niveles se elevan en potros de entre 2 y 5 semanas con Rhodococcosis subclínica o preclínica. Además, independientemente de la edad,

esta PFA se encuentra aumentada entre las semanas 1 y 4 tras la infección. Sin embargo, no se ha establecido un valor de corte seguro para esta PFA en esta patología [105].

Otra de las causas de bajo rendimiento atlético es el asma equino, el cual se debe a la inflamación de las vías aéreas bajas. Entre sus signos clínicos se encuentran la mencionada pérdida de rendimiento, dificultad respiratoria, la tos crónica e intermitente y en ocasiones la secreción nasal [106,107]. Dentro de este cuadro, pueden identificarse dos formas: la leve-moderada y la severa. El asma leve-moderado se denomina enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, es más frecuente en caballos jóvenes y sus signos clínicos pueden ser muy sutiles. Este cuadro puede evolucionar a casos de asma severo, conocido como obstrucción recurrente de vías respiratorias (*Recurrent airway obstruction*, RAO de sus siglas en inglés) en donde los signos clínicos se intensifican, siendo característico un distrés respiratorio muy marcado. Este proceso suele afectar a los caballos a partir de los 7 años [110].

En los caballos que han llegado a desarrollar RAO, además de la inflamación de las vías aéreas, también se produce la acumulación de mucosidad y una obstrucción reversible por la hipersensibilidad bronquial [111], pudiendo causar una inflamación sistémica en todas las fases de la enfermedad (exacerbación y remisión) con la consecuente síntesis de PFAs [13].

Se ha demostrado que la concentración sérica de Hp se encuentra elevada durante el asma severo, incluso en aquellos casos susceptibles pero en fase de remisión de la enfermedad. Sus niveles tardan en aumentar, no siendo un buen marcador en las fases tempranas de la enfermedad [13]. Sin embargo, en caballos en fase de remisión, su concentración se encuentra alrededor de 1090 mg/L y, cuando se produce la fase de exacerbación de los signos clínicos, llega a alcanzar una media de 1663 mg/L [14]. Esto puede sugerir que la Hp sea útil como marcador biológico de la RAO [14] y que la monitorización de esta PFA durante un periodo prolongado puede ayudarnos a seleccionar una terapia y monitorizarla [13]. Las concentraciones de AAS también aumentan, pero solo en caballos con sintomatología y de manera transitoria [14].

En los casos leves-moderados de asma equino [110], la sintomatología puede ser muy variable, ya que los caballos pueden presentar tos y sonidos pulmonares anormales o no presentar ningún signo obvio de enfermedad. Al presentar signos clínicos tan inespecíficos, este tipo de asma se ha convertido en una enfermedad subdiagnosticada [112]. Se ha demostrado que los niveles de Hp sérica en caballos que sufren de asma leve-moderado se encuentra duplicada y, aunque el aumento de esta PFA no es sinónimo de asma, justifica una mayor investigación de los casos sospechosos [112].

5.2.6. Procedimientos quirúrgicos:

Someter a un paciente a una intervención quirúrgica hace que se desencadene una respuesta inflamatoria aguda que queda reflejada por los cambios en la concentración de las PFAs [15]. Las PFAs principalmente afectadas tras una intervención quirúrgica son el AAS, la Hp y el Fb [16,27,32].

La dinámica normal del AAS tras una cirugía en la que no se haya detectado ninguna complicación consiste en una subida y subsiguiente bajada del nivel en suero cuando se resuelve la inflamación generada por la propia manipulación de tejidos [16,53,95,113]. Si los niveles en suero se mantienen elevados durante más de tres días tras la intervención puede ser indicativo de infección y/o de que el caballo ha desarrollado un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) tras una cirugía [17,45,114,115]. Para establecer el riesgo de aparición de complicaciones, se recomienda analizar el AAS a las 48, 72 y 96 horas tras la cirugía [17,45]. Al someter a un caballo a un procedimiento quirúrgico menor bajo anestesia general sin que se establezca una infección post-quirúrgica, la concentración de AAS varía según la cirugía haya sido electiva o no, elevándose de media a 16,4 mg/L y a 27,3 mg/L respectivamente [16].

El Fb [15,16,95] y la Hp [16] también aumentan durante el trauma quirúrgico, pero sus respuestas son mucho más variables tanto en magnitud como en duración [16,45]. La Hp llega a su pico entre las 24-48 horas tras la cirugía y el Fb tras 3-6 días, siendo capaces de detectar la inflamación generada por el propio procedimiento [16]. Además, el Fb se mantiene elevado en plasma por más de 11-15 días, no siendo válido como marcador en la monitorización de la recuperación quirúrgica [15,95]. La respuesta al trauma quirúrgico de estas tres PFAs se ha estudiado en procedimientos tales como artroscopia de la articulación tibiotarsal para la eliminación de un fragmento osteocondral, laringoplastia y ventriculectomía, exteriorización de la carótida, y la tenotomía de los tendones flexores [15,113,116] y una variedad de procedimientos electivos y cirugías menores del tracto respiratorio y ortopédicas [16].

En procedimientos quirúrgicos de mayor severidad, como las laparotomías exploratorias, la concentración de AAS aumenta hasta 527 mg/L y, si aparece alguna complicación, se eleva de media hasta 1.053 mg/L [17]. El pico tras estas cirugías se obtiene también entre el segundo y tercer día en ausencia de complicaciones y su concentración comienza a disminuir a partir de las 96 horas [17,45]. Los niveles de Fb plasmático tras este tipo de cirugías mayores, en contraste con el AAS, no excede sus límites normales (2.000-4.000 mg/L)[17,45].

En general, las tres PFAs (AAS, Hp y Fb) nos sirven para identificar la inflamación post quirúrgica tras procedimientos menores y mayores, pero la respuesta de la Hp y el Fb son mucho más lentas y variables y su concentración aumenta en un rango mucho más estrecho

que el del AAS [16]. Además, la cuantificación seriada de la concentración sérica de AAS ha mostrado ser de ayuda para determinar el riesgo de complicaciones y guiar el manejo postquirúrgico general [45], además de ayudar a prevenir la aparición de estas [17]. Por tanto, se considera que el AAS es la PFA más sensible para detectar el inicio de la respuesta inflamatoria aguda desencadenada por el trauma quirúrgico y monitorizarla [15,17,45].

5.2.7. Esfuerzo físico:

Cuando se realiza un esfuerzo físico, como durante una carrera de resistencia (Raid), una carrera de velocidad (Turf) o tras una sesión de entrenamiento intensa y el organismo no está debidamente entrenado para ello, se produce una depleción del glucógeno en los músculos y daño muscular, lo cual induce una inflamación capaz de desencadenar una respuesta de fase aguda sistémica y, por lo tanto, la síntesis y secreción de PFA [117]. Esto no es una condición patológica por sí misma, pero puede desembocar en una hemólisis inducida por el ejercicio [118] o la rotura de fibras [119], factores que también influyen en la respuesta de las PFAs.

En los caballos dedicados a carreras de resistencia, la respuesta inflamatoria aguda inducida por el esfuerzo físico se caracteriza por un aumento de los niveles de AAS [18]. En cambio, ni los niveles de Hp ni de PCR varían [120,121]. En aquellos que completan largas distancias (120 o 160km) y han pasado satisfactoriamente la inspección veterinaria, la concentración sérica de AAS aumenta más de 10 veces su valor basal. Si, en cambio, se trata de una carrera de distancia moderada (34-60 km) o cuando somete a un caballo inexperto a un entrenamiento demasiado intenso, el AAS solamente dobla o cuadriplica su concentración [19,120]. El Turf induce aproximadamente un aumento de siete veces la concentración basal de AAS, que retorna a sus valores normales en 2 días [122]. Aunque el ejercicio induzca un aumento en los niveles de AAS, incluso las concentraciones individuales más altas son aun relativamente bajas en comparación con aquellas que son inducidas por enfermedades inflamatorias agudas[55].

En los caballos de resistencia, cuantificar los niveles de AAS pre-competición puede sernos de ayuda en la evaluación de la salud general y el estado de entrenamiento del animal [18,19]. Un estudio realizado en caballos de raid en distancias largas (120-160km) mostró que era más probable que aquellos caballos en los que la concentración de AAS antes de la carrera excedía 1mg/L fueran eliminados de la competición [18]. Sin embargo, se ha de investigar más en este tema, ya que los estudios publicados hasta la fecha están realizados con un tamaño de muestra pequeña y se ha de trabajar más para determinar un valor de corte más fiable. En los caballos dedicados a carreras de velocidad, este ejercicio también induce un incremento del AAS [122]. Además, en un estudio realizado por Turlo et al. (2015) se encontró que si los

animales sufrían alguna lesión ortopédica durante la carrera, se producía a los 3-4 días un aumento adicional de AAS de forma que su valor era significativamente mayor que en aquellos individuos que también participaron en la carrera pero no sufrieron ninguna lesión [123].

En el caso de los caballos que realizan concurso completo existen menos estudios, pero se ha visto que al final de la competición la concentración sérica de AAS se dobla, mientras que los niveles séricos de Hp no experimentan cambios [124]. Sin embargo, no se ha hallado ninguna correlación entre los niveles de AAS y una mala actuación en las carreras de esta disciplina [125].

En definitiva, la monitorización del AAS durante el entrenamiento de un caballo puede ser un parámetro útil para evaluar su salud general, y poder adaptar el entrenamiento a la capacidad deportiva del animal para así contribuir a un mejor rendimiento deportivo [8]. Sin embargo, se ha de seguir investigando en este campo para terminar de definir los patrones de los cambios observados [55].

Aunque parece ser que el AAS es la PFA que más puede ayudar a evaluar el estado físico general de los caballos, hay otras PFAs que pueden ser útiles para comprobar si el caballo ha sido sometido a un ejercicio demasiado intenso para él, ya que un ejercicio extenuante puede producir una hemólisis intravascular inducida por el ejercicio [126]. Se trata de una condición frecuente en los atletas equinos y se ha descrito en caballos tras haber realizado una carrera de resistencia [127], tras una carrera de velocidad [118] y tras el entrenamiento intenso en tapiz rodante [128,129]. Tras el ejercicio extenuante, se produce un aumento en la hemoglobina libre en plasma procedente de la rotura de los eritrocitos [118,129], que va acompañada de un descenso en las concentraciones séricas de Hp [130,131] al formarse el complejo hemoglobina-Hp [118,126,132]. El daño en las células musculares y su consecuente liberación de mioglobina también puede hacer descender los niveles de Hp [119,133,134]. Por tanto, la Hp también puede reflejar esta situación, pero en este caso no por su aumento como PFA positiva, sino al descender por su papel en la unión con la hemoglobina.

Además, durante un ejercicio físico extenuante también se produce un incremento de los niveles séricos de ferritina [50,135,136] y ceruloplasmina [137], aunque hasta la fecha hay muy pocos trabajos que estudien su comportamiento en estas condiciones.

6. CONCLUSIONES:

Tras haber realizado la presente revisión bibliográfica sobre las PFAs en la clínica equina se han obtenido las siguientes conclusiones:

- El AAS es la PFA más eficaz en detectar la respuesta inflamatoria aguda en el caballo. Sus niveles aumentan rápida e intensamente ante un estímulo inflamatorio, haciéndolos fácilmente detectables tanto en sangre como en otros fluidos. Este incremento es bastante proporcional a la inflamación que se está produciendo, por lo que cuantificar su concentración es de gran ayuda diagnóstica para patologías de gran importancia en clínica equina como el SAA de resolución quirúrgica, las sinovitis infecciosas o la septicemia neonatal.
- Debido a la corta vida media del AAS, ésta es capaz de reflejar prácticamente a tiempo real la evolución de la inflamación, por lo que mediciones seriadas de sus niveles permiten evaluar la respuesta al tratamiento. A diferencia de otros marcadores de inflamación, no ve alterada su concentración por procedimientos diagnósticos y terapéuticos habituales, añadiendo otra ventaja como herramienta de monitorización.
- La Hp es el marcador más eficaz para la detección de inflamaciones crónicas, por lo que la cuantificación de sus niveles puede ser útil en procesos que cursen con un desarrollo prolongado en el tiempo como el asma equino. Aunque también es útil, en menor medida, como marcador de pronóstico en el SAA y en la septicemia neonatal.
- El Fb es una PFA que ya se usa de forma bastante extendida en la clínica equina pero que, sin embargo, en comparación con otras PFAs no es tan eficaz a la hora de detectar la inflamación. La determinación de sus niveles puede ser especialmente de ayuda a la hora de identificar a potros infectados por *Rhodococcus equi*.
- Como conclusión general, la cuantificación del AAS, la Hp y el Fb a lo largo de un proceso inflamatorio nos proporciona un reflejo del estado y tipo de inflamación que se está produciendo en cada momento, facilitándonos un método eficaz a la hora de monitorizar su evolución. Según el tipo de proceso unas PFAs serán de más utilidad que otras, pero en general, el AAS es la que aporta más información en mayor variedad de patologías. Sin embargo, las PFAs no son específicas de ninguna enfermedad por lo que, para caracterizar completamente la inflamación, sus concentraciones se deben interpretar siempre junto con los demás datos diagnósticos del caso.

CONCLUSIONS:

After carrying out this bibliographic review about APPs in the equine practice, the following conclusions have been obtained:

- SAA is the most effective APP in detecting the acute inflammatory response in horses. Its level increases rapidly and intensely in response to inflammatory stimuli, making it easily detectable in blood and other fluids. SAA increase is quite proportional to the occurring inflammation, so measuring its concentration is a considerable diagnostic aid for important equine pathologies such as acute abdominal syndrome requiring surgical resolution, infectious synovitis or neonatal septicemia.
- Due to the short half-life of SAA, its level can reflect the evolution of the inflammation almost in real time, whereby serial measurements of its levels allow to evaluate the response to treatment. Unlike other markers of inflammation, its concentration is not altered by usual diagnostic and therapeutic procedures, adding another advantage to SAA as a monitoring tool.
- Hp is the most effective marker for the detection of chronic inflammatory conditions, hence the measurement of its levels can be useful in long-term processes such as equine asthma. To a lesser extent, it is also useful as a prognostic marker in acute abdominal syndrome and in neonatal septicemia.
- Fb is already being used quite widely in the equine practice. However, compared to other APPs, it is less effective in detecting inflammation. The determination of its levels can be especially helpful for detecting foals infected by *Rhodococcus equi*.
- As a general conclusion, the determination of SAA, Hp and Fb throughout an inflammatory process provides a reflection of the status and type of inflammation that is taking place, thus being an effective method for monitoring its evolution. Depending on the kind of process, some APPs will be more useful than others but, in general, the SAA is the APP that can provide more information in a wider range of pathologies. Since APPs are not specific to any disease, their concentrations should always be interpreted together with other diagnostic data of the patient to fully characterize the inflammatory process.

7. VALORACIÓN PERSONAL:

Para mí, la realización de este trabajo ha sido una fuente de aprendizaje. En primer lugar, me ha permitido adquirir conocimientos sobre un tema que hasta ahora prácticamente desconocía y que me pueden ser de utilidad en mi futuro como veterinaria. Además, al haber tratado distintas patologías en la clínica equina, también me ha servido para repasar varios

procesos de importancia en los caballos, reforzando así mis conocimientos. En segundo lugar, la elaboración de esta revisión bibliográfica ha supuesto un reto para mí, ya que, además de tener que aprender a manejar un gestor bibliográfico y los buscadores de ámbito científico, he tenido que gestionar una gran cantidad de información sobre un tema que me parece complicado. También, considero que gracias a este trabajo he mejorado mi comprensión lectora en inglés, ya que prácticamente todos los trabajos consultados se encontraban en este idioma.

Por último, me gustaría agradecer a mis tutoras Laura Barrachina Porcar y Sara Fuente Franco por sus buenísimos consejos y por su paciencia, apoyo y comprensión en los momentos de bloqueo. Agradecer también al resto de profesores, veterinarios y compañeros que forman parte del área de équidos por brindarme la oportunidad de realizar su programa de voluntariado estos últimos años de mi carrera, gracias al cual he descubierto mi pasión por los caballos y mi interés por la clínica equina.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Safi, S. (2012) Acute Phase Proteins – Analysis, Clinical Applications and Potentials. In: *Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. pp 351–381.
2. Jacobsen, S. and Andersen, P.H. (2007) The acute phase protein serum amyloid a (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Vet. Educ.* 19, 38–46.
3. Jain, S., Gautam, V. and Naseem, S. (2011) Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 3, 118–27.
4. Eckersall, P.D. and Bell, R. (2010) Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet. J.* 185, 23–27.
5. Pihl, T.H., Andersen, P.H., Kjelgaard-Hansen, M., Mørck, N.B. and Jacobsen, S. (2013) Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in serum and peritoneal fluid of healthy horses and horses with acute abdominal pain. *Vet. Clin. Pathol.* 42, 177–183.
6. Pihl, T.H., Scheepers, E., Sanz, M., Goddard, A., Page, P., Toft, N., Andersen, P.H. and Jacobsen, S. (2015) Influence of Disease Process and Duration on Acute Phase Proteins in Serum and Peritoneal Fluid of Horses with Colic. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 651–658.
7. Dondi, F., Lukacs, R.M., Gentilini, F., Rinnovati, R., Spadari, A. and Romagnoli, N. (2015) Serum amyloid A, haptoglobin, and ferritin in horses with colic: Association with common clinicopathological variables and short-term outcome. *Vet. J.* 205, 50–55.
8. Pihl, T.H., Scheepers, E., Sanz, M., Goddard, A., Page, P., Toft, N., Kjelgaard-Hansen, M., Andersen, P.H. and Jacobsen, S. (2016) Acute-phase proteins as diagnostic markers in horses with colic. *J. Vet. Emerg. Crit. care* 26, 664–674.
9. Coutinho da Silva, M.A., Canisso, I.F., Macpherson, M.L., Johnson, A.E.M. and Divers, T.J. (2013) Serum amyloid A concentration in healthy periparturient mares and mares with ascending placentitis. *Equine Vet. J.* 45, 619–624.
10. Krakowski, L., Krawczyk, C.H., Kostro, K., Stefaniak, T., Novotny, F. and Obara, J. (2011) Serum Levels of Acute Phase Proteins: SAA, Hp and Progesterone (P4) in Mares with Early Embryonic Death. *Reprod. Domest. Anim.* 46, 624–629.
11. Hultén, C. and Demmers, S. (2002) Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil

- count and fibrinogen. *Equine Vet. J.* 34, 693–698.
12. Zabrecky, K.A., Slovis, N.M., Constable, P.D. and Taylor, S.D. (2015) Plasma C-Reactive Protein and Haptoglobin Concentrations in Critically Ill Neonatal Foals. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 673–677.
 13. Niedźwiedz, A., Jaworski, Z. and Kubiak, K. (2014) Circulating immune complexes and markers of systemic inflammation in RAO-affected horses. *Pol. J. Vet. Sci.* 17, 697–702.
 14. Lavoie-Lamoureux, A., Leclere, M., Lemos, K., Wagner, B. and Lavoie, J. (2012) Markers of Systemic Inflammation in Horses with Heaves. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1419–1426.
 15. Jacobsen, S., Nielsen, J.V.O.N.V., Kjelgaard-hansen, M., Toelboell, T., Fjeldborg, J., Halling-thomsen, M.A.J., Martinussen, T. and Thoenfner, M.B. (2009) Acute Phase Response to Surgery of Varying Intensity in Horses: A Preliminary Study. *Vet. Surg.* 38, 762–769.
 16. Pollock, P.J., Prendergast, M., Schumacher, J. and Bellenger, C.R. (2005) Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses. *Vet. Rec.* 156, 538–542.
 17. De Cozar, M., Sherlock, C., Knowles, E. and Mair, T. (2019) Serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in horses following emergency exploratory celiotomy. *Equine Vet. J.* doi: 10.1111/evj.13117.
 18. Cywinska, A., Gorecka, R., Szarska, E., Witkowski, L., Dziekan, P. and Schollenberger, A. (2010) Serum amyloid A level as a potential indicator of the status of endurance horses. *Equine Vet. J.* 42, 23–27.
 19. Cywinska, A., Witkowski, L., Szarska, E., Schollenberger, A. and Winnicka, A. (2013) Serum amyloid A (SAA) concentration after training sessions in Arabian race and endurance horses. *BMC Vet. Res.* 9, 91–98.
 20. Jacobsen, S. (2007) Review of Equine Acute-Phase Proteins. *AAEP Proc.* 53, 230–235.
 21. McGovern, K. (2018) Acute phase proteins and their clinical use in the adult horse. *UK-Vet Equine* 2, 42–48.
 22. Cerón, J.J. and Martinez-Subiela, S. (2008) A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. *Vet. J.* 177, 6–7.
 23. Westerman, T.L., Foster, C.M., Tornquist, S.J. and Poulsen, K.P. (2016) Evaluation of serum amyloid A and haptoglobin concentrations as prognostic indicators for horses with colic. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 248, 935–940.
 24. Petersen, H.H., Nielsen, J.P. and Heegaard, P.M.H. (2004) Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35, 163–187.
 25. Badolato, R., Wang, J.M., Stornello, S.L., Ponzi, A.N., Duse, M. and Musso, T. (2000) Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: Induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *J. Leukoc. Biol.* 67, 381–386.
 26. Cray, C., Zaias, J. and Altman, N.H. (2009) Acute phase response in animals: a review. *Comp. Med.* 59, 517–526.
 27. Hulten, C., Tulamo, R.M., Suominen, M., Burvall, K., Marhaug, G. and Forsberg, M. (1999) A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) - a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 68, 267–281.
 28. Jacobsen, S., Kjelgaard-Hansen, M., Hagbard Petersen, H. and Jensen, A.L. (2006) Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations. *Vet. J.* 172, 315–319.
 29. Canisso, I.F., Ball, B.A., Cray, C., Williams, N.M., Scoggin, K.E., Davolli, G.M., Squires, E.L. and Troedsson, M.H. (2014) Serum amyloid A and haptoglobin concentrations are increased in plasma of mares with ascending placentitis in the absence of changes in peripheral leukocyte counts or fibrinogen concentration. *Am. J. Reprod. Immunol.* 72, 376–385.

30. Christoffersen, M., Woodward, E., Bojesen, A.M., Jacobsen, S., Petersen, M.R., Troedsson, M.H.T. and Lehn-Jensen, H. (2012) Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet. Res.* 8, 41.
31. Ludwig, E.K., Brandon Wiese, R., Graham, M.R., Tyler, A.J., Settlage, J.M., Werre, S.R., Petersson-Wolfe, C.S., Kanevsky-Mullarky, I. and Dahlgren, L.A. (2016) Serum and Synovial Fluid Serum Amyloid A Response in Equine Models of Synovitis and Septic Arthritis. *Vet. Surg.* 45, 859–867.
32. Nunokawa, Y., Fujinaga, T., Taira, T., Okumura, M., Yamashita, K., Tsunoda, N. and Hagio, M. (1993) Evaluation of Serum Amyloid A Protein as an Acute-Phase Reactive Protein in Horses. *J. Vet. Med. Sci.* 55, 1011–1016.
33. Stoneham, S.J., Palmer, L., Cash, R. and Rosedale, P.D. (2001) Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Vet. J.* 33, 599–603.
34. Kjelgaard-Hansen, M. and Jacobsen, S. (2011) Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clin. Lab. Med.* 31, 51–70.
35. Belgrave, R.L., Dickey, M.M., Arheart, K.L. and Cray, C. (2013) Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243, 113–119.
36. Cray, C. (2012) Acute phase proteins in animals. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 105, 113–150.
37. Hultén, C., Grönlund, U., Hirvonen, J., Tulamo, R.-M., Suominen, M.M., Marhaug, G. and Forsberg, M. (2002) Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α 2-globulins during induced noninfectious arthritis in the horse. *Equine Vet. J.* 34, 699–704.
38. Cray, C. and Belgrave, R.L. (2014) Haptoglobin quantitation in serum samples from clinically normal and clinically abnormal horses. *J. Equine Vet. Sci.* 34, 337–340.
39. Taira, T., Fujinaga, T., Okumura, M., Yamashita, K., Tsunoda, N. and Mizuno, S. (1992) Equine haptoglobin: isolation, characterization, and the effects of ageing, delivery and inflammation on its serum concentration. *J. Vet. Med. Sci.* 54, 435–42.
40. Eaton, J.W., Brandt, P., Mahoney, J.R. and Lee, J.T. (1982) Haptoglobin: A natural bacteriostat. *Science* 215, 691–693.
41. Smeets, M.B., Fontijn, J., Kavelaars, A., Pasterkamp, G. and Kleijn, D.P.V. De (2003) The acute phase protein haptoglobin is locally expressed in arthritic and oncological tissues. *Int. J. Exp. Pathol.* 84, 69–74.
42. Murata, H., Shimada, N. and Yoshioka, M. (2004) Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet. J.* 168, 28–40.
43. Pusterla, N., Higgins, J., & Wiley, J. (2018) *Interpretation of equine laboratory diagnostics*, Wiley-Blackwell.
44. Borges, A.S., Divers, T.J., Stokol, T. and Mohammed, O.H. (2007) Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 489–494.
45. Daniel, A.J., Leise, B.S., Burgess, B.A., Morley, P.S., Cloninger, M. and Hassel, D.M. (2016) Concentrations of serum amyloid A and plasma fibrinogen in horses undergoing emergency abdominal surgery. *J. Vet. Emerg. Crit. care* 26, 344–351.
46. Lassen, E.D. and Swardson, C.J. (1995) Hematology and hemostasis in the horse: normal functions and common abnormalities. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 11, 351–389.
47. Steel, D.M. and Whitehead, A.S. (1994) The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today* 15, 81–88.

48. Munford, M. (2000) *C-Reactive Protein and Cardiovascular Risk: The Eyes of the Hippopotamus*. Internal Medicine Grand Rounds, Louisiana State University Medical Center.
49. Crisman, M. V., Kent Scarratt, W. and Zimmerman, K.L. (2008) Blood Proteins and Inflammation in the Horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 24, 285–297.
50. Friedrichs, K.R., Thomas, C., Plier, M., Andrews, G.A., Chavey, P.S. and Young, K.M. (2010) Evaluation of Serum Ferritin as a Tumor Marker for Canine Histiocytic Sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 904–911.
51. Smith, J.E., Cipriano, J.E., De Bowes, R. and Moore, K. (1986) Iron deficiency and pseudo-iron deficiency in hospitalized horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188, 285–287.
52. Souto, P.C., Da Fonseca, L.A., Orozco, A.M.O., Lopez, C.J.R., Ermita, P.A.N., Carvalho Filho, W.P. de and Girardi, F.M. (2019) Acute-Phase Proteins of Healthy Horses and Horses Naturally Affected by Colic Syndrome. *J. Equine Vet. Sci.* 80, 1–4.
53. Jacobsen, S. and Andersen, P.H. (2007) The acute phase protein serum amyloid a (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Vet. Educ.* 19, 38–46.
54. Van Der Linden, M.A., Laffont, C.M. and Sloet Van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M. (2003) Prognosis in Equine Medical and Surgical Colic. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 343–348.
55. Witkowska-Piłaszewicz, O.D., Żmigrodzka, M., Winnicka, A., Miśkiewicz, A., Strzelec, K. and Cywińska, A. (2019) Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Vet. J.* 51, 293–298.
56. Larsen, R., Gozzelino, R., Jeney, V., Tokaji, L., Bozza, F.A., Japiassu, A.M., Bonaparte, D., Cavalcante, M.M., Chora, A., Ferreira, A., Marguti, I., Cardoso, S., Sepulveda, N., Smith, A. and Soares, M.P. (2010) A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis. *Sci. Transl. Med.* 2, 51–71.
57. Schaer, D.J., Buehler, P.W., Alayash, A.I., Belcher, J.D. and Vercellotti, G.M. (2016) Hemolysis and free hemoglobin revisited : exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. 121, 1276–1285.
58. Prato, S., Passamonti, F., Tamantini, C., Cercone, M., Nannarone, S., Bazzica, C., Gialletti, R., Maggio, C., Cerasoli, I., Meo, A. Di and Pepe, M. (2012) Serum Amyloid A, Fibrinogen, and Haptoglobin as Inflammation Markers in the Horse: Preliminary Results. In: *Veterinary Science: Current Aspects in Biology, Animal Pathology, Clinic and Food Hygiene*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. pp 125–128.
59. Morton, A.J. (2005) Diagnosis and treatment of septic arthritis. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* 21, 627–649.
60. Schneider, R.K., Bramlage, L.R., Moore, R.M., Mecklenburg, L.M., Kohn, C.W. and Gabel, A.A. (1992) A retrospective study of 192 horses affected with septic arthritis/tenosynovitis. *Equine Vet. J.* 24, 436–442.
61. Lugo, J. and Gaughan, E.M. (2006) Septic Arthritis, Tenosynovitis, and Infections of Hoof Structures. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* 22, 363–388.
62. Wright, I.M., Smith, M.R.W., Humphrey, D.J., Eaton-Evans, T.C.J. and Hillyer, M.H. (2003) Endoscopic surgery in the treatment of contaminated and infected synovial cavities. *Equine Vet. J.* 35, 613–619.
63. Tulamo, R. M., Bramlage, L.R. and Gabel, A.A. (1989) Sequential clinical and synovial fluid changes associated with acute infectious arthritis in the horse. *Equine Vet. J.* 21, 325–331.
64. Bertone, A.L. (1999) Update on infectious arthritis in horses. *Equine Vet. Educ.* 11, 143–152.
65. McIlwraith, C.W., Billingham, R.C. and Frisbie, D.D. (2001) Current and Future Diagnostic Means to Better Characterize Osteoarthritis in the Horse — Routine Synovial Fluid Analysis and Synovial Fluid and Serum Markers. *AAEP Proc.* 47, 171–179.
66. Steel, C.M. (2008) Equine Synovial Fluid Analysis. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* 24, 437–454.

67. Andreassen, S.M., Vinther, A.M.L., Nielsen, S.S., Andersen, P.H., Tnibar, A., Kristensen, A.T. and Jacobsen, S. (2017) Changes in concentrations of haemostatic and inflammatory biomarkers in synovial fluid after intra-articular injection of lipopolysaccharide in horses. *BMC Vet. Res.* 13, 1–17.
68. Robinson, C.S., Singer, E.R., Piviani, M. and Rubio-martinez, L.M. (2017) Are serum amyloid A or D-lactate useful to diagnose synovial contamination or sepsis in horses? *Vet. Rec.* 181, 1-5.
69. Sanchez Teran, A.F., Rubio-Martinez, L.M., Villarino, N.F. and Sanz, M.G. (2012) Effects of repeated intra-articular administration of amikacin on serum amyloid A, total protein and nucleated cell count in synovial fluid from healthy horses. *Equine Vet. J.* 44, 12–16.
70. Duke-Novakovski, T., Hendrick, S., Rubio-Martínez, L.M., Burguess, H.J., Sanchez-Teran, A.F., Bracamonte, J.L., Hoff, B. and Schott, M. (2016) Effect of Arthroscopic Lavage on Systemic and Synovial Fluid Serum Amyloid A in Healthy Horses. *Vet. Surg.* 45, 223–230.
71. Haltmayer, E., Schwendenwein, I. and Licka, T.F. (2017) Course of serum amyloid A (SAA) plasma concentrations in horses undergoing surgery for injuries penetrating synovial structures, an observational clinical study. *BMC Vet. Res.* 13, 1–11.
72. Barrachina, L., Remacha, A.R., Soler, L., García, N., Romero, A., Vázquez, F.J., Vitoria, A., Álava, M.Á., Lamprave, F. and Rodellar, C. (2016) Acute phase protein haptoglobin as inflammatory marker in serum and synovial fluid in an equine model of arthritis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 182, 74–78.
73. Davalos, D. and Akassoglou, K. (2012) Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin. Immunopathol.* 34, 43–62.
74. Flick, M.J., La Jeunesse, C.M., Talmage, K.E., Witte, D.P., Palumbo, J.S., Pinkerton, M.D., Thornton, S. and Degen, J.L. (2007) Fibrin(ogen) exacerbates inflammatory joint disease through a mechanism linked to the integrin α M β 2 binding motif. *J. Clin. Invest.* 117, 3224–3235.
75. Liu, X. and Piela-Smith, T.H. (2000) Fibrin(ogen)-Induced Expression of ICAM-1 and Chemokines in Human Synovial Fibroblasts. *J. Immunol.* 165, 5255–5261.
76. Andreassen, S.M., Berg, L.C., Nielsen, S.S., Kristensen, A.T. and Jacobsen, S. (2015) mRNA expression of genes involved in inflammation and haemostasis in equine fibroblast-like synoviocytes following exposure to lipopolysaccharide, fibrinogen and thrombin. *BMC Vet. Res.* 11, 1-15.
77. Ribera, T., Monreal, L., Armengou, L., Ríos, J. and Prades, M. (2011) Synovial Fluid D-Dimer Concentration in Foals with Septic Joint Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1113–1117.
78. Bertone, A.L., Davis, D.M., Cox, H.U., Kamerling, S.S., Roberts, E.D., Caprile, K.A. and Gossett, K.A. (1992) Arthrotomy versus arthroscopy and partial synovectomy for treatment of experimentally induced infectious arthritis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 53, 585–591.
79. Platt, H. (1973) Aetiological aspects of abortion in the Thoroughbred mare. *J. Comp. Pathol.* 83, 199–205.
80. Jeffcott, L.B. and Whitwell, K.E. (1973) Twinning as a cause of foetal and neonatal loss in the Thoroughbred mare. *J. Comp. Pathol.* 83, 91–106.
81. El-Bahr, S.M. and El-Deeb, W.M. (2016) Acute-phase proteins, oxidative stress biomarkers, proinflammatory cytokines, and cardiac troponin in Arabian mares affected with pyometra. *Theriogenology* 86, 1132–1136.
82. Sikora, M., Król, J., Nowak, M., Stefaniak, T., Aubertsson, G. and Kozdrowski, R. (2016) The usefulness of uterine lavage and acute phase protein levels as a diagnostic tool for subclinical endometritis in Icelandic mares. *Acta Vet. Scand.* 58, 1–10.
83. Leblanc, M.M. and Causey, R.C. (2009) Clinical and Subclinical Endometritis in the Mare : Both Threats to Fertility. *Reprod. Domest. Anim.* 44, 10–22.
84. Christoffersen, M., Baagoe, C.D., Jacobsen, S., Bojesen, A.M., Petersen, M.R. and Lehn-

- Jensen, H. (2010) Evaluation of the systemic acute phase response and endometrial gene expression of serum amyloid A and pro- and anti-inflammatory cytokines in mares with experimentally induced endometritis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 138, 95–105.
85. Nash, D.M., Sheldon, I.M., Herath, S. and Lane, E.A. (2010) Markers of the uterine innate immune response of the mare. *Anim. Reprod. Sci.* 119, 31–39.
 86. LeBlanc, M.M. (2010) Ascending placentitis in the mare: An update. *Reprod. Domest. Anim.* 45, 28–34.
 87. Hong, C.B., Donahue, J.M., Giles Jr., R.C., Petrites-Murphy, M.B., Poonacha, K.B., Roberts, A.W., Smith, B.J., Tramontin, R.R., Tuttle, P.A. and Swerczek, T.W. (1993) Etiology and pathology of equine placentitis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5, 56–63.
 88. Erol, E., Jackson, C., Horohov, D., Locke, S., Smith, J. and Carter, C. (2016) Elevated serum amyloid A levels in cases of aborted equine fetuses due to fetal and placental infections. *Theriogenology* 86, 971–975.
 89. Canisso, I.F., Troedsson, M.H., Cray, C. and Barry, A. (2012) Serum Amyloid A and Haptoglobin Concentrations in Pregnant Mares With Experimentally Induced Ascending Placentitis. *AAEP J.* 58, 524–525.
 90. Ginther, O.J. (1998) Equine Pregnancy : Physical Interactions Between the Uterus and Conceptus. *AAEP Proc.* 44, 73–104.
 91. Ball, B.A., Little, T. V, Hillman, R.B. and Woods, G.L. (1986) Pregnancy rates at Days 2 and 14 and estimated embryonic loss rates prior to day 14 in normal and subfertile mares. *Theriogenology* 26, 611–619.
 92. Kent, J. (1992) Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. *Br. Vet. J.* 148, 279–282.
 93. Koterba, A.M., Brewer, B.D. and Tarplee, F.A. (1984) Clinical and clinicopathological characteristics of the septicemic neonatal foal: review of 38 cases. *Equine Vet. J.* 16, 376–382.
 94. Brewer, B.D. and Koterba, A.M. (1988) Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet. J.* 20, 18–22.
 95. Allen, B. V. and Kold, S.E. (1988) Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 441–443.
 96. Barton, M.H., Morris, D.D., Norton, N. and Prasse, K.W. (1998) Hemostatic and Fibrinolytic Indices in Neonatal Foals with Presumed Septicemia. *J. Vet. Intern. Med.* 12, 26–35.
 97. Chavatte, P.M., Pepys, M.B., Roberts, B., Ousey, J.C., McGladdery, A.J. and Rosedale, P.D. (1992) Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *Equine Infect. Dis.* 4, 33–38.
 98. Alsaad, K.M. (2014) Evaluation of hemogram, acute phase response, acid base balance and blood gas analysis in newborn foals infected with babesiosis. *J. Anim. Plant Sci.* 24, 738–742.
 99. Ruiz, R. (2002) Enfermedades del aparato respiratorio en el caballo. *Mundo Vet.* 28, 66–68.
 100. Leclere, M., Lavoie-Lamooureux, A. and Lavoie, J. (2015) Acute Phase Proteins in Racehorses with Inflammatory Airway Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 940–945.
 101. Chaffin, M.K., Cohen, N.D. and Martens, R.J. (2003) Evaluation of equine breeding farm characteristics as risk factors for development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222, 467–475.
 102. Ainsworth, D.M., Eicker, S.W., Yeagar, A.E., Sweeney, C.R., Viel, L., Tesarowski, D., Lavoie, J.P., Hoffman, A., Paradis, M.R., Reed, S.M., Erb, H.N., Davidow, E. and Nalevanko, M. (1998) Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infection: 115 cases (1984–1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 510–515.

103. Cohen, N.D., Chaffin, M.K. and Martens, R.J. (2000) Control and Prevention of Rhodococcus equi Pneumonia in Foals. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 22, 1062–1070.
104. Giguère, S. and Prescott, J.F. (1997) Clinical manifestations , diagnosis , treatment , and prevention of Rhodococcus equi infections in foals. *Vet. Microbiol.* 56, 313–334.
105. Passamonti, F., Vardi, D.M., Stefanetti, V., Marenzoni, M.L., Prato, S., Cévese, P., Coletti, M., Pepe, M., Proietti, P. and Olea-Popelka, F. (2015) Rhodococcus equi pneumonia in foals: An assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *Vet. J.* 203, 211–218.
106. Cohen, N.D., Chaffin, M.K., Vandenplas, M.L., Edwards, R.F., Nevill, M., Moore, J.N. and Martens, R.J. (2005) Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of Rhodococcus equi pneumonia. *Equine Vet. J.* 37, 212–216.
107. Giguère, S., Berghaus, L.J.J. and Miller, C.D.D. (2016) Clinical Assessment of a Point-of-Care Serum Amyloid A Assay in Foals with Bronchopneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1338–1343.
108. Bedenice, D., Mazan, M.R. and Hoffman, A.M. (2008) Association between cough and cytology of bronchoalveolar lavage fluid and pulmonary function in horses diagnosed with inflammatory airway disease. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1022–1028.
109. Holcombe, S.J., Robinson, N.E., Derksen, F.J., Bertold, B., Genovese, R., Miller, R., Rrupp, H.D.F., Carr, E.A., Eberhart, S.W., Boruta, D. and Kaneene, J.B. (2010) Effect of tracheal mucus and tracheal cytology on racing performance in Thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 38, 300–304.
110. Couëtil, L.L.L., Cardwell, J.M.M., Gerber, V., Lavoie, J.-P.P., Léguillette, R. and Richard, E.A.A. (2016) Inflammatory Airway Disease of Horses-Revised Consensus Statement. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 503–515.
111. Robinson, N.E. (2001) International Workshop on Equine Chronic Airway Disease. Michigan State University 16-18 June 2000. *Equine Vet. J.* 33, 5–19.
112. Gy, C., Leclere, M., Vargas, A., Grimes, C. and Lavoie, J. (2019) Investigation of blood biomarkers for the diagnosis of mild to moderate asthma in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 1789–1795.
113. Pepys, M.B., Baltz, M.L., Tennent, G.A., Laboratories, P.E.B., Trust, A.H., W, S.C.B., Ousey, J. and Rossdale, P.D. (1989) Serum amyloid A protein (SAA) in horses : objective measurement of the acute phase response. *Equine Vet. J.* 21, 106–109.
114. Jacobsen, S., Jensen, J.C., Frei, S., Jensen, A.L. and Thoenfer, M.B. (2005) Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses : a field study. *Equine Vet. J.* 37, 552–556.
115. Westerman, T., Foster, C., Tornquist, S. and Poulsen, K. (2016) Evaluation of serum amyloid A and haptoglobin concentrations as prognostic indicators for horses with inflammatory disease examined at a tertiary care hospital. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 248, 935–940.
116. Nolen-walston, R. (2015) How to Interpret Serum Amyloid A Concentrations. *AAEP Proc.* 61, 130–137.
117. Fallon, K.E., Fallon, S.K. and Boston, T. (2001) The acute phase response and exercise : court and field sports. *Br. J. Sports Med.* 35, 170–173.
118. Masini, A.P., Tedeschi, D., Baragli, P., Sighieri, C. and Lubas, G. (2003) Exercise-induced intravascular haemolysis in standardbred horses. *Comp. Clin. Path.* 12, 45–48.
119. Morton, D.J., Wagoner, T.M. Van, Seale, T.W., Whitby, P.W. and Stull, T.L. (2006) Utilization of myoglobin as a heme source by Haemophilus influenzae requires binding of myoglobin to haptoglobin. *FEMS Microbiol. Lett.* 258, 235–240.
120. Cywińska, A., Szarska, E., Górecka, R., Witkowski, L., Hecold, M., Bereznowski, A., Schollenberger, A. and Winnicka, A. (2012) Acute phase protein concentrations after limited distance and long distance endurance rides in horses. *Res. Vet. Sci.* 93, 1402–

- 1406.
121. Cywinska, A., Turlo, A., Witkowski, L., Szarska, E.W.A. and Winnicka, A. (2014) Changes in blood cytokine concentrations in horses after long-distance endurance rides. *Med. Weter.* 70, 568–571.
 122. Witkowski, L., Ja, A. and Winnicka, A. (2016) Racing Induces Changes in the Blood Concentration of Serum Amyloid A in Thoroughbred Racehorses. *J. Equine Vet. Sci.* 36, 15–18.
 123. Turlo, A., Cywinska, A. et al. (2015) Post-exercise dynamics of serum amyloid A blood concentration in thoroughbred horses classified as injured and non-injured after the race. *Res. Vet. Sci.* 100, 223–225.
 124. Valle, E., Zanatta, R., Odetti, P., Traverso, N., Furfaro, A., Bergero, D., Badino, P., Girardi, C., Miniscalco, B., Bergagna, S., Tarantola, M., Intorre, L. and Odore, R. (2015) Effects of competition on acute phase proteins and lymphocyte subpopulations - oxidative stress markers in eventing horses. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 99, 856–863.
 125. Back, H., Penell, J., Pringle, J., Isaksson, M., Ronéus, N., Berndtsson, L.T., Ståhl, K., Treiberg Berndtsson, L. and Ståhl, K. (2015) A longitudinal study of poor performance and subclinical respiratory viral activity in Standardbred trotters. *Vet. Rec. Open* 2, 1-8.
 126. Cywinska, A., Szarska, E., Kowalska, A., Ostaszewski, P. and Schollenberger, A. (2011) Gender differences in exercise - induced intravascular haemolysis during race training in thoroughbred horses. *Res. Vet. Sci.* 90, 133–137.
 127. Murakami, M. (1974) Hemolysis observed in continuous long distance running exercise in horses. *Exp. Reports Equine Heal. Lab.* 127, 120–127.
 128. Schott, H.C., Hodgson, D.R. and Bayly, W.M. (1995) Haematuria, pigmenturia and proteinuria in exercising horses. *Equine Vet. J.* 27, 67–72.
 129. Inoue, Y., Matsui, A., Asai, Y., Aoki, F., Matsui, T. and Yano, H. (2005) Effect of Exercise on Iron Metabolism in Horses. *Biol. Trace Elem. Res.* 107, 33–42.
 130. Sakurada, K. and Tanaka, J. (1996) Sport-anemia: studies on hematological status in high school boy athletes. *Rinsho Byori.* 44, 616–621.
 131. Malczewska, J., Błach, W. and Stupnicki, R. (2000) The Effects of Physical Exercise on the Concentrations of Ferritin and Transferrin Receptor in Plasma of Female Judoists. *Int. J. Sports Med.* 21, 175–179.
 132. Hanzawa, K., Kai, M., Hiraga, A. and Watanabe, S. (1999) Fragility of red cells during exercise is affected by blood pH and temperature. *Equine Vet. J. Suppl.* 610–611.
 133. Nielsen, M.J., Møller, H.J. and Moestrup, S.K. (2010) Hemoglobin and Heme Scavenger Receptors. *Antioxid. Redox Signal.* 12, 261–273.
 134. Sakata, S., Yoshioka, N. and Atassi, M.Z. (1986) Human haptoglobin binds to human myoglobin. *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.* 873, 312–315.
 135. Assenza, A., Congiu, F., Giannetto, C., Fazio, F. and Piccione, G. (2016) Serum iron , ferritin , transferrin and haptoglobin concentration variations during repeated show jumping competition in horse Similarly to other stressors , physical exercise has considerable effects on animal metabolism and adequate responses are needed. *Acta Vet. Brno* 85, 343–347.
 136. Hyypä, S., Höyhty, M., Nevalainen, M. and Pösö, A.R. (2002) Effect of exercise on plasma ferritin concentrations: implications for the measurement of iron status. *Equine Vet. J.* 34, 186–190.
 137. Scoppetta, F., Tartaglia, M., Renzone, G., Avellini, L., Gaiti, A., Scaloni, A. and Chiaradia, E. (2012) Plasma protein changes in horse after prolonged physical exercise : A proteomic study. *J. Proteomics* 75, 4494–4504.

