



# LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CANINA

**Yaiza Muñoz Aznar**

Tutor: Alfonso Clemente  
Cotutora: Ana Margarida Pereira

OCTUBRE 2021

# **ÍNDICE**

## **RESUMEN**

### **1. INTRODUCCIÓN**

### **2. CONTENIDO**

#### **2.1. EVALUACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LA EII**

##### **2.1.1 ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

##### **2.1.2 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

##### **2.1.3 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

#### **2.2. BIOMARCADORES DE VALOR DIAGNÓSTICO EN LA EII**

#### **2.3. LA MICROBIOTA EN LA EII**

##### **2.3.1 FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA**

##### **2.3.2 MICROBIOTA CANINA**

###### **2.3.2.1 LA MICROBIOTA INTESTINAL CANINA**

#### **2.4. TRATAMIENTO DE LA EII**

### **3. CONCLUSIONES**

### **4. BIBLIOGRAFÍA**

## RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal canina (EII) es una patología inflamatoria idiopática que produce síntomas gastrointestinales crónicos o recidivantes en el perro. El origen de la enfermedad es multifactorial y se sospecha que puede existir una interacción entre antígenos alimentarios y otros factores ambientales con la microbiota intestinal de animales genéticamente predispuestos. Este trastorno va a generar una cascada inflamatoria que termina produciendo una infiltración celular en la lámina propia de la mucosa intestinal.

Recientemente, se han publicado numerosos estudios enfocados a la búsqueda de biomarcadores que puedan proporcionar una mayor información sobre el diagnóstico, categorización, curso y pronóstico de la enfermedad. Entre estos biomarcadores se encuentran aquellos relacionados con la microbiota intestinal. El desarrollo de técnicas de secuenciación genómica ha permitido definir lo que se considera una microbiota sana dentro del margen individual de cada sujeto, buscar un índice de disbiosis, y describir los microorganismos que componen la microbiota alterada en las enteropatías intestinales crónicas en perros.

En la actualidad, las nuevas terapias se basan principalmente en la modificación dietética que incluye probióticos y prebióticos, la administración de antibióticos y/o esteroides e inmunosupresores, solos o en combinación, y en el trasplante de materia fecal, aunque su efectividad es controvertida por la adaptación de la microbiota.

**Palabras clave:** *Biomarcadores, Enfermedad inflamatoria intestinal, Microbiota intestinal, Prebióticos, Probióticos, Perro.*

## SUMMARY

Canine inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic inflammatory disease that produces chronic or recurrent gastrointestinal symptoms in dogs. The origin of the disease is multifactorial, and an interaction between food antigens or other environmental factors and the intestinal microbes might occur in genetically predisposed animals. This disorder will generate an inflammatory cascade that produces a cellular infiltration in the lamina propria of the gut mucous layer.

Recently, numerous studies have been published focusing the search for biomarkers that can provide more information on the disease's diagnosis, categorization, course, and prognosis. Some of the proposed biomarkers are related to the intestinal microbiota. At the dawn of the development of genomic sequencing techniques, efforts have focused on differentiating, the microbial composition of healthy dogs and dogs with microbiota intestinal diseases, regardless of subject variability. For instance, a dysbiosis index has been proposed, based on the quantification of fecal beneficial and potentially harmful bacteria.

Classical therapies are mainly based on dietary modification, as well as administration of antibiotics or steroids and immunosuppressants, alone or in combination. Nowadays, other evidence-based studies are being carried out to test the efficacy of probiotics and prebiotics. Moreover, fecal microbiota transplantation is being used to control clinical signs; it shows interesting results although the extent of the effect remains unknown since the gut microbiota can adapt.

Keywords: *Biomarkers, Dog, Inflammatory bowel disease, Microbiota, Prebiotics, Probiotics.*

## 1. INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye una serie de trastornos gastrointestinales persistentes, recidivantes y de origen desconocido. Los signos clínicos más frecuentes son el vómito, la diarrea y la pérdida de peso, pero también se asocian a la enfermedad otros signos clínicos como son las alteraciones del apetito (aumentado o disminuido), los borborismos y flatulencias, malestar o dolor abdominal, hematemesis y las asas intestinales engrosadas (Hall y German, 2007). En función del tramo gastrointestinal afectado, se observa que el vómito crónico bilioso sin contenido de comida es más indicativo de inflamación gástrica o inflamación en el intestino delgado superior, mientras que la diarrea con sangre o moco es más indicativa de inflamación en el intestino delgado distal y colon (Jergens y Simpson, 2012).

En lo referente a su etiología es compleja y sigue siendo desconocida, pero se sugiere que la combinación de varios factores predisponentes confluye en la aparición de la enfermedad. Estos factores son una respuesta inmunitaria anómala del tejido linfoide asociado al intestino, factores dietéticos y ambientales, alteraciones de la microbiota intestinal y predisposición genética (Alessandri, 2020). Esto explicaría la predisposición racial en algunas razas, como son el pastor alemán, Basenji, Wheaton terrier y bóxer, a sufrir EII (Jergens y Simpson, 2012).

Para alcanzar un diagnóstico es necesario descartar otras patologías extraintestinales de la enfermedad; para ello se realizará un hemograma completo y una bioquímica de rutina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), ácidos biliares, inmunoreactividad sérica de la tripsina (TLI), urianálisis, folato, cobalamina, análisis coprológicos, radiografía y ecografía (Maunder, 2010). También es necesario descartar otras patologías que causen inflamación en el intestino como las infecciones crónicas, las alergias e intolerancias alimentarias, o las inflamaciones asociadas a enfermedades gastrointestinales primarias, como neoplasias e infecciones crónicas. (Hall y Day, 2017)

El diagnóstico histológico se obtiene mediante la toma de muestras por endoscopia en duodeno y yeyuno proximal, y colonoscopia en íleon. En algunos casos se requiere biopsia quirúrgica. Existen distintas clasificaciones de la enfermedad dependiendo de los infiltrados celulares observados, que son la enteritis linfoplasmocitaria, la gastroenteritis eosinofílica y en mucha menor incidencia la enteritis granulomatosa y neutrofílica. (Hall y German, 2007)

La EII es un desafío para el clínico, ya que no existe una prueba *gold estándar* para su diagnóstico; éste debe hacerse tras descartar todo lo anterior, e incluso la toma de muestras de histología es dependiente de un operador y la World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) ha realizado una guía con el fin de unificar los criterios de los patólogos (WSAVA, 2008).

Por otro lado, el estudio de la microbiota intestinal es clave en esta patología, ya que no podemos obviar su relación con la enfermedad. Para ello es necesario entender el papel que desempeña la microbiota en la salud del perro sano y las alteraciones que se observan en los animales con enfermedad inflamatoria intestinal (Alessandri, 2020). Recientemente la intervención sobre la microbiota con prebióticos y probióticos es objeto de estudio en la enfermedad gastrointestinal (Silke, 2021).

El objetivo de esta revisión se centra en estudiar los últimos avances en la enfermedad inflamatoria intestinal en perros. Los esfuerzos de los investigadores se han enfocado en la evaluación clínica e histológica de la enfermedad, en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, en el estudio de la composición de la microbiota y su relación con la enfermedad y, por último, en la aplicación de prebióticos y probióticos con el fin de modular la microbiota intestinal canina.

## **2. CONTENIDO.**

### **2.1 EVALUACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LA EII**

#### **2.1.1 ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

Para poder estandarizar la clínica que presenta la EII crónica se estableció en 2003 un sistema de puntuación de los síntomas que presentan los animales afectados, como ya se había hecho en la enfermedad de Crohn. Se trata del índice CIBDAI (*canine inflammatory bowel disease activity index*). Éste valora determinados signos clínicos, los cuales se puntúan del 0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo.

<b>INDICE CIBDAI</b>	
<b>SIGNOS CLÍNICOS CIBDAI</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
Actividad-apetitud (disminuida).	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Apetito (disminuido).	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Vómitos (ninguno, 1 por semana, 2-3 por semana y 3 o más por semana).	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Frecuencia de las heces (normal, 2-3 por día, 4-5 veces por día, 5 o más veces al día).	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Pérdida de peso (ninguna, 5%, 5-10%, 10%)	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
SUMA DE LOS VALORES INDICES DE LA ENFERMEDAD. (CIBDAI)	Insignificante (0-3). Leve (4-5). Moderada (6-8). Severa (≥9).

Además, los pacientes con enfermedad moderada a partir de 5 puntos presentan valores altos de proteína C reactiva que es un marcador inflamatorio de la enfermedad. Las lesiones histológicas también se agravan con puntuaciones más elevadas (Jergens y otros, 2003).

Posteriormente, se propusieron modificaciones sobre este índice, y aparece el CIBDAISI (*canine inflammatory bowel disease activity index of the small intestine*) donde se incluyen parámetros más enfocados a los síntomas provocados por la enteritis linfoplasmocitaria de intestino delgado. De esta manera, en el caso de la valoración del apetito se tiene en cuenta la polifagia o la anorexia, al contrario de lo que ocurre con respecto al índice CIBDAI, que únicamente valora la disminución del mismo. Este hecho es importante ya que en algunos estudios se describía polifagia en un porcentaje elevado de los animales con EII, probablemente debido al síndrome de malabsorción (García-Sancho y otros, 2009).

Otros parámetros incluidos en el CIBDAISI son:

INDICE CIBDAISI	
SIGNOS CLINICOS CIBDAISI	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Dolor abdominal (ausente, ligero, moderado con posiciones antiálgicas poco frecuentes, grave con posición antiálgica frecuente o ataque de dolor).	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Flatulencias-borborigmos (ausentes, ligero, aumentado, muy aumentados)	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
SUMA DE LOS VALORES INDICES DE LA ENFERMEDAD. (CIBDAISI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insignificante (0-3).</li> <li>- Enfermedad leve (4-6).</li> <li>- Moderada (7-9).</li> <li>- Enfermedad grave (<math>\geq 10</math>).</li> </ul>

En 2007, se propone otro índice, el CCECAI (*canine chronic enteropathy clinical activity index*) para identificar a los pacientes en los que se sospecha que el curso de la enfermedad pueda evolucionar negativamente. De esta manera, se evalúan los signos clínicos observados en el índice CIBDAI, pero se añaden otros parámetros como la albúmina sérica, la presencia de edema periférico, la ascitis y el prurito, los cuales sirven para dar una idea al clínico de la evolución y pronóstico de la enfermedad (Allenspach y otros, 2007).

Pero además se tienen en cuenta teniendo en cuenta las causas de enteropatía crónica; la alimentaria, la que responde a esteroides y la enteropatía por pérdida de proteínas. Estos ajustes fueron introducidos con el fin de definir un índice capaz de predecir una evolución negativa en perros con enteropatías crónicas (Allenspach y otros, 2007).

<b>INDICE CCECAI</b>	
SIGNOS CLINICOS CCECAI	
Albúmina sérica. Albumina. 20g/L- Puntuación, 0 Albumina. 15-19.9g/L- Puntuación, 1 Albumina. 12–14.9 g/L- Puntuación, 2 Albumina. <12 g/L- Puntuación, 3	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Edema periférico, ascitis	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
Prurito	0 al 3, siendo 0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=severo
SUMA DE LOS VALORES INDICES DE LA ENFERMEDAD. (CCECAI)	Insignificante (0-3). Enfermedad leve (4-5). Moderada (6-8). Grave (9-11). Enfermedad muy grave (≥12).

### 2.1.2 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Por su respuesta al tratamiento, las enteropatías caninas crónicas se clasifican como:

1) Enteropatías que responden a la dieta (*food responsive enteropathy, FRE*). En este caso, los perros suelen tener una presentación más benigna que en las anteriores, y el tratamiento dietético es suficiente para el control de la enfermedad. En animales que presentan otras enteropatías, la elección de una dieta adecuada sigue siendo importante, ya que estos animales pueden estar predispuestos a otros procesos digestivos (Dandrieux y Mansfield, 2019).

2) Enteropatías que responden al tratamiento antibiótico (*antibiotics responsive enteropathy, ARE*). En este tipo de enteropatías se ha observado que aquellos perros que responden a la dieta también pueden responder mejor a la terapia con los antibióticos. Sin embargo, este aspecto complica aún más qué secuencia seguir para elaborar un plan diagnóstico adecuado (Hall y Day, 2017).

3) Enteropatías que responden al tratamiento inmunosupresor (*immunosuppressant responsive enteropathy, IRE*) y aquí se incluyen las enteropatías que responden al tratamiento con esteroides (*steroid responsive enteropathy, SRD*). Este tipo de enteropatías es la entidad que más se asemeja a la enfermedad de Crohn, una variante

de la EII humana. Según Dandrieux, los términos de EII e IRE se usan en veterinaria indistintamente para describir a los pacientes donde se ha constatado histológicamente la inflamación y no han respondido a la terapia dietética y antibiótica (Dandrieux y Mansfield, 2019). En aquellos casos donde la EII es refractaria y los animales no responden a ningún tratamiento se clasifica como enteropatía no respondedora (*no responsive enteropathy NRE*).

En el caso de animales con signos de enfermedad persistente, donde se sospecha de inflamación, pero no se ha llegado a constatar histológicamente la EII, se usa el término de enteropatía crónica (Dandrieux, 2016).

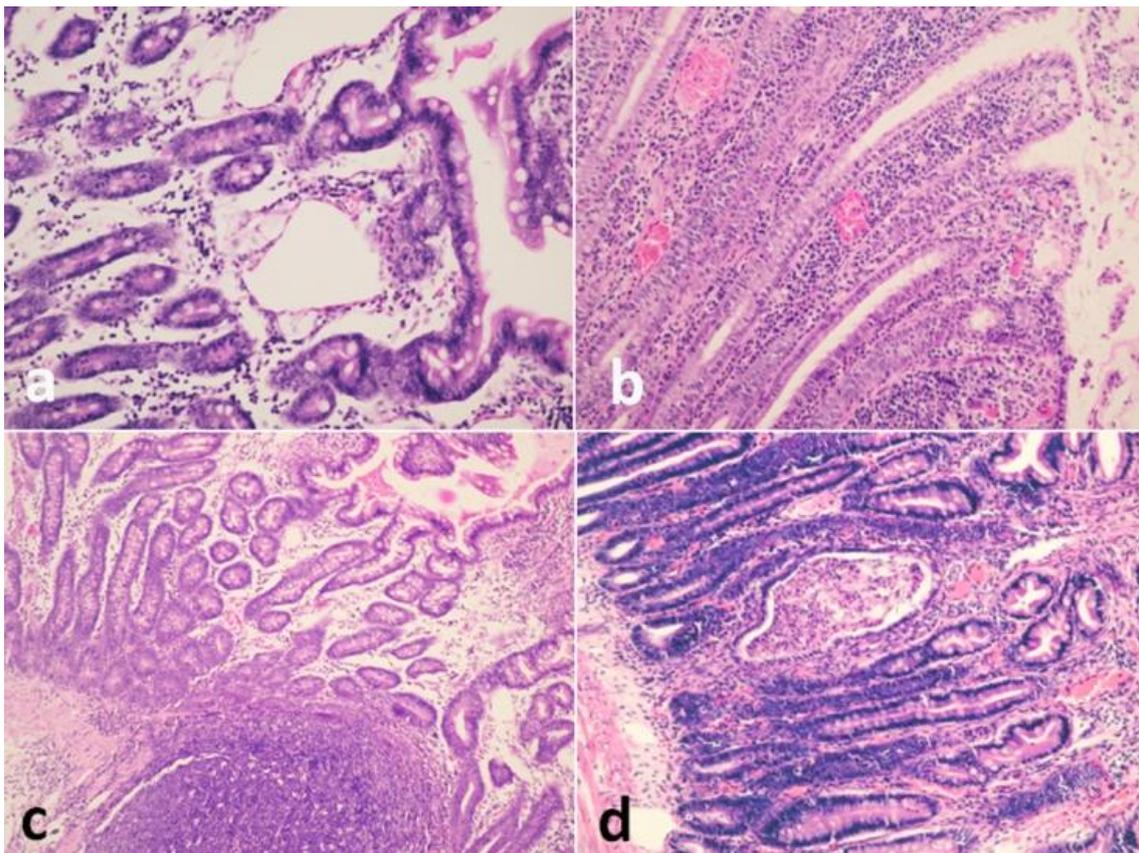
### 2.1.3 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Para una mejor evaluación y diagnóstico de esta enfermedad es esencial el estudio histológico de las muestras de biopsia de la mucosa intestinal. Las limitaciones técnicas del tamaño del tejido obtenido, así como los artefactos de obtención/procesamiento inherentes a la evaluación de muestras endoscópicas, complican la interpretación histológica (Willard y otros, 2002). Se han descrito diferentes sistemas histológicos para la evaluación de muestras endoscópicas de perros con EII. La mayoría de estos estudios se basan en la evaluación cuantitativa o semicuantitativa de la celularidad de la lámina propia (Jacobs y otros, 1990). Otros sistemas, han empleado parámetros más objetivos de inflamación de la mucosa (German y otros, 2001), incluido el aumento de linfocitos epiteliales, alteración en la estructura de la mucosa y cambios en la superficie epitelial (Figura 1). Más recientemente, se ha evaluado el grado de pérdida de la arquitectura de las vellosidades o cambios de la mucosa epitelial (pérdida glandular, necrosis, erosión o ulceración del epitelio, atrofia, fusión o colapso de las vellosidades, fibrosis de la lámina propia, y linfangiectasia). Es importante destacar que este último método de clasificación no trata de cuantificar el número de células inflamatorias dentro de la lámina propia sino el aumento en las poblaciones de células inmunitarias de la mucosa que pueden reflejar respuestas inmunológicas alteradas, pero normales, a diversos estímulos dietéticos y microbianos. Los cambios en la celularidad de la mucosa por sí solos, sin otra evidencia de inflamación o lesión de los enterocitos, deben interpretarse con cautela, ya que es poco probable que representen EII (Wilcox 1992).

El método más sencillo y menos invasivo de recolección de muestras es la biopsia endoscópica (Day y otros, 2008), pero entre sus desventajas se incluyen un acceso anatómico limitado, falta de profundidad y fragmentación de las muestras, así como la

experiencia del operador para la evaluación de la mucosa y la recolección del tejido muestral (Jergens, 2016).

Por los motivos anteriormente citados, y con el fin de estandarizar los resultados obtenidos en la endoscopia, la WSAVA amplió los criterios de irregularidad, erosión y friabilidad de la mucosa mediante el desarrollo de una puntuación objetiva para obtener datos individuales que sirvan para identificar cambios fundamentales en la definición histológica de la EII. De esta manera, se desarrollaron unas guías endoscópicas, de biopsia e histopatológicas para la evaluación de la inflamación gastrointestinal en animales de compañía, y dos plantillas de informe de endoscopia del tracto digestivo superior e inferior que sirven de modelo para el clínico. La correlación entre los signos clínicos y los hallazgos macro y microscópicos son fundamentales para alcanzar diagnósticos y pronósticos en la población canina afectada. Para alcanzar este logro son necesarios criterios de valoración estandarizados. Estas guías son de acceso libre y se encuentran disponibles en la WSAVA guidelines.



**Figura 1.** Imagen cortesía del Dr. Jaber, **ULPGC.** **a)** Linfangiectasia. HE. 20x. **b)** Moderado daño de la superficie epitelial. HE.10x. **c)** Moderada fibrosis de la mucosa con hiperplasia de las criptas and GAL. HE. 10x. **d)** Imagen donde se muestra distorsión y dilatación de las criptas, con la presencia de restos celulares. HE. 20x.

## 2.2 BIOMARCADORES DE VALOR DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CANINA

Las pruebas analíticas como el hemograma, la bioquímica sanguínea y el urianálisis suelen ser inespecíficos, o con ligeras variaciones en perros que sufren EII. Entre éstas destacan la leucocitosis de estrés debida a la inflamación crónica, hipoalbuminemia e hipoglobulinemia cuando existe pérdida de proteínas, o ligeras elevaciones de las enzimas hepáticas (Strombeck y Guilford, 1996). Es por ello que, en los últimos años, los investigadores se centran en la búsqueda de biomarcadores más específicos capaces de dar lugar a un diagnóstico, pronóstico y evolución del tratamiento de la EII, los cuales puedan ser de utilidad en la práctica veterinaria (Heilmann y Steiner, 2018).

Recientemente, se ha evaluado el ratio de neutrófilos absolutos-linfocitos (*NLR*) en perros con EII; este ratio ya ha sido ya empleado con éxito en medicina humana (Benvenuti y otros, 2020). Los resultados demostraron un aumento de este ratio en aquellos animales que presentaban enteritis más severas con pérdida de proteínas y linfagiectasia duodenal (Benvenuti y otros, 2020)

La valoración del ácido fólico y la cobalamina nos va a proporcionar información de utilidad porque el ácido fólico se absorbe en el duodeno, y su déficit puede indicar una alteración en esa área intestinal. En el caso de la cobalamina, ésta se absorbe en el íleon. Este dato es importante porque orienta al clínico dónde realizar las biopsias, en duodeno o íleon. Hay que tener en cuenta que la hipocobalaminemia también está presente en otros procesos como la insuficiencia pancreática exocrina, linfomas intestinales o la disbiosis intestinal (Hernández y Dandrieux, 2021).

La lipasa pancreática inmunorreactiva (*cPLI*) es otro biomarcador que puede dar valores elevados en algunos perros con EII. Un estudio realizado en perros demostró una elevación de cPLI en un 30% de los perros confirmados con EII. Estos perros eran los de edad más avanzada, los cuales presentaban niveles más altos de lipasa, y respuesta deficiente a la terapia con corticoides, lo que generaba un pronóstico negativo. Aunque en estos animales se examinó solamente este parámetro y no se realizaron biopsias pancreáticas ni necropsias, se sugiere una posible asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis relacionada fundamentalmente por la respuesta positiva al tratamiento que presentaban dichos animales (Kathranij y otros, 2009). Un estudio reciente realizado en humanos indicaba que los pacientes con EII son más propensos a pancreatitis comórbidas (Penfang y otros, 2020).

La ALFA1-antitripsina fecal es muy útil como marcador en la enteropatía por pérdida de proteínas ya que se excreta en el lumen intestinal en cantidades similares a la albumina. Para su evaluación se deben tomar muestras de heces durante 3 días consecutivos con el fin de homogeneizar los resultados. Esta prueba es útil para confirmar lesiones histológicas de linfangiectasia y abscesos de las criptas, así como para detectar precozmente la pérdida de proteína antes de la aparición de la hipoalbuminemia, y discriminar la hipoalbuminemia producida por causas hepáticas. (Hernández y Dandrieux, 2021)

Otros marcadores útiles que pueden proporcionar información de la actividad inflamatoria son:

La proteína C reactiva (*PCR*) es un marcador inflamatorio no exclusivo de la enfermedad intestinal y se utiliza como parte de la monitorización de progresión y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Para poder medir esta evolución y debido a la variedad individual de este parámetro, la PCR del suero analizado de cada animal debe experimentar un aumento o disminución de 2,7 veces el resultado inicial. En un estudio reciente sobre la PCR, se observó que los rangos iguales o superiores a 9,1mg/l, eran indicadores de enfermedad intestinal que responde a los esteroides. Por lo tanto, se plantea como un valor para discernirla de aquellas enteropatías que responden a la dieta o a los antibióticos (Hernández y Dandrieux, 2021).

Las proteínas de la familia S100, que incluye a la caprotectina y la calgranulina C, son expresadas principalmente por granulocitos y monocitos, están asociadas al daño y activan la inmunidad a través de los receptores TLR (Hernández y Dandrieux, 2021), por lo que están presentes en las áreas de inflamación. Cuando se determinan en heces implican actividad de los granulocitos en la luz intestinal, ya que en el proceso inflamatorio intestinal los leucocitos migran al intestino infiltrándose en la mucosa inflamada y se activan liberando las proteínas al espacio extracelular (Estruch y otros, 2020).

La calprotectina es expresada y liberada principalmente por leucocitos infiltrados, en mayor proporción en los granulocitos, pero también en linfocitos. Su medición sérica no es específica para el tracto gastrointestinal, pero su determinación fecal parece útil para determinar la gravedad de la EII y evaluar el tipo de respuesta al tratamiento inmunosupresor (Heilmann y Steiner, 2018).

La calgranulina C es expresada y liberada por neutrófilos y participa en la inmunidad innata y adquirida. Está relacionada con la gravedad de los signos clínicos y las lesiones endoscópicas, pero no con las histopatológicas. Puede ser de utilidad para distinguir a los perros que responden a la dieta o antibióticos, de los que lo hacen a antiinflamatorios o inmunosupresores. También puede servir de ayuda para identificar perros refractarios a las terapias inmunosupresoras. (Heilmann y Steiner, 2018)

El pAnca y el ASCA son pruebas de anticuerpos citoplasmáticos a neutrofilicos perinucleares y de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, respectivamente. Existen estudios que los proponen como indicadores útiles en la determinación de la EII y en la diferenciación de las enteropatías crónicas que responden a la dieta (Allenspach y otros, 2007, Hernández y Dandrieux, 2021).

La inmunohistoquímica de marcadores de células T y B y la clonación mediante PCR para el reordenamiento de receptores de antígeno (PARR) se utilizan para distinguir linfomas de compleja identificación histológica de la EII grave (Hall y Day, 2017). El PARR discrimina linfomas monoclonales versus tejidos policlonales. De esta manera, los linfocitos normales adquieren receptores de antígenos únicos durante la maduración de los genes receptores de células T y B, por lo tanto, son policlonales en estos loci genéticos. Los linfomas al provenir de una sola célula son monoclonales en estos loci (Ehrhart y otros, 2019).

Hernández y Dandrieux (2021) concluyeron que el estudio de los biomarcadores proporciona al veterinario una valiosa información que le va a orientar hacia el posible origen de la enfermedad. Así, la ALFA1-antitripsina va a indicar el origen de la enfermedad por pérdida de proteínas, mientras que la determinación de la cobalamina y el ácido fólico proporciona información para identificar el tramo del tracto gastrointestinal que se encuentra afectado. La realización de pruebas FISH o PARR en los tejidos histológicos proporciona información de la etiología del proceso.

### **2.3 LA MICROBIOTA EN LA EII**

Las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN de alto rendimiento y las técnicas computacionales avanzadas han permitido avances significativos en el conocimiento de las distintas microbiotas en humanos (página web de la ISAPP). Diferentes áreas del cuerpo humano (tracto digestivo ('intestino'), piel, tracto vaginal, cavidad oral y otras son

el hogar de diferentes comunidades de microorganismos. En perros, estudios recientes han mostrado diferencias significativas en la composición cualitativa y cuantitativa correspondiente a las distintas microbiotas presentes en el organismo (Pereira y Clemente, 2021) (Figura 2).

En particular, la microbiota intestinal canina está compuesta por el conjunto de los microorganismos residentes en el tracto gastrointestinal, siendo las bacterias sus representantes más abundantes (Suchodolski, 2016). El estudio de la microbiota canina es de relevancia en la EII porque los animales enfermos presentan frecuentemente estados disbióticos, Esto se refiere a cualquier cambio en el microbioma intestinal que afecte negativamente la salud del organismo huésped (Barko y otros, 2018). Dichos cambios se producen en la cantidad y en la diversidad de las especies bacterianas que producen alteraciones en las distintas funciones de la microbiota.

La estrecha relación que existe entre disbiosis e inflamación intestinal se plantea como causa, consecuencia o combinación de ambas en la EII. Algunos autores sugieren que el conocimiento de las alteraciones microbianas y metabólicas también puede ser de utilidad para encontrar biomarcadores diagnósticos (Alessandri y otros, 2020).

### 2.3.1 FUNCION DE LA MICROBIOTA

La microbiota realiza múltiples funciones en el hospedador, incluyéndose funciones metabólicas y aquellas relacionadas con el mantenimiento de barrera intestinal y funciones inmunitarias.

Entre las **funciones metabólicas**, las bacterias del colon van a fermentar, al menos parcialmente, los carbohidratos y la fibra, generando ácidos grasos de cadena corta (SCFA), principalmente butirato, propionato y acetato, así como otros metabolitos (Alessandri y otros, 2020). Estos SCFA actúan sobre el organismo de diversas maneras, por ejemplo, como antiinflamatorios inhibiendo ciertas citoquinas proinflamatorias (Minamoto y otros, 2019). En el caso del butirato, éste es una fuente de energía para los colonocitos caninos, favoreciendo las uniones estrechas intercelulares que proporcionan integridad a la barrera intestinal y promueve la homeostasis. Las células caliciformes de la barrera epitelial generan a su vez mucus que va a dar sustento a la bacterias. La integridad de la barrera epitelial evita la colonización por agentes patógenos y el fenómeno de translocación bacteriana. Así, la afectación de la estabilidad de la barrera intestinal genera un riesgo de traslocación de patógenos, toxinas o antígenos de la dieta, lo que implica que el sistema inmune pueda activarse en pro de

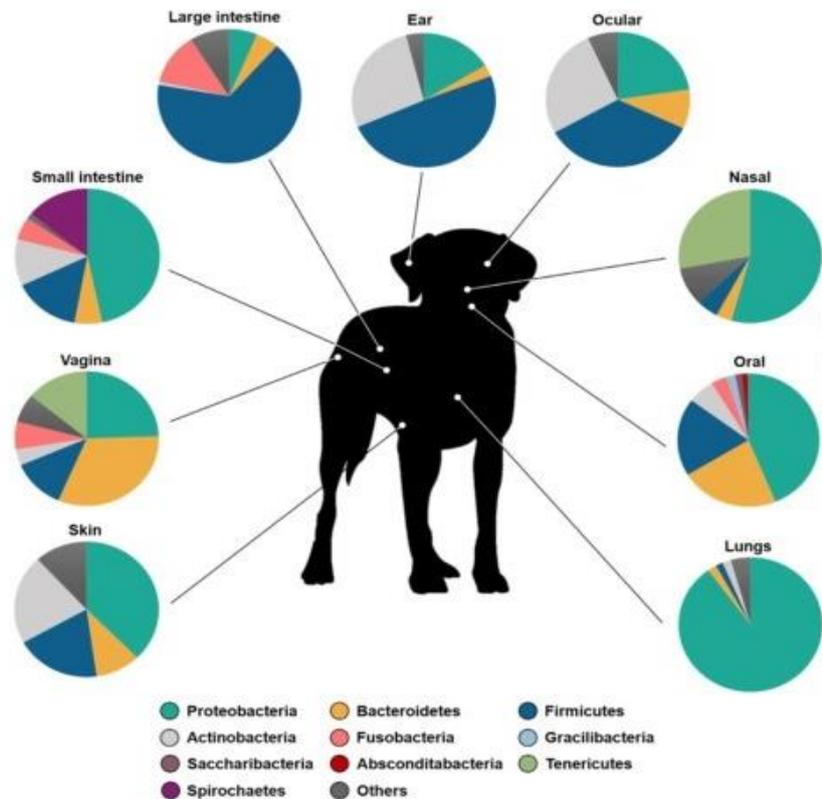
la inflamación (Ziese y Suchodolski, 2021) El propionato realiza funciones relacionadas con la regulación del colesterol y la glucosa y es metabolizado en el hígado (Ziese y Suchodolski, 2021). El acetato producido en el colon por la microbiota puede pasar la barrera hematoencefálica y alcanzar el hipotálamo, dando lugar a un incremento en la producción de lactato y GABA, que en estos animales disminuyeron considerablemente el apetito y la ingesta energética (Frost y otros, 2014) La microbiota también es la encargada de sintetizar productos metabólicos de gran valor para la fisiología del animal como son la vitamina K, la vitamina B y aminoácidos esenciales como el indol que se sintetiza a partir del triptófano (Ziese y Suchodolski, 2021). Otra de sus funciones consiste en intervenir en la biotransformación de los ácidos biliares primarios a secundarios permitiendo la absorción de grasas y vitaminas liposolubles (Pilla y Suchodolski, 2021).

La microbiota juega un papel fundamental en **la modulación del sistema inmune**, es estableciendo una respuesta de tolerancia hacia los microorganismos comensales y frente a los nutrientes. No obstante, se debe activar una respuesta inmunitaria contraria para proteger al animal de patógenos y toxinas (Vázquez-Baeza y otros, 2016). Estas respuestas ocurren tras la detección de los microorganismos o sus metabolitos por parte de las células de la mucosa del hospedador, incluyendo las células dendríticas, células linfoides innatas o los receptores tipo Toll like Receptor (TLR). Tras esta detección se pone en marcha un mecanismo orientado a generar una respuesta antiinflamatoria, mediada por los linfocitos T reguladores (Treg) en el caso que exista una tolerancia, y proinflamatoria mediada por linfocitos helper (Th1 o Th 17) para producir fenómenos proinflamatorios que acaben eliminando al patógeno (Mondo y otros, 2019).

Por tanto, las alteraciones de la fisiología y la funcionalidad de la barrera perjudican a la homeostasis y los cambios en la diversidad o abundancia de la microbiota pueden originar una respuesta inmune adaptativa desregulada que se va a traducir en inflamación. El resultado de estas alteraciones favorece la aparición de enfermedades intestinales tanto crónicas como agudas e incluso pueden llegar a producir diversos tipos de neoplasia intestinal (Alessandri y otros, 2020)

### 2.3.2. MICROBIOTA CANINA

En los últimos años, el aumento del interés por la dieta y la salud digestiva canina se ha incrementado notablemente, llevándose a cabo numerosos estudios de la microbiota gastrointestinal canina y su relación con la dieta o la enfermedad (Swanson, 2021). Recientemente (Pereira y Clemente, 2021).



**Figura 2.** Composición de la microbiota de perros sanos en diferentes órganos. (Fuente: A.M. Pereira, A. Clemente/Topics in Companion An Med (2021).

### 2.3.2.1 LA MICROBIOTA INTESTINAL CANINA

Los estudios llevados a cabo mediante técnicas de secuenciación en la microbiota intestinal canina han revelado que existen 5 filos predominantes. Estos filos son *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* en codominancia, y en menor número *Proteobacteria* y *Actinobacteria* (Minamoto y otros, 2012). El filo *Firmicutes* comprende a las bacterias de la clase *Clostridia*, *Bacilli*, y *Erysipelotrichi*.

Algunas de las clases más representativas del filo *Firmicutes* son *Clostridia*, con los generos *Clostridium IV* donde se encuentra *Faecalibacterim prausnitzii*, que es reconocido por su capacidad de producir SCFA. Los géneros *Streptococcus* y *Lactobacillus*, en la clase *Bacilli*; el género *Turcibacter* en la clase *Erysipelotrichi*; El filo *Bacteroidetes* incluye géneros como *Prevotella* y *Bacteroides* y el filo *Fusobacteria* incluye el género *Fusobacterium*. El filo *Proteobacteria* incluye al género

*Collinsell*. Finalmente, el filo *Actinobacteria* incluye a la familia de las *Enterobacteriaceae* con la especie *Escherichia coli* (Pilla y Suchodolski, 2021).

A nivel cualitativo y cuantitativo, existen diferencias relevantes en la microbiota gastrointestinal del perro debido a diferentes condiciones ambientales, incluyendo pH y anaerobiosis, marcando la proporción y predominio de los distintos filos bacterianos. De esta manera, en el intestino delgado residen bacterias anaeróbicas, aeróbicas y facultativas, pero en el intestino grueso van a ser microbios anaeróbicos (Alessandri, 2020).

En el perro sano esta distribución es de la siguiente manera:

En el estómago mayoritariamente habitan *Proteobacterias* y una cantidad residual de *Firmicutes*, mayoritariamente *Helicobacter* y *Lactobacillus*. En el duodeno se encuentran proporcionalmente los siguientes filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Spirochaetes*, *Fusobacterias* y *Actinobacterias*. En el yeyuno se encuentra proporcionalmente casi un 50% del filo *Proteobacterias* seguido de *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes* y *Fusobacterias*. En el íleo del se encuentran proporcionalmente los siguientes filos *Fusobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Las muestras de colon mostraron codominancia de *Fusobacterias*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y en muy baja proporción *Proteobacterias* (Schmitz y Suchodolski, 2016).

En los perros con enteropatías crónicas se han identificado alteraciones comunes en la microbiota. Estas alteraciones observadas a nivel duodenal consistían en una mayor proporción de *Enterobacteriaceae* en muestras tomadas por cepillo. No obstante, en muestras procedentes de biopsias, se observó un incremento de *Proteobacteria* y disminución de *Clostridia*. En cuanto a las muestras fecales de perros que sufren enteropatías crónicas existe una menor diversidad bacteriana, disminución en *Erysipelotrichia*, *Clostridia* y *Bacteroidia*, y una mayor proporción de coliformes en comparación a perros sanos (Schmitz y Suchodolski, 2016). En el caso de las bacterias anaerobias estrictas, éstas podrían verse afectadas en condiciones que produzcan un aumento del oxígeno en la luz intestinal, como puede ocurrir con el aumento la permeabilidad intestinal o en la inflamación. Por el contrario, las bacterias anaerobias facultativas se verían favorecidas, lo que podría explicar el incremento de *Enterobacteriaceae* (Pilla y Suchodolsky, 2020).

En los animales con EII ocurre un aumento en los grupos de *Proteobacterias*, (especialmente *E. coli*) y disminución de *Firmicutes* (*Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Blautia*) que incluyen bacterias productoras de SCFA (Honneffer, 2014).

Con el objeto de encontrar un índice de disbiosis útil en la EII se llevó a cabo un estudio mediante la técnica de PCR cuantitativa (qPCR) sobre los taxones bacterianos que previamente se habían mostrado alterados en la EII, observándose que las bacterias totales, *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Fusobacterium* y *Clostridium hiranonis*, eran menos abundantes con respecto a individuos sanos, mientras que *E. coli* y *Streptococcus* aumentaban en número (AlShawaqfeh y otros, 2017). Los modelos matemáticos aplicados en este estudio indicaban una alta especificidad y sensibilidad para identificar pacientes con enteropatía crónica, pudiendo ser de gran ayuda para el diagnóstico y respuesta al tratamiento. Es importante resaltar que la disbiosis microbiana no necesariamente involucra a patógenos ya que la ausencia de bacterias comensales *per se* también puede ser perjudicial (Barko, 2018). Este desequilibrio puede conllevar una disminución de bacterias productoras de SCFA (*Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*) (Alessandri, 2020), así como de bacterias (por ejemplo, *C. Hiranonis*) que regulan rutas metabólicas de aminoácidos y los ácidos biliares que contribuyan al desarrollo de un estado proinflamatorio (Pilla y Suchodolsky, 2020). Así, en animales con patología intestinal crónica, la concentración de determinados aminoácidos como el triptófano sérico se encuentra disminuido, siendo su función fundamental en la síntesis de compuestos bioactivos como serotonina, melatonina, quinurenina y compuestos indol que van a activar vías antiinflamatorias (Alessandri, 2020). Si bien en humanos *Fusobacterium* aparece incrementada en disbiosis relacionadas con procesos patológicos como el cáncer de colon, paradójicamente en perros que padecen procesos inflamatorios intestinales aparece disminuida, pudiendo desempeñar papeles diferentes en especies carnívoras (Vázquez-Baeza y otros 2016).

## 2.4 TRATAMIENTO DE LA EII

El tratamiento de la EII es multimodal y engloba la terapia dietética, antimicrobiana e inmunosupresora. Es imprescindible involucrar e informar correctamente al propietario del animal desde el inicio de la terapia, dado que se trata de una patología en la que el abandono del tratamiento puede generar la recaída (Strombeck y Grant, 1996).

Respecto al protocolo terapéutico, existen variaciones que dependen de la respuesta del paciente y de la gravedad de sus signos clínicos. Sin embargo, no existe un tratamiento estandarizado para todos los pacientes, Así se describen protocolos que comienzan con ensayos dietéticos si no hay signos graves de inflamación, y secuencialmente, se añaden fármacos si el animal no responde a la dieta (Jergens y

Simpson, 2012). En otros protocolos se pauta desde inicio la combinación del ensayo dietético y la antibioterapia, reservando el uso de inmunosupresores para los animales en los que fracasa el tratamiento o con signos graves de inflamación desde un primer momento (Hall y Day, 2017).

La **terapia dietética** tiene como objeto limitar la carga antigénica, ser digestible, y reducir la inflamación de la mucosa (Hall y Day, 2017). Entre las opciones disponibles para el manejo nutricional se dispone de dietas gastrointestinales, de eliminación e hidrolizadas. Estas tres estrategias nutricionales pueden ser eficaces, pero hay animales que no van a responder a la terapia dietética. Además, existe una dificultad añadida para la valoración de la eficacia de la dieta cuando es necesario aplicar un terapia conjunta (Hervera, 2019).

La **dieta gastrointestinal** se caracteriza por contener un alto nivel de proteína, bajo nivel de fibra e incorporar ingredientes funcionales beneficiosos para el tracto gastrointestinal como prebióticos, glutamina, y ácidos grasos omega 3 (Hervera, 2019). La dieta gastrointestinal es palatable, muy digestible y es más económica que la hidrolizada. Sin embargo, hay indicios de que es menos capaz de mantener el estado de remisión de la enfermedad en comparación con las dietas hidrolizadas (Kathrani, 2021).

Las **dietas de exclusión** son aquellas con una fuente única de proteínas (carne, aves o pescado), así como una fuente única de carbohidratos donde se incluye maíz, patata, arroz o tapioca (German, 2008). La limitación en los ingredientes busca minimizar el riesgo de reacción adversa secundaria a la inflamación de la mucosa (Hervera, 2019). Otras dietas monoproteicas utilizan proteína novel, las cuales son proteínas que con seguridad el perro no ha ingerido anteriormente como pueden ser el cordero, el pato y el pescado (Strombeck y Grant, 1996). Estas dietas son palatables y con alto contenido de fibra dietética total.

En la **dieta hidrolizada**, la proteína ha sufrido un tratamiento para alterar su estructura y los péptidos resultantes son de menor tamaño, reduciendo su antigenicidad. Este tipo de dieta son una opción en caso de fracaso de las dietas monoproteicas, y además, no necesitan un historial dietético previo, ya que la proteína se encuentra hidrolizada (German, 2008). Estas dietas han mostrado mejores resultados que las de eliminación, aunque no se ha traducido en una mejora desde el punto de vista histológico (Hall y Day, 2017). Las dietas hidrolizadas pueden presentar un hándicap por precio y porque su palatabilidad es menor (Kathrani, 2021).

## **Terapia antimicrobiana**

En lo referente a la antibioterapia, el motivo por el cual se utiliza en la EII es para cubrir la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano y por el papel que desempeña los antígenos bacterianos en la patogenia de la EII (Hall y Day, 2017), donde la respuesta inmune innata se encuentra alterada, provocando un aumento de la reactividad frente a los antígenos bacterianos (Borrueal, 2003).

Hay que tener en cuenta que, si bien la aplicación de la terapia antibiótica elimina microorganismos patógenos, ésta también disminuye la riqueza taxonómica y la diversidad de la microbiota intestinal, pudiendo llegar a generar disbiosis. Tras el cese de los antimicrobianos es probable que no se mantenga la composición inicial, aunque se recuperen muchas especies bacterianas (Pilla y Suchodolsky, 2019). En un estudio clínico donde se comparaba la respuesta al tratamiento entre dos grupos de perros con enteritis crónica, uno con prednisona y el otro con metronidazol y prednisona, respectivamente, no se observaron diferencias en la recuperación clínica (Jergens y otros, 2010). Este hecho corrobora lo postulado por Strombeck y Grant (1996), que limitaban el uso de antibióticos a los animales con signos clínicos y de laboratorio de sepsis recomendando, siempre que el estado del paciente lo permita, un hemocultivo para la elección del antibiótico.

El antibiótico de elección en el tratamiento de la EII es el metronidazol, que además tiene efectos inmunomoduladores, pero también se usa la tilosina, fluoroquinolonas y oxitetraciclinas (Hall y Day, 2017).

## **Terapia inmunosupresora**

En lo referente al tratamiento inmunosupresor, el tratamiento convencional consiste en glucocorticoides a dosis inmunosupresoras durante un periodo de 2 a 4 semanas, para después ir disminuyendo las dosis paulatinamente en base a la respuesta clínica y los posibles efectos secundarios. Aquí también se incluyen otros inmunosupresores como la azatioprina que antagoniza el metabolismo de las purinas, inhibiendo de esta forma la síntesis del ARN, el ADN y la mitosis, y que es usado en varias enfermedades autoinmunes (Plumb, 2010). Las combinaciones con azatioprina o clorambucilo se administran cuando se repiten los síntomas o para minimizar los efectos secundarios de terapias prolongadas a dosis altas de glucocorticoides. En los animales que presentan resistencia a los esteroides se aplican fármacos citotóxicos como son la ciclosporina, y en segunda opción el metotrexato (Hall y Day, 2017)

## Terapia moduladora de microbiota intestinal

En los últimos años se han incorporado terapias innovadoras derivadas de medicina humana, donde se incluye terapia a través de la modulación de la microbiota. Esta terapia se ha empleado en perros donde se ha observado modulación del sistema inmunitario de las mucosas y cierta eficacia clínica (Hall y Day, 2017). Dentro de esta terapia se engloban:

### - Probióticos

Los probióticos, según la definición de la FAO/OMS (2002), son “microorganismos vivos que, si se consumen en cantidades adecuadas, proporcionarían un beneficio para la salud del huésped”. Posteriormente, la ISAPP en 2013 modificó ligeramente la definición describiéndolos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”

Para lograr efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal, los probióticos en el perro realizarían varias funciones, como son, mejorar la función de permeabilidad de la barrera intestinal, así como su función inmunomoduladora y antimicrobiana (Ziese y Suchodolski, 2021). Las vías que utilizan los probióticos para hacer estas funciones no están totalmente definidas en perros, pero supuestamente van a proteger frente a los patógenos porque logran desplazarlos manteniendo intacta la permeabilidad de la barrera mediante la generación de mucus y sustancias antimicrobianas. Además, intervienen en la regulación de la inmunidad local para producir respuestas más tolerantes inmunológicamente y en la estimulación de la secreción de IgA (Schmitz y Suchodolsky, 2016).

Para llegar a realizar estas funciones es básico que lleguen al intestino siendo viables. En ese sentido, existen los denominados simbióticos, según la última definición de la ISAPP se definen como: *“una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del hospedador que confiere un beneficio para la salud del hospedador”*. (Silke y Suchodolsky, 2016) Estas preparaciones que contienen probióticos y prebióticos, tienen como objeto mejorar la capacidad de supervivencia e implantación en el medio intestinal de los microorganismos suplementados.

Los efectos que producen los probióticos son específicos para cada cepa bacteriana, y la dosis efectiva va a depender de varios factores como la salud del receptor, la vía de administración, etc. No obstante, para valorar concluyentemente el uso de los probióticos en enfermedades gastrointestinales caninas es necesario llevar a cabo

estudios controlados, aleatorios y con un número mayor de pacientes (Jensen y Bjørnvad, 2019)

Hasta el momento se han realizado algunos estudios para modular la microbiota en la EII canina. Rossi y otros (2014) llevaron a cabo un estudio comparado entre un grupo de 10 animales diagnosticados de EII a los que se les pautó la terapia convencional con metronidazol y corticoides, y 10 animales diagnosticados de EII tratados exclusivamente con las cepas VSL#3 que contenían: *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), 3 cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*), y 1 cepa de *Streptococcus sulivarius* subsp. *Thermophilus*) a dosis de  $112\text{--}225 \times 10^9$  UFC por cada 10 kg de animal. Además, se utilizó un grupo control de 10 perros que no presentaban signos clínicos de EII. Se administró la medicación o la mezcla VSL#3 durante 60 días y se monitorizó durante 90 días. Los resultados mostraron que aquellos perros tratados con las cepas VSL#3 presentaban una disminución de las puntuaciones clínicas e histológicas, y en la infiltración de linfocitos T CD3+. Esto también se observó en el grupo con terapia convencional donde el índice de la mejoría clínica se alcanzó un poco antes. Sin embargo, el grupo tratado con probióticos tuvo una mejor respuesta de los marcadores reguladores de células T (FoxP3+ y TGF- $\beta$ +). En cuanto a la normalización de la disbiosis intestinal se apreció una mejoría en el recuento de *Faecalibacterium* en los perros afectados por EII. En humanos, *F. prausnitzii* también se encuentra en menor cantidad en los pacientes afectados con EII y sus metabolitos tienen actividad antiinflamatoria.

En otro interesante estudio, White y colaboradores (2017) trabajaron con dos grupos de 17 perros que recibieron terapia basada en una dieta de eliminación, prednisona y mezcla probiótica VSL#3. Los resultados concluyeron que no había diferencia en la remisión clínica entre los dos grupos, así como en las puntuaciones histológicas. Sin embargo, se observó un incremento de la diversidad bacteriana mediante hibridación mediante fluorescencia *in situ*, y un aumento de lactobacilos en muestras fecales en aquellos tratados con la mezcla probiótica.

Otro probiótico bien estudiado como la levadura *Saccharomyces boulardii*, usado para tratar enteropatías agudas y crónicas en humanos, ha sido utilizado para evaluar sus beneficios potenciales en perros. En un estudio prospectivo no aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó los efectos de *S. boulardii* en 4 perros sanos y 20 perros con enteropatías crónicas (EC) (D'Angelo y otros, 2018). Se registraron posibles efectos adversos a corto plazo y se realizaron cultivos cuantitativos de heces. En perros con EC, se administró *S. boulardii* o un placebo además de los protocolos de

tratamiento estándar. El Índice de Actividad Clínica de la Enteropatía Crónica Canina, la ecografía abdominal, la gastroenteroscopia y la histología se realizaron en el momento del diagnóstico y tras 60 días de tratamiento, sin que se observaran efectos secundarios a corto plazo. El índice de actividad clínica, la frecuencia de las heces, la consistencia de las heces y la puntuación de la condición corporal mejoraron significativamente en los perros con EC que recibieron *S. boulardii* versus el placebo. Estos resultados demostraron que *S. boulardii* se puede utilizar de manera segura en perros con EC y parece lograr un mejor control de los signos clínicos que la terapia estándar sola.

#### - **Prebióticos**

De acuerdo a la última definición de la ISAPP (2016) se definen los prebióticos como “*sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y confiere un beneficio en salud*”. Principalmente, son carbohidratos no digeribles, que incluyen fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y fructofruktanos, galactanos e inulina. Cuando llegan al colon están casi intactos, tras atravesar el tracto digestivo durante el proceso de la digestión. Una vez en el colon las bacterias anaeróbicas obtendrán energía degradando a estos prebióticos y liberando en este proceso metabolitos tan importantes para la salud del huésped como los ácidos grasos de cadena corta. (Amoroso y otros, 2020.). Los SCFA van a participar en la salud del hospedador por su capacidad para aumentar la absorción de minerales, proporcionar energía a los colonocitos, limitar el pH luminal que a su vez regula a los patógenos sensibles al pH y tienen efectos antiinflamatorios porque influyen en el sistema inmunológico (Alesandri y otros, 2020)

En perros se ha demostrado que los compuestos prebióticos ejercen efectos beneficiosos para su salud mejorando la consistencia de las heces, disminución de las infecciones y mejoría en el control de la insulina (ISSAP). En este sentido, Pilla y Suchodolski (2020) revisaron el uso de diferentes tipos de fibra en la alimentación de perros y los cambios que producen en el microbioma intestinal. Por ejemplo, la pulpa de remolacha incrementa *Firmicutes*, incrementándose la clase *Clostridia* y disminuyendo *Erysipelotrichi*, así como el filo *Fusobacteri* (Middelbos y col., 2010). La fibra de patata disminuye *Prevotella* y *Fusobacterium* y aumenta las poblaciones de *Faecalibacterium* así como los SCFA fecales (Panasevich y col., 2015). La inulina incrementó los ácidos biliares fecales y disminuyó las poblaciones de enterobacterias (Alexander y col., 2018).

Otra fibra prebiótica que se utiliza en el perro es el Pysillium. Se trata de una fibra soluble y fermentable que también tiene la capacidad de interactuar en el metabolismo de los ácidos biliares porque se une a los ácidos biliares secundarios en el lumen intestinal, pauta a una dosis de 0,5 a 1 gramo por kilogramo de peso. (Ziese, 2021).

Los perros de trabajo son aquellos que realizan un entrenamiento para distintas funciones colaborativas con el ser humano. En un estudio llevado a cabo por Alves y otros (2021) en un grupo de 22 perros de trabajo, con un historial de diarrea crónica, se evaluó el uso de cascara de psyllium durante un mes. Se observó una mejoría en los signos clínicos y en la condición corporal del peso mientras que la frecuencia de defecación disminuyó. Se produjo una mejora en la consistencia de heces en la mayoría de los perros y la frecuencia de defecación disminuyó de 3.5 a 2.9 veces por día. Una vez finalizado el tratamiento la mejoría observada se mantuvo durante dos meses.

Patra y otros (2011) realizaron un metaanálisis en veterinaria con el objeto de revisar los datos de 15 estudios publicados, donde se suplementa con prebióticos la dieta canina, evaluando la digestibilidad, la composición de los SCFA, concentración de bacterias en heces e inmunidad. En este estudio se incluyeron 65 tratamientos diferentes, analizando los datos de 418 perros de diferentes razas, edades y tamaños. Los tipos de prebióticos que se utilizan fueron fructooligosacáridos (FOS), inulina, arabinogalactanos, mananoligosacáridos (MOS), fructooligosacáridos (FOS) o isomaltoligosacárido (IMO), componentes de la pared celular de la levadura (YCW) y xilosacáridos (XOS). El estudio concluyó que la suplementación con prebióticos no produce efectos sobre el consumo de los nutrientes y no hubo cambios en la digestión de la materia seca ni de las grasas. Asimismo, se observó una disminución de la digestibilidad proteica con el aumento de las dosis de prebióticos, así como aumento en la concentración de SCFA. En relación a las poblaciones bacterianas, se observó un aumento de bifidobacterias y lactobacilos, principalmente. Bacterias potencialmente patógenas como *Clostridium perfringens* y *E. coli* no se vieron afectadas.

En conclusión, la suplementación de la dieta de perros con prebióticos aumenta las poblaciones de bacterias intestinales beneficiosas tales como lactobacilos y bifidobacterias, observándose un incremento en la producción de SCFA, incluyendo acetato, propionato y butirato, mejorando la salud intestinal. La modulación de la microbiota con prebióticos ha demostrado reducir la inflamación intestinal en modelos murinos con EII por lo que son necesarios más estudios en la especie canina pero podrían tener beneficio en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal canina (Hall y Day, 2017)

### **-Trasplante materia fecal (TMF)**

La transferencia fecal se realiza de heces de un donante sano a un paciente a través de varios métodos como son el enema, colonoscopia, duodenoscopia, sonda nasogástrica o nasoyeyunal o por ingestión de capsulas orales (Chaitman y Gaschen, 2020). En humanos se utiliza en pacientes con recidivas de diarrea producidas por *C.difficile* con resultados favorables; en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal la tasa de respuesta que se ha observado es menor y no por eso no ha llegado a establecerse como indicación en esa patología (Silke y Suchodolski, 2016). El procedimiento no está exento de riesgo, ya que se pueden transmitir directamente agentes infecciosos o patógenos. Esto hace que la búsqueda del donante deba cumplir unos requisitos exhaustivos, que son estar sano, vacunado, desparasitado, no ser obeso, no padecer enfermedades en el momento o tener antecedentes de enfermedad gastrointestinal, atopia o alergia alimentaria y no haber tomado antibióticos 3 meses antes (Chaitman y col., 2016). Por otro lado, la transferencia también incluye virus, metabolitos bacterianos, vitaminas, ácidos biliares, ácidos grasos de cadena corta que también están incluidos en la biomasa presente en las heces lo que hace complejo determinar cuál sería un estado microbiano intestinal normal.

El TMF no está indicado salvo en animales donde las terapias para tratar los trastornos gastrointestinales relacionados con disbiosis, tal como ocurre en la EII. No obstante, la experiencia en la TMF en perros es muy limitada. Entre los casos documentados en perros, en un animal con EII eosinofílica se realizó un trasplante vía enema logrando remisión durante tres meses. Además, los estudios de su flora 2 días después tras la TMF reflejaron que se asemejaba a la del donante (Silke y Suchodolski, 2016). Otro estudio en 16 perros que mostraban EII idiopática y que fueron tratados con TMF por endoscopia y vía oral reveló tras un periodo de 1 y 3 meses mejoría clínica, si bien la microbiota fecal no fue analizada (Bottero y otros, 2017).

### 3. **CONCLUSIONES**

La enfermedad inflamatoria intestinal canina sigue siendo un desafío para el clínico. Muchos aspectos de su etiología aún se desconocen, aunque las nuevas líneas de investigación se centran en la compleja relación entre los microorganismos que comprenden la microbiota y el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios clínicos en medicina veterinaria se basan en estudios retrospectivos, pero es necesario realizar estudios prospectivos que incluyan una mejor correlación entre los parámetros clínicos e histológicos que nos permitan poder evaluar mejor la evolución de la enfermedad.

La búsqueda de nuevos biomarcadores que sean útiles para el diagnóstico, pronóstico o valoración de la respuesta al tratamiento son un reto para los investigadores.

En medicina veterinaria, resulta necesario ampliar los estudios relacionados con las nuevas metodologías terapéuticas que se están utilizando en medicina humana como los probióticos y los prebióticos para poder aplicarlos a las terapias convencionales que se vienen usando hasta la fecha.

#### 4. **BIBLIOGRAFÍA**

Alessandri, G., Argentini, C., Milani, C., Turrone, F., Cristina Ossiprandi, M., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2020). Catching a glimpse of the bacterial gut community of companion animals: a canine and feline perspective. *Microbial Biotechnology*, 13(6), 1708-1732.

Alexander, C., Cross, T.L., Devendran, S., Neumer, F., Theis, S., Ridlon, J.M., et al. (2018). Effects of prebiotic inulin-type fructans on blood metabolite and hormone concentrations and faecal microbiota and metabolites in overweight dogs. *Br J Nutr.* (2018) 120:711–20.

Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A. y Gaschen, F. (2007). Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 700-708. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x>

AlShawaqfeh, M. K., Wajid, B., Minamoto, Y., Markel, M., Lidbury, J. A., Steiner, J.M., ... & Suchodolski, J. S. (2017). Un índice de disbiosis para evaluar los cambios microbianos en muestras fecales de perros con enteropatía inflamatoria crónica. *FEMS Microbiología Ecología*, 93(11), fix136.

Alves, J. C., Santos, A., Jorge, P., & Pitães, A. (2021). The use of soluble fibre for the management of chronic idiopathic large-bowel diarrhoea in police working dogs. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1-5.

Amoroso, Chiara, Perillo, F., Strati, F., Fantini, M., Caprioli, F., & Facciotti, F. (2020). The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation. /El papel de los biomoduladores de la microbiota intestinal en la inmunidad mucosa y la inflamación intestinal. *Cells* 9.5 (2020): 1234. <https://doi.org/10.3390/cells9051234>

Asociación Internacional Científica para Probióticos y Prebióticos (ISAPP). <https://isappsociety.org/>

Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S., Williams, D.A. (2017). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* 2018 Jan, 32(1), 9-25. doi: 10.1111/jvim.14875. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171095; PMCID: PMC5787212.

Benvenuti, E., Pierini, A., Gori, E., Lucarelli, C., Lubas, G., Marchetti, V. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Vet Sci.* 2020 Sep 22;7(3), 141. doi: 10.3390/vetsci7030141.

Borrueal, N. (2003). Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: inmunomodulación. *Gastroenterología y hepatología*, 26(1), 13-22.

Bottero, E., Benvenuti, E., & Ruggiero, P. (2017). Trasplante de microbiota fecal (TMF) en 16 perros con EII idiopática. *Veterinaria (Cremona)*, 31(1), 31-45.

Chaitman, J., Jergens, A. E., Gaschen, F., Garcia-Mazcorro, J. F., Marks, S. L., Marroquin-Cardona, A. G., ... & Weese, J. S. (2016). Comentario sobre aspectos clave del trasplante de microbiota fecal en la práctica de pequeños animales. *Medicina Veterinaria: Investigación e Informes*, 7, 71.

Chaitman, J., & Gaschen, F. (2020). Trasplante de Microbiota Fecal en Perros. *Las Clínicas Veterinarias de América del Norte. Práctica de animales pequeños*

Dandrieux, J.R.S. (2016), Enfermedad inflamatoria intestinal *versus* enteropatía crónica en perros: ¿son una y la misma? *J Pequeño Anim Pract*, 57, 589-599. [https://doi-org.ezproxy.universidadeuropea.es/10.1111/jsap.12588](https://doi.org.ezproxy.universidadeuropea.es/10.1111/jsap.12588)

Dandrieux, J., & Mansfield, C. S. (2019). Enteropatía crónica en caninos: prevalencia, impacto y estrategias de manejo. *Medicina veterinaria (Auckland, N.Z.)*, 10, 203–214. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S162774>

D'Angelo, S., Fracassi, F., PhD, Bresciani, F., Galuppi, R., Diana, A., Linta, N., Bettini, G., Morini, M. y Pietra, M. (2018), Efecto de *Saccharomyces boulardii* en perros con enteropatías crónicas: estudio doble ciego, controlado con placebo. *Registro Veterinario*, 182, 258-258.

Day, M.J., Bilzer, T., Mansell, J., Wilcock, B., Hall, E.J., Jergens, A., Minami, T., Willard, M., Washabau, R. (2008). Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the world small animal veterinary association gastrointestinal standardization group. *J. Comp. Path.*, 138, *Suppl. 1*, 1-43.

Ehrhart, E.J., Wong, S., Richter, K. y otros (2019). Reacción en cadena de polimerasa para el cambio del receptor del antígeno: Funcionamiento de la evaluación comparativa de un análisis linfocitario de la clonalidad en tipos caninos diversos de la muestra. *J Veterinario Pasante Med.* 2019(33), 1392– 1402. <https://doi.org/10.1111/jvim.15485>

Estruch, J.J., Barken, D., Bennett, N., Krawiec, D.K., Ogilvie, G.K., Powers, B.E., Polansky, B.J., Sueda, M.T. (2020). Evaluation of novel serological markers and autoantibodies in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2020 May, 34(3), 1177-1186. doi: 10.1111/jvim.15761

Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611.

García-Mazcorro, J. F., Lanerie, D. J., Dowd, S. E., Paddock, C. G., Grützner, N., Steiner, J. M., ... & Suchodolski, J. S. (2011). Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS microbiology ecology*, 78(3), 542-554

García-Sancho, M., Rodríguez-Franco, F., & Rodríguez, Á. S. (2009). Enfermedad Inflamatoria Crónica Del Intestino Delgado Del Perro: Comparación De Índices De Actividad/Canine Inflammatory Bowel Disease: Comparison Of Activity Indices. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 3(1), 48.

German, A.J., Hall, E.J., Day, M.J. (2001). Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J Vet Intern Med* 2001;15, 14-25.

German, A. (2008). Enfermedades digestivas más frecuentes: el papel de la nutrición. *Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina*. Royal Canin, 97-139.

Hall, E. J. y Day M.J. (2017). Diseases of the small intestine. In *Textbook of veterinary internal medicine* (8th ed.), Capítulo 276, 1550-1557. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (Eds.). (2017). St. Louis, Missouri, US: Elsevier.

Hall, E. J. y German, A. J. (2007). Diseases of the small intestine. In *Textbook of Veterinary Medicine* (6th Ed). Capítulo 222, 1322-1378. St Louis, Missouri: Ettinger S J and Feldman E C (eds). Saunders, Elsevier.

Heilmann, R.M. y Steiner, J.M. (2018). Utilidad clínica de los biomarcadores actualmente disponibles en enteropatías inflamatorias de perros. *J Veterinario Pasante Med.* 2018; 32, 1495– 1508. <https://doi.org/10.1111/jvim.15247>

Hernández, J. y Dandrieux, J. R. (2021). Cómo las nuevas pruebas pueden ser útiles en el diagnóstico y manejo de perros con enteropatías crónicas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 137-153. doi:10.1016/j.cvsm.2020.09.008

Hervera, M. (2019). Dietas en alteraciones gastrointestinales. *Consulta de Difusión Veterinaria 2019*, 257, 29-36.

Jacobs, G., Collins-Kelly, L., Lappin, M., et al. (1990). Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *J Vet Intern Med* 1990, 4, 45-53.

Jensen, A. P., & Bjørnvad, C. R. (2019). Efecto clínico de los probióticos en la prevención o el tratamiento de la enfermedad gastrointestinal en perros: una revisión sistemática. *Revista de medicina interna veterinaria*, 33(5), 1849-1864

Jergens, A.E., Moore, F.M., Haynes, J.S., et al. (1987-1990). Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 201, 1603-1608.

Jergens, A.E., Schreiner, C.A., Frank, D.E., Niyo, Y., Ahrens, F.E., Eckersall, P., Benson, T.J. y Evans, R. (2003). A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x>

Jergens, AE. y Simpson, KW. (2012). Enfermedad inflamatoria intestinal en medicina veterinaria. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Ene 1(4), 1404-19. Doi: 10.2741/470. PMID: 22201965.

Jergens, A.E., Willard, M.D., Allenspach, K. (2016). Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Vet J*. 214: 50-60.

Kathrani, A., Steiner, J.M., Suchodolski, J., Eastwood, J., Syme, H., Garden, O. A., & Allenspach, K. (2009). La concentración pancreática elevada del immunoreactivity pancreático canino en perros con enfermedad de intestino inflamatoria se asocia a un resultado negativo. *Journal of Small Animal Practice*, 50(3), 126-132.

Kathrani, A. (2021). Enfoques dietéticos y nutricionales para el manejo de la enteropatía crónica en perros y gatos. *Clínicas Veterinarias: Práctica de Pequeños Animales*, 51(1), 123-136.

Maunder, C. (2010). Enfermedad gastrointestinal canina crónica: diagnóstico y tratamiento.

Middelbos, I.S., Vester Boler, B.M., Qu, A., White, B.A., Swanson, K.S., Fahey, G.C.Jr. (2010). Phylogenetic characterization of fecal microbial communities of dogs fed diets with or without supplemental dietary fiber using 454 pyrosequencing. *PLoS ONE*. (2010) 5:e9768.

Mondo, E., Marliani, G., Accorsi, P.A., Cocchi, M., Di Leone, A. (2019). Papel de la microbiota intestinal en la salud y las enfermedades de perros y gatos. *Open Vet J*. 2019 Oct, 9(3), 253-258. doi: 10.4314/ovj.v9i3.10. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31998619; PMCID: PMC6794400.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. <https://www.fao.org/food/food-safety-quality/a-z-index/probiotics/es>

Panasevich, M.R., Kerr, K.R., Dilger, R.N., Fahey, G.C. Jr. Guerin-Deremau, L., Lynch, G.L., et al. (2015). Modulation of the faecal microbiome of healthy adult dogs by inclusion of potato fibre in the diet. *Br J Nutr*. (2015) 113:125–33.

Patra, A. K. (2011). Responses of feeding prebiotics on nutrient digestibility, faecal microbiota composition and short-chain fatty acid concentrations in dogs: a meta-analysis. *Animal*, 5(11), 1743-1750.

Pengfan, Li., Kanjun, Chen., Zheng Mao, Yue Luo, Yan Xue, Yuli Zhang, Xueying Wang, Lihang Zhang, Sizhen Gu, Danbo Dou (2020). Association between Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2020, Article ID 7305241, 8 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7305241>

Pereira, A.M., Clemente, A. (2021), Dogs' Microbiome From Tip to Toe, *Topics in Companion An Med (2021)*, <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100584>

Pilla R. y Suchodolski, J. S. (2020). El papel del microbioma de la tripa canina y el metaboloma en la salud y la enfermedad gastrointestinal. doi: 10.3389/fvets.2019.00498

Pilla, R., y Suchodolski, J. S. (2021). El microbioma intestinal de perros y gatos, y la influencia de la dieta. *Clínicas Veterinarias: Práctica de Pequeños Animales*, 51(3), 605-621.

Plumb, D.C. (2010). *Manual de farmacología veterinaria*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2010.

Rodríguez-Franco, F., García-Sancho, Sainz, A. (2003). Enfermedad inflamatoria crónica de intestino delgado del perro. *Consulta de Difusión Veterinaria 2003*, 100, 57-66.

Rodríguez-Franco, F., García-Sancho, M., Mancho, C., Sainz, A. (2004). Índice de actividad para la enfermedad inflamatoria crónica del intestino delgado del perro. *Pequeños Animales 2004*; 53, 39-48.

Rossi, G., Pengo, G., Caldin, M., Palumbo Piccionello A., Steiner, J. M., Cohen, N.D., Jergens A.E., Suchodolski J.S. (2014). Comparación de parámetros microbiológicos, histológicos e inmunomoduladores en respuesta al tratamiento con terapia combinada con prednisona y metronidazol o cepas de probióticos VSL-3 en perros con enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094699>

Schmitz, S. y Suchodolski, J. (2016), Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? *Vet Med Sci*, 2: 71-94. <https://doi.org/10.1002/vms3.17>

Strombeck, D. R., & Grant Guilford, W. (1996). Enfermedades digestivas de los pequeños animales. In *Enfermedades digestivas de los pequeños animales*. Capítulo 21. (pag.381-415)

Swanson, K. S. You are here: Home/health benefits Posts. <https://isappscience.org/>

Vázquez-Baeza, Y., Hyde, E. R., Suchodolski, J. S., & Knight, R. (2016). La enfermedad inflamatoria intestinal del perro y el ser humano dependen de redes de disbiosis superpuestas pero distintas. *Microbiología de la naturaleza*, 1(12), 1-5.

Wajid, B., Minamoto, Y., Markel, M., Lidbury, J.A., Steiner, J.M., Serpedin, E., Suchodolski, J.S. (2017). *FEMS Microbiology Ecology*, Volumen 93, Número 11, noviembre 2017, fix136. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix136>

White, R., Atherly, T., Guard, B., Rossi, G., Wang, C., Mosher, C., Webb, C., Hill, S., Ackermann, M., Sciabarra, P., Allenspach, K., Suchodolski, J.C. & Jergens, A. E. (2017). *Ensayo aleatorizado y controlado que evalúa el efecto del probiótico multitensión en la microbiota mucosa en la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática canina*, *microbios intestinales*, 8(5), 451-466, DOI: 10.1080 / 19490976.2017.1334754

Wilcox, B. (1992). Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Semin Vet Med Surg* 1992, 7, 162-171.

Willard, M.D., Jergens, A.E., Duncan, R.B., et al. (2002). Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220, 1177-1182.

World Small Animal Veterinary Association. (2008). *WSAVA Gastrointestinal Standardization Group Supplement Issue*. Elsevier.

Ziese, A. L., & Suchodolski, J. S. (2021). Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 51(1), 155-169.