



**Somos calidad,
somos USC**

**Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina (EIIC): Factores Patogénicos,
Características Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento**

Autor

Catalina Garcés Ortega

Título por el que opta

Médico veterinario

Director

Néstor Raúl Torres Lagos

**Facultad de Ciencias básicas
Programa de Medicina veterinaria
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali - Colombia
2025**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico		
Responsabilidad social		
Científico	Mejorar la precisión diagnóstica, desarrollar nuevos tratamientos y mejorar la calidad de vida canina, integrando hallazgos clave de la literatura entre 2020 y 2025.	Comunidad académica
Indicadores de Gestión		
Tecnológico		
Técnico		
Ambiental		
Social		
Cultural		

*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento entre otros.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CANINA (EIIC): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Catalina Garcés¹, Nestor Raul Torres Lagos².

¹Estudiante de Medicina Veterinaria, Universidad Santiago de Cali, Catalina.garces00@usc.edu.co. ²Medico veterinario zootecnista, Centro Agropecuaria de Buga Sena, Maestría en Ciencias Veterinarias, Nestor Raul Torfres Lagos. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina (EIIC) es un trastorno gastrointestinal de orden crónico con etiología multifactorial que implica una respuesta inmunitaria anormal, alteraciones en la microbiota, predisposición genética y factores ambientales de influencia. Esta revisión sistemática permite analizar los avances actuales en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, herramientas diagnósticas y estrategias terapéuticas que están disponibles para el manejo de la EIIC en caninos. Se recopilieron artículos con estudios relevantes en bases de datos científicas indexadas, seleccionando solo aquellos que cumplieran criterios metodológicos de alto rigor. Se presentan enfoques diagnósticos; histopatológicos, serológicos y moleculares, así como tratamientos que surgen de manera emergente y que incluyen medicamentos inmunosupresores, antibióticos y dietas especializadas con probióticos. Esta revisión contribuye a mejorar la comprensión de la EIIC canina y permite obtener directrices para optimizar su diagnóstico y posterior tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; fisiopatología; diagnóstico; terapia; perros.

CANINE INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) CHRONIC: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) in canines is a chronic gastrointestinal disorder with a multifactorial etiology involving abnormal immune response, alterations in the microbiota, genetic predisposition and environmental influences. This systematic review allows us to analyze current advances in the understanding of the pathophysiological mechanisms, diagnostic tools and therapeutic strategies that are available for the management of IBD chronic in canines. Articles with relevant studies were collected from indexed scientific databases, selecting only those that met methodological criteria of high rigor. Diagnostic approaches; histopathological, serological and molecular, as well as emerging treatments including immunosuppressive drugs, antibiotics and specialized diets with probiotics are presented. This review contributes to a better understanding of canine EIIC and provides guidelines for optimizing its diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: Inflammatory bowel disease; pathophysiology; diagnosis; therapy; dogs.

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina (EIIC) representa un grupo de enteropatías de tipo crónico que se caracteriza por una inflamación que persiste en el tracto gastrointestinal que se manifiesta con la presencia de signos clínicos como la diarrea crónica, vómitos, pérdida de peso progresiva, alteraciones del apetito y evidencia histológica de inflamación de la mucosa (Aznar, 2021; Cabrera-García et al., 2020; Heilmann & Steiner, 2018). El

diagnóstico se realiza tras descartar trastornos extradigestivos que causen signos clínicos gastrointestinales, parasitosis intestinal y trastornos neoplásicos e infecciosos digestivos (Dandrieux, 2016). Esta condición es de creciente interés y análisis en la medicina veterinaria debido a su etiología multifactorial y a los desafíos que representa para su diagnóstico y terapéutica. El origen de la inflamación continúa en debate, sin embargo, la hipótesis sobre la patogénesis de la EIIC que prevalece tiene involucrada una interacción entre factores genéticos, inmunológicos, ambientales y microbianos que resulta compleja (Dandrieux J. R. (2016). Las enteropatías inflamatorias crónicas caninas son enfermedades multifactoriales que presentan una respuesta inmunitaria crónica (Jergens et al., 2009), la interrupción de la permeabilidad intestinal (Jergens & Heilmann, 2022) y la composición y función alteradas de la microbiota intestinal, conocida como disbiosis (Glanemann et al., 2021). Una característica importante es la respuesta inmune frente a antígenos lumenales que suele ser descontrolada, particularmente con los componentes de la microbiota intestinal, lo que contribuye a desarrollar una inflamación crónica de la mucosa del intestino (Cerquetella et al., 2020; Dandrieux & Mansfield, 2019). La disbiosis intestinal o desequilibrio en la microbiota intestinal ha sido identificado como un componente crucial en este proceso, al igual que las alteraciones en la expresión génica y en la inmunidad de la mucosa (Alessandri et al., 2020; Irving et al., 2023; Rhimi et al., 2022).

Las EIIC son clasificadas actualmente, según la respuesta clínica del paciente al tratamiento: Enteropatía sensible a la dieta (FRE): mejora con cambios dietéticos; 2. Enteropatía sensible a antibióticos (ARE): responde a antibióticos como metronidazol o tilosina; 3. Enteropatía sensible a inmunosupresores (IRE): requiere tratamientos inmunosupresores; 4. Enteropatía no sensible o no respondedora (NRE) (Dupouy-Manescau et al., 2024). Las enfermedades inflamatorias intestinales son aquellas con inflamación mucosa demostrada. Un grupo adicional de EIIC, denominado enteropatías perdedoras de proteínas (EPP), se refiere a todas las enteropatías crónicas que resultan en hipoalbuminemia (Cammarota et al., 2015; Cerquetella et al., 2020).

En la actualidad el diagnóstico de la EIIC continúa siendo un reto para los clínicos; debido a que se basa principalmente en la exclusión de otras causas que generan enfermedad gastrointestinal de tipo crónico, mediante la realización de pruebas serológicas, histopatológicas y moleculares. No obstante, la interpretación de los resultados histopatológicos puede variar y su correlación con la severidad clínica no siempre se podría asociar (Jergens & Heilmann, 2022). Este panorama ha impulsado la búsqueda de biomarcadores que permitan ayudar a definir la presencia de la enfermedad, el lugar de origen, la gravedad de las lesiones, la respuesta al tratamiento o una combinación de estos, lo cual sería clínicamente útil (Heilmann & Steiner, 2018). A pesar de los avances, persiste la incertidumbre sobre el diagnóstico y sobre cómo debería ser el manejo óptimo de la EIIC. Desde el punto de vista terapéutico, las opciones de tratamiento incluyen modificar la dieta, suministrar fármacos inmunosupresores, antibióticos, probióticos y prebióticos. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es variable de forma considerable entre los pacientes, probablemente dicha respuesta está influida por el perfil inmunológico, la composición de la microbiota intestinal y los factores genéticos subyacentes de los mismos (Dandrieux & Mansfield, 2019).

Lo anterior, resalta la necesidad de realizar una revisión bibliográfica que integre la evidencia científica más reciente considerando la fisiopatología, las características clínicas, los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas presentes en la actualidad para el manejo de la EIIC con el objetivo de consolidar la información para contribuir al mejoramiento de los protocolos diagnósticos y terapéuticos, y, al desarrollo de estrategias personalizadas que optimicen la calidad de vida de los pacientes.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló una revisión sistemática de literatura con el ánimo de identificar, analizar y sintetizar la información existente sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina (EIIC), haciendo énfasis en los mecanismos de desarrollo y evolución de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos y las oportunidades para la estructuración de protocolos personalizados.

La búsqueda de artículos se realizó en diversas bases de datos científicas públicas y de fácil acceso: "PubMed", "ScienceDirect", "Scopus" y "Google Scholar", así como en revistas especializadas en Medicina Veterinaria, incluyendo "Journal of Veterinary Internal Medicine", "Veterinary Pathology" y "Journal of Small Animal Practice". Los términos para realizar la búsqueda fueron: "canine chronic inflammatory bowel disease", "pathogenic factors",

"treatment response", "personalized therapy", "IBD dogs", "chronic enteropathy", "canine gut microbiota", "canine immunology" y "therapeutic management of IBD in dogs".

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión para la selección de estudios:

- **Criterios de Inclusión**

- Tipo de estudio: Estudios originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y reportes de caso con evaluación clínica, inmunológica o terapéutica de la EIIC.
- Idioma: Artículos publicados en idioma inglés o español.
- Período de publicación: Se consideraron estudios publicados entre 2015 y 2025.
- Población: Solo se incluyeron estudios realizados en caninos domésticos.
- Áreas de enfoque: Se priorizaron investigaciones que abordaran los mecanismos de desarrollo y evolución de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos, y las estrategias personalizadas de manejo, incluyendo la evaluación de microbiota, inmunofenotipo, dieta o terapias emergentes.

- **Criterios de Exclusión**

- Investigaciones realizadas en modelos animales no caninos.
- Publicaciones que no hayan sido sometidas a revisión por pares.
- Artículos con acceso restringido sin posibilidad de obtener la versión completa.
- Estudios publicados antes de 2015.
- Reportes de caso que no tienen análisis comparativo.

- **Proceso de Selección de Artículos:** El procedimiento de selección de artículos constó de varias etapas:

- Identificación inicial: Se identificaron en total 324 artículos mediante la búsqueda en las bases de datos.
- Filtrado inicial: Se eliminaron artículos duplicados y se revisaron títulos y resúmenes; solo se seleccionaron los que cumplían con los criterios de inclusión.
- Revisión completa: Se realizó una revisión exhaustiva de 76 artículos preseleccionados, valorando su relevancia y calidad metodológica.
- Selección final: Finalmente, se incluyeron en total 40 artículos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática.

- **Extracción de Datos**

La extracción de los datos se llevó a cabo mediante una hoja de extracción estructurada. Los datos recolectados incluyeron:

- Información general: Autor, año de publicación, país y tipo de estudio.
- Población estudiada: Número de caninos evaluados y características de la población.
- Mecanismos de la enfermedad: Se registraron los mecanismos de desarrollo de la enfermedad relacionados con la inmunología, genética y microbiota intestinal.
- Tratamiento: Tipos de tratamiento utilizados, duración de los mismos, respuesta clínica observada y efectos secundarios reportados.

- **Metodología**

La revisión sistemática fue realizada siguiendo las directrices de la metodología *PRISMA* (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de garantizar una alta calidad en la evaluación y síntesis de los estudios seleccionados.

- **Resultados de la Búsqueda**

La búsqueda inicial arrojó un total de 324 artículos. Tras la eliminación de duplicados y el filtrado de títulos y resúmenes, se seleccionaron 150 artículos para una lectura completa. Finalmente, 102 artículos fueron incluidos en la revisión final, ya que cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

3. RESULTADOS

Durante la última década, las enteropatías crónicas en pequeños animales han recibido gran atención en el ámbito de la investigación clínica. Las Declaraciones de Consenso del Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM) proporcionan a la comunidad veterinaria información actualizada sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades animales clínicamente importantes. En 2010, se realizó un consenso que incluye directrices para los criterios diagnósticos de la EIC canina y felina, el cual marcó un hito importante en un enfoque más estandarizado para los pacientes con sospecha de diagnóstico de EIC (Jergens & Heilmann, 2022). En 2023 el ACVIM propone una clasificación sobre la enteropatía crónica (CE) en gatos, basada en los métodos de diagnóstico de última generación y brinda recomendaciones para el enfoque de diagnóstico y el manejo de los gatos con CE (Marsilio et al., 2023). Sin embargo, aunque aún no se realiza en perros, este consenso abre posibilidades para el manejo en perros y la motivación a realizar más estudios en esta especie.

A pesar de ello, dentro de la comunidad científica se han logrado grandes avances desde la comprensión de la patogénesis y la clasificación de la EIIC en perros, y se han desarrollado nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento. Han surgido nuevos conceptos en la interacción microbioma-huésped, las vías metabólicas, la interacción en el sistema inmunitario de las mucosas y la extensión al eje intestino-cerebro (Jergens & Heilmann, 2022).

Los hallazgos obtenidos de los 102 artículos seleccionados para esta revisión sistemática permitieron organizar la información en tres grandes categorías temáticas: **3.1. Fisiopatología y factores predisponentes, Clasificación de la enfermedad y Manifestaciones clínicas; 3.2. Herramientas diagnósticas y 3.3. Estrategias terapéuticas.** Esta clasificación permitió identificar patrones consistentes y avances recientes en la comprensión de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica en caninos (EIIC).

3.1 FISIOPATOLOGÍA, FACTORES PREDISPONETES, CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

I. I. Fisiopatología

La EIIC en perros es una condición completa y de origen multifactorial, que se caracteriza por una inflamación persistente de la mucosa intestinal. Su fisiopatología es producto de la interacción disfuncional entre diversos factores, tales como: **los factores ambientales (dieta, microbiota), la respuesta inmune del hospedador y la predisposición genética** (Figura 1) que alteran la integridad de la mucosa y la homeostasis intestinal, generado una respuesta inflamatoria desregulada que se perpetua en el tiempo (Jergens & Heilmann, 2022). El conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad inflamatoria ha evolucionado con el tiempo. Actualmente la hipótesis más aceptada es que se origina por una pérdida de tolerancia inmunológica frente a componentes dietéticos y microbianos en individuos genéticamente predispuestos (Zabana Abdo, 2017).

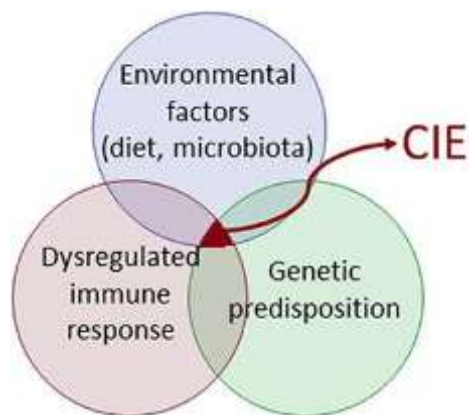


Figura 1. Patogénesis de la enfermedad compleja en la enteropatía inflamatoria crónica canina (EICC) (Jergens & Heilmann, 2022).

II. Factores Predisponentes

- **Factores ambientales**

En la EICC, las funciones del tracto gastrointestinal están negativamente afectadas, por ende, la nutrición podría influir en esta situación, teniendo en cuenta factores como la microbiota, el sistema inmunitario de las mucosas, la permeabilidad intestinal y la motilidad. La dieta es entonces un posible factor de riesgo en la patogenia de la enfermedad y un objetivo terapéutico. En humanos, la desnutrición es de alta prevalencia en personas con enfermedad inflamatoria intestinal y afecta de forma negativa el pronóstico. Aproximadamente dos tercios de los perros con enteropatía perdedora de proteínas debido a enteropatía crónica o linfangiectasia han perdido peso de forma progresiva (Kathrani, 2021). Las dietas comerciales y caseras han sido utilizadas con éxito en el tratamiento de la EICC. La restricción de grasas es la principal estrategia dietética para la linfangiectasia intestinal (Kathrani, 2021). Se ha demostrado que las dietas hipoalérgicas con proteínas hidrolizadas pueden inducir remisión clínica en perros con EICC refractaria a otros tratamientos (Glanemann et al., 2021).

En perros con EICC se ha evidenciado una reducción significativa en la población de bacterias benéficas como *Clostridium perfringens* y *Faecalibacterium spp*, y el incremento de especies con alto potencial patógeno como *Enterobacteriaceae* en particular del grupo *Gammaproteobacteria* (Minamoto et al., 2015). La dieta influye directamente en la modulación y composición de esta microbiota evitando la disbiosis (desequilibrio en la microbiota intestinal), por ejemplo, dietas ricas en proteínas lo hacen incrementando la población de estas bacterias benéficas como *Lactobacillus* y *Clostridium perfringens*, mientras que las dietas con alto contenido de fibra y prebióticos podrían inducir el crecimiento de bacterias como *Faecalibacterium spp.* y *Bifidobacterium spp* que suelen ser beneficiosas y así se promueve el bienestar intestinal (Rhimi et al., 2022).

Uno de los elementos importantes para la comprensión de la fisiopatología de la EICC es la disbiosis intestinal, si se presenta una alteración en la composición de la microbiota se afectará también su funcionalidad. La disbiosis no solo afecta la composición de la población bacteriana, también altera la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) especialmente el butirato; que son fundamentales para el trofismo de los colonocitos y la regulación de la inmunidad (Xu et al., 2016). La disbiosis también afecta el metabolismo de los ácidos biliares lo que contribuye a un entorno oxidativo menos apropiado, generando estrés oxidativo en la mucosa y afectando la señalización inmunológica del epitelio intestinal (Jergens & Heilmann, 2022). En algunos casos incluso, tras instaurar el tratamiento clínico, estos patrones patológicos se conservan, lo cual sugiere que estos desequilibrios microbianos no son solo una consecuencia, sino parte activa de la patogénesis de la enfermedad (Minamoto et al., 2015) y por ello es importante el manejo de una dieta estricta. Además, combinar la dieta y el uso de medicamentos glucocorticoides como la prednisona ha demostrado efectos beneficiosos en la microbiota y en la integridad de la barrera del epitelio intestinal (Atherly et al., 2019). En la clasificación actual, una vez que se sospecha una EICC, se realizan varias pruebas dietéticas, que suelen incluir una dieta altamente digestible, una dieta con proteínas hidrolizadas, una dieta rica en fibra o una dieta casera con proteínas novedosas y pocos ingredientes (Cammarota et al., 2015).

- **Respuesta inmune del hospedador**

La inmunología de la EII es el resultado de una interacción compleja entre los elementos de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa; el sistema inmune innato es la primera línea de defensa del organismo y se caracteriza por ser un conjunto de células y moléculas que circulan constantemente, células centinela y moléculas celulares que generan una reacción inmune compleja con el ánimo de proteger al huésped, y, posteriormente estas vías de señalización modulan la respuesta inmune adaptativa (Jergens & Heilmann, 2022).

Una característica importante de la EII es la pérdida de tolerancia inmunológica frente a los antígenos no patógenos (alimentarios). En un organismo sano, el sistema inmunológico del intestino mantiene un equilibrio entre la respuesta y la tolerancia gracias a mecanismos que regulan esa respuesta, mediados por células T reguladoras y citocinas como la interleucina (IL-10) y el factor de necrosis tumoral (TNF- β) (Jergens & Heilmann, 2022). En perros con EII, este equilibrio se rompe, lo cual genera una activación crónica del sistema inmune innato y adaptativo, por eso, varias líneas de evidencia científica mencionan la existencia de aberraciones de la inmunidad innata en perros con EII (Heilmann & Allenspach, 2017).

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) son un conjunto de proteínas, expresadas de manera diferencial por la mayoría de las células efectoras inmunes innatas (por ejemplo, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos), pero también células epiteliales intestinales, que reconocen motivos moleculares conservados comunes a varios microorganismos (los llamados patrones moleculares asociados a patógenos) y se consideran clave para el mantenimiento de la interacción huésped-microbio dentro de la mucosa intestinal (Eissa et al., 2019). Las dos familias principales de PRR son los receptores tipo Toll (TLR) y los dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (Isidori et al., 2022).

A nivel innato, se reporta una sobreexpresión de los receptores tipo Toll, especialmente los TLR2, TLR4 y TLR5. Estos receptores actúan como sensores que detectan componentes bacterianos como los lipopolisacáridos y la flagelina. En algunos perros, están más activos, lo que genera una respuesta inflamatoria exacerbada; sensibilizando excesivamente a la mucosa frente a PAMPs bacterianos, incluso ante bacterias no patógenas (Jergens & Heilmann, 2022). En un estudio, se evidenció que la expresión de ARNm de TLR-2, TLR-4 y TLR-9 sensibles a bacterias incrementaba en biopsias duodenales y de colon obtenidas de pacientes diagnosticados con EII idiopática en relación con los controles sanos; otro estudio demostró una correlación leve entre la expresión de ARNm de TLR-2 y la actividad clínica de la enfermedad en muestras de mucosa duodenal obtenidas en perros con EII idiopática, sin embargo, la expresión de TLR-2 no se correlacionó con la gravedad histológica de la enfermedad (Isidori et al., 2022). En un estudio que investigó sobre polimorfismos en genes caninos TLR-2, TLR-4 y TLR-5, se concluyó que tres polimorfismos de un solo nucleótido no sinónimos TLR-5 y dos TLR-4 probablemente se comporten de una forma automatizada en la patogénesis de la EII idiopática en perros pastores alemanes. Posteriormente, los mismos autores demostraron, tanto en ensayos *in vitro* como *ex vivo*, que el haplotipo TLR-5 asociado al riesgo canino se caracterizaba por una respuesta exacerbada a la flagelina, un antígeno bacteriano común (Isidori et al., 2022). También se han observado alteraciones en la expresión del ARNm de la mucosa, así como mutaciones en genes candidatos, para NOD2 en perros con EII (Isidori et al., 2022).

A nivel adaptativo, se ha trabajado mucho para definir mejor si la EII está asociada a patrones específicos de citocinas y quimiocinas (Isidori et al., 2022). La literatura académica sobre EII humana ha mostrado polarización diferencial de Th1 (es decir, mediada por células) y Th2 (es decir, humoral) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y Colitis ulcerosa (CU), respectivamente. En perros el infiltrado de células inmunitarias genera un perfil mixto de citocinas Th1 y Th2, a diferencia de la polarización existente en humanos como la enfermedad de Crohn (Th1) o la Colitis ulcerosa (Th2). Esta respuesta mixta en los perros hace que se mantenga la inflamación activa tanto con citocinas proinflamatorias como inmunoreguladoras lo que contribuye al carácter crónico y recidivante de los signos clínicos (Isidori et al., 2022; Jergens & Heilmann, 2022). En un estudio realizado en pastores alemanes, la expresión de ARNm mucoso de IL-2, IL-5, IL-12p40, TNF- α y TGF- β 1 aumentó significativamente en perros con EII en relación con controles sanos. Curiosamente, el tratamiento con antibióticos resultó en una expresión reducida de ARNm de TNF- α y TGF- β 1 en un subgrupo de pacientes afectados por ARE. No se detectaron diferencias significativas en la expresión del ARNm de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1 y gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa en la mucosa duodenal entre perros con o sin EII. Dos revisiones

distintas sobre este tema concluyeron que la EIC se caracteriza generalmente por una mayor expresión, aunque inespecífica, de citocinas y quimiocinas, por lo que no se demostró una clara desviación inmunológica hacia Th1 o Th2 (Isidori et al., 2022).

La barrera epitelial intestinal (BIE) está formada por una sola capa de células mucosas unidas entre sí por complejos de unión multiproteicos comúnmente denominados uniones estrechas y es la encargada de regular el paso de antígenos lumenales a través del epitelio intestinal, cumpliendo una función crucial para el desarrollo de la inmunidad intestinal junto con el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia inmunológica (Isidori et al., 2022). En la EIIC también se encuentra comprometida la BIE, porque la mucosa sufre cambios morfológicos y funcionales. A nivel histológico, se generan cambios en la lámina propia del intestino con infiltración celular de linfocitos T CD4⁺, células TCR αβ (reconocedoras de antígenos), macrófagos y plasmocitos, así como atrofia de las vellosidades, hiperplasia en las criptas de Lieberkuhn y pérdida de células caliciformes, este infiltrado celular promueve un ambiente inflamatorio de forma constante debido a la liberación continua de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-2, IL-5, IL-12p40 y TGF-β1 (Jergens & Heilmann, 2022). Además, se evidencia la pérdida de proteínas de unión estrecha como claudinas y ocludinas, lo cual genera un aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal (Craven & Washabau, 2019), permitiendo la translocación de antígenos desde el lumen intestinal (bacterias, toxinas) hasta la lámina propia, lo cual es muy perjudicial porque desencadena una activación inmunitaria inapropiada perpetuando el proceso inflamatorio (Jergens & Heilmann, 2022).

Por otra parte, es de resaltar que en caninos con enfermedad inflamatoria, el óxido nítrico (NO) desempeña un papel fisiopatológico importante y es necesario considerarlo. Este mensajero, producido por la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) a partir de la L-arginina, cumple funciones fundamentales en la mucosa gastrointestinal, manteniendo la perfusión, regulando la permeabilidad epitelial y microvascular, y participando en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, cuando es producido en exceso, el NO genera efectos tóxicos para las células (citotóxicos), generando daño nitrativo y oxidativo del ADN, así como apoptosis de las células epiteliales (Nagahara et al., 2022; Rana, 2022). Este desequilibrio genera la disfunción de la barrera intestinal y perpetúa la inflamación crónica, la cual al mismo tiempo favorece procesos como la angiogénesis y representa un riesgo para el desarrollo de neoplasias gastrointestinales. En perros con EIIC, se ha observado que la sobreexpresión de iNOS y la elevada producción de NO están asociadas directamente con la severidad del daño intestinal, destacando al NO como un elemento central en la fisiopatología y progresión de la enfermedad. El óxido nítrico no es solo un mediador inflamatorio, sino también un posible marcador y modulador en la patogenia de la EIIC canina (Rana, 2022). La linfangiectasia intestinal (LI) es una complicación común en perros que padecen enfermedades intestinales crónicas, aunque los mecanismos moleculares subyacentes no están completamente comprendidos. El óxido nítrico (NO), producido por la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), relaja la musculatura lisa de los vasos linfáticos, y su sobreproducción podría estar implicada en la patogénesis de la LI (Nagahara et al., 2022). Además, se dice que la expresión de iNOS podría inducirse por citocinas inflamatorias, como la interleucina-1β, el factor de necrosis tumoral-α y el interferón-γ, las cuales fluctúan en perros con enteritis linfoplasmocítica (ELP) (Nagahara et al., 2022).

- **Predisposición genética**

La EIIC puede afectar a perros de cualquier raza, sin embargo, esta predisposición genética se ha observado en varias razas caninas como el Pastor Alemán, Labrador, Basenji, Shar Pei y Soft-coated Wheaten Terrier. Suele presentarse en animales de edad media o avanzada (Kathrani, 2021; Rodrigues et al., 2025; Sandhya Bhavani et al., 2023). No responden a las terapias dietéticas, antiparasitarias y antibióticas, y sí hay respuesta clínica al uso de agentes antiinflamatorios o inmunosupresores (Crespo et al., 2015). Se han descrito en algunas investigaciones asociaciones y fenotipos de la enfermedad específicos en razas como Yorkshire terrier y Bóxer, sin embargo, en el Reino Unido el Pastor Alemán tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Peiravan et al., 2018).

Se cree que las enteropatías inflamatorias crónicas caninas surgen en individuos genéticamente propensos bajo la influencia de factores epigenéticos y ambientales que alteran la inmunotolerancia y desencadenan la activación excesiva de la respuesta innata y adaptativa de la inmunidad del huésped. El eje microbiota-intestino-cerebro es conocido por sus interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central y el tracto digestivo y está ganando interés con respecto a la aparición de enfermedades inflamatorias intestinales (Günther et al., 2021). En humanos,

los estudios han demostrado la identificación de 163 loci de susceptibilidad, son zonas del ADN que están relacionadas con enfermedades intestinales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Estas zonas ayudan a comprender porque algunas personas tienen predisposición por el padecimiento de estas enfermedades. A pesar de estos avances, aún no se sabe con claridad cuáles son las partes del ADN en los perros involucrados con la EIIC canina, aunque hay estudios que han otorgado pistas importantes (Peiravan et al., 2016).

Algunos estudios genéticos de EIIC canina han utilizado genes específicos que podrían estar relacionados, pues han encontrado pequeñas variaciones (polimorfismos) en el ADN denominadas SNPs que podrían influir en el riesgo del padecimiento de la enfermedad. Se ha identificado un polimorfismo en el receptor tipo Toll (TLR-5), que tiene una función importante y es la producción de una proteína que actúa como un sensor en el intestino para reconocer bacterias y desencadenar ciertas reacciones a modo de protección. Si hay una alteración en este "sensor natural" no hay un buen funcionamiento lo que podría generar una respuesta inadecuada o exacerbada del sistema inmune, favoreciendo la inflamación crónica (Peiravan et al., 2018). Se han encontrado cambios en perros Pastor Alemán, en otros genes relacionados como el TLR-4 y NOD-2, que también producen proteínas que ayudan a la identificación de bacterias. Es importante resaltar que, se han encontrado variaciones genéticas en algunos casos que podrían brindar protección a ciertos perros de la enfermedad. Por ejemplo, en pastores alemanes se observó que el complejo mayor de histocompatibilidad MHC II podría asociarse con una mejor resistencia a la EIIC (Peiravan et al., 2016).

Aunque, aún se requiere mayor investigación sobre la predisposición genética de los perros, se ha identificado que es un factor importante que influye en el desarrollo de la enfermedad. Algunas razas podrían ser más propensas que otras y existir diversas mutaciones lo cual explicaría la razón principal. A pesar de los diversos hallazgos, de manera similar a la EIIC en humanos, la EIIC canina es un trastorno poligénico complejo en el que participan diversos factores genéticos que deben identificarse completamente. Adicionalmente, es importante mencionar que estudios recientes sugieren la participación de otros sistemas fisiológicos en la patogenia de la EIIC, tales como el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), porque podría estar implicado en la desregulación de la absorción intestinal de líquidos. Diversos transportadores intestinales de electrolitos se expresan de forma diferente en humanos con enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que, prácticamente no existen estudios sobre los transportadores de electrolitos y su regulación endocrina en la EIIC. El RAAS puede afectar el transporte intestinal de sodio (Na⁺) y se ha considerado un regulador sistémico de la presión arterial, sin embargo, se han descubierto funciones complejas adicionales en los procesos inflamatorios. Estas vías alternativas del RAAS podrían representar los cambios electrolíticos en la EIIC ofreciendo nuevas vías con perspectiva terapéutica (Heilmann et al., 2023).

La incidencia de EIIC se ha incrementado en todo el mundo, lo que pone de relieve la necesidad de modelos relevantes, como pueden ser los perros afectados espontáneamente por EIIC, para un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad (Hernandez et al., 2021).

III. Clasificación de la Enfermedad

La prevalencia real de EIIC es desconocida. En hospitales de referencia, representan entre el 1 % y 2 % de los casos, y es probable que estos datos estén subestimados, debido a que entre el 10 % y 20 % de las consultas realizadas en centros de atención primaria se relacionan con signos gastrointestinales (Dandrieux & Mansfield, 2019; O'Neill et al., 2021). En perros con signos gastrointestinales crónicos, el diagnóstico de EIIC es considerado tras descartarse parasitosis intestinal y trastornos extra digestivos (Cammarota et al., 2015).

En un artículo reciente "*Updating the Classification of Chronic Inflammatory Enteropathies in Dogs*" se propone una revisión de la clasificación tradicional de las enteropatías inflamatorias crónicas (EIIC) en perros, con base en avances recientes en la comprensión de la microbiota intestinal y sus implicaciones en la enfermedad (Dupouy-Manescau et al., 2024).

Hasta ahora, las EIIC se clasificaban según la respuesta clínica a tratamientos secuenciales en las siguientes categorías: 1. **Enteropatía sensible a la dieta (FRE)**: mejora con cambios dietéticos; 2. **Enteropatía sensible a antibióticos (ARE)**: responde a antibióticos como metronidazol o tilosina; 3. **Enteropatía sensible a inmunosupresores (IRE)**: requiere tratamientos inmunosupresores; 4. **Enteropatía no sensible (NRE)**: no

responde a las terapias anteriores (Dupouy-Manescau et al., 2024; Jergens & Heilmann, 2022). Si los signos clínicos se resuelven con cambio de dieta, el diagnóstico se clasifica como FRE. Si los signos clínicos no mejoran, históricamente se ha recomendado el uso de antibióticos (principalmente metronidazol o tilosina). Si la respuesta clínica al suministro de antibióticos es adecuada, se clasifica como ARE. En ausencia de respuesta a los antibióticos, suele realizarse una ecografía abdominal para descartar cualquier enfermedad focal del tracto gastrointestinal. Posteriormente, se requiere un examen histológico de biopsias gastrointestinales para confirmar la inflamación de la mucosa y descartar trastornos neoplásicos difusos e infecciones atípicas. A continuación, se administra a los perros un inmunosupresor y la enteropatía se clasifica como IRE y, finalmente, si no responde a la inmunosupresión se clasifica como NRE (Dupouy-Manescau et al., 2024). En la actualidad, se sugiere reemplazar la categoría ARE por Enteropatía sensible a la modulación de la microbiota (MrMRE) (Dupouy-Manescau et al., 2024). Esta propuesta se basa en evidencia científica que indica que el uso prolongado de antibióticos puede desencadenar efectos negativos que perduran en la microbiota intestinal y contribuyen con el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Además, se ha observado que algunos pacientes que han sido clasificados previamente como NRE responden a tratamientos dietéticos adicionales, lo que sugiere que la categoría FRE podría estar subestimada (Dupouy-Manescau et al., 2024).

En conclusión, la EIIC se podría clasificar así: enteropatía sensible a los alimentos (FRE), enteropatía sensible a la modulación relacionada con el microbioma (MrMRE), enteropatía sensible a inmunomoduladores (IRE) y casos de enteropatía no sensible (NRE), dependiendo de su respuesta a ensayos de tratamiento escalonados (Rodrigues et al., 2025). Si se asocia con hipoalbuminemia sérica o proteína total, la EIIC puede subclasificarse como enteropatía perdedora de proteínas (PLE) (Dandrieux, 2016; Rodrigues et al., 2025). La PLE, es una presentación especial de EIIC en perros. Según el paciente responda al tratamiento, la PLE se subclasifica como PLE "sensible a los alimentos" (FR-PLE) o PLE no FR que requiere suministro de tratamiento inmunosupresor adicional. Otro subtipo de PLE en perros es la linfangitis lipogranulomatosa focal (FLL), la cual es clínicamente indistinguible de la EIIC y la PLE (Craven & Washabau, 2019).

En este caso, la PLE no se considera una enfermedad, sino un síndrome que se desarrolla secundaria a un proceso patológico intestinal infiltrativo, de tipo difuso grave, que genera obstrucción vascular linfática (enteritis linfoplasmocítica con IRE) o también se puede deber a una disfuncionalidad de los vasos linfáticos intestinales con linfangiectasia intestinal primaria (Craven & Washabau, 2019). La fisiopatología de la enfermedad linfática no se comprende completamente y su manejo es complejo. Comprender los mecanismos de la PLE requiere el conocimiento de la estructura y la función del sistema linfático. Los mecanismos de pérdida de proteínas entéricas en la PLE son idénticos en perros y personas, independientemente de la causa subyacente. En los perros, la PLE suele ser un signo de la EIIC y, con menor frecuencia, de la linfangiectasia intestinal, aunque no se ha demostrado cuál es el verdadero defecto impulsor. Actualmente no hay respaldo científico, extrapolado o basado en evidencia para un mecanismo autoinmune o inmunomediado (Craven & Washabau, 2019).

Hay un número limitado de mecanismos por los cuales se pierde proteína plasmática a través del tracto gastrointestinal: 1. Obstrucción linfática física o funcional que produce una fuga de linfa por "desbordamiento", por ejemplo, enfermedad linfática congénita o adquirida; 2. Liberación de mediadores celulares que afectan la permeabilidad vascular y provocan la salida de líquido hacia los tejidos, por ejemplo, activación generalizada de mastocitos, gastroenteropatía eosinofílica y 3. Inflamación de las mucosas (no erosiva o erosiva/ulcerosa), por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Craven & Washabau, 2019). En cada mecanismo, el líquido rico en proteínas se acumula en el intersticio y luego pasa al tracto gastrointestinal mediante las uniones estrechas de la mucosa, sin requerir la interrupción o ulceración del epitelio mucoso. La albúmina mantiene la presión oncótica plasmática y transporta hormonas, ácidos grasos, iones y bilirrubina. En condiciones normales de salud, las pérdidas entéricas se producen como enterocitos desprendidos y secreciones normales, y representan alrededor de solo el 1-2% de todo el conjunto de proteínas y menos del 10% de la albúmina total. En estado estacionario, la albúmina descompuesta se aproxima a la albúmina sintetizada, pero en la PLE, el desperdicio de proteínas puede ascender al 60% del total de proteínas. Las proteínas más gravemente disminuidas son las de vida media a larga con capacidad limitada para responder rápidamente: albúmina, inmunoglobulinas y ceruloplasmina. La síntesis hepática en la PLE normalmente se acelera, de modo que las proteínas con vidas medias más cortas, como la IgE, los factores de coagulación, la prealbúmina y la transferrina, se conservan cerca de lo normal (Craven & Washabau, 2019).

Los déficits inmunológicos documentados en la PLE son numerosos, incluyendo una función de anticuerpos deteriorada, depleción de células B, disminución de IgG, IgA e IgM y depleción de células T, especialmente células T CD4 + . A pesar de los recuentos de CD4 + extremadamente bajos, la infección oportunista parece ser poco común en las personas. Faltan estudios similares en perros, pero también se debe esperar un agotamiento de estos componentes clave (Craven & Washabau, 2019). La muerte súbita en la PLE es causada por tromboembolia y puede manifestarse en perros con enfermedad clínicamente silenciosa. El mecanismo no está bien definido, pero las causas sugeridas de trombosis asociada a la PLE incluyen inflamación sistémica, alteración de la absorción de vitamina K, pérdida de antitrombina III (ATIII), hiperagregación plaquetaria, hiperfibrinogenemia y compromiso vascular (Craven & Washabau, 2019).

IV. Manifestaciones Clínicas

Desde la perspectiva clínica, todas estas alteraciones fisiopatológicas se manifiestan en signos como la diarrea crónica, episodios de emésis (vómitos), pérdida progresiva de peso, ascitis y evidencia de hipoalbuminemia en algunos casos (Jergens & Heilmann, 2022). De forma conjunta, la fisiopatología de la EIIC canina refleja un origen diverso y la comprensión detallada de todos estos mecanismos es esencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas individualizadas y efectivas, modulando la respuesta inflamatoria y restaurando la homeostasis del paciente (Jergens & Heilmann, 2022). En la gran mayoría de los estudios analizados, se demuestra que la presentación clínica de la EIIC es caracterizada principalmente por la presencia de signos gastrointestinales persistentes o recurrentes durante al menos tres semanas como vómitos, diarrea, borborigmos, hematoquecia, melena, pérdida de peso progresiva, flatulencia y dolor abdominal (Jergens & Heilmann, 2022; Rodrigues et al., 2025; Sandhya Bhavani et al., 2023). En algunos casos, estos signos se presentaron con inapetencia y letargia (Jergens & Heilmann, 2022). Los signos clínicos, como vómitos, diarrea del intestino delgado, diarrea del intestino grueso, pérdida de peso o alteraciones en el apetito, se deben a las alteraciones inflamatorias y los infiltrados celulares de la mucosa antes descritos, que dan lugar a la disfuncionalidad de los enterocitos, y por ende, a una dismotilidad intestinal (Crespo et al., 2015). Cabe resaltar que, debido al proceso inflamatorio puede haber disfunción del píloro (esfínter gastroduodenal) y, generar gastritis, siendo la manifestación clínica consecuente el vómito crónico, acompañado o no de diarrea (Crespo et al., 2015).

Cuando se trata de enteropatía perdedora de proteínas (PLE), esta puede ser asintomática, sin embargo, también se puede presentar como una afección potencialmente mortal con derrames y linfaedema. El sistema inmune se ven afectado debido a la pérdida de linfocitos, globulinas, hierro, calcio y otros componentes séricos como lípidos y vitaminas liposolubles (Craven & Washabau, 2019).

3.2. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

El proceso de diagnóstico de la EIIC en perros es complejo, requiere un enfoque integral y debe ser realizado de forma sistemática y cuidadosa de la señalización, la historia, los hallazgos físicos, los resultados de las pruebas de laboratorio, las imágenes diagnósticas, la histopatología de las muestras de biopsia intestinal y la respuesta al tratamiento (Linta et al., 2021).

Este inicia con la realización de la historia clínica del paciente; recopilando información para la anamnesis y la realización de un examen físico detallado, pruebas diagnósticas básicas de laboratorio como hemograma, bioquímica sérica (debe incluir albúmina), análisis de orina, así como estudios de imagen, principalmente ecografía abdominal, con el objetivo de descartar otras causas gastrointestinales o extra gastrointestinales que puedan imitar los signos clínicos de la EIIC (Ambrosini et al., 2020; Erdmann & Heilmann, 2017; Kojima et al., 2024). No obstante, la confirmación del diagnóstico definitivo solo se puede lograr mediante el análisis histopatológico del tejido a través de la obtención de biopsias intestinales, en el cual se confirme la inflamación de la mucosa (Allenspach et al., 2019), sin embargo, los hallazgos histopatológicos y clinicopatológicos no permiten distinguir entre los grupos de EIIC según la clasificación establecida (Heilmann & Steiner, 2018). Una vez obtenido el diagnóstico histológico, se emplean ensayos terapéuticos secuenciales: uso de dietas de eliminación, probióticos, suministro de antibióticos o medicamentos inmunosupresores para clasificar la enfermedad, lo cual es fundamental para utilizar la mejor estrategia terapéutica que requiere el paciente (Ambrosini et al., 2020; Kojima et al., 2024).

El diagnóstico de la inflamación intestinal en perros con EIIC ha sido un reto para los clínicos y patólogos veterinarios. Aunque las biopsias intestinales se pueden obtener mediante endoscopia o cirugía, la endoscopia gastrointestinal es el método más utilizado debido a que es medianamente invasivo. Sin embargo, el uso de biopsias pequeñas y frágiles, obtenidas de varias regiones del tracto intestinal, genera preguntas importantes durante el proceso diagnóstico; la calidad y tamaño de las muestras obtenidas, la utilidad de los sistemas de clasificación estandarizados para definir la inflamación de los tejidos, y la relación entre los cambios histológicos y los signos clínicos (Ambrosini et al., 2020; Linta et al., 2021). Estudios previos no han logrado detectar una asociación convincente entre las lesiones histológicas de inflamación y la actividad clínica en perros con EIIC. Se planteó la hipótesis de que el uso de un sistema de puntuación histopatológica simplificado mejoraría la consistencia de interpretación entre patólogos al describir lesiones histológicas de inflamación gastrointestinal (Allenspach et al., 2019). Estos aspectos deben ser evaluados cuidadosamente para asegurar la precisión diagnóstica y terapéutica.

La **ecografía con medio de contraste (CEUS)** emerge como una herramienta diagnóstica de gran utilidad y no invasiva para evaluar la perfusión intestinal en perros con EIIC en tiempo real. Esta técnica permite detectar alteraciones microvasculares asociadas con inflamación, a través del análisis dinámico del flujo sanguíneo en la mucosa intestinal (Nisa et al., 2019). En humanos, la ecografía con contraste (CEUS) se ha utilizado para evaluar la vascularidad de la pared gastrointestinal en enfermedades neoplásicas e inflamatorias, en particular, el aumento de la densidad de los vasos intestinales, detectado mediante un agente de contraste ecográfico de segunda generación, se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn y se ha estudiado también la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a través de la cuantificación CEUS (Mocci et al., 2017). En la medicina veterinaria, la información sobre el uso de CEUS se limita a informes que evalúan la perfusión intestinal normal en perros y gatos (Nisa et al., 2017) y como una serie de casos que describe el uso de CEUS en el diagnóstico de isquemia intestinal en gatos (Linta et al., 2020). Un resumen ha descrito el uso de CEUS como un método de imagen no invasivo para el diagnóstico de EIIC (Linta et al., 2021) y otro estudio describió el uso de CEUS para la evaluación de la perfusión intestinal en perros con enteropatía inflamatoria crónica y linfoma intestinal (Nisa et al., 2019).

En perros con EIIC, estudios han demostrado un incremento significativo en parámetros como la intensidad pico (PI) y el área bajo la curva (AUC) en comparación con perros sanos. Se ha observado un PI promedio de 5,10 unidades arbitrarias (au) en perros con EIIC frente a 3.58 au en controles sanos, y un AUC de 63.6 au-seg versus 47.6 au-seg, respectivamente. Todos estos hallazgos representan un incremento en la vascularización de la mucosa duodenal (Linta et al., 2021). Esta hipervascularización se correlaciona con la actividad clínica, ya que el PI se asocia de forma positiva con el índice clínico CCECAI, que se utiliza para valorar la severidad de la enfermedad. Dentro de este contexto, CEUS puede colaborar para distinguir entre perros clínicamente sanos y aquellos con enteropatía activa, con base en diferencias cuantificables en los patrones de perfusión intestinal. Sin embargo, hay limitaciones en su utilidad como herramienta de monitoreo del tratamiento. En un estudio de tipo prospectivo, los perros evaluados antes y después de los 2 meses de tratamiento con inmunomoduladores demostraron cambios significativos en los parámetros ecográficos, lo que sugiere que no es la herramienta ideal para evaluar una respuesta a largo plazo. A pesar de esto, CEUS es una técnica prometedora como complemento diagnóstico a la endoscopia, especialmente cuando no es viable realizarla o está contraindicada. Realizar la ecografía en estos pacientes es relativamente de fácil acceso, requiere un ayuno previo y algunas veces una ligera sedación en la cual es recomendable utilizar butorfanol y midazolam para minimizar el estrés sin afectar la perfusión del intestino. El animal debe colocarse en posición decúbito dorsal y durante la exploración con la sonda ecográfica debe evaluarse un barrido transversal del intestino delgado, especialmente el duodeno. Se deben suministrar microburbujas de contraste ecográfico como Sonazoid®, a una dosis de 0.01 mL/kg por vía intravenosa. Luego, se realizan capturas de secuencias en tiempo real que demuestran el flujo vascular intestinal a través de curvas de intensidad en el tiempo. Estas curvas permiten extraer datos como el tiempo al pico (TTP), la intensidad pico (PI), la AUC y las velocidades de entrada y salida del contraste (wash-in/wash-out). Todos los anteriores son indicadores del estado inflamatorio intestinal (Linta et al., 2021). El examen de ultrasonido abdominal (US) podría ser útil para evaluar el espesor y la estratificación de la pared intestinal, también para identificar anomalías focales o difusas de la misma y la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos (D Penninck, MA d'Anjou, 2015). Sin embargo, puede haber superposición entre las apariencias ecográficas de la infiltración inflamatoria intestinal y neoplásica, y sigue siendo difícil llegar a un diagnóstico ecográfico definitivo (Linta et al., 2021). En casos de PLE, generalmente la ecografía abdominal revela un incremento en el grosor de

la pared del intestino delgado distal (yeyuno, íleon o ambos) con lesiones serosas focales o individuales similares a masas que pueden extenderse al mesenterio (Craven & Washabau, 2019).

La **endoscopia** es una herramienta diagnóstica de gran utilidad en perros con EIIC, especialmente en aquellos pacientes que no responden a los ensayos iniciales del tratamiento. Para estandarizar la descripción y documentación de los hallazgos endoscópicos, la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) ha creado las primeras directrices para realizar la interpretación estándar de los cambios inflamatorios hallados en la mucosa gastrointestinal de perros y gatos, para así mismo proporcionar pautas para una descripción visual y textual de los cambios morfológicos e inflamatorios que van de leves a graves en comparación con la histología gastrointestinal, facilitando la evaluación sistemática de las lesiones mucosas observadas durante la endoscopia (Allenspach et al., 2019; Jergens & Heilmann, 2022). Sin embargo, una limitación de dichas pautas es que no incluyen las células caliciformes como un parámetro morfológico clave, a pesar de que su número se reduce en presencia de inflamación y se incrementa en respuesta al tratamiento exitoso. Por ello, se existe un modelo histopatológico simplificado para evaluar la inflamación gastrointestinal que incorpora el conteo de células caliciformes como un parámetro adicional, especialmente útil al evaluar muestras endoscópicas del colon y, aunque este modelo no fue aplicado a la mucosa ileal en el esquema original de la WSAVA, se recomienda usar los criterios de inflamación duodenal de dicho modelo para la valoración de biopsias ileales, lo cual permite que la evaluación sea más precisa sobre la inflamación en esta región (Allenspach et al., 2019; Jergens & Heilmann, 2022). Este modelo simple ha demostrado utilidad en la caracterización de la inflamación del tejido intestinal en perros diagnosticados con EIIC sin hipoalbuminemia, y se ha correlacionado de forma positiva con la actividad clínica de la enfermedad en perros con EI idiopática, lo que sugiere que el uso de este modelo podría ser una herramienta muy valiosa para evaluar el grado de inflamación, predecir la actividad clínica de la enfermedad y guiar hacia un tratamiento adecuado (Allenspach et al., 2019). Este procedimiento permite la observación de la mucosa del tracto gastrointestinal y la obtención de biopsias dirigidas desde múltiples sitios como estómago, duodeno, yeyuno proximal, íleon y colon, con un mínimo riesgo para el paciente, por ende, es viable recomendar que se considere su uso temprano en pacientes que presenten signos clínicos de mayor gravedad, tales como pérdida de peso significativa, hipoalbuminemia, anorexia prolongada o alteraciones ecográficas sugestivas de infiltración intestinal (Jergens & Heilmann, 2022; Sandhya Bhavani et al., 2023). Además, la inclusión de muestras del íleon se ha identificado como un aspecto relevante para un diagnóstico más completo (Jergens & Heilmann, 2022). Se debe considerar que la calidad de las muestras obtenidas mediante endoscopia y el procesamiento de los tejidos constituyen también limitaciones significativas en la interpretación histológica porque depende en gran medida de la habilidad del operador para detectar las lesiones mucosas y de cómo se procesan los tejidos (Jergens & Heilmann, 2022).

La calidad de las biopsias obtenidas depende tanto de la técnica de recolección como del procesamiento adecuado del tejido, aspectos que pueden influir en la interpretación histopatológica y deben ser cuidadosamente controlados (Sandhya Bhavani et al., 2023). El eritema mucoso y el aumento de la friabilidad fueron los hallazgos endoscópicos más predominantes en el estómago, el duodeno y el colon de perros con EIIC. La infiltración linfoplasmocitaria predominó en las muestras de mucosa en la histopatología, y la forma difusa de EIIC es más frecuente en caninos, aunque también se presentaron casos con eosinofilia mucosa y presencia de células plasmáticas o macrófagos activados (Kojima et al., 2024; Sandhya Bhavani et al., 2023). A nivel molecular, se identificaron alteraciones como la activación de las vías STAT1 y STAT3, y una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias en la mucosa intestinal de perros afectados como interleucinas (IL-1 β , IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF- α), que perpetúan la inflamación y el daño epitelial (Kojima et al., 2024). Por otro lado, se han descrito cambios en las lesiones estructurales de las muestras de tejido duodenal en perros con EIIC sensible a la dieta, antes y después de un tratamiento dietético (Jergens & Heilmann, 2022). Los estudios que emplearon medidas cualitativas y cuantitativas de las características ultraestructurales, como la puntuación de la lesión mitocondrial y la altura de las microvellosidades, mostraron que el tratamiento dietético disminuyó la puntuación de lesión mitocondrial y el espacio intermicrovelloso, y aumentó la altura de las microvellosidades, lo que sugiere una recuperación de la salud mitocondrial y del borde en cepillo de los enterocitos (Allenspach et al., 2019).

Por otra parte, la **gastroduodenoscopia** y la **colonoscopia**, en combinación con la biopsia guiada por endoscopia y la **histopatología**, son útiles en la evaluación y el diagnóstico de la EIIC (Sandhya Bhavani et al., 2023). De los retos más importantes en la valoración histológica de las muestras obtenidas por endoscopia es la evaluación de la celularidad de la mucosa intestinal, ya que se ha observado que diferentes tipos de células, como las linfoplasmocíticas, eosinofílicas y granulomatosas, pueden estar presentes en diversas enfermedades gastrointestinales (Lintá et al., 2021). Un claro ejemplo es la enteritis linfoplasmocítica (ELP) una enfermedad

inflamatoria crónica del intestino delgado en perros, caracterizada por la infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia intestinal (Nagahara et al., 2022), es común en perros con enfermedades inflamatorias idiopáticas (EII), puede estar asociada con linfangiectasia intestinal (LI), una dilatación de los vasos linfáticos que puede conducir a enteropatía perdedora de proteínas (PLE) (Jergens & Heilmann, 2022; Nagahara et al., 2022). Aunque evaluar la celularidad de la mucosa ha sido un punto clave, se ha validado que otros cambios morfológicos en ella, como las lesiones epiteliales, la alteración en la morfología de las vellosidades, la dilatación linfática, la fibrosis y los cambios en las criptas, se pueden correlacionar de forma más precisa con los marcadores inflamatorios y con la gravedad clínica de la enfermedad intestinal (Jergens & Heilmann, 2022). En un estudio que incluyó a 22 perros con EII sin pérdida de proteínas y 14 perros sanos como controles, se analizaron muestras de tejido de duodeno, íleon y colon mediante histopatología, inmunohistoquímica y análisis de quimiocinas. Además, se revisó la expresión de receptores tipo Toll (TLR) en la mucosa intestinal y se tomaron mediciones de los niveles en suero de anticuerpos contra ligandos bacterianos, como lipopolisacárido (LPS) y flagelina. Clínicamente, los perros con la enfermedad demostraron condiciones que variaban de leves a graves. Histológicamente, no se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, excepto en el colon, donde sí se detectaron alteraciones (Hernandez et al., 2021).

Para cuantificar la gravedad de la enfermedad durante el diagnóstico y el seguimiento, se han desarrollado sistemas de puntuación clínica como el índice de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal canina (CIBDAI) y el índice de actividad clínica de enteropatía crónica canina (CCECAI), que permiten una evaluación estándar del progreso clínico del paciente (Allenspach et al., 2019; Linta et al., 2021) y pueden utilizarse para evaluar de forma semi-objetiva la gravedad de los síntomas clínicos (Heilmann & Steiner, 2018). En comparación con esquemas de evaluación anteriores, el sistema de puntuación simplificado muestra una utilidad mejorada para correlacionar características histopatológicas con la actividad clínica de la EII (Linta et al., 2021).

En algunos casos, los clínicos prefieren optar previamente por los ensayos de tratamiento, aunque suelen ser largos; antes de inclinarse por procedimientos invasivos como la biopsia, en estos casos, el uso de biomarcadores suele ser apropiado porque son herramientas cruciales para la detección de la enfermedad, detectando su lugar de origen, evaluando la gravedad del proceso patológico y monitorizando la respuesta a diversas formas de tratamiento o en su defecto, la combinación de los mismos (Heilmann & Steiner, 2018).

Se han evaluado **biomarcadores inflamatorios** como posibles herramientas diagnósticas en perros con EII durante los últimos 10 años; 1. **Biomarcadores funcionales** (cobalamina, ácido metilmalónico, folato, inhibidor de la α_1 -proteínasa, inmunoglobulina A); 2. **Biomarcadores bioquímicos** (proteína C reactiva, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares, 3-bromotirosina, N-metilhistamina, calprotectina, S100A12, receptor soluble de productos finales de glicación avanzada (sRAGE), citocinas y quimiocinas, fosfatasa alcalina); 3. **Biomarcadores microbiómicos** (cambios en el microbioma, índice de disbiosis); 4. **Biomarcadores metabolómicos** (metaboloma sérico); 5. **Biomarcadores genéticos** (marcadores genómicos, cambios en la expresión génica) y 6. **Biomarcadores celulares** (células T reguladoras). (Heilmann & Steiner, 2018; Jergens & Heilmann, 2022).

I. **Biomarcadores funcionales:** reflejan alteraciones en la función gastrointestinal o mala absorción.

- **Cobalamina (Vitamina B₁₂)**

La vitamina B₁₂ o Cobalamina es una vitamina absorbida en el íleon y es esencial para la función intestinal y hematológica (Heilmann & Steiner, 2018). Es un biomarcador diagnóstico y terapéutico importante en perros con enfermedades gastrointestinales; obtenida principalmente de fuentes animales, absorbida mediante receptores específicos del complejo factor intrínseco-cobalamina, y aunque la microbiota intestinal puede producir algo de cobalamina, su absorción es limitada (Jergens & Heilmann, 2022). Un estudio retrospectivo evaluó 68 perros con EII para determinar si las características ileales varían según la concentración sérica de cobalamina: clasificándolos según sus concentraciones séricas en tres grupos: hipocobalaminemia severa (<200 ng/L), hipocobalaminemia moderada (200–350 ng/L) y normocobalaminemia (>350 ng/L). En perros con hipocobalaminemia severa se presentaron con mucha frecuencia lesiones ileales como: friabilidad del tejido, atrofia de vellosidades, dilatación de criptas, daño epitelial y aumento de linfocitos intraepiteliales, en comparación con los perros que tenían niveles normales de cobalamina. Adicionalmente, las puntuaciones endoscópicas e histológicas del íleon fueron mucho más altas en los perros con hipocobalaminemia severa, y se evidenció una

correlación negativa entre las concentraciones séricas de cobalamina y la gravedad de las lesiones ileales; lo cual sugiere que los niveles bajos de cobalamina en perros con EIIC se asocia con daño severo de la mucosa del ileon; lo que permite que su medición sea una herramienta para evaluar el nivel de afectación de la mucosa en estos pacientes, especialmente cuando no es posible realizar valoración directa de la mucosa a través de técnicas invasivas como la endoscopia (Pérez-Merino et al., 2022). Se asocia con un mal pronóstico si no se logra corregir y es útil como un biomarcador indirecto de disbiosis intestinal y/o de mala absorción (Jergens & Heilmann, 2022)(Heilmann & Steiner, 2018).

- **Ácido metilmalónico (AMM)**

El ácido metilmalónico (AMM) es un metabolito que se acumula cuando hay deficiencia de cobalamina a nivel intracelular y la células no disponen de cobalamina activa suficiente para catalizar la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA en la mitocondria de las células. Es un marcador mucho más sensible para detectar un déficit de funcionalidad intracelular y puede ser útil para detectar estados subclínicos y niveles normales de Cobalamina (Heilmann & Steiner, 2018; Jergens & Heilmann, 2022). El uso de AMM en medicina humana ha sido menos limitado que en medicina veterinaria, sin embargo, investigaciones recientes han destacado el valor diagnóstico que tiene en los perros con EIIC, sobre todo en los casos en los que los niveles de cobalamina se encuentran dentro del límite normal inferior y el alto nivel AMM sérico o urinario podría justificar el uso de suplementación con vitamina B12 ya que la deficiencia funcional contribuye con alteraciones neurológicas, intestinal y hematopoyéticas (Heilmann & Steiner, 2018). Por consiguiente, su evaluación es útil para guiar decisiones terapéuticas, evaluando la eficacia de la suplementación y proporcionando una visión más amplia y específica del estado nutricional del paciente. Sin embargo, el AMM en la actualidad no se utiliza rutinariamente en animales de compañía por el costo elevado y su baja disponibilidad técnica (Heilmann & Steiner, 2018).

- **Folato**

El folato es absorbido en el intestino medio proximal (duodeno y yeyuno proximal) como monoglutamato de folato. En un estudio, en el 14% de los perros con EIIC evaluados fueron detectados bajos niveles de folato (hipofolatemia), lo cual podría ser resultado de una malabsorción crónica en el intestino delgado proximal, sin embargo, eso no significa que sea específico para EIIC y tampoco los niveles normales excluyen el diagnóstico. La concentración de folato puede ser falsamente normal o estar incrementada a causa de una disbiosis del intestino delgado secundaria a una mayor producción por parte de estos microorganismos o resultado de la hipocobalaminemia. Es útil en el diagnóstico de forma conjunta con los niveles de Cobalamina para evaluar la localización de la disfuncionalidad intestinal (Heilmann & Steiner, 2018; Jergens & Heilmann, 2022).

- **Inhibidor de la α_1 -proteínasa**

El inhibidor de la α_1 -proteínasa (α_1 PI) es una glicoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado y cumple una importante función inhibitoria de enzimas serinas proteasas como la elastasa neutrofílica. En un paciente sano, no se detectan grandes cantidades de esta proteína en las heces, sin embargo, cuando hay una afectación en la permeabilidad de la mucosa como en la EIIC, esta proteína se pierde en el lumen intestinal y es altamente cuantificable en las heces (Heilmann & Steiner, 2018). El α_1 PI fecal se considera un biomarcador funcional importante y fundamental para la detección de enteropatías perdedoras de proteínas, incluso antes de la hipoalbuminemia, su alta concentración fecal se correlaciona con la severidad en la pérdida de las proteínas a través de la mucosa intestinal y con el grado de disfuncionalidad de la barrera epitelial. Los niveles altos se asocian con inflamación más intensa en comparación con niveles más bajos (Jergens & Heilmann, 2022), lo cual aporta a la diferenciación de la severidad de la enfermedad y la convierte en una herramienta útil y fácil tanto para el diagnóstico como para la monitorización del tratamiento, primero, porque su medición no es invasiva (no requiere métodos complejos), y segundo, porque la disminución α_1 PI fecal tras la terapia demuestra mejoría en la integridad de la barrera intestinal tras la implementación terapéutica.

- **Inmunoglobulina A**

La inmunoglobulina A (IgA) es el anticuerpo que predomina en las superficies de las mucosas, incluida la intestinal, en donde cumple una función especial en la inmunidad de la barrera. Es producida en grandes cantidades por las

células plasmáticas de la lámina propia del intestino y se secreta en forma dimerica a través de un mecanismo mediado por el receptor poli-Ig (Jergens & Heilmann, 2022). La IgA neutraliza virus, bacterias y toxinas sin inducir a la inflamación, lo que significa que desempeña una importante función en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. En pacientes con EIIC se ha evidenciado una disminución en la producción y/o el transporte en la mucosa intestinal, lo que contribuye a que haya una mayor colonización de bacterias y se desencadene una activación del sistema inmune favoreciendo la inflamación crónica (Heilmann et al., 2018). La deficiencia de IgA de forma selectiva se ha descrito en algunas razas como el Shar-pei como un trastorno primario, lo que los predispone al padecimiento de EIIC. En la actualidad la IgA no se utiliza ampliamente como un biomarcador de EIIC, los estudios apuntan a que es posible que tenga un alto valor diagnóstico tanto en la clasificación de las enteropatías y/o en la identificación de fenotipos clínicos que se asocian con inmunodeficiencia de la mucosa intestinal (Heilmann & Steiner, 2018).

II. Biomarcadores bioquímicos:

- **Proteína C reactiva (PCR).**

La proteína c reactiva (PCR) es una pentraxina que se produce en el hígado como respuesta a la presencia de citocinas proinflamatorias, principalmente las interleucinas IL-6, IL-1 β y factor de necrosis tumoral TNF- α cuando hay inflamación aguda o crónica. Aunque es un biomarcador no específico del sitio de inflamación, su concentración sérica se utiliza para detectar procesos inflamatorios, infecciones o cáncer (Jergens & Heilmann, 2022). La PCR es una proteína de fase aguda positiva, cuyas concentraciones séricas aumentan de inespecíficamente en respuesta a los procesos inflamatorios del paciente, por lo que puede ayudar a identificar enfermedades inflamatorias y a monitorizar objetivamente su progresión. En perros, la PCR se utiliza con frecuencia para evaluar pacientes con enfermedades gastrointestinales, como EIIC, pancreatitis aguda, infección por parvovirus canino, hepatopatía, abdomen agudo y enteropatía con pérdida de proteínas (Covin & Steiner, 2022). En perros con EIIC, los niveles séricos de PCR se incrementan como respuesta a la inflamación sistémica, pero este aumento no es específico del intestino, por tanto, se ha convertido en un biomarcador útil por su alta sensibilidad para reflejar la inflamación en general (Heilmann & Steiner, 2018). La diversidad de ensayos disponibles para medir la PCR en perros es casi tan numerosa como las enfermedades en las que aumentan las concentraciones séricas de esta proteína (Covin & Steiner, 2022). Un aspecto muy importante que se debe destacar es su utilidad como herramienta de monitoreo terapéutico. Estudios en perros con EIIC han demostrado que cuando estos pacientes responden de manera favorable al tratamiento inmunomodulador, los niveles séricos de PCR disminuyen significativamente, mientras que, por el contrario, permanecen incrementados cuando no hay respuesta clínica favorable. Lo anterior sugiere que, aunque la PCR no permite diferenciar entre diversos tipos de enteropatía, si tiene un valor pronóstico y de seguimiento clínico (Jergens & Heilmann, 2022).

- **Calprotectina fecal.**

La calprotectina, un complejo proteico de patrón molecular asociada al daño de la familia S100/calgranulina, se origina principalmente en macrófagos y granulocitos activados, cuando hay procesos inflamatorios intestinales, estas células migran hacia la mucosa y liberan este complejo proteico al lumen intestinal (Nestler et al., 2024). Su medición es fácil en heces y es un indicador de inflamación de la mucosa intestinal (Heilmann & Steiner, 2018) (Heilmann et al., 2019) que puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento (Heilmann et al., 2018). Las concentraciones de calprotectina mucosa en perros con EIIC fueron significativamente mayores en el duodeno (mediana: 276,2 $\mu\text{g/g}$) y el colon (mediana: 298,2 $\mu\text{g/g}$) en comparación con los controles sanos. La gravedad de la lesión histológica se relacionó con las concentraciones de calprotectina mucosa para los criterios de histología inflamatoria y estructural en el duodeno y el colon (todos $P < 0,05$). Los niveles más altos de calprotectina mucosa en el duodeno y en todos los segmentos se correlacionaron con concentraciones más bajas de albúmina sérica (ambos $P < 0,05$); Las concentraciones de calprotectina en la mucosa duodenal fueron más de seis veces mayores en perros hipoalbuminémicos (mediana: 1441 $\mu\text{g/g}$, $n = 4$) que en perros normoalbuminémicos (mediana: 227 $\mu\text{g/g}$, $n = 40$). Estos resultados demuestran que las concentraciones de calprotectina en la mucosa duodenal y colónica están aumentadas en perros con EIIC, lo que respalda el potencial diagnóstico de las concentraciones de calprotectina fecal (Nestler et al., 2024). La medición de calprotectina fecal se ha asociado con la enfermedad clínica grave en perros con EIIC, y niveles superiores a 15,2 $\mu\text{g/g}$ han demostrado ser útiles para distinguir entre perros respondedores parciales y no respondedores, con una alta sensibilidad y especificidad moderada (Heilmann et al., 2018). En pacientes con EIIC, la calprotectina fecal se encuentra elevada de forma consistente

y ha demostrado correlación con la severidad de la inflamación en los hallazgos histológicos (Heilmann & Steiner, 2018). Su ventaja principal es que no es una prueba invasiva, lo cual lo convierte en un biomarcador útil para diferenciar las causas de diarrea crónica de origen inflamatorio frente a las causas no inflamatorias como por ejemplo, la insuficiencia pancreática exocrina o parasitosis. Se ha observado también que los niveles de calprotectina en heces disminuyen con el tratamiento, lo que la convierte en un biomarcador de monitoreo muy útil, sobre todo en casos donde se imposibilita realizar endoscopia, permitiendo una evaluación indirecta de la respuesta inflamatoria (Jergens & Heilmann, 2022)

- **S100A12 fecal.**

El S100A12 o calgranulina C, es una proteína específica derivada de la estructura de la calprotectina específicamente de los neutrófilos, la cual se une a receptores como RAGE (receptor soluble de productos finales de la glicación avanzada) y activan vías proinflamatorias. Su presencia incrementada en heces refleja una alta infiltración de neutrófilos en el intestino, lo cual es muy común en los casos más severos de EIIC (Heilmann & Steiner, 2018). Es un marcador inflamatorio, específico para procesos inflamatorios localizados y muestra una distribución celular similar a la de la calprotectina (Heilmann et al., 2018; Jergens & Heilmann, 2022). La S100A12 se mide fácilmente en muestras fecales y está asociada con la gravedad de los signos clínicos y las lesiones endoscópicas, siendo útil para predecir la respuesta al tratamiento en perros con EIIC. Los perros afectados con EIIC presentan niveles significativamente más altos de S100A12 en heces en comparación con perros sanos, y las concentraciones se correlacionan con la gravedad clínica (según el índice CCECAI) y con el grado de inflamación observado en las biopsias intestinales (Cabrera-García et al., 2020). Se ha demostrado en algunos estudios, que el S100A12 fecal se correlaciona más con la gravedad de la inflamación del intestino presente en EIIC que la calprotectina, por tanto, es un biomarcador con un alto potencial de distinción entre la forma moderada y severa de presentación de la EIIC y permite guiar decisiones terapéuticas (Heilmann & Steiner, 2018). Los hallazgos sugieren que la S100A12 fecal es un marcador sensible de la actividad inflamatoria intestinal en perros con EIIC, y medirla podría convertirse en una herramienta útil para el diagnóstico y para el seguimiento del tratamiento, reduciendo la posibilidad de requerir procedimientos invasivos como la endoscopia (Cabrera-García et al., 2020). Al igual que la calprotectina, su utilidad es mayor cuando se combina con otros parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos.

- **pANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares).**

Los **pANCA** son autoanticuerpos séricos contra los componentes de los gránulos de neutrófilos (histona nuclear, proteinasa 3, mieloperoxidasa). En la medicina humana, se utilizan para el diagnóstico diferencial de colitis ulcerativa. En medicina veterinaria, su utilidad ha sido explorada en perros, para distinguir EIIC de enteropatías alimentarias (Jergens & Heilmann, 2022). La seropositividad para pANCA es mayor en perros con FRE (62% de los casos) que en aquellos pacientes con IRE o NRE, sin embargo, no es específico para EIIC porque puede estar presente en enfermedades infecciosas, inmunomediadas o neoplásicas. La positividad para pANCA se asocia con PLE, nefropatía con pérdida de proteínas en Terrier. Aunque limita su poca sensibilidad, su especificidad es moderada a alta, por lo representa un complemento útil en algoritmos diagnósticos diferenciales (Heilmann & Steiner, 2018).

- **3-Bromotirosina Y.**

La **3-bromotirosina** (3-BrY) es el metabolito estable de la peroxidasa de los eosinófilos, que se libera de los mismos después de su activación y degranulación, lo que convierte el 3-BrY en un marcador de actividad eosinofílica. Su presencia elevada se asocia con procesos alérgicos o de inflamación eosinofílica. En EIIC, los niveles incrementados sugieren una activación predominante de los eosinófilos en presencia de inflamación intestinal. Sin embargo, se sugieren más estudios para determinar su sensibilidad y especificidad en casos de pacientes con EIIC y valorar la eficacia de su concentración, tanto en perros con IRE o NRE de aquellos con FRE o ARE (Heilmann & Steiner, 2018).

- **N-metilhistamina.**

La **N-metilhistamina** es un producto estable del metabolismo de la histamina, es un biomarcador proinflamatorio de la activación y degranulación de los mastocitos. Se puede medir en suero, heces y orina. Su elevación en orina puede demostrar la activación de los mastocitos a nivel intestinal, lo cual está implicado en la patogénesis de ciertas formas de EIIC. Podría ser un biomarcador útil, sin embargo, la sensibilidad y especificidad están aún por determinar. Su aplicación se restringe únicamente a estudios de investigación (Heilmann & Steiner, 2018).

- **Receptor soluble de productos finales de la glicación avanzada (sRAGE).**

El RAGE soluble (sRAGE) es una variante trunca de la proteína transmembrana RAGE, un receptor de reconocimiento de patrones involucrado en procesos de enfermedades inflamatorias crónicas. El sRAGE funciona como un receptor señuelo antiinflamatorio que secuestra ligandos de RAGE, por ejemplo, moléculas DAMP como el S100A12 y anula señalización celular proinflamatoria de RAGE, lo que convierte a sRAGE en una potencial diana terapéutica en pacientes con estas enfermedades inflamatorias de orden crónico (Heilmann & Steiner, 2018). En EIIC, niveles séricos reducidos de sRAGE se han asociado con formas más graves de inflamación intestinal, lo que sugiere que su reducción contribuye a la perpetuación de la inflamación crónica (Heilmann & Berghoff, 2018). Se ha investigado sobre la expresión del **sRAGE** en la mucosa gastrointestinal de perros con enteropatía inflamatoria crónica (EIIC) y se ha identificado como un posible biomarcador antiinflamatorio, que se regula positivamente en el intestino de perros con EIIC (Cabrera-García et al., 2020). Aunque los niveles séricos de sRAGE pueden ser útiles para determinar la respuesta al tratamiento, se necesitan más investigaciones para confirmar su valor clínico y explorar las vías sRAGE/RAGE como un posible objetivo terapéutico en perros con inflamación gastrointestinal crónica (Body-Malapel et al., 2019). Resultados han demostrado que la expresión epitelial de RAGE en el duodeno y el colon ha sido significativamente mayor en perros con EIIC en comparación con perros sanos y su expresión en el colon se correlacionó de forma inversa con biomarcadores de pérdida de proteínas en suero, observándose asociaciones entre la expresión de RAGE y marcadores de inflamación como la PCR y la calprotectina fecal (Cabrera-García et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que RAGE desempeña un papel crucial en la inflamación intestinal crónica en perros y se puede considerar un biomarcador muy útil para evaluar la actividad de la inflamación en EIIC (Body-Malapel et al., 2019; Cabrera-García et al., 2021). Aunque aún se encuentra en investigación, sRAGE se considera un biomarcador negativo prometedor, donde su disminución podría señalar la pérdida del control inmunológico en la inflamación intestinal y su correlación con marcadores como calprotectina y S100A12 permiten la formación de un panel combinado para la evaluación inmunológica intestinal (Heilmann & Steiner, 2018).

- **Citocinas y Quimiocinas.**

Las citocinas y las quimiocinas son señales moleculares con una función clave en la respuesta inflamatoria. Las citocinas como la interleucina IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α han sido validadas analíticamente y en EIIC se ha demostrado un incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias como la IL-2, IL-6 y TNF- α , pero no de IL-8, tanto en mucosa intestinal como en suero (Heilmann & Steiner, 2018). La firma de quimiocinas (CC) identificadas en perros con EIIC son ligando de quimiocina CCL2, CCL20, CCL25, CCL28 y quimiocina CXCL8 se caracteriza por un aumento de las quimiotaxinas para los linfocitos T y B (Heilmann & Steiner, 2018). Estos perfiles inflamatorios pueden ayudar a caracterizar el tipo de respuesta inmune predominante (Th1, Th2, Th17) y a predecir la respuesta a tratamientos inmunomoduladores (Jergens & Heilmann, 2022). Sin embargo, el problema con el uso de las citocinas como biomarcadores es que hay muchos ensayos disponibles y la mayoría no han sido validados analíticamente o han fallado en su validación. Aunque en la actualidad la medición de estas citocinas y quimiocinas aún no es parte de la rutina clínica, representa una herramienta en investigación muy valiosa y en el futuro podría ser utilizada para personalizar tratamientos en los pacientes.

- **Fosfatasa Alcalina (ALP)**

La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima que se puede incrementar durante procesos patológicos hepatobiliares, neoplásicos, crecimiento óseo, pero también en respuesta a glucocorticoides endógenos o exógenos. En perros con EIIC, su elevación es inespecífica, pero puede estar presente especialmente cuando existe afectación hepática concurrente o debido a la administración de prednisolona. En algunos casos se ha demostrado que la isoforma intestinal disminuye en perros con EIIC especialmente en aquellos con enfermedad moderada o grave.

No se considera un biomarcador útil por sí sola para diagnóstico o monitoreo de EIIC, pero puede alertar sobre comorbilidades o efectos secundarios de la terapia. Se requiere mayor investigación para determinar el potencial de la concentración de ALP fecal como biomarcador en perros con EIIC (Heilmann & Steiner, 2018).

III. Biomarcadores microbiómicos

- **Microbioma de la mucosa fecal e intestinal.**

El microbioma del intestino en caninos está conformado por una comunidad amplia de bacterias, arqueas, virus y hongos que tienen una interacción constante con el huésped para el mantenimiento de la homeostasis intestinal. En la EIIC se ha demostrado la presencia consistente de una disbiosis intestinal, caracterizada por la reducción de la diversidad de las bacterias y una alteración en la proporción de las bacterias comensales (Heilmann & Steiner, 2018). La disbiosis intestinal en perros con EIIC es asociada con inflamación de la mucosa y disfunción del tracto gastrointestinal. Este desequilibrio de microorganismos es caracterizado por cambios en la población de bacterias, con una reducción de *Bacteroidetes*, *Fusobacterium spp.* y *Firmicutes*, y un incremento de Proteobacteria en las heces. En perros con EIIC, hay alteraciones bacterianas específicas, como el incremento de *E. coli* en la mucosa y la reducción de bacterias beneficiosas como *Helicobacter spp.* y *Akkermansia spp.* (Giaretta et al., 2020). Entre los cambios más representativos se encuentra la disminución de *Faecalibacterium spp.* y *Fusobacteria* que son productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son esenciales para la salud de la mucosa intestinal, su déficit también altera la estimulación inmunológica tolerogénica, promoviendo así un ambiente inflamatorio (Heilmann & Steiner, 2018). Además, la disbiosis afecta la metabolización de aminoácidos como el triptófano, lo que puede limitar la producción de serotonina y alterar la motilidad gastrointestinal (Kathrani et al., 2018). Otro aspecto relevante de la disbiosis en EIIC es su impacto en el metabolismo de los ácidos biliares (AB). La disbiosis altera la desconjugación de los AB primarios, incrementando los niveles de los AB primarios, que son proinflamatorios y pueden provocar diarrea secretora. En algunos casos, el tratamiento con secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, ha mostrado beneficios en perros con EIC que no responden a terapias convencionales (Toresson et al., 2021).

En resumen, la disbiosis intestinal en perros con EIIC no solo contribuye a la inflamación mucosa y los signos gastrointestinales, sino que también influye en el metabolismo de los ácidos biliares y los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, lo que afecta negativamente la salud del huésped (Jergens & Heilmann, 2022; Kathrani et al., 2018; Toresson et al., 2021). El diagnóstico de la disbiosis intestinal se realiza mediante técnicas moleculares como la secuenciación 16S del ARN ribosomal y la secuenciación shotgun metagenómica. Alternativamente, se puede usar un índice de disbiosis fecal, que evalúa la abundancia de siete taxones bacterianos en las heces (Kathrani et al., 2018).

- **Índice de disbiosis fecal.**

El índice de disbiosis (ID) fecal es una herramienta cuantitativa basada en PCR cuantitativa (qPCR), que integra la abundancia de 7 grupos bacterianos que se ven alterados comúnmente en perros con EIIC: *Blautia*, *Clostridium hiranonis*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Turcibacter* y bacterias totales. La medición de este índice genera un valor numérico de evaluación donde los valores inferiores a cero (< 0) indican un microbioma normal y un ID mayor a dos (> 2) indica disbiosis (Costa & Weese, 2019; Guard et al., 2019). La presencia de estos grupos bacterianos indica cambios en la microbiota bacteriana intestinal, es decir, disbiosis. Es útil clínicamente porque se puede correlacionar con la presencia y severidad de la inflamación intestinal y se puede utilizar para monitorear o guiar el efecto de las terapias con antibiótico, con inmunosupresores y probióticos. Tiene una sensibilidad del 74% y una especificidad del 95% (Heilmann & Steiner, 2018). Su ventaja principal es que no es invasiva y puede realizarse en la práctica clínica de forma accesible (Jergens & Heilmann, 2022). Este índice puede utilizarse para monitorear la progresión de la enfermedad y/o la respuesta al tratamiento.

IV. Biomarcadores metabolómicos (metaboloma sérico)

El metaboloma sérico es el conjunto de metabolitos que se encuentran presentes en circulación sanguínea como producto de los procesos metabólicos celulares, bacterianos y hepáticos. En perros con EIIC, se han identificado patrones característicos como: mayor abundancia de 3-hidroxiacetato, ácido hexurónico, ribosa y lactona del ácido

glucónico lo cual es indicativo de que la EIIC está asociado con el estrés oxidativo de las células y también con cambios asociados al microbioma intestinal (Minamoto et al., 2015).

Estos perfiles de metabolitos séricos pueden permitir una clasificación funcional del tipo de enteropatía y en conjunto con el ID podrían ser clínicamente útiles con un gran potencial para guiar terapias personalizadas y hacer seguimiento, sin embargo, la falta de disponibilidad limitan actualmente su aplicación en la práctica clínica (Heilmann & Steiner, 2018).

V. Biomarcadores genéticos (marcadores genómicos, cambios en la expresión génica)

- **Marcadores genómicos.**

Los biomarcadores genómicos incluyen polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y asociaciones genéticas entre variantes polimórficas lo que demuestra predisposición a EIIC en razas como Pastor Alemán, Bóxer y Shar-Pei. Algunos de los genes que se encuentran implicados son: genes del sistema inmunológico innato como el TLR4 y TLR5 (receptores tipo Toll); genes relacionados con los antígenos y su presentación como los MHC clase II y los genes reguladores de la inflamación como Interleucina IL-10. La sobreexpresión de algunos genes marcadores también se asoció con la gravedad de la enfermedad clínica. Estas mutaciones pueden influir en la susceptibilidad al desequilibrio inmunológico frente al microbioma intestinal, favoreciendo una respuesta proinflamatoria crónica (Heilmann & Steiner, 2018).

En la actualidad, estos marcadores genómicos han sido utilizados como herramienta de investigación pero ninguno en la práctica clínica diaria pues no se disponen de test comerciales de predisposición genética. Estos hallazgos abren camino para futuras investigaciones en medicina veterinaria.

- **Cambios en la expresión génica.**

La expresión de TLR5 disminuida se observa en perros con EIIC, pero no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Estudios transcriptómicos en mucosa intestinal han identificado un aumento en la expresión de genes proinflamatorios, como: IL-6, IL-17, TNF- α ; MMPs (metaloproteinasas de matriz) implicadas en el remodelado tisular y disminución de genes reguladores antiinflamatorios como IL-10. Estos cambios genéticos pueden ser útiles para determinar marcadores de respuesta a tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides o ciclosporina) y para desarrollar futuros fármacos que se dirijan hacia rutas moleculares específicas (Heilmann & Steiner, 2018).

VI. Biomarcadores celulares (células T reguladoras).

- **Células T reguladoras (Treg).**

Las células T reguladoras CD4⁺, CD25⁺, FoxP3 (Treg) desempeñan un papel fundamental en la inmunotolerancia de la mucosa intestinal. Su función radica en mantener la tolerancia inmunológica frente a antígenos alimentarios y flora bacteriana comensal, previniendo respuestas inflamatorias no apropiadas. En perros con EIIC se ha evidenciado una reducción en el número de Treg funcionales de la mucosa, disminución en la expresión de factor de transcripción clave de Treg (FoxP3) y una correlación inversa entre la densidad de Treg y la severidad de las lesiones histológicas (Heilmann et al., 2018; Heilmann & Steiner, 2018).

La pérdida de regulación inmune localizada favorece la activación de células T efectoras proinflamatorias (Th1, Th17), lo que perpetúa el ciclo de la inflamación crónica. Por lo tanto, las Treg no solo representan un biomarcador, sino también un potencial objetivo terapéutico, por ejemplo, a través de terapias con probióticos inmunomoduladores o citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la utilidad clínica y evaluar la alteración de la homeostasis de Treg como biomarcador celular en perros con EIIC (Heilmann & Steiner, 2018).

Por último y no menos importante se deben considerar los **anticuerpos anti-eritrocitarios (anti-RBC)**. Existen diversas manifestaciones extraintestinales, como las citopenias inmunomediadas las cuales en especie canina siguen siendo escasamente documentadas, sin embargo, a partir de la hipótesis de que una anemia inmunomediada subclínica podría presentarse en perros con EIIC, se desarrolló un estudio que evaluó el eritrograma y la presencia de anticuerpos anti-eritrocitarios (anti-RBC) en una cohorte de 25 perros diagnosticados según signos clínicos, histopatológicos y de respuesta terapéutica; y, se detectó una frecuencia alta de anticuerpos anti-RBC, específicamente IgG e IgM, en 17 de los 25 perros evaluados mediante técnica de citometría de flujo, lo cual sugiere una activación inmunitaria dirigida en contra de los eritrocitos. Aproximadamente en la mitad de los casos se mostraron características hematológicas que son compatibles con regeneración eritroide (eritrocitos nucleados, policromasia y anisocitosis), en conjunto con otros indicadores de inflamación crónica, lo cual refuerza la presencia de una hemólisis inmunomediada crónica causante de la anemia observada en pacientes con esta enfermedad (Gori et al., 2021). Estos hallazgos no solo amplían el alcance clínico de la EIIC canina, sino que también resaltan la importancia de considerar realizar ampliamente evaluaciones hematológicas e inmunológicas en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes (Gori et al., 2021) .

3.3. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

En cuanto al tratamiento, los estudios coincidieron en que el manejo de la EIIC debe ser individualizado, con base en la gravedad de los signos clínicos de cada paciente y la respuesta a la terapéutica instaurada. Se identificaron tres grandes pilares: el tratamiento secuencial con dieta, antimicrobianos y fármacos inmunosupresores es la estrategia más común utilizada por los médicos (Makielski et al., 2019).

- **Dieta.**

Entre los enfoques de intervención no farmacológica conocidos para la EIIC, la intervención dietética ha sido reconocido como el principal tratamiento conservador (Makielski et al., 2019). Los datos epidemiológicos de estudios clínicos retrospectivos y prospectivos demuestran con claridad que casi dos tercios de los perros diagnosticados con enteropatías crónicas idiopáticas se clasifican como FRE, para los cuales la remisión clínica completa se puede lograr únicamente mediante terapia dietética (Kawano et al., 2016; Volkmann et al., 2017). Las reacciones adversas a los alimentos son una causa común de signos gastrointestinales a través de mecanismos inmunológicos (es decir, sensibilidad dietética desencadenada por respuestas inmunes aberrantes) y no inmunológicos (incluida la intolerancia alimentaria y la indiscreción dietética) (Makielski et al., 2019).

Se supone que la reducción de la exposición de antígenos al tejido linfoide gastrointestinal desempeña un papel principal en la mediación de los beneficios clínicos observados asociados con la dieta, dado que es probable que la inflamación intestinal aumente la permeabilidad de la mucosa a los antígenos lumbinales de origen alimentario y provoque la ruptura de la tolerancia oral (Isidori et al., 2022). Desde la perspectiva inmunológica, las proteínas constituyen la gran mayoría de los antígenos alimentarios, por tanto, se debe enfatizar en los ingredientes dietéticos que contienen proteínas cuando se tiene la intención de reducir la antigenicidad de la dieta. En este sentido, la administración de un nuevo alimento antigénico representa una buena estrategia nutricional para evitar provocar respuestas de hipersensibilidad inmunológica adquirida. No obstante, la sensibilización a la nueva dieta podría ocurrir fácilmente en pacientes inmunológicamente desregulados cuando se alimentan con proteínas intactas (Isidori et al., 2022).

La enteropatía sensible a la dieta (FRE) se aborda a través de la instauración de una dieta de eliminación basada en proteínas nuevas de ingredientes limitados o proteína hidrolizada comercial, logrando excelentes respuestas a largo plazo (Jergens & Heilmann, 2022), con una mejora esperada en 2 a 4 semanas, siendo esta la forma más común de enteropatía crónica (Dupouy-Manescau et al., 2024). Además, la manipulación dietética también se recomienda, como complemento al tratamiento médico, en la mayoría de las demás formas de EIIC (Isidori et al., 2022). Se han demostrado efectos muy beneficiosos en la alimentación utilizando una dieta de eliminación con proteína hidrolizada en el microbioma y metaboloma (Ambrosini et al., 2020). A diferencia de los nuevos alimentos antigénicos, las dietas hidrolizadas contienen una única fuente proteica que se ha escindido en pequeños polipéptidos mediante hidrólisis enzimática (Rudinsky et al., 2018). Los modelos experimentales de hipersensibilidades alimentarias de tipo 1 (*mediadas por Ig-E*) y los hidrolizados de proteínas se caracterizan generalmente por un potencial alergénico y antigénico muy reducido en comparación con los compuestos originales, lo que teóricamente los convierte en los más adecuados para el tratamiento nutricional a corto y largo

plazo de la EIIC. Dicho esto, las proteínas ampliamente hidrolizadas aún pueden conservar la capacidad de activar otros mecanismos inmunológicos, como la hipersensibilidad de tipo 4 (*mediada por linfocitos*), que se cree que intervienen en la patogénesis de la alergia a proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE (AFR) (Masuda et al., 2020). Las dietas hidrolizadas e hipoalergénicas son de fácil digestión inclusive aún más cuando se combinan con probióticos y prebióticos los cuales son eficaces para disminuir los signos clínicos presentes y en la modulación del microbiota (Jergens & Heilmann, 2022).

La digestibilidad mejorada de la dieta es otro de los principales objetivos en un enfoque dietético para la EIIC, ya que los pacientes afectados a menudo tienen capacidades digestivas deterioradas. El suministro de nutrientes altamente biodisponibles permite contrarrestar la malabsorción producto de la mala digestión y podría en última instancia prevenir el desarrollo de la desnutrición en los pacientes (Isidori et al., 2022). Además, debido a las menores cantidades de macronutrientes principales que escapan a los procesos de asimilación, los alimentos de fácil digestibilidad disminuyen la carga antigénica intestinal y los sustratos para la fermentación microbiana excesiva en el intestino distal. Estos dos últimos efectos podrían ser responsables de la eficacia clínica de las dietas altamente digeribles reportada en el tratamiento de la FRE. A pesar de que, en la actualidad falta un consenso, los alimentos de fácil digestión son aquellos que tienen una alta digestibilidad total aparente del tracto gastrointestinal de >80% cuando los ingieren organismos sanos (Rudinsky et al., 2018).

Aparte de las proteínas, también se ha demostrado que el suministro de fibra beneficia a algunos perros con EIIC. A pesar de reducir la digestibilidad de la dieta, la fortificación con fibra puede representar una ayuda valiosa en la colitis crónica idiopática debido a las propiedades de unión a toxinas, regulación de la motilidad, retención de agua y prebióticas de diferentes fuentes de fibra. Respecto a los lípidos dietéticos, su restricción se lleva a cabo generalmente en pacientes con linfangiectasia secundaria, con el fin de reducir la ingurgitación de los vasos lácteos con quilo, y así mejorar la esteatorrea, que puede exacerbar los signos diarreicos a través de mecanismos osmóticos y secretores (Kathrani, 2021). Además, los casos de fuga de quilo pueden beneficiarse de la suplementación oral con triglicéridos de cadena media, por ser absorbidos o al menos en parte, directamente en la sangre portal, junto con tener una dinámica de digestión rápida y simple (Craven & Washabau, 2019).

Se ha documentado la presencia de alteraciones significativas en la estructura de la comunidad fecal en perros después del consumo de dietas con una composición de macronutrientes e ingredientes marcadamente diferente (Huang et al., 2020). Por ejemplo, en dos estudios independientes se informaron proporciones fecales disminuidas del género *Fusobacterium* (filo Fusobacteria) y proporciones incrementadas del género *Faecalibacterium* (filo Firmicutes) tras ser suplementados con fibra dietética (Panasevich et al., 2015). La fortificación proteica y la restricción de carbohidratos concurrentes de la dieta se asocian generalmente con un incremento general en la abundancia de los géneros *Fusobacterium* y *Clostridium*, mientras que los géneros *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Prevotella* se reducen (Bermingham et al., 2017). A pesar de esto, la modulación del contenido de grasa dietética parece no afectar la diversidad bacteriana de la microbiota fecal, salvo que se reducen la cantidad de bacterias del tipo *Prevotella* (Schauf et al., 2018).

En perros, la reducción de *Faecalibacterium* spp. fecal después de la suplementación proteica de la dieta podría indicar los efectos perjudiciales del exceso de proteína dietética en la salud intestinal canina, teniendo estos miembros del género *Faecalibacterium* gran actividad antiinflamatoria (Alessandri et al., 2019). Además, los perros que consumen una dieta alta en proteínas (*basada en carne*) han mostrado reducidas concentraciones de SCFA fecales (*ácidos grasos de cadena corta en heces*) en relación con los que consumen un alimento extruido más bajo en proteínas y más alto en carbohidratos digeribles (Bermingham et al., 2017). Sin embargo, está pendiente dilucidar si estas alteraciones tendrían algún tipo de relevancia clínica para los perros con EIIC (Pilla & Suchodolski, 2019).

Por lo anterior, es fundamental el manejo de la dieta en los pacientes con EIIC, y se destaca la importancia de la microbiota intestinal como un factor de alta importancia en la fisiopatología de la inflamación en esta región del organismo (Jergens & Heilmann, 2022; Konstantinidis et al., 2020). Sin embargo, la respuesta a diferentes dietas de proteína hidrolizada es muy diversa, y una respuesta clínica insuficiente a una dieta no descarta la posibilidad de manejar el paciente con otro tipo de dieta de proteína hidrolizada, lo que permite que una segunda prueba de dieta de eliminación sea esencial antes de utilizar medicamentos inmunomoduladores o diagnósticos más invasivos (Kathrani, 2021; Makielski et al., 2019). Además, varios otros estudios descriptivos de cohortes y ensayos no aleatorizados respaldan la recomendación de ensayos dietéticos para el mantenimiento de la remisión

clínica a corto y largo plazo. No es posible determinar qué tipo de dieta debe suministrarse, por ejemplo: proteína intacta, nueva o hidrolizada para modular los signos gastrointestinales en perros (Makielski et al., 2019).

- **Antibióticos.**

Los antimicrobianos se recomiendan a menudo como un componente principal del tratamiento secuencial (p. ej., dieta, antimicrobianos, corticosteroides y luego otros fármacos inmunosupresores) para perros y gatos con CE. Presumiblemente, los antimicrobianos se utilizan para contrarrestar los efectos de la disbiosis microbiana que puede iniciar e impulsar las respuestas inflamatorias del huésped (Redfern et al., 2017). La enteropatía sensible a antibióticos (ARE) siempre se ha tratado con antibióticos como el metronidazol o la tilosina porque han demostrado eficacia en un subconjunto de animales diagnosticados con EIIC (Makielski et al., 2019); y, los pacientes que mostraban resolución leve o marcada y duradera de sus signos clínicos después de administrar el antibiótico durante un tiempo máximo de 2 semanas se clasificaban como ARE (Cerquetella et al., 2020). Aunque numerosos ensayos informan de la remisión con el uso de metronidazol en perros, el antimicrobiano a menudo se combinó con dieta y otros fármacos como los glucocorticoides, lo que confunde la interpretación en cuanto a qué parte de la respuesta clínica era atribuible al antimicrobiano solamente (Makielski et al., 2019).

Existe evidencia de un único ensayo clínico aleatorizado considerado de máxima calidad metodológica que evaluó el uso de tilosina en el tratamiento de la diarrea aguda en perros, sin embargo, es una recomendación débil porque no todos los perros presentaron diarrea durante el tratamiento, lo que reduce la distribución prevista de perros en ambos grupos. No existe evidencia sólida que respalde el uso de metronidazol como componente de un tratamiento combinado para perros con EIIC. La respuesta clínica de perros bóxer con colitis granulomatosa a regímenes antimicrobianos que contienen enrofloxacino sugiere una causa infecciosa del proceso inflamatorio, sin embargo, la evidencia se basa en estudios de tipo observacional (Makielski et al., 2019). En este sentido, numerosos informes han revelado el impacto negativo de los antibióticos en la microbiota intestinal, lo que lleva a caídas significativas en la diversidad microbiana, la uniformidad y la riqueza de especies, es decir, disbiosis (Isidori et al., 2022). Debido a estos efectos negativos sobre la microbiota y el riesgo de resistencia antimicrobiana, la cual es una preocupación a nivel mundial pues existe evidencia sólida de que el uso de antimicrobianos de amplio espectro puede impulsar el desarrollo de patobiontes resistentes a múltiples fármacos en el perro, lo que representa una grave amenaza tanto para la salud animal como para la humana (Isidori et al., 2022), además, se debe considerar que, la mayoría de los perros que responden inicialmente a un ensayo con antibióticos recaerán después de suspender el tratamiento (Dandrieux & Mansfield, 2019), por ello, se debate la verdadera existencia de la clasificación ARE (cuyo nombre se propone "disbiosis intestinal idiopática") de la EIIC canina y la idoneidad de los ensayos de tratamiento antimicrobiano empírico en la evaluación diagnóstica de la EIIC canina (Jergens & Heilmann, 2022).

En conclusión, a pesar de los efectos secundarios del uso de antibióticos, existe un arsenal terapéutico utilizado para el manejo de estas afecciones que incluye fármacos como: tilosina, metronidazol, oxitetraciclina y rifaximina (Isidori et al., 2022). Actualmente, junto con el uso de estos fármacos se promueven terapias alternativas de modulación de la microbiota mediante el uso de probióticos, prebióticos o terapias emergentes destacadas como el trasplante de microbiota fecal (FMT), con resultados preliminares favorables en la restauración de la eubiosis intestinal (Niina et al., 2021). Además, las terapias celulares con células madre mesenquimales mostraron efectos positivos en la modulación de la inflamación y recuperación de la mucosa intestinal, especialmente en casos refractarios (Hernandez et al., 2021).

- **Inmunosupresores.**

La enteropatía sensible a inmunosupresores (IRE) es un diagnóstico de exclusión y a menudo se denomina enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (EII), esto sucede cuando la enteropatía crónica no responde al cambio de dieta, ni a las intervenciones con antibiótico (Makielski et al., 2019). Por lo tanto, la evaluación diagnóstica de los caninos sospechosos de tener SRE/IRE es compleja. Cuando suele denominarse idiopática, se confirma mediante el estudio histopatológico que demuestra inflamación de la mucosa. En estos casos, el tratamiento médico de los perros con IRE generalmente implica la administración de glucocorticoides (prednisolona o budesonida). En casos moderados a severos, es frecuente la administración de otros inmunosupresores como la ciclosporina, la azatioprina o el clorambucilo (Jergens & Heilmann, 2022). Sin embargo,

los glucocorticoides siguen siendo la base de la mayoría de los regímenes terapéuticos, aunque el tratamiento inmunosupresor también puede incluir otros fármacos, especialmente cuando se presentan efectos no deseados por el suministro de corticoesteroides o cuando los animales no responden de forma adecuadamente a los corticoesteroides sistémicos (Makielski et al., 2019).

Diversos estudios aportan evidencia de alta calidad que respalda la recomendación de administrar glucocorticoides como tratamiento de inducción a perros con IRE. Estudios independientes demuestran que el tratamiento con prednisona como único fármaco de elección es tan eficaz como el tratamiento solo con budesonida o prednisona en combinación con metronidazol y, aunque la ciclosporina A ha demostrado resultados positivos en algunos pacientes con EIIC no respondedores a esteroides, el respaldo científico no es suficiente porque proviene de estudios pequeños y sin control (Makielski et al., 2019). El miconfenolato es un medicamento inmunosupresor utilizado como terapia de rescate en pacientes con EIIC que no responden a tratamientos convencionales, como los corticosteroides y otros inmunomoduladores como la azatioprina o la ciclosporina A, sin embargo, no suele ser una buena opción debido a la alta tasa de efectos adversos gastrointestinales (Swann et al., 2019). Asimismo, se sabe que los inmunosupresores poseen una plétora de efectos secundarios que pueden empeorar la carga clínica de la enfermedad (Axelrad et al., 2016). Además, cabe destacar que algunos casos de EIIC se vuelven menos sensibles al tratamiento inmunosupresor con el paso del tiempo o pueden evolucionar hacia neoplasias intestinales debido a un deterioro sostenido de las defensas del huésped (Axelrad et al., 2016; Hall, EJ; Day, MJ, 2017).

Este tipo de tratamiento inmunosupresor se complementa con la suplementación de vitamina B12, ácidos grasos omega-3 y probióticos para apoyar la función intestinal. La suplementación de ácido fólico es recomendada en estos pacientes con enfermedad moderada o grave (10 mg/kg o 200-400 mg/perro por vía oral cada 24 horas durante un periodo de 30 días) (Heilmann & Steiner, 2018).

Aproximadamente entre el 15 % y 43 % de los perros con SRE/IRE no presentan una respuesta adecuada al tratamiento y se clasifican como enteropatía no respondedora (NRE), lo cual conlleva a un pronóstico malo a largo plazo y a considerar la eutanasia como única opción (Jergens & Heilmann, 2022). Se requieren estudios adicionales para determinar si estos perros se podrían beneficiar de tratamientos inmunomoduladores adicionales o alternativos, incluidos probióticos como por ejemplo: *Enterococcus faecium* o las cepas probióticas altamente concentradas que se encuentran en Visbiome, prebióticos (β -1,3/1,6-D-glucano) o simbióticos (Glanemann et al., 2021; Pilla et al., 2019), trasplante de microbiota fecal (FMT) (Berlanda et al., 2021; Cammarota et al., 2015) o terapia con células madre (Jergens & Heilmann, 2022; Minamoto et al., 2015).

- **Estrategias de tratamiento no farmacológico, adicionales o alternativas.**

Está claro que, si el tratamiento dietético convencional por sí solo no resulta eficaz, el manejo de la EIIC se puede lograr mediante el uso de fármacos, como antibióticos e inmunosupresores. Si bien son bastante efectivos según sea el caso, estos fármacos presentan efectos secundarios que afectan negativamente la calidad de vida del paciente. La dificultad de combinar la cronicidad de la enfermedad con los efectos indeseables de los medicamentos actualmente disponibles exige el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento dotados de un buen perfil de efectividad y seguridad para mejorar el manejo de la EIIC (Isidori et al., 2022). Por lo tanto, se buscan opciones terapéuticas novedosas, seguras y efectivas, dado que los desequilibrios de la microbiota intestinal suelen asociarse con trastornos gastrointestinales, existe una sólida justificación para el uso de métodos no farmacológicos de manipulación microbiana en la EIIC, como el **trasplante de microbiota fecal (FMT)** y la administración oral de **prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos** (Isidori et al., 2022; Minamoto et al., 2015). Estas terapias pueden proporcionar beneficios directos para la salud del paciente mediante una modulación de la composición y función de la microbiota intestinal y también pueden generar acciones inmunomoduladoras y de mejora de la barrera epitelial. De esta forma, la integridad de la barrera intestinal, junto con la inflamación de la mucosa, se consideran dos objetivos terapéuticos principales de las **células madre mesenquimales** y de **compuestos bioactivos vegetales** seleccionados (Isidori et al., 2022; Jergens & Heilmann, 2022; Minamoto et al., 2015). Si bien estudios pioneros han revelado hallazgos alentadores sobre el uso de nuevos agentes terapéuticos en la EIIC, se requiere una mayor cantidad de investigación para abordar a fondo su mecanismo de acción, eficacia y seguridad (Isidori et al., 2022).

Desde esta perspectiva, las intervenciones no farmacológicas como la **bacterioterapia**, **la terapia celular** y la **administración de nutraceuticos** han obtenido mayor atención en la última década por sus posibles opciones

aplicativas en la gastroenterología de animales de compañía. Son sorprendentes los efectos biológicos similares (*antiinflamatorios, inmunomoduladores o antimicrobianos*) que los agentes no farmacológicos pueden ejercer en comparación con los tratamientos convencionales sin competir por los mismos objetivos moleculares (Larussa et al., 2017). Esta premisa es de suma importancia para permitir el desarrollo de terapias combinadas aditivas y/o sinérgicas que podrían garantizar un control satisfactorio de la enfermedad mientras se utiliza una dosis menor de los fármacos preestablecidos, reduciendo así sus efectos secundarios o indeseables. Sin embargo, el uso de una intervención específica debe ser avalado por los médicos solo cuando esté respaldado por evidencia científica (Isidori et al., 2022).



Figura 2. Estrategias de tratamiento no farmacológico, adicionales o alternativas para perros con EII (Isidori et al., 2022).

- **Prebióticos.**

Los prebióticos se definen como sustratos que son utilizados de forma selectiva por los microorganismos hospedadores que otorgan beneficios a la salud (Gibson et al., 2017). En perros, la mayoría de los prebióticos que se han estudiado pertenecen al grupo de los carbohidratos, aunque se pueden derivar también de fuentes no sacáridas como productos de origen animal, microbiano o de obtención a través de síntesis enzimática. Los prebióticos incluyen glicanos con diferentes grados de polimerización, como los monosacáridos (tagatosa), disacáridos (lactulosa), oligosacáridos y polisacáridos como el almidón resistente o la inulina (Isidori et al., 2022). La no digestibilidad es uno de los requisitos previos de una sustancia con capacidades prebióticas, se atribuye a la presencia principalmente de enlaces β -glicosídicos entre los residuos de azúcar, cuya hidrólisis necesita enzimas que no sean producidas por el sistema digestivo de los mamíferos, pero que se encuentren disponibles en el repertorio enzimático de los simbiontes bacterianos sacarolíticos (Valcheva & Dieleman, 2016).

La principal acción de los prebióticos se presenta a través de la modulación de la microbiota intestinal tras ser fermentados por bacterias sacarolíticas, promoviendo el crecimiento de *bifidobacterias* y *lactobacilos* que son microorganismos beneficiosos pues estimulan la producción de metabolitos bioactivos (postbióticos) como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (Gibson et al., 2017) en el colon. También se ha evidenciado que algunos prebióticos pueden generar efectos directamente sobre el huésped al impedir la adhesión de bacterias patógenas en el epitelio intestinal imitando sus sitios de unión (Froebel et al., 2020), o cuando interactúan con células intestinales modulando la función de la barrera intestinal y la inmunidad mediante la activación de receptores como los de tipo TLR, PPAR- y o lectina-C (Isidori et al., 2022). Se ha reportado además que, ciertas fracciones prebióticas con bajo peso molecular son capaces de atravesar la barrera intestinal e ingresar al sistema circulatorio, lo cual sugiere su capacidad de generar posibles efectos inmunomoduladores fuera del tracto gastrointestinal (Isidori et al., 2022). En caninos sanos, en un metaanálisis de 15 estudios se demostró que suplementar con prebióticos incrementa de forma significativa la producción de SCFA fecales y el número de lactobacilos y bifidobacterias (Isidori et al., 2022). Este efecto se notó más en pacientes con poblaciones

bacterianas bajas. A pesar de ello, no se evidenciaron reducciones significativas de bacterias patógenas como *Clostridium perfringens* o *Escherichia coli*, ni incremento en las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM). Aunque la digestibilidad completa de nutrientes no se alteró, se identificó una tendencia a la reducción de la digestibilidad aparente de la proteína cruda, debido posiblemente al incremento en la síntesis de bacterias intestinales. El autor concluyó que la dosis de hasta 1,4 % de inclusión de prebióticos con base en materia seca al parecer son efectivas para modificar de forma positiva la microbiota intestinal en perros y posteriormente en otra revisión también se confirmaron estos hallazgos, destacando que los fructooligosacáridos (FOS) son los más eficaces en la manipulación de la microbiota estimulando el crecimiento de bacterias benéficas y promoviendo la absorción de minerales en el colon, mientras que los manano-oligosacáridos (MOS) demostraron un mayor potencial inmunoestimulante y también bloquean la adhesión de bacterias patógenas al revestimiento intestinal (Isidori et al., 2022).

En cuanto a la utilidad del uso de prebióticos en perros con EIIC la evidencia científica aún es limitada. En un estudio evaluaron el uso de una mezcla de fibras con alto contenido de prebióticos en perros con EIIC y evidenciaron una reducción de bacterias sulfato-reductoras y un incremento en ciertos Clostridios beneficiosos, aunque sin cambios clínicos significativos. Un ensayo clínico demostró que la suplementación oral a base de condroitina, almidón resistente, MOS y β -glucano suministrada junto con dieta hidrolizada durante 6 meses, aunque no demostró cambios en la microbiota ni mejoría de los signos clínicos, si mejoró biomarcadores séricos que se relacionan con el estado antioxidante (Sergi Segarra, Silvia Martínez-Subiela, Marta Cerdà-Cuéllar, Daniel Martínez-Puig, Alberto Muñoz-Prieto, Fernando Rodríguez-Franco, Antonio Rodríguez-Bertos, Karin Allenspach, Alfonso Velasco & José Cerón, 2016). En otro estudio no controlado se determinó que se logró mejorar la producción de SCFA e incrementar bacterias beneficiosas como *Ruminococcaceae* y *Rikenellaceae* pero sin mejoría clínica aparente (Isidori et al., 2021).

Estos hallazgos en conjunto sugieren que los prebióticos otorgan un efecto positivo de modulación sobre la microbiota intestinal en los perros y contribuyen a mejorar ciertos parámetros de funcionalidad como la producción de SCFA y el perfil oxidativo. A pesar de ello, su utilidad clínica en las enfermedades intestinales no está demostrada completamente y se necesita investigación al respecto (Isidori et al., 2022).

○ **Probióticos.**

Dentro del contexto de la EIIC, los probióticos son perfilados como una herramienta terapéutica potencial, aunque aún se encuentra en investigación. El mecanismo de acción de los probióticos es complejo y diverso precisamente por su variabilidad microbiológica, por su composición y farmacología de las diversas cepas utilizadas. Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio para la salud del huésped cuando se suministran en las cantidades adecuadas. Para que un microbio se considere probiótico, debe satisfacer prerrequisitos rigurosos, como la capacidad de retener la viabilidad durante el procesamiento, el almacenamiento y el paso a través del tracto gastrointestinal; no debe generar toxicidad ni patogenicidad tras la administración; y debe demostrar efectos comúnmente asociados con resultados favorables para la salud. Hasta la fecha, la mayoría de los microorganismos estudiados con propiedades probióticas conocidas en el perro son bacterias Gram-positivas (Cepas de *bifidobacterias*, *lactobacilos*, *enterococos* y *bacilos*); sin embargo, otros organismos no bacterianos, como la levadura *Saccharomyces boulardii*, podrían funcionar como potenciales probióticos (Schmitz & Suchodolski, 2016).

Suministrar de forma combinada microbios probióticos y sustratos seleccionados, que son utilizados por los microorganismos hospedadores, confiere una ventaja para la salud del receptor y se describe como simbiótico (Swanson et al., 2020). Existen dos enfoques simbióticos diferentes: complementario y sinérgico. En los simbióticos complementarios, los componentes no están diseñados para cooperar entre sí, por lo tanto, deben cumplir con la evidencia y los requisitos de dosis tanto para un probiótico como para un prebiótico. Por el contrario, una mezcla simbiótica naturalmente es sinérgica, donde el sustrato elegido favorece el crecimiento o la actividad de los microorganismos suministrados (Isidori et al., 2022).

Los efectos benéficos de los probióticos pueden ser agrupados en dos categorías: el antagonismo ante los microorganismos patógenos y la inmunomodulación en el hospedador. En cuanto al antagonismo, se ha demostrado que los probióticos interfieren en medio de la colonización de los agentes patógenos bloqueando su

adhesión a las células del epitelio y competir por los nutrientes, además de favorecer la generación de un entorno hostil para ellos a través de la producción de compuestos antimicrobianos y por el fortalecimiento de la barrera intestinal. En cuanto a la inmunomodulación, los probióticos influyen porque emiten señales moleculares derivadas de los componentes celulares que contienen o sus metabolitos y son detectados por PRR, lo cual desencadena respuestas inmunes específicas (Isidori et al., 2022)..

Se ha observado que no todas las cepas de probióticos generan los mismos efectos, incluso si son de una misma especie, lo que resalta la importancia de ser específicos en la selección de cepas con base en su adhesividad, inmunomodulación y compatibilidad con la microbiota del perro. Además, aunque los efectos beneficiosos podrían depender del contacto directo con la mucosa del intestino, la colonización de estos microorganismos es temporal, por lo que su administración debe mantener en el tiempo para promover su acción (Isidori et al., 2021, 2022)

En perros con EIIC el uso de probióticos está respaldado por su capacidad para interactuar con los tres pilares fisiopatológicos de la enfermedad: **la disbiosis microbiana, la disfunción de la barrera intestinal y la desregulación inmunitaria**, aunque los estudios son todavía limitados en perros con esta enfermedad, la evidencia existente sugiere que algunas cepas pueden contribuir a la mejoría de la composición microbiana intestinal, incrementar la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), contribuir con el fortalecimiento de la inmunidad de la mucosa mediante el incremento de secreción de IgA y mejorar aspectos gastrointestinales como la digestibilidad de nutrientes y la consistencia de las heces (Grześkowiak et al., 2015). A pesar de las limitaciones que puedan estar implicadas en el uso de probióticos en perros con EIIC, su administración a estos pacientes representa una prometedora estrategia de tratamiento que merece ser estudiada más a fondo a través de estudios clínicos bien estructurados con cepas adaptadas específicamente a la especie (Isidori et al., 2022).

- **Trasplante de microbiota fecal (FMT).**

El trasplante de microbiota fecal (FMT), se conoce también como bacterioterapia fecal y consiste en realizar la transferencia de materia fecal de un donante sano al tracto intestinal de un paciente receptor, con la intención de promover la restauración del equilibrio microbiano y mejorar la salud del tracto intestinal (Gupta et al., 2016). Aunque tradicionalmente ha sido utilizado en el ganado bovino, recientemente ha tomado relevancia clínica en medicina humana y veterinaria, tras demostrarse su eficacia en el tratamiento de infecciones en humanos por *Clostridioides difficile* (Quraishi et al., 2017). El FMT actúa al restablecer una microbiota equilibrada y funcional, favoreciendo la producción de metabolitos benéficos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y promoviendo la inmunomodulación del hospedador (Chaitman & Gaschen, 2021; Khoruts & Sadowsky, 2016).

En perros con EIIC, el FMT se ha explorado como una alternativa terapéutica en muchos estudios. En un estudio de 16 perros con NRE, el FMT suministrado por vía endoscópica y por vía oral, combinado con dieta y medicamentos inmunosupresores desencadenó en una reducción del índice clínica de actividad (CCECAI) a 30 días de tratamiento y a los tres meses se evidenció una mejoría sostenida con dosis orales de mantenimiento (Isidori et al., 2022). En otro caso, el suministro repetido de FMT a través de enema rectal durante 6 meses en un perro con NRE logró mantener la remisión clínica, y se normalizó la composición del microbioma intestinal de manera filogenética respecto al donante (Niina et al., 2019). Resultados parecidos se observaron en un paciente con EIIC al cual se le suministraron cápsulas orales de heces liofilizadas, en dos ciclos de 30 días cada uno con 8 meses de diferencia, lo que se asoció con mejoría de los signos clínicos y un perfil microbiano similar al de perros sanos (Berlanda et al., 2021). Asimismo, un estudio con nueve perros con IRE demostró mejoría clínica a los 3 días posteriores al tratamiento con FMT, sostenida hasta el seguimiento de 2 semanas, incluso tras la suspensión de medicación previa (Niina et al., 2021).

La terapia FMT es una herramienta útil con mucho potencial y segura para el tratamiento de perros con EIIC, especialmente en los casos refractarios. Sin embargo, se requieren más estudios controlados y a mayor escala para estandarizar protocolos y optimizar la metodología de administración de FMT, además se requiere definir indicaciones precisas en el manejo clínico y evaluar aspectos regulatorios y evaluar la seguridad del protocolo a largo plazo (Gal et al., 2021; Niederwerder, 2018).

- **Terapia con células madre.**

La terapia con células madre se define como "el uso directo o indirecto de diferentes tipos de células madre de diferentes fuentes con fines terapéuticos" (Golchin & Farahany, 2019). En las terapias con células caninas, las células madre mesenquimales (MSC) son el tipo celular más estudiado debido a su amplia distribución en los tejidos animales: médula ósea y tejido adiposo, la facilidad de recolección y la expansión en cultivo (Kang & Park, 2020). Las MSC tienen atributos únicos funcionales, como la capacidad de migrar a los sitios donde se encuentra la lesión cuando se administran sistémicamente (homing) y la capacidad de replicarse y diferenciarse entre diversos linajes celulares, lo que finalmente conduce a la regeneración tisular (Gugjoo et al., 2019). Sin embargo, investigaciones señalan que las propiedades curativas de las MSC pueden relacionarse principalmente con acciones antiinflamatorias, inmunomoduladoras y tróficas, que ocurren a través del contacto de célula a célula o de forma paracrina. Las MSC liberan centenares de proteínas solubles y factores vesiculares diferentes, llamados "secretoma", que incluyen moléculas bioactivas como citocinas inmunorreguladoras (IL-10, TNF- α , TGF- β 1) y quimiocinas (eotaxina-3), así como factores de crecimiento (VEGF, factor de crecimiento de hepatocitos) (Driscoll & Patel, 2019).

Gracias a sus efectos biológicos pleiotrópicos, las MSC son una vía terapéutica atractiva para diversas patologías, incluidas las enfermedades intestinales crónicas (Hoffman & Dow, 2016). Sus efectos se han probado en estudios de xenotrasplante con un modelo murino de EIIC. En un informe, se reportó que la administración intraperitoneal de 2×10^6 MSC caninas derivadas de tejido adiposo (cAT-MSC) a la colitis inducida por DSS (dextran sulfato sódico) en ratones lo cual resultó en una disminución significativa de la pérdida de peso corporal, el DAI (menor índice de actividad de la enfermedad) y el acortamiento de la longitud del colon en comparación con los ratones tratados con solución salina tamponada con fosfato (Song et al., 2018). Además, otros dos estudios diferentes demostraron que si las cAT-MSC se pretrataban con citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ) antes de la infusión, esto incrementa la secreción de factores inmunomoduladores y, por lo tanto, se asocia con un mejor resultado clínico en ratones con colitis experimental en comparación con cAT-MSC no estimulados (An et al., 2020; Song et al., 2019).

Según (Isidori et al., 2022), hasta el 2022 solo se habían realizado dos ensayos clínicos analizando la viabilidad y la seguridad de la terapia con células madre en perros con EIIC. En un estudio de 11 perros con diagnóstico confirmado de EIIC que recibieron una dosis única intravenosa de cAT-MSC alogénicas de un solo donante (2×10^6 células /kg de peso corporal) y se hizo seguimiento posterior durante 6 semanas para los índices de actividad clínica y los parámetros bioquímicos, y de los 3 a 4 meses para las puntuaciones endoscópicas e histológicas. Sin embargo, no se registró ninguna reacción aguda a la inyección de cAT-MSC ni efectos secundarios durante el período observacional en ningún paciente. Para el día 42, se informó una disminución significativa tanto en CIBDAI como en CCECAI, mientras que las concentraciones séricas de albúmina, cobalamina y folato se incrementaron de forma sustancial. También se encontraron diferencias significativas entre el pre-tratamiento y el pos-tratamiento con respecto a las medidas endoscópicas e histológicas (Pérez-Merino et al., 2015)

Un ensayo comparativo más reciente de Cristóbal *et al.*, investigó en 32 pacientes caninos con NRE los efectos de la infusión alogénica de cAT-MSC a una dosis de 4×10^6 células/kg de peso corporal a largo plazo, con o sin tratamiento concurrente con prednisona. En ambos grupos, las concentraciones séricas de albúmina y cobalamina y las puntuaciones clínicas mejoraron de forma progresiva durante 12 meses. Además, el tratamiento fue tolerado muy bien por todos los animales y permitió una interrupción gradual de la terapia con prednisona al final del período de observación en dicho grupo. A pesar de los resultados prometedores, es necesario llenar una brecha en el conocimiento respecto a las mejores prácticas de selección, preparación de laboratorio y administración de células madre para tratar perros con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Cristóbal et al., 2021).

4. DISCUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal canina (EIIC) es tan compleja que representa un desafío diagnóstico y terapéutico que persiste para los médicos veterinarios. Su etiología multifactorial, la poca especificidad de los signos clínicos y la falta de un único biomarcador diagnóstico, han desencadenado múltiples investigaciones científicas que se enfocan en la fisiopatología, la clasificación y el abordaje de la enfermedad (Jergens & Heilmann, 2022). Esta revisión sistemática resalta los avances en el conocimiento, pero también muestra las limitaciones actuales que impiden que el abordaje sea más personalizado y veraz. Uno de los hallazgos significativos de la última década, ha sido la consideración de la disbiosis intestinal como un eje central en la patogénesis de la EIIC.

La alteración en la composición del microbioma intestinal desencadena su disfunción y no solo es una consecuencia del proceso inflamatorio, también es un elemento causal y que perpetúa la disbiosis (Jergens & Heilmann, 2022; Minamoto et al., 2015). La reducción de bacterias como *Faecalibacterium* spp, que son benéficas y el incremento de patógenos oportunistas como las Enterobacteriaceae se correlacionan con una mayor activación del sistema inmunitario de la mucosa, inflamación persistente y afectación de la barrera del intestino (Rhim et al., 2022).

Dentro de este contexto, la función del sistema inmunológico del huésped es fundamental. Estudios recientes demuestran una respuesta inmunitaria aberrante en la inmunidad innata y en la adaptativa, son una sobreexpresión de receptores tipo Toll como TLR2, TLR4 y TLR5; y activación de las vías inflamatorias como STAT1 y STAT3 (Isidori et al., 2022; Kojima et al., 2024). La pérdida de tolerancia frente a los antígenos lumenales, incluyendo componentes de la dieta y las bacterias, resulta en un proceso inflamatorio que persiste en el tiempo y favorece la aparición de lesiones estructurales y funcionales en la mucosa del intestino (Heilmann & Steiner, 2018; Jergens & Heilmann, 2022). Otro factor fundamental en la etiología de la enfermedad es la predisposición genética; se han identificado polimorfismos en genes como TLR5, TLR4 y NOD2 que al parecer confieren susceptibilidad en algunas razas como el Pastor Alemán (Peiravan et al., 2016, 2018). Aunque la evidencia científica es limitada, se han encontrado genes relacionados con la EII, sin embargo, aún no se determina claramente cual es el gen específico causante, lo que indica que la EII se podría derivar de un trastorno poligénico con expresión en el fenotipo influenciada por factores epigenéticos y ambientales (Rodrigues et al., 2025).

Respecto a su clasificación, el esquema tradicional que se basa en la respuesta al tratamiento (FRE, ARE, IRE y NRE) ha sido cuestionado por su escasa base fisiológica. En la actualidad, se ha propuesto reemplazar una de las categorías "ARE" por enteropatía sensible a la modulación del microbioma "MrMRE", al reconocer que hay un impacto negativo por el uso indiscriminado de antibióticos y la creciente relevancia de las terapias dirigidas a la modulación del ecosistema intestinal (Dupouy-Manescau et al., 2024).

Desde la perspectiva clínica, los signos más frecuentes incluyen: diarrea crónica, eméesis, pérdida de peso y anorexia (Jergens & Heilmann, 2022). Sin embargo, estos signos también se presentan en otro tipo de enfermedades gastrointestinales, por lo que el diagnóstico de EII se establece por exclusión mediante una serie de ensayos de tratamiento y de herramientas clínicas de diagnóstico por imagen, histopatología, y pruebas moleculares descritas recientemente (Ambrosini et al., 2020; Linta et al., 2021).

El diagnóstico histológico sigue siendo el pilar diagnóstico, sin embargo, presenta limitaciones sobre todo por la calidad de las muestras recolectadas mediante biopsia, la variabilidad del criterio de los observadores y la baja correlación con la actividad clínica (Allenspach et al., 2019). En este sentido, la ecografía con medio de contraste CEUS emerge como una herramienta no invasiva y de gran utilidad diagnóstica para evaluar la vascularización intestinal en tiempo real, demostrando correlaciones prometedoras con los índices clínicos de actividad (Linta et al., 2021).

Además, el uso de biomarcadores diagnósticos como la cobalamina, el inhibidor de la α -proteínasa fecal y la PCR han demostrado utilidad tanto en el diagnóstico como en el control de la enfermedad, sobre todo en contextos donde la endoscopia no es una opción para el paciente (Heilmann & Steiner, 2018; Pérez-Merino et al., 2022). A pesar de esto, su disponibilidad aún es limitada en entornos clínicos generales, lo que resalta la necesidad de mayor difusión y validación clínica.

Desde la terapéutica, las dietas de exclusión, los fármacos inmunomoduladores y los probióticos continúan siendo los pilares fundamentales del tratamiento y su respuesta continua siendo variable. En los casos de enteropatía perdedora de proteínas PLE, la complejidad se ve incrementada por el compromiso inmunológico y metabólico del paciente, incrementando el riesgo de graves complicaciones como el tromboembolismo o la inmunosupresión severa (Craven & Washabau, 2019).

Finalmente, la revisión demuestra que la EII debe abordarse como un síndrome multifactorial que requiere un enfoque clínico específico, individualizado y multidisciplinario. La medicina veterinaria transita hacia una medicina de precisión, en donde las decisiones clínicas deben estar fundamentadas en el perfil genético, microbiológico,

inmunológico y clínico de cada paciente, por eso es necesario fortalecer la investigación y la cooperación entre médicos, investigadores y laboratorios de diagnóstico.

5. CONCLUSIONES

La enfermedad inflamatoria intestinal canina (EIIIC) se constituye como un síndrome multifactorial de avanzada complejidad, en cuya comprensión se ha avanzado de manera considerable en la última década, gracias al estudio de la microbiota intestinal, la respuesta inmune del huésped y los factores genéticos predisponentes. La presente revisión sistemática confirma que la disbiosis intestinal desempeña un papel central en la patogénesis de la EIIIC, actuando no solo como una consecuencia sino como una causa activa de la inflamación persistente de la mucosa.

La clasificación de la EIIIC tradicional, basada en la respuesta terapéutica ha sido cuestionada y se ha propuesto una nueva clasificación en la que se considera la sensibilidad del paciente a la modulación del microbioma MrMRE en vez de la respuesta a los antibióticos, lo cual refleja una evolución de los conceptos, mas acorde a los nuevos hallazgos de las investigaciones. No obstante, la falta de biomarcadores específicos para el diagnóstico y la baja correlación de la histopatología con los signos clínicos del paciente, continúan siendo grandes limitantes en la practica clínica.

Las herramientas como la ecografía con contraste CEUS, los biomarcadores séricos como la cobalamina y la PCR, los biomarcadores fecales como el inhibidor de la α 1-proteinasa, así como la caracterización molecular de la respuesta inflamatoria, se consolidan como avances prometedores para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización de las terapias.

La respuesta a las terapias son variabes entre pacientes y destacan la necesidad de avanzar hacia estrategias mas individualizadas. La medicina de precisión con base en el perfil genético, inmunológico y microbiológico del paciente, se perfila como el futuro manejo eficaz y efectivo de la EIIIC.

En conclusión, la EIIIC representa un modelo clínico ideal para el estudio de las enfermedades de tipo inflamatorio en pequeños animales. La integración de enfoques de diagnóstico avanzado y el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas, es vital para contribuir con el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, para reducir la carga económica que esta enfermedad representa para los tutores y la complejidad clínica para los profesionales veterinarios.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento primeramente a Dios quien me ha permitido tener las bendiciones para poder estudiar y ha pesto en mi camino a las personas correctas que han sido parte de este viaje académico y han contribuido a la realización de este trabajo de grado.

A mi director de tesis, Nestor Raul Torres, le agradezco por su guía, paciencia y su apoyo constante. Su orientación y consejos han sido fundamentales para la culminación de este trabajo.

A mi tutora de prácticas Sonia Palencia, quien me ha enseñado y brindado el espacio y las herramientas para desarrollarme como profesional, le agradezco por su tiempo y dedicación en la revisión y evaluación de mis pasantías.

A mis padres, les agradezco por su amor, apoyo incondicional y comprensión durante este proceso. Su motivación y aliento han sido mi fuerza y mi inspiración no solo en esta estapa de vida sino en cada decisión y camino que dedo tomar.

A mis perritos Hachi y Junior quienes me inspiraron a escoger esta hermosa carrera, me ayudaron a aprender con su amor incondicional paciencia y disposición para practicar durante mi formación como profesional, han sido el motor de mi corazón, quienes me impulsan a ser mejor, a estudiar y a esforzarme mas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13656>
2. Alessandri, G., Milani, C., Mancabelli, L., Mangifesta, M., Lugli, G. A., Viappiani, A., Duranti, S., Turrone, F., Ossiprandi, M. C., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2019). Metagenomic dissection of the canine gut microbiota: Insights into taxonomic, metabolic and nutritional features. *Environmental Microbiology*, 21(4), 1331-1343. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14540>
3. Allenspach, K. A., Mochel, J. P., Du, Y., Priestnall, S. L., Moore, F., Slayter, M., Rodrigues, A., Ackermann, M., Krockenberger, M., Mansell, J., WSAVA GI Standardization Working Group, Luckschander, N., Wang, C., Suchodolski, J., Berghoff, N., & Jergens, A. E. (2019). Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*, 56(3), 435-443. <https://doi.org/10.1177/0300985818813090>
4. Ambrosini, Y. M., Neuber, S., Borchering, D., Seo, Y.-J., Segarra, S., Glanemann, B., Garden, O. A., Müller, U., Adam, M. G., Dang, V., Borts, D., Atherly, T., Willette, A. A., Jergens, A., Mochel, J. P., & Allenspach, K. (2020). Treatment With Hydrolyzed Diet Supplemented With Prebiotics and Glycosaminoglycans Alters Lipid Metabolism in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00451>
5. An, J.-H., Li, Q., Bhang, D.-H., Song, W.-J., & Youn, H.-Y. (2020). TNF- α and INF- γ primed canine stem cell-derived extracellular vesicles alleviate experimental murine colitis. *Scientific Reports*, 10(1), 2115. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58909-4>
6. Atherly, T., Rossi, G., White, R., Seo, Y.-J., Wang, C., Ackermann, M., Breuer, M., Allenspach, K., Mochel, J. P., & Jergens, A. E. (2019). Glucocorticoid and dietary effects on mucosal microbiota in canine inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 14(12), e0226780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226780>

7. Axelrad, J. E., Lichtiger, S., & Yajnik, V. (2016). Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 22(20), 4794-4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>
8. Aznar, Y. M. (2021). LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CANINA. Universidad Europea. Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos.
9. Berlanda, M., Innocente, G., Simionati, B., Di Camillo, B., Facchin, S., Giron, M. C., Savarino, E., Sebastiani, F., Fiorio, F., & Patuzzi, I. (2021). Faecal Microbiome Transplantation as a Solution to Chronic Enteropathies in Dogs: A Case Study of Beneficial Microbial Evolution. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 11(5), 1433. <https://doi.org/10.3390/ani11051433>
10. Bermingham, E. N., Maclean, P., Thomas, D. G., Cave, N. J., & Young, W. (2017). Key bacterial families (Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae and Bacteroidaceae) are related to the digestion of protein and energy in dogs. *PeerJ*, 5, e3019. <https://doi.org/10.7717/peerj.3019>
11. Body-Malapel, M., Djouina, M., Waxin, C., Langlois, A., Gower-Rousseau, C., Zerbib, P., Schmidt, A.-M., Desreumaux, P., Boulanger, E., & Vignal, C. (2019). The RAGE signaling pathway is involved in intestinal inflammation and represents a promising therapeutic target for Inflammatory Bowel Diseases. *Mucosal Immunology*, 12(2), 468-478. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0119-z>
12. Cabrera-García, A. I., Protschka, M., Alber, G., Kather, S., Dengler, F., Müller, U., Steiner, J. M., & Heilmann, R. M. (2021). Dysregulation of gastrointestinal RAGE (receptor for advanced glycation end products) expression in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 234, 110216. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2021.110216>
13. Cabrera-García, A. I., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Heilmann, R. M. (2020). Association between serum soluble receptor for advanced glycation end-products (RAGE) deficiency and severity of clinicopathologic evidence of canine chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 32(5), 664-674. <https://doi.org/10.1177/1040638720943584>
14. Cammarota, G., Masucci, L., Ianiro, G., Bibbò, S., Dinoi, G., Costamagna, G., Sanguinetti, M., & Gasbarrini, A. (2015). Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs.

- vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(9), 835-843. <https://doi.org/10.1111/apt.13144>
15. Cerquetella, M., Rossi, G., Suchodolski, J. S., Schmitz, S. S., Allenspach, K., Rodríguez-Franco, F., Furlanello, T., Gavazza, A., Marchegiani, A., Unterer, S., Burgener, I. A., Pengo, G., & Jergens, A. E. (2020). Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *The Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 211-215. <https://doi.org/10.1111/jsap.13122>
 16. Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 51(1), 219-233. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.012>
 17. Costa, M., & Weese, J. S. (2019). Methods and basic concepts for microbiota assessment. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 249, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.005>
 18. Covin, M. A., & Steiner, J. M. (2022). Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 50 Suppl 1(Suppl 1), 29-36. <https://doi.org/10.1111/vcp.13100>
 19. Craven, M. D., & Washabau, R. J. (2019). Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 383-402. <https://doi.org/10.1111/jvim.15406>
 20. Crespo, R., Cámara, P., Buendía, A., & Ayala, I. (2015). Enfermedad inflamatoria crónica intestinal canina: Hallazgos endoscópicos, bioquímicos y anatomopatológicos del tracto gastrointestinal anterior. *Archivos de medicina veterinaria*, 47(3), 355-364. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2015000300013>
 21. Cristóbal et al. (2021). Effects of Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs with Inflammatory Bowel Disease Treated with and without Corticosteroids [Doi.org/10.3390/ani11072061]. <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/7/2061>
 22. D Penninck, MA d'Anjou. (2015). Atlas of small animal ultrasonography—National Library of Medicine Institution. https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay/alma9916472713406676/01NLM_INST:01NLM_INST
 23. Dandrieux, J. R. S. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: Are they one and the same? *The Journal of Small Animal Practice*, 57(11), 589-599. <https://doi.org/10.1111/jsap.12588>

24. Dandrieux, J. R. S., & Mansfield, C. S. (2019). Chronic Enteropathy In Canines: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*, 10, 203-214. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S162774>
25. Driscoll, J., & Patel, T. (2019). The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. *Journal of Gastroenterology*, 54(9), 763-773. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01599-1>
26. Dupouy-Manescau, N., Méric, T., Sénécat, O., Drut, A., Valentin, S., Leal, R. O., & Hernandez, J. (2024). Updating the Classification of Chronic Inflammatory Enteropathies in Dogs. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 14(5), 681. <https://doi.org/10.3390/ani14050681>
27. Eissa, N., Kittana, H., Gomes-Neto, J. C., & Hussein, H. (2019). Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. *Research in Veterinary Science*, 122, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.11.019>
28. Erdmann, C., & Heilmann, R. M. (2017). [Diagnostic and therapeutic approach to chronic inflammatory enteropathies in dogs]. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 45(5), 317-327. <https://doi.org/10.15654/TPK-170366>
29. Froebel, L. K., Froebel, L. E., & Duong, T. (2020). Refined functional carbohydrates reduce adhesion of *Salmonella* and *Campylobacter* to poultry epithelial cells in vitro. *Poultry Science*, 99(12), 7027-7034. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.031>
30. Gal, A., Barko, P. C., Biggs, P. J., Gedye, K. R., Midwinter, A. C., Williams, D. A., Burchell, R. K., & Pazzi, P. (2021). One dog's waste is another dog's wealth: A pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *PloS One*, 16(4), e0250344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250344>
31. Giaretta, P. R., Suchodolski, J. S., Jergens, A. E., Steiner, J. M., Lidbury, J. A., Cook, A. K., Hanifeh, M., Spillmann, T., Kilpinen, S., Syrjä, P., & Rech, R. R. (2020). Bacterial Biogeography of the Colon in Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy. *Veterinary Pathology*, 57(2), 258-265. <https://doi.org/10.1177/0300985819891259>
32. Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document:

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

33. Glanemann, B., Seo, Y.-J., Priestnall, S. L., Garden, O. A., Kilburn, L., Rossoni-Serao, M., Segarra, S., Mochel, J. P., & Allenspach, K. (2021). Clinical efficacy of prebiotics and glycosaminoglycans versus placebo in dogs with food responsive enteropathy receiving a hydrolyzed diet: A pilot study. *PLoS One*, 16(10), e0250681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250681>
34. Golchin, A., & Farahany, T. Z. (2019). Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Reviews and Reports*, 15(2), 166-175. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9866-1>
35. Gori, E., Pierini, A., Nesci, M., Benvenuti, E., Tasca, S., Lubas, G., & Marchetti, V. (2021). Detection of Anti-Erythrocyte Antibodies in Dogs with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 11(9), 2580. <https://doi.org/10.3390/ani11092580>
36. Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S., & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.04.002>
37. Guard, B. C., Honneffer, J. B., Jergens, A. E., Jonika, M. M., Toresson, L., Lawrence, Y. A., Webb, C. B., Hill, S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2019). Longitudinal assessment of microbial dysbiosis, fecal unconjugated bile acid concentrations, and disease activity in dogs with steroid-responsive chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1295-1305. <https://doi.org/10.1111/jvim.15493>
38. Gugjoo, M. B., Amarpal, A., & Sharma, G. T. (2019). Mesenchymal stem cell basic research and applications in dog medicine. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 16779-16811. <https://doi.org/10.1002/jcp.28348>
39. Günther, C., Rothhammer, V., Karow, M., Neurath, M., & Winner, B. (2021). The Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease-Current and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms22168870>
40. Gupta, S., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E. O. (2016). Fecal microbiota transplantation: In perspective. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(2), 229-239. <https://doi.org/10.1177/1756283X15607414>

41. Hall, EJ; Day, MJ,. (2017). *Enfermedades del Intestino Delgado* (8.a ed. Ettinger, SJ, Feldman, EC, Cote, E., Eds., Vol. 2). Elsevier.
42. Heilmann, R. M., & Allenspach, K. (2017). Pattern-recognition receptors: Signaling pathways and dysregulation in canine chronic enteropathies-brief review. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 29(6), 781-787. <https://doi.org/10.1177/1040638717728545>
43. Heilmann, R. M., Berghoff, N., Mansell, J., Grützner, N., Parnell, N. K., Gurtner, C., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2018). Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 679-692. <https://doi.org/10.1111/jvim.15065>
44. Heilmann, R. M., Csukovich, G., Burgener, I. A., & Dengler, F. (2023). Time to eRAASE chronic inflammation: Current advances and future perspectives on renin-angiotensin-aldosterone-system and chronic intestinal inflammation in dogs and humans. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1180125. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1180125>
45. Heilmann, R. M., Nestler, J., Schwarz, J., Grützner, N., Ambrus, A., Seeger, J., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Gurtner, C. (2019). Mucosal expression of S100A12 (calgranulin C) and S100A8/A9 (calprotectin) and correlation with serum and fecal concentrations in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 211, 64-74. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2019.04.003>
46. Heilmann, R. M., & Steiner, J. M. (2018). Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1495-1508. <https://doi.org/10.1111/jvim.15247>
47. Hernandez, J., Rouillé, E., Chocteau, F., Allard, M., Haurogné, K., Lezin, F., Hervé, J. M., Bach, J.-M., Abadie, J., & Lieubeau, B. (2021). Nonhypoalbuminemic Inflammatory Bowel Disease in Dogs as Disease Model. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(12), 1975-1985. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab064>
48. Hoffman, A. M., & Dow, S. W. (2016). Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells*, 34(7), 1709-1729. <https://doi.org/10.1002/stem.2377>

49. Huang, Z., Pan, Z., Yang, R., Bi, Y., & Xiong, X. (2020). The canine gastrointestinal microbiota: Early studies and research frontiers. *Gut Microbes*, 11(4), 635-654. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1704142>
50. Irving, J. R., Hiron, T. K., Davison, L. J., Xia, D., Beck, S., Werling, D., & Williams, J. (2023). Characterization of canine intestinal microRNA expression in inflammatory bowel disease and T-cell lymphoma. *Journal of Comparative Pathology*, 204, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2023.03.186>
51. Isidori, M., Corbee, R. J., & Trabalza-Marinucci, M. (2022). Nonpharmacological Treatment Strategies for the Management of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy-A Narrative Review. *Veterinary Sciences*, 9(2), 37. <https://doi.org/10.3390/vetsci9020037>
52. Isidori, M., Rueca, F., Massacci, F. R., Diaferia, M., Giontella, A., Caldin, M., Furlanello, T., Corbee, R. J., Mannucci, G., Pezzotti, G., & Trabalza-Marinucci, M. (2021). The Use of *Ascophyllum nodosum* and *Bacillus subtilis* C-3102 in the Management of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy: A Pilot Study. *Animals*, 11(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/ani11123417>
53. Jergens, A. E., & Heilmann, R. M. (2022). Canine chronic enteropathy-Current state-of-the-art and emerging concepts. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 923013. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.923013>
54. Jergens, A. E., Sonea, I. M., O'Connor, A. M., Kauffman, L. K., Grozdanic, S. D., Ackermann, M. R., & Evans, R. B. (2009). Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: A meta-analysis with critical appraisal. *Comparative Medicine*, 59(2), 153-162.
55. Kang, M. H., & Park, H. M. (2020). Challenges of stem cell therapies in companion animal practice. *Journal of Veterinary Science*, 21(3), e42. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e42>
56. Kathrani, A. (2021). Dietary and Nutritional Approaches to the Management of Chronic Enteropathy in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 51(1), 123-136. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.005>
57. Kathrani, A., Allenspach, K., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., & Hall, E. J. (2018). Alterations in serum amino acid concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1026-1032. <https://doi.org/10.1111/jvim.15116>
58. Kawano, K., Shimakura, H., Nagata, N., Masashi, Y., Suto, A., Suto, Y., Uto, S., Ueno, H., Hasegawa, T., Ushigusa, T., Nagai, T., Arawatari, Y., Miyaji, K., Ohmori, K., & Mizuno, T. (2016). Prevalence of food-

- responsive enteropathy among dogs with chronic enteropathy in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(8), 1377-1380. <https://doi.org/10.1292/jvms.15-0457>
59. Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(9), 508-516. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.98>
60. Kojima, K., Chambers, J. K., Nakashima, K., & Uchida, K. (2024). Pro-inflammatory cytokine expression and the STAT1/3 pathway in canine chronic enteropathy and intestinal T-cell lymphoma. *Veterinary Pathology*, 61(3), 382-392. <https://doi.org/10.1177/03009858231207017>
61. Konstantinidis, A. O., Pardali, D., Adamama-Moraitou, K. K., Gazouli, M., Dovas, C. I., Legaki, E., Brellou, G. D., Savvas, I., Jergens, A. E., Rallis, T. S., & Allenspach, K. (2020). Colonic mucosal and serum expression of microRNAs in canine large intestinal inflammatory bowel disease. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02287-6>
62. Larussa, T., Imeneo, M., & Luzza, F. (2017). Potential role of nutraceutical compounds in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(14), 2483-2492. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i14.2483>
63. Linta, N., Baron Toaldo, M., Del Magno, S., Pey, P., Quinci, M., & Diana, A. (2020). Two-dimensional and contrast-enhanced ultrasound of intestinal ischaemia in cats: Four cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(4), 384-390. <https://doi.org/10.1177/1098612X19837332>
64. Linta, N., Pey, P., Baron Toaldo, M., Pietra, M., Felici, M., Bettini, G., Cipone, M., & Diana, A. (2021). Contrast-enhanced ultrasonography in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2167-2176. <https://doi.org/10.1111/jvim.16202>
65. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., & Jergens, A. E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 11-22. <https://doi.org/10.1111/jvim.15345>
66. Marsilio, S., Freiche, V., Johnson, E., Leo, C., Langerak, A. W., Peters, I., & Ackermann, M. R. (2023). ACVIM consensus statement guidelines on diagnosing and distinguishing low-grade neoplastic from inflammatory lymphocytic chronic enteropathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(3), 794-816. <https://doi.org/10.1111/jvim.16690>

67. Masuda, K., Sato, A., Tanaka, A., & Kumagai, A. (2020). Hydrolyzed diets may stimulate food-reactive lymphocytes in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(2), 177-183. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0222>
68. Minamoto, Y., Otoni, C. C., Steelman, S. M., Büyükleblebici, O., Steiner, J. M., Jergens, A. E., & Suchodolski, J. S. (2015). Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*, 6(1), 33-47. <https://doi.org/10.1080/19490976.2014.997612>
69. Mocci, G., Migaleddu, V., Cabras, F., Sirigu, D., Scanu, D., Virgilio, G., & Marzo, M. (2017). SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: An update. *Journal of Ultrasound*, 20(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0230-5>
70. Nagahara, T., Ohno, K., Nagao, I., Nakagawa, T., Goto-Koshino, Y., Tsuboi, M., Chambers, J. K., Uchida, K., Tomiyasu, H., & Tsujimoto, H. (2022). Evaluation of the degree and distribution of lymphangiectasia in full-thickness canine small intestinal specimens diagnosed with lymphoplasmacytic enteritis and granulomatous lymphangitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 84(4), 566-573. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0257>
71. Nestler, J., Syrjä, P., Kilpinen, S., Moniz, C. A., Spillmann, T., Hanifeh, M., & Heilmann, R. M. (2024). Duodenal and colonic mucosal S100A8/A9 (calprotectin) expression is increased and correlates with the severity of select histologic lesions in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *BMC Veterinary Research*, 20, 393. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04256-9>
72. Niederwerder, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 206, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>
73. Niina, A., Kibe, R., Suzuki, R., Yuchi, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., Kataoka, Y., & Koyama, H. (2019). Improvement in Clinical Symptoms and Fecal Microbiome After Fecal Microbiota Transplantation in a Dog with Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*, 10, 197-201. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S230862>

74. Niina, A., Kibe, R., Suzuki, R., Yuchi, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., Kataoka, Y., & Koyama, H. (2021). Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 40(2), 98-104. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2020-049>
75. Nisa, K., Lim, S. Y., Shinohara, M., Nagata, N., Sasaoka, K., Dermlim, A., Leela-Arporn, R., Morita, T., Yokoyama, N., Osuga, T., Sasaki, N., Morishita, K., Nakamura, K., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2017). Repeatability and reproducibility of quantitative contrast-enhanced ultrasonography for assessing duodenal perfusion in healthy dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79(9), 1585-1590. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0174>
76. Nisa, K., Lim, S. Y., Shinohara, M., Osuga, T., Yokoyama, N., Tamura, M., Nagata, N., Sasaoka, K., Dermlim, A., Leela-Arporn, R., Morita, T., Sasaki, N., Morishita, K., Nakamura, K., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2019). Evaluation of duodenal perfusion by contrast-enhanced ultrasonography in dogs with chronic inflammatory enteropathy and intestinal lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 559-568. <https://doi.org/10.1111/jvim.15432>
77. O'Neill, D. G., James, H., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Pegram, C. (2021). Prevalence of commonly diagnosed disorders in UK dogs under primary veterinary care: Results and applications. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02775-3>
78. Panasevich, M. R., Kerr, K. R., Dilger, R. N., Fahey, G. C., Guérin-Deremaux, L., Lynch, G. L., Wils, D., Suchodolski, J. S., Steer, J. M., Dowd, S. E., & Swanson, K. S. (2015). Modulation of the faecal microbiome of healthy adult dogs by inclusion of potato fibre in the diet. *The British Journal of Nutrition*, 113(1), 125-133. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003274>
79. Peiravan, A., Allenspach, K., Boag, A. M., Soutter, F., Holder, A., Catchpole, B., Kennedy, L. J., Werling, D., & Procoli, F. (2016). Single nucleotide polymorphisms in major histocompatibility class II haplotypes are associated with potential resistance to inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 182, 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.10.012>
80. Peiravan, A., Bertolini, F., Rothschild, M. F., Simpson, K. W., Jergens, A. E., Allenspach, K., & Werling, D. (2018). Genome-wide association studies of inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *PLoS ONE*, 13(7), e0200685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200685>

81. Pérez-Merino, E. M., Cristóbal-Verdejo, I., Duque-Carrasco, F. J., Espadas-González, L., Pastor-Sirvent, N., & Usón-Casaús, J. M. (2022). Relationship between serum cobalamin concentration and endoscopic ileal appearance and histology in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), 957-965. <https://doi.org/10.1111/jvim.16436>
82. Pérez-Merino, E. M., Usón-Casaús, J. M., Duque-Carrasco, J., Zaragoza-Bayle, C., Mariñas-Pardo, L., Hermida-Prieto, M., Vilafranca-Compte, M., Barrera-Chacón, R., & Gualtieri, M. (2015). Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 206(3), 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.023>
83. Pilla, R., Guard, B. C., Steiner, J. M., Gaschen, F. P., Olson, E., Werling, D., Allenspach, K., Salavati Schmitz, S., & Suchodolski, J. S. (2019). Administration of a Synbiotic Containing *Enterococcus faecium* Does Not Significantly Alter Fecal Microbiota Richness or Diversity in Dogs With and Without Food-Responsive Chronic Enteropathy. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 277. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00277>
84. Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2019). The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00498>
85. Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhala, N., Moore, D., Price, M., Sharma, N., & Iqbal, T. H. (2017). Systematic review with meta-analysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(5), 479-493. <https://doi.org/10.1111/apt.14201>
86. Rana, T. (2022). Influence and Implications of the Molecular Paradigm of Nitric Oxide Underlying Inflammatory Reactions of the Gastrointestinal Tract of Dog: A Major Hallmark of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 28(8), 1280-1288. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac017>
87. Redfern, A., Suchodolski, J., & Jergens, A. (2017). Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. *The Veterinary Record*, 181(14), 370. <https://doi.org/10.1136/vr.103826>

88. Rhimi, S., Kriaa, A., Mariaule, V., Saidi, A., Drut, A., Jablaoui, A., Akermi, N., Maguin, E., Hernandez, J., & Rhimi, M. (2022). The Nexus of Diet, Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases in Dogs. *Metabolites*, 12(12), 1176. <https://doi.org/10.3390/metabo12121176>
89. Rodrigues, S. D., Mendoza, B., Dias, M. J., Santos, N. S., Hebert, M., Bettin, E., Signorelli, F., Procoli, F., Hernandez, J., & Leal, R. O. (2025). Association of Diet With Treatment Response in Dogs With Chronic Enteropathy: A Retrospective Multicenter Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(3), e70071. <https://doi.org/10.1111/jvim.70071>
90. Rudinsky, A. J., Rowe, J. C., & Parker, V. J. (2018). Nutritional management of chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(5), 570-578. <https://doi.org/10.2460/javma.253.5.570>
91. Sandhya Bhavani, M., Kavitha, S., Nagarajan, B., Pazhanivel, N., Vairamuthu, S., & Bhat, A. A. (2023). An endoscopic and histopathological assessment and correlation of endoscopic score with clinical activity index (CIBDAI) in the diagnosis of canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 24(1), 58-64. <https://doi.org/10.22099/IJVR.2022.40974.5945>
92. Schauf, S., de la Fuente, G., Newbold, C. J., Salas-Mani, A., Torre, C., Abecia, L., & Castrillo, C. (2018). Effect of dietary fat to starch content on fecal microbiota composition and activity in dogs¹. *Journal of Animal Science*, 96(9), 3684-3698. <https://doi.org/10.1093/jas/sky264>
93. Schmitz & Suchodolski. (2016). Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? *Veterinary Medicine and Science - Wiley Online Library*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/vms3.17>
94. Sergi Segarra, Silvia Martínez-Subiela, Marta Cerdà-Cuéllar, Daniel Martínez-Puig, Alberto Muñoz-Prieto, Fernando Rodríguez-Franco, Antonio Rodríguez-Bertos, Karin Allenspach, Alfonso Velasco & José Cerón. (2016). Oral chondroitin sulfate and prebiotics for the treatment of canine Inflammatory Bowel Disease: A randomized, controlled clinical trial | *BMC Veterinary Research*. Springer Nature Link. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12917-016-0676-x>
95. Song, W.-J., Li, Q., Ryu, M.-O., Ahn, J.-O., Bhang, D. H., Jung, Y. C., & Youn, H.-Y. (2018). TSG-6 released from intraperitoneally injected canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate

- inflammatory bowel disease by inducing M2 macrophage switch in mice. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0841-1>
96. Song, W.-J., Li, Q., Ryu, M.-O., Nam, A., An, J.-H., Jung, Y. C., Ahn, J.-O., & Youn, H.-Y. (2019). Canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells pre-treated with TNF-alpha enhance immunomodulatory effects in inflammatory bowel disease in mice. *Research in Veterinary Science*, 125, 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.06.012>
97. Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Wilke, V., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2012). 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*, 7(6), e39333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039333>
98. Swann, J. W., Garden, O. A., Fellman, C. L., Glanemann, B., Goggs, R., LeVine, D. N., Mackin, A. J., & Whitley, N. T. (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1141-1172. <https://doi.org/10.1111/jvim.15463>
99. Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
100. Toresson, L., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2021). Cholestyramine treatment in two dogs with presumptive bile acid diarrhoea: A case report. *Canine Medicine and Genetics*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40575-021-00099-x>
101. Valcheva, R., & Dieleman, L. A. (2016). Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.008>
102. Volkmann, M., Steiner, J. M., Fosgate, G. T., Zentek, J., Hartmann, S., & Kohn, B. (2017). Chronic Diarrhea in Dogs—Retrospective Study in 136 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1043-1055. <https://doi.org/10.1111/jvim.14739>
103. Xu, J., Verbrughe, A., Lourenço, M., Janssens, G. P. J., Liu, D. J. X., Van de Wiele, T., Eeckhaut, V., Van Immerseel, F., Van de Maele, I., Niu, Y., Bosch, G., Junius, G., Wuyts, B., & Hesta, M. (2016).

Does canine inflammatory bowel disease influence gut microbial profile and host metabolism? *BMC Veterinary Research*, 12(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0736-2>

104. Zabana Abdo, Y. (2017). Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*, 16(1), 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.eii.2016.04.0>