

Digest

VOLUMEN 3:
LA CIENCIA DEL
MICROBIOMA EN
LA PRÁCTICA

**Diagnóstico e interpretación
clínica de la disbiosis
intestinal**

Jan Suchodolski
Dr. med. vet., PhD, AGAF,
Diplomate ACVM

**Enteropatía que responde a
antibióticos: ¿Existe?**

Julien Dandrieux
BSc, Dr. med. vet., PhD,
Diplomate ACVIM (SAIM), MRCVS

**Nutrición y TMF para la
enteropatía crónica**

Kathrin Busch
Dr. med. vet.,
Diplomate ECVIMCA



Diagnóstico e interpretación clínica de la disbiosis intestinal

Jan S. Suchodolski, Dr. med. vet., PhD, AGAF, DACVM
Texas A&M University, College Station, Texas, EE. UU.

Evaluación del microbioma

Como la mayoría de las bacterias fecales son anaerobias estrictas que requieren medios especiales, el **cultivo bacteriano** de rutina no es útil, y un estudio mostró la falta de consenso entre diferentes laboratorios.¹

La **secuenciación de última generación** es útil en estudios de investigación, pero carece de la capacidad de replica en la evaluación de pacientes individuales.

El **índice de disbiosis (ID)** es un análisis de PCR disponible comercialmente que cuantifica las principales bacterias y predice con precisión los cambios globales en el microbioma de pacientes individuales.² El ID se interpreta junto con las bacterias individuales, especialmente la *Clostridium hiranonis* convertidora de ácidos biliares, ya que la disminución de su abundancia es uno de los principales factores que contribuyen a la disbiosis (véase la Figura 1 para la interpretación).³

La disbiosis persistente se observa a menudo en la Enteropatía crónica (EC), y los animales con signos clínicos intestinales inespecíficos también pueden presentar un aumento del ID que sugiere la presencia de disfunción intestinal crónica.⁴ El ID también se utiliza para seleccionar donantes para trasplante de microbiota fecal (TMF), ya que aproximadamente el 15% de los animales clínicamente sanos pueden presentar disbiosis subclínica.

Tratamiento

Dado que la disbiosis es un componente común de la enfermedad intestinal crónica, a menudo es necesario un enfoque terapéutico multimodal. Un aumento del ID en la EC puede reflejar la gravedad y cronicidad de la renovación de la mucosa, y la disbiosis suele persistir incluso en la remisión clínica. La terapia siempre debe consistir en el manejo de la dieta como tratamiento de primera línea, que luego puede combinarse, según sea necesario, con estrategias

Destacado

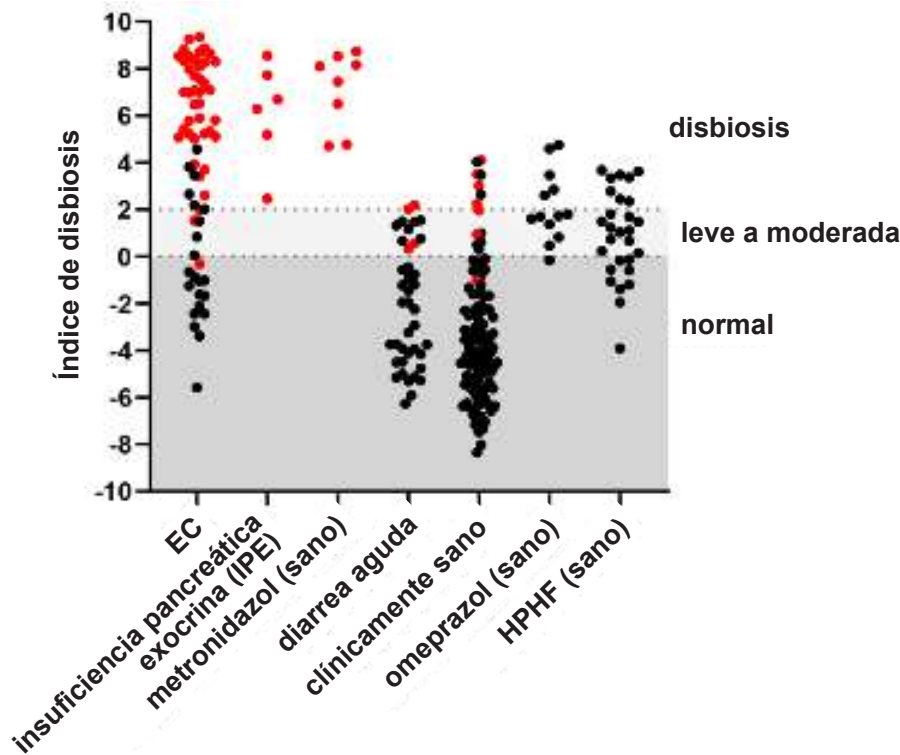
- La disbiosis persistente suele deberse a la remodelación tisular crónica en la enteropatía crónica (EC).
- Los antibióticos de amplio espectro inducen una disbiosis significativa.
- La diarrea aguda provoca una disbiosis leve y transitoria.
- La modificación de la dieta debe ser un tratamiento de primera línea para la EC.

adicionales como probióticos, prebióticos, TMF y, en casos muy raros, antibióticos. La terapia nutricional modifica el microambiente luminal, lo que conduce a una mejora de los signos clínicos, pero a menudo no reduce directamente la disbiosis. La terapia antiinflamatoria con corticosteroides en perros con EC demostró reducir el ID y normalizar la *C. hiranonis* al cabo de un año. El TMF puede conducir a una rápida normalización del microbioma, pero en la EC establecida la disbiosis suele reaparecer a las pocas semanas y suelen ser necesarios múltiples TMF, dependiendo de la recurrencia de los signos clínicos.⁵

Referencias bibliográficas

1. Werner, M., Suchodolski, J. S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Hartmann, K., & Unterer, S. (2020). Diagnostic value of fecal cultures in dogs with chronic diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 199-208. doi: 10.1111/jvim.15982
2. Sung, C. H., Pilla, R., Chen, C. C., Ishii, P. E., Toresson, L., Allenspach-Jorn, K., . . . Suchodolski, J. S. (2023). Correlation between targeted qPCR assays and untargeted DNA shotgun metagenomic sequencing for assessing the fecal microbiota in dogs. *Animals*, 13(16), 2597. doi: 10.3390/ani13162597

Figura 1. Índice de disbiosis (ID) en perros. Los perros que aparecen en rojo presentan una menor abundancia de *C. hiranonis*, una bacteria beneficiosa convertidora de ácidos biliares que es importante para mantener un microbioma normal. Un ID superior a 2 (perros) o 1 (gatos) indica una disbiosis significativa, mientras que un ID entre 0 y 2 (perros) y entre 0 y 1 (gatos) indica cambios leves a moderados en el microbioma. Un subconjunto de los perros con EC muestra un aumento persistente del ID con la reducción de *C. hiranonis*. Algunos perros con diarrea aguda presentan una alteración leve y transitoria del ID (1–2 semanas). Los antibióticos de amplio espectro inducen una disbiosis que se normaliza al cabo de 2–4 semanas tras el tratamiento en la mayoría de los animales, pero algunos pueden presentar una disbiosis persistente durante varios meses. El omeprazol provoca un aumento transitorio del ID, pero con niveles normales de *C. hiranonis*, el ID se normaliza entre 1 y 2 semanas después del tratamiento. Asimismo, algunos animales con dietas caseras muy desbalanceadas (p. ej., dietas a base de carne cruda ricas en proteínas y grasas (HPHF, por sus siglas en inglés)) pueden presentar un aumento del ID, pero con niveles normales de *C. hiranonis*.⁶ Publicado con autorización del Manual de nutrición clínica canina y felina del Purina Institute, 2023.



- Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Mistic, A. M., El-Fahmawi, A., De Martinis, E. C. P., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P., & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*, 7(1), 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4
- Sung, C. H., Marsilio, S., Chow, B., Zornow, K. A., Slovak, J. E., Pilla, R., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Park, S. Y., Hong, M. P., Hill, S. L., & Suchodolski, J. S. (2022). Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(6), e1-e12. doi: 10.1177/1098612X221077876
- Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271
- Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J., & Kolle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS One*, 13(8), e0201279. doi: 10.1371/journal.pone.0201279

Enteropatía que responde a antibióticos: ¿Existe?

Julien Dandrieux, BSc, Dr. med. vet., PhD, DACVIM (SAIM), MRCVS
University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Midlothian, Escocia, Reino Unido

La enteropatía inflamatoria crónica (EC) se define como una enfermedad gastrointestinal primaria de tres semanas o más de duración. Se requiere de análisis para descartar enfermedades extraintestinales y parasitarias, seguida de pruebas de tratamiento secuenciales. Aunque históricamente se obtenían biopsias endoscópicas durante el estudio inicial, en la actualidad se reservan para los casos que no responden al tratamiento o aquellos con enfermedad grave. Muchos animales responden al cambio en la dieta y, por este motivo, la primera línea de tratamiento suele ser una prueba alimentaria con dietas de proteínas hidrolizadas o nobles.¹

¿Por qué no utilizar antibióticos como siguiente paso?

Anteriormente se utilizaban con frecuencia antibióticos como el metronidazol, la tilosina o la oxitetraciclina, en los casos que no respondían a una prueba con alimentos. Sin embargo, existen varios argumentos para no aconsejar el uso de antibióticos en general para la EC:

- La disbiosis intestinal es emblemática en la EC y los antibióticos son una causa de mayor disbiosis intestinal que puede tardar meses en resolverse.
- El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la mayoría de los perros tratados con antibióticos para la EC recaerán y requerirán un tratamiento antibiótico continuo o recurrente.
- Existe una creciente preocupación por el desarrollo de resistencia bacteriana con el uso inadecuado de antimicrobianos. En vista de la respuesta a corto plazo, si la hay, y de la necesidad de repetir el uso de antibióticos, la EC no debe considerarse una enfermedad que justifique el uso de antibióticos.

¿Cuándo considerar los antibióticos?

Por las razones expuestas, el tratamiento antibiótico no debe considerarse a la ligera y se ha sugerido una propuesta para el uso racional de los antibióticos.²

Destacado

- Los perros diagnosticados con enteropatía inflamatoria crónica (EC) suelen presentar una respuesta de corta duración a la terapia antibiótica y existe preocupación por el desarrollo de resistencia bacteriana. Por esta razón, los antibióticos no deben considerarse en la mayoría de los perros con EC.
- La colitis granulomatosa es un tipo específico de EC que se ha descrito sobre todo en bóxers y bulldog francés, en los que se requieren antibióticos para controlar la enfermedad.
- El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una nueva estrategia que, según se ha informado, mejora la disbiosis intestinal que a menudo aparece con la EC.

Debe considerarse el uso de antibióticos en animales que presenten signos sugestivos de inflamación sistémica, como pirexia, neutrofilia con desviación a la izquierda o neutropenia, especialmente si se ha documentado una infección bacteriana.

Además, se ha descrito un subtipo de EC, la colitis granulomatosa, que afecta sobre todo a bóxers y bulldog francés. Esta enfermedad se caracteriza por la invasión de *Escherichia coli* en la mucosa del colon. Estos perros no responden al tratamiento estándar para la EC, pero suelen tener una excelente respuesta a las fluoroquinolonas, aunque a menudo se requieren ciclos de tratamiento prolongados y se ha reportado resistencia.³ En vista de la gravedad y la etiología de la enfermedad, junto con la falta

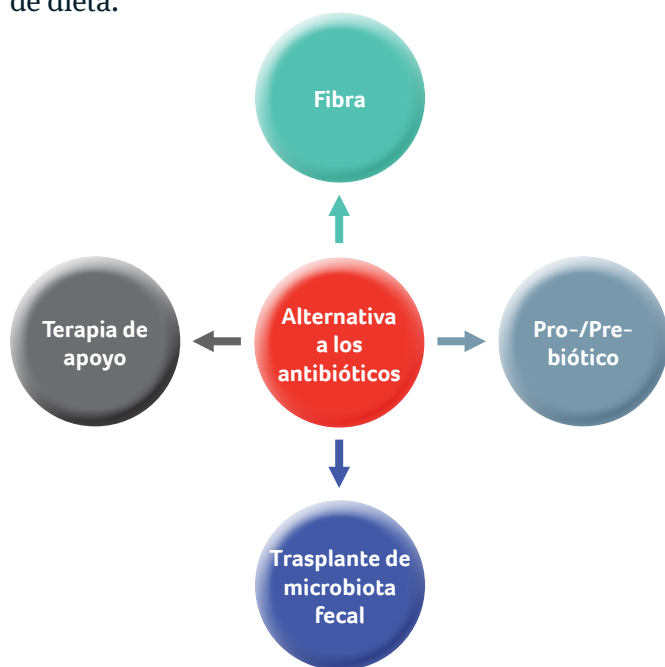
de respuesta al tratamiento convencional, se recomiendan antibióticos apropiados para esta forma de EC. El cultivo bacteriano de la pared del colon puede ser útil para evaluar la resistencia a los antibióticos y orientar la elección de este.

¿Qué deberíamos considerar en lugar de los antibióticos?

La nutrición es una estrategia de primera elección y pueden ser necesarias múltiples pruebas de dieta antes de determinar que los pacientes no responden a los alimentos o responden parcialmente a ellos. Se pueden utilizar diferentes estrategias en lugar de antibióticos en perros que no responden a una prueba de dieta o que tienen recurrencia de sus signos gastrointestinales a pesar de la respuesta inicial (**Figura 1**).

Si los episodios son poco frecuentes y leves, una opción es la terapia de apoyo en casa, como los antieméticos y/o estimulantes del apetito. Para perros con signos más pronunciados se han sugerido diferentes estrategias para modificar el microbioma intestinal.

Figura 1. Resumen de las diferentes estrategias que se consideran actualmente en lugar de los antibióticos para las mascotas que no responden a las pruebas de dieta.



Algunos perros con signos a nivel del intestino grueso responderán a la suplementación con fibra. Una estrategia alternativa es considerar el uso de probióticos. Sin embargo, actualmente existe poca literatura basada en la evidencia sobre la utilidad de los probióticos en perros con EC.

Más recientemente, se ha despertado un gran interés por el trasplante de microbiota fecal (TMF). Este procedimiento consiste en transferir el microbioma intestinal de un donante sano a un paciente enfermo. Aunque actualmente se está investigando cuál es el donante, la vía de administración y el receptor ideal, existe cierta evidencia de que esta estrategia puede ser útil en algunas mascotas.⁴

En resumen, existen varios argumentos que hablan en contra del uso de antibióticos en perros con enteropatía crónica, en particular la respuesta a corto plazo a los antibióticos y la preocupación por el desarrollo de resistencia a los antibióticos que puede afectar tanto a la salud animal como a la humana. Se están investigando activamente diferentes estrategias y el uso del TMF es de particular interés, ya que la EC se caracteriza por una disbiosis bacteriana.

Referencias bibliográficas

1. 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. doi: 10.1111/jvim.15345
2. 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. *Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 211-215. doi: 10.1111/jsap.13122
3. Manchester, A. C., Dogan, B., Guo, Y., & Simpson, K. W. (2021). *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 150-161. doi: 10.1111/jvim.15995
4. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Science*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271

Nutrición y trasplante de microbiota fecal (TMF) para la enteropatía crónica

Kathrin Busch, Dr. med. vet., DECVIM-CA (Medicina interna)
Universidad Ludwig Maximilians, Múnich, Alemania

La etiología de las enteropatías crónicas es multifactorial. Además de la predisposición genética y de una respuesta inmunológica local excesiva, el microbioma intestinal está particularmente asociado al desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal en humanos.¹ También se sabe que la mayoría de los perros con enteropatía crónica (EC) tienen un microbioma alterado en comparación con los individuos sanos.²

Dieta

La dieta tiene un impacto positivo significativo a corto y largo plazo en la composición de la microbiota intestinal.³ Además, puede influir en el sistema inmunológico de la mucosa, la permeabilidad intestinal y la motilidad intestinal. Por lo tanto, el manejo de la dieta es la medida terapéutica más importante en el tratamiento de perros con enteropatías crónicas (EC). Incluso en perros con enfermedad de moderada a grave, podría lograrse una mejoría clínica únicamente mediante un cambio en la dieta.⁴

No obstante, es crucial reconocer que la enteropatía subyacente a menudo persiste, incluso durante la remisión clínica, con potencial de recurrencia. Se puede prever una mejoría clínica después del cambio de dieta en 1 a 2 semanas. Si un cambio de dieta no consigue mejorar los signos clínicos, debe probarse al menos una dieta más, incluida una dieta hidrolizada. Aunque los signos clínicos no mejoren significativamente tras probar múltiples dietas, incluida una dieta hidrolizada, se recomienda mantener la dieta más adecuada. Estos perros también necesitarán el apoyo de terapias adicionales como el trasplante de microbiota fecal y/o la terapia inmunosupresora.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

TMF hace referencia a la transferencia de heces de un donante sano al intestino de un receptor enfermo con el fin de influir en el microbioma intestinal. En medicina humana, el TMF ha demostrado ser

Destacado

- La modificación nutricional y los suplementos deben ser la primera estrategia de manejo en perros y gatos con EC.
- Si la primera prueba de dieta fracasa, se recomienda otro cambio de dieta. Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor o de intentar un TMF, se debe intentar una dieta hidrolizada.
- La dieta debe seguir formando parte de la terapia aunque solo se consiga una remisión parcial. El TMF es una opción para los perros que no responden completamente, ya que el TMF puede modular la microbiota intestinal en perros con EC y puede mejorar los signos clínicos.

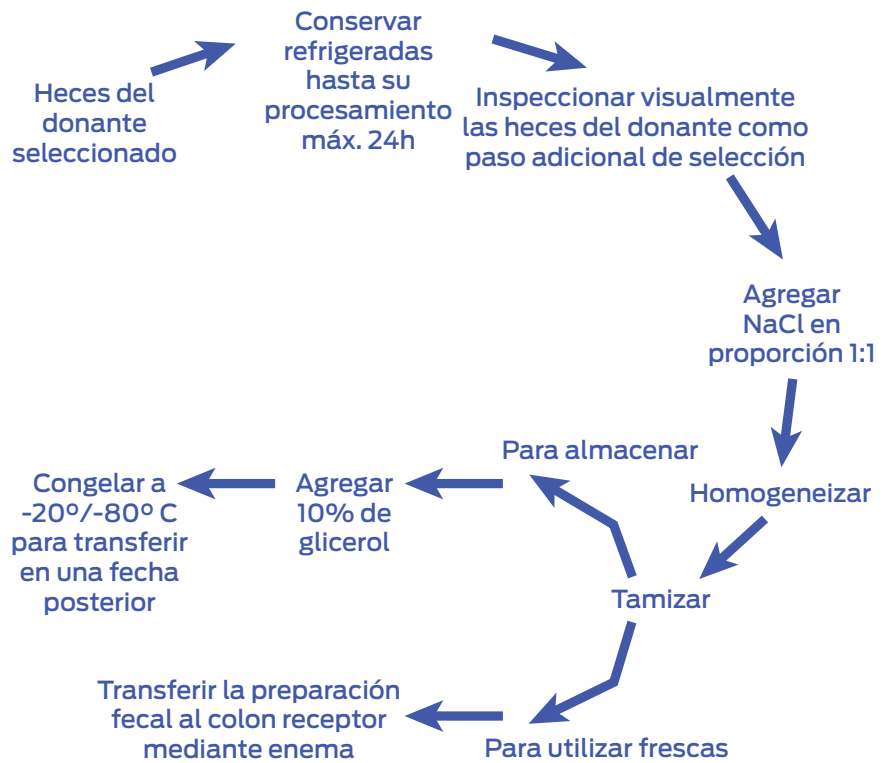
más eficaz que los antibióticos en el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* y resulta prometedor en otros trastornos gastrointestinales y extragastrointestinales, como el síndrome metabólico y la obesidad, los trastornos neurológicos y las enfermedades hepáticas.⁵ En medicina veterinaria, el TMF acortó el tiempo de normalización de la consistencia fecal y el tiempo de hospitalización en cachorros con infección por parvovirus.⁶ En un estudio reciente en el que se evaluaron perros con EC que no respondían al tratamiento estándar, los investigadores observaron una disminución de los signos clínicos, como una mejor consistencia fecal o la actividad general tras el TMF en 31/41 perros.⁷

En la actualidad, las indicaciones del TMF incluyen principalmente la EC y la diarrea tras el uso de antibióticos. El TMF puede inducir un cambio en el microbioma intestinal, que suele

desaparecer al cabo de 3–4 semanas. Especialmente en las afecciones crónicas, recomendamos la terapia concomitante con modificaciones en la dieta para garantizar el éxito a largo plazo. En la actualidad, el uso del TMF para enfermedades extragastrointestinales no está suficientemente fundamentado, pero resulta prometedor.

Un donante fecal ideal es un perro sano, adulto, de peso normal, sin enfermedades crónicas, que muestre un comportamiento normal, que no tome ninguna medicación y, sobre todo, que no haya recibido antibióticos en los últimos 6 meses.⁸ Los pasos que se siguen en el TMF se muestran en la **Figura 1**.

Figura 1. Los pasos involucrados en el TMF.



Referencias bibliográficas

- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5
- 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. doi: 10.3389/fvets.2019.00498
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108. doi: 10.1126/science.1208344
- Mandigers, P. J., Biourge, V., van den Ingh, T. S., Ankringa, N., & German, A. J. (2010). A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1350-1357. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x
- Minkoff, N. Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Acra, S., Nicholson, M. R., & Imdad, A. (2023). Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 707-711. doi: 10.1111/jvim.15072
- Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4). doi: 10.3390/vetsci10040271
- Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 219–233. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.012

SUS CLIENTES TIENEN PREGUNTAS SOBRE LA NUTRICIÓN PARA MASCOTAS.

CentreSquare™ facilita proporcionar respuestas creíbles respaldadas por la ciencia.



CentreSquare ofrece un conjunto de herramientas gratuitas en línea, con recursos para facilitar conversaciones amigables con los clientes sobre la nutrición de mascotas.

- Busque una amplia gama de temas, que incluyen la nutrición con dietas naturales “well-pet” para mascotas, la salud cerebral, la salud intestinal y más.
- Manténgase actualizado sobre la información científica más reciente.
- Herramientas fáciles de usar y mensajes clave escritos en un idioma que sus clientes puedan entender.
- Ya sea que tenga 5 minutos o 30 minutos, encontrará algo útil y relevante en CentreSquare.



Para ver en acción las herramientas y los temas de CentreSquare, escanee aquí o visite PurinaInstitute.com/CentreSquare.

REGÍSTRESE PARA RECIBIR COMUNICACIONES CIENTÍFICAS Y RECIBA UN E-BOOK GRATIS

Cuando se registra para recibir comunicaciones científicas del Purina Institute, estará entre los primeros en recibir:

- Información sobre los últimos descubrimientos en la ciencia de la nutrición.
- Recursos y guías nutricionales gratuitos para respaldar sus conversaciones con los clientes.
- Invitaciones a eventos y seminarios web.
- Nuevas alertas de contenido.
- Boletines para mantenerle informado.

Visite PurinaInstitute.com/Sign-Up

