

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Proyecto de Servicio Social

Enfermedad inflamatoria intestinal en perros, diagnóstico y tratamiento.

Prestador de Servicio Social:

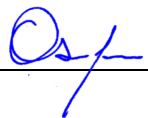
Nava De Ibarrodo Aileen

Matricula: 2163063805

Asesor Interno:

M en C. Osvaldo López Díaz

No.económico:36655

Firma  _____

Lugar de realización:

Coordinación de la Licenciatura de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.
(100% en línea - Proyecto Emergente UAMX).

Fecha de inicio y terminación:

Del 3 de Febrero del 2022 al 3 de Agosto del 2022.

Índice

Resumen	3
Introducción.....	3
Marco Teórico	4
Objetivos generales y específicos.....	13
Metodología Utilizada.....	14
Actividades Realizadas	14
Objetivos y Metas Alcanzados	15
Resultados y Discusión	15
Conclusiones.....	20
Recomendaciones	22
Literatura Citada.....	23

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enteropatías idiopáticas crónicas caracterizadas por síntomas gastrointestinales persistentes y/o recurrentes. El diagnóstico de esta enfermedad ha generado un gran desafío para los veterinarios, así como las terapias dietéticas y farmacológicas necesarias que pueden ser de por vida. Cierta número de pacientes no responden del todo a las terapias de EII y recaen después de semanas o meses. Por tal motivo, esta revisión tiene el propósito de presentar información relevante y actualizada sobre la enfermedad inflamatoria intestinal en perros para conseguir un diagnóstico certero y opciones terapéuticas, que proporcionen el mejor tratamiento posible según el caso. En este trabajo también se discutió sobre el uso potencial de los índices endoscópicos histopatológicos simplificados y de actividad clínica, biomarcadores como la calprotectina y calgranulina C, la administración de una dieta basada en carne no procesada rica en grasas y baja en carbohidratos, las dietas de proteínas hidrolizadas, los probióticos y la budosonide. A pesar de los estudios encontrados sobre estas opciones alternativas de diagnóstico y tratamientos disponibles, se requiere un mayor número de investigaciones y un uso rutinario en la práctica clínica para utilizar y confiar en ellas únicamente, sin embargo pueden complementar las que ya existen. Por lo tanto, es importante integrar toda la información posible de los hallazgos encontrados en los estudios clínicos y de laboratorio, observando las respuestas de los pacientes a los tratamientos empleados y su seguimiento con la presencia o ausencia de signos clínicos para poder llegar a la remisión o control de la enfermedad.

Introducción

Los procesos digestivos constituyen una de las casuísticas más frecuentes en la práctica veterinaria de pequeños animales, aproximadamente 20% de los pacientes que entran a consulta, presentan algún desorden gastrointestinal (Reyes, 2017). La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enteropatías idiopáticas crónicas caracterizadas por síntomas gastrointestinales persistentes y/o recurrentes (Heimida et al 2021). Las investigaciones epidemiológicas demostraron que la incidencia de la EII ha aumentado drásticamente en los últimos 50 años, sin embargo no existe información

específica sobre la incidencia en perros que lo padecen debido a la caracterización de muchos casos con criterios histopatológicos aún incompletos y detallados para el diagnóstico diferencial (Arslan, 2017). Por lo tanto, se deben valorar en conjunto los hallazgos clínicos, la imagen endoscópica del tracto digestivo y el examen histopatológico de las biopsias intestinales, con el fin de describir adecuadamente la enfermedad e instaurar el tratamiento más adecuado para cada animal (Pérez, 2017). El tratamiento de la EII suelen ser medicamentos inmunosupresores con una combinación de modificación de la dieta y terapia antibacteriana, aunque este enfoque es beneficioso, las recaídas de la enfermedad son comunes en muchos pacientes y las medicamentos relacionados pueden provocar efectos secundarios (Yogeshpirya et. al, 2017; Arslan, 2017). Por tal motivo, esta presente revisión tendrá como objetivo presentar información relevante y actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de EII en perros mediante el apoyo de pruebas de laboratorio e imagenología, para conseguir un diagnóstico certero y opciones terapéuticas, que proporcionen el mejor tratamiento posible según el caso.

Marco Teórico

Bajo el término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o inflammatory bowel disease (IBD), por sus siglas en inglés, se engloba una serie de enfermedades caracterizadas por su naturaleza idiopática, la cual evidencia histológicamente un infiltrado inflamatorio. Esta patología puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, en el perro, el intestino delgado es la localización más frecuentemente afectada y el infiltrado de linfocitos y células plasmáticas es el más habitual (Reyes, 2017).

La etiología de este padecimiento es desconocida, aunque parece claro que en su aparición participan factores inmunitarios, dietéticos, genéticos y ambientales. Los últimos avances indican que en su mecanismo patogénico cobra una especial importancia, la interacción entre los microorganismos comensales luminares y/o de la mucosa del intestino con el sistema inmunitario intestinal en individuos genéticamente predispuestos (Pérez, 2021). Actualmente, se ha encontrado evidencia de varias razas con predisposición genética a EII, incluyendo el Pastor Alemán, Boxer, Shar-Pei, Soft Coated Terrier de Trigo y Basenji (Crespo et al, 2015). La edad media informada para

el desarrollo de la enfermedad clínica es de 6,3 años en perros, sin embargo ha sido documentado en menores de 2 años (Arslan, 2017).

Con respecto a su patogénesis se ha aceptado en general, que el inicio y perpetuación de esta patología se debe a una respuesta inmune inapropiada ante los antígenos que normalmente son tolerados. El infiltrado inflamatorio y todos los productos proinflamatorios asociados tales como citocinas, quimiocinas y ciertas toxinas, son los responsables directos del daño tisular y del trastorno de las funciones del tracto gastrointestinal. Se producen modificaciones en la barrera epitelial debidas a procesos de fibrosis, atrofia de las vellosidades, pérdida de las uniones intercelulares y disminución del moco protector, entre otros, cuyo resultado final es un aumento de la permeabilidad intestinal. También se han descrito alteraciones de la motilidad. Esta disfunción de la motilidad, unida a un aumento de la permeabilidad, favorece la pérdida de fluidos, electrolitos, proteínas y células hacia la luz intestinal, la colonización de microorganismos y la mayor exposición de antígenos al sistema inmunitario de la mucosa, perpetuando el proceso. La consecuencia final es un síndrome de malabsorción que agrava el cuadro (Perez, 2021)

El proceso inflamatorio presente en las lesiones se denomina sobre la base del tipo de infiltrado predominante presente en la lámina propia, entre los que se encuentran, por orden de frecuencia, enteritis linfoplasmocitaria, que se caracteriza por la presencia de linfocitos y células plasmáticas; enteritis eosinofílica, cuyo infiltrado está compuesto por eosinófilos, y enteritis neutrofílica, en caso que el infiltrado esté compuesto en su mayoría por neutrófilos (Crespo et al, 2015). El proceso inflamatorio por las células que predominan en la mucosa del colon son la colitis linfocítica plasmocítica, colitis eosinofílica, colitis neutrofílica o supurativa y la colitis granulomatosa (García, 2018). Hay informes ocasionales de inflamación con un patrón granulomatoso y un predominio neutrofílico en el infiltrado inflamatorio es raro. En muchas ocasiones se describe un patrón mixto de infiltrado celular. Ciertos síndromes de EII únicos ocurren con más frecuencia en algunas razas, como el complejo de enteropatía/nefropatía con pérdida de proteínas en los terrieres de trigo de pelo blando, la enteropatía inmunoproliferativa

de Basenjis, la EII en los Lundehund noruegos y la colitis ulcerosa histiocítica en los boxeadores (Defarges, 2020).

La EII se caracteriza por la presencia de signos clínicos muy variados, destacando entre ellos la diarrea; diarrea del intestino delgado, diarrea del intestino grueso o diarrea intestinal mixta, vómitos, pérdida de peso o alteraciones en el apetito (Mott y Morrison, 2019; Reyes, 2017). Las diarreas del intestino delgado se presenta con heces muy voluminosas, con color habitualmente claro (mostaza), con esteatorrea y con alimentos sin digerir en las heces, el número de deposiciones suele ser normal o estar ligeramente aumentado así como las flatulencias. En el caso de las diarreas del intestino grueso, las heces menudo tiene una consistencia fibrosa blanda, suele haber sangre fresca y moco en las heces, tenesmo, disquecia, urgencia en la defecación, y aumento en el número de las deposiciones (Acosta, 2017). Todos estos signos se deben a las alteraciones inflamatorias e infiltrados celulares de la mucosa que dan lugar a una disfunción de los enterocitos, y por tanto a una dismotilidad intestinal (Reyes, 2017).

El abordaje de estos pacientes suele estar determinado por la gravedad de los signos clínicos, por lo cual se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación para evaluar la gravedad de la EII. La puntuación clínica utilizada con más frecuencia es el índice de actividad de la EII canina (CIBDAI). El CIBDAI es la suma de la puntuación de 6 signos clínicos diferentes que incluyen actitud/actividad, apetito, vómitos, consistencia de las heces, frecuencia de las heces y pérdida de peso. Recientemente se han introducido un índice de actividad clínica de enteropatía crónica canina (CCECAI) que agrega puntuación de la concentración de albumina sérica, edema periférico y ascitis, y la gravedad del prurito al CIBDAI. El CCECAI permite una mejor estimación del posible éxito terapéutico utilizando la puntuación de 0 a 3 en un rango de signos clínicos o marcadores bioquímicos para dar una puntuación general de gravedad, dando como una enfermedad grave mayor a 12 (Reyes, 2017; Spillmann, 2008).

El diagnóstico de la EII se debe realizar mediante un estudio exhaustivo del paciente para descartar muchas otras enfermedades que pueden causar inflamación intestinal, como son otras enfermedades gastrointestinales primarias (infecciosas, neoplásicas,

mecánicas, etc.) u otras enfermedades extra gastrointestinales (pancreáticas hepáticas renales, etc.) (Kent, 2017). Esto se llevará a cabo con una cuidadosa integración de la anamnesis e historia clínica, la exploración física y diferentes estudios como son los análisis de rutina (hematología, coproparasitoscópicos y bacteriológicos), ensayos dietéticos, imágenes radiográficas y el examen histopatológico de biopsia intestinal. (Arslan 2017; Bhavani et al 2021). El diagnóstico definitivo de EII se basa en: la presencia de signos gastrointestinales persistentes (>3 semanas); incapacidad para identificar enteropatógenos conocidos u otras causas de signos de enfermedad gastrointestinal; y confirmación histopatológica de inflamación intestinal (Jergens y Simpson, 2012).

Con respecto a los hallazgos diagnósticos en los estudios de hematología y bioquímica sanguínea. El examen hematológico en la EII a menudo no es útil, aunque a veces se observa una neutrofilia con o sin desviación a la izquierda, una anemia asociada a inflamación crónica o pérdida crónica de sangre y una posible trombocitopenia en el 3% de los casos (Yogeshpirya et. al, 2017).

En el perfil bioquímico sérico en la EII tampoco se observan cambios patognomónicos. La hipoalbuminemia se observa con más frecuencia en la EII canina y se ha correlacionado con un peor pronóstico. En perros, puede ocurrir hipocalcemia e hipomagnesemia; esto es en parte un reflejo de cualquier hipoalbuminemia, pero puede haber reducciones en las concentraciones de calcio ionizado, probablemente por la malabsorción de estos minerales y/o vitamina D. Los perros también pueden tener una concentración sérica de cobalamina disminuida secundaria a la malabsorción de cobalamina. Por último, se ha evidenciado que la inflamación intestinal en perros puede causar una “hepatopatía reactiva”, con leves elevaciones de las enzimas hepáticas. (Yogeshpirya et. al, 2017; Jergens y Simpson, 2012).

En lo concerniente a las pruebas de imagenología, estas se utilizan para documentar si hay enfermedad focal o difusa y/o si otros órganos están afectados. La radiología abdominal es más útil en la evaluación de trastornos del tracto extra-alimentario que causan gastroenteritis, sin embargo, el examen ultrasonográfico es superior a la radiografía para identificar enfermedad neoplásica focal y linfoma alimentario (AL),

donde la pared puede estar muy engrosada y la estructura normal en capas alterada. La ultrasonografía permite la evaluación del grosor de la pared intestinal y puede documentar adenopatías mesentéricas, mientras que la aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía puede proporcionar muestras para análisis citológico (Jergens y Simpson, 2012; Yogeshpirya et. al, 2017)

La endoscopia intestinal es el método de biopsia más seguro y es necesaria para identificar la inflamación y cualquier cambio estructural (Yogeshpirya et. al, 2017). Además, al determinar si existe enfermedad intestinal focal o difusa, el médico puede elegir el método más adecuado de la biopsia intestinal, ya sea de espesor completo a través de exploración laparotomía o espesor parcial a través de endoscopia (García 2018; Mott y Morrison, 2019). Idealmente, las biopsias deben obtenerse de tantos lugares como sea posible dentro del tracto gastrointestinal para garantizar que los cambios sean representativos de la enfermedad (en el estómago, el duodeno, el íleon y el colon, a menos que las pruebas de imágenes/clinicopatológicas sugieran una enfermedad más focal) (Kent, 2017). Las anomalías endoscópicas más ampliamente notificadas que se observan en la EII canina incluyen la friabilidad de la mucosa, aumento de la granularidad y erosiones de la mucosa. La asociación entre las lesiones endoscópicas y la actividad de la enfermedad en la EII de animales pequeños se ha investigado solo de forma limitada (Jergens y Simpson, 2012).

Durante los exámenes diagnósticos a nivel histopatológico los hallazgos en la EII consisten en una infiltración de leve a severa de células inflamatorias a nivel de la mucosa gástrica y/o intestinal acompañada de diversos grados de alteración de la arquitectura de la mucosa. La infiltración intestinal con macrófagos o neutrófilos plantea la posibilidad de un proceso infeccioso, y están indicados cultivos, tinciones especiales e hibridación fluorescente in situ (FISH). La presencia de cantidades moderadas a grandes de eosinófilos en las biopsias intestinales, que a menudo se acompaña de eosinofilia circulante, sugiere una posible infestación parasitaria o intolerancia dietética. El aumento del número de linfocitos y células plasmáticas, la denominada “enteritis linfoplasmocítica”, es la forma de EII notificada con mayor frecuencia. La enteritis

linfoplasmocítica de moderada a grave a menudo se describe en asociación con una enteropatía con pérdida de proteínas (Jergens y Simpson, 2012).

Las diferencias existentes entre las clasificaciones endoscópicas y las interpretaciones de los hallazgos histopatológicos gastrointestinales varían considerablemente entre patólogos. Por tal motivo, un grupo de expertos en gastroenterología de la WSAVA publicaron las guías de estandarización de biopsias endoscopia e histología para la evaluación de las patologías inflamatorias gastrointestinales en animales de compañía. En esta guía se detallan los parámetros que deben ser evaluados en cada región (esófago, cuerpo gástrico, antro píloro, duodeno, yeyuno y colon), como son las lesiones presentes, criterios morfológicos e inflamatorios y otros hallazgos que deberán ser evaluados del 0 al 3 (siendo 3 el más grave), cuyo resultado final aportará un dato numérico que podrá ser correlacionado con los datos clínicos e histopatológicos. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos del grupo de expertos de la WSAVA en estandarizar los criterios de evaluación histológica, aún continúan describiéndose diferencias debidas al observador (Reyes 2017; Pérez, 2021).

Dadas las posibles diferencias existentes en la valoración endoscópica, Slovak y colaboradores desarrollaron un índice endoscópico válido para endoscopistas con diferentes grados de conocimiento de la técnica. Este índice propone valorar la presencia de erosiones, friabilidad e irregularidad de la mucosa en estómago, añadiendo la presencia de dilataciones linfáticas en duodeno y de masas en colon. De igual manera, basados en la eliminación de aquellos parámetros del índice de la WSAVA que generaban discrepancias entre los distintos anatompatólogos otros autores como Jergens y colaboradores desarrollaron un índice histológico simplificado. Este índice incluye, en el estudio del colon, la evaluación de las células caliciformes, debido a las grandes alteraciones descritas en perros con EICI para este tipo celular. Recientemente, en la nueva modificación de este índice, se ha incluido la evaluación histopatológica del íleon, destacando la buena correlación encontrada con los hallazgos clínicos de la enfermedad (Pérez, 2021).

El tratamiento de la EII no tiene cura, por lo tanto, implica un largo tratamiento y un uso de por vida de fármacos, la cual depende del propietario su compromiso para que

generen efecto. El abordaje terapéutico tiene 2 objetivos principales: disminuir la respuesta inflamatoria y eliminar posibles fuentes antigénicas, como componentes alimentarios o microflora intestinal. Por lo tanto, el tratamiento de la EII canina conjuga una terapia dietética y médica cuya intensidad dependerá de la gravedad de la enfermedad. Generalmente estas terapias se fundamentan en el uso de inmunosupresores, antibióticos, cambios dietéticos y otros medicamentos suplementarios (Alvarado et. al, 2018; Reyes, 2017; Pérez, 2021). Los perros que tienen una enfermedad de leve a moderada a menudo se tratan con dieta, seguida de un tratamiento antimicrobiano y luego inmunosupresor. Los perros que tienen una enfermedad clínica de moderada a grave, se lleva a cabo un tratamiento simultáneo de dieta, antimicrobianos y corticosteroides (u otros fármacos inmunosupresores) administrados desde el principio y luego se retiran los fármacos o la dosis disminuye en pacientes con una evolución favorable (Makielski et. al, 2019).

La terapia dietética se instaura durante el protocolo diagnóstico de la EICI y, ante una buena respuesta podría ser el único tratamiento necesario para el control de los signos clínicos (Pérez, 2021). El cambio dietético debe ir enfocado al uso de una proteína novel, a la cual el paciente no haya estado expuesto nunca (cordero, pescado, soja, conejo, etc.) o péptidos hidrolizados de alta digestibilidad, altamente digerible carbohidratos, sin gluten, con bajos niveles de grasa y fibra; con la finalidad de obtener una mayor absorción que provoque una mejor nutrición, reduzca la disponibilidad de substratos para las bacterias intestinales y reducir la presión osmótica de la luz intestinal (Reyes, 2017; Jergens y Simpson, 2012).

El tratamiento específico del EII está basado en la aplicación de una terapia de inmunosupresión, para lo que podemos emplear corticosteroides, metronidazol, azatioprina o ciclosporina (Reyes, 2017). Los corticosteroides suelen ser la primera opción para el tratamiento de la EII en perros. Según los estudios, la prednisolona es el fármaco más utilizado y prednisona muestra buenos efectos en el tratamiento de la EII en perros (Arslan, 2017). Debido a los efectos secundarios, las dosis inmunosupresoras de prednisona se reservan idealmente para pacientes que han confirmado histológicamente (García, 2018).

Aunque se han conseguido buenos resultados utilizando estos fármacos, los conocimientos sobre las alternativas de tratamiento de la EII están cambiando día a día de acuerdo a las nuevas experiencias. Algunos investigadores informaron la malignidad de la terapéutica específicamente. Por ejemplo, las terapias inmunosupresoras utilizadas en la EII pueden aumentar el riesgo de linfoma. En el caso de los corticosteroides sistémicos pueden causar algunos efectos secundarios, como polifagia, poliuria, polidipsia, inquietud, jadeo y cambios de comportamiento en los perros. El uso prolongado de corticosteroides puede causar obesidad, hepatopatía vacuolar, atrofia y debilidad muscular, ruptura de ligamentos, infección del tracto urinario, pioderma y desarrollo de diabetes mellitus (Arslan, 2017).

La budesonida es un glucocorticoide no halogenado que fue desarrollado para la EII en humanos y tiene menos efectos secundarios que los corticosteroides sistémicos. En perros budesonida se utiliza para el tratamiento de la dermatitis alérgica (tópicamente), enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias (aerosol) y EII (Arslan, 2017).

El metronidazol posee efectos antimicrobianos, esencialmente sobre microorganismos anaerobios, anti protozario, y además inhibe la respuesta inmune mediada por células. El metronidazol es el antibacteriano preferido para los animales pequeños. El tratamiento con antimicrobianos puede estar justificado en la EII por la importancia de los antígenos bacterianos en su patogenia. En el caso de los antibióticos como este, generalmente no se utilizan como única droga, sino en combinación con los glucocorticoides. Otros antibacterianos (p. ej., oxitetraciclina, tilosina) también pueden tener efectos inmunomoduladores. Algunos autores recomiendan el uso de antibióticos más fuertes con un fin preventivo, ya que en la EII puede verse alterada la flora intestinal, sin embargo tanto metronidazol como tilosina han sido asociadas con alteraciones en el microbioma de perros sanos después de la administración de antimicrobianos (Reyes, 2017; Yogeshpirya et. al, 2017; Makielski et. al, 2019). Además en el caso del metronidazol, se pueden inducir efectos adversos, especialmente durante terapias a largo plazo pudiendo ser hepatotóxico y neurotóxico a dosis elevadas (García, 2018).

Otros antimicrobianos empleados también en la EI como las Fluoroquinolonas, especialmente la ciprofloxacina y la enrofloxacin, se han estado utilizando los últimos años en relación al tratamiento de la colitis histiocítica-ulcerativa o granulomatosa en perros. El éxito del tratamiento con enrofloxacin en la colitis granulomatosa reforzaba la sospecha de una etiología infecciosa y se ha demostrado que esta enfermedad está relacionada con la presencia de bacterias *E. Coli* en el interior de los macrófagos de la mucosa colónica afectada. La remisión clínica de esta enfermedad se correlaciona con la erradicación de estas bacterias, sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos es común entre las cepas *E. Coli* asociadas a la colitis granulomatosa y esto afecta a la respuesta clínica (García, 2018).

Existe una gran evidencia que indica que la microbiota intestinal tiene un papel en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EI). A la luz de esta disbiosis, se han probado diversos métodos para alterar la composición de la microbiota intestinal, incluyendo la administración de antibióticos y la introducción de diversas especies de probióticos (García, 2018). Las investigaciones recientes han demostrado que los probióticos pueden ser útiles para restaurar la homeostasis microbiana en los intestinos. De igual manera, los prebióticos, útiles para la estimulación selectiva de crecimiento bacteriano beneficioso en el colon, podrían reducir la inflamación intestinal el estrés oxidativo y la simbiosis intestinal (Arslan, 2017).

Actualmente, porque no hay medios confiables para predecir qué perros responderán a qué tratamiento, el tratamiento consiste en una serie de ensayos terapéuticos (Jergens y Simpson, 2011). A menos que el animal esté debilitado, es mejor instituir modalidades terapéuticas secuencialmente, idealmente iniciadas en base al análisis histológico de biopsias GI. Se debe monitorear la frecuencia y naturaleza de los signos clínicos y ajustar la terapia según sea necesario. El tratamiento debe comenzar con medicación antihelmíntica/antiparasitaria (p. ej., fenbendazol a 50 mg/kg/día, PO, durante 3 a 5 días), se justifica la administración profiláctica de un antihelmíntico para tratar la posible larva migrans visceral que se ha asociado con gastroenteritis eosinofílica (Defarges, 2020; Jergens y Simpson, 2011). En seguida se recomienda un cambio en la dieta seguido de un ensayo con antibióticos. Esta modificación de la dieta

(preferiblemente con una dieta de proteína hidrolizada o limitada en antígenos) debe ser de 3 a 4 semanas, luego un tratamiento antimicrobiano de 3 a 4 semanas (metronidazol 10 mg/kg, PO, dos veces al día) y finalmente un tratamiento inmunosupresor (inicialmente prednisolona, 1 mg/kg, PO, dos veces al día) (Defarges, 2020). Según la respuesta al tipo de tratamiento, clínicamente se puede clasificar como enteropatía responsiva a los alimentos (FRE), a los antibióticos (ARE) a los inmunosupresores (IRE) o no responsivo (Jergens y Simpson, 2012; Dandrieux y Mansfield, 2019).

El pronóstico es variable con el proceso patológico subyacente. Los resultados de tratamientos aplicados en los casos que presentan cambios endoscópicos marcados en el duodeno, anemia, hipoalbuminemia grave, hipocobalaminemia, hipovitaminosis D y una puntuación CIBDAI alta se asocian con un mal pronóstico. Se ha informado un mal resultado para perros con enteropatía con pérdida de proteínas, con una mediana de supervivencia de menos de 6 meses, excepto para Yorkshire Terriers (mediana de supervivencia de 44 meses). En cuanto a las recaídas que ocurren, con mayor frecuencia son precipitadas por la ingestión de sustancias o alimentos no aptos para su consumo. Por último, los perros jóvenes con signos de afectaciones en el intestino grueso son más propensos a tener enteropatía que responde a los alimentos y por lo tanto un buen pronóstico (Mott y Morrison, 2019; Defarges, 2020).

Objetivos generales y específicos

Objetivo general

Presentar información relevante y actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de EII en perros mediante el apoyo de pruebas de laboratorio e imagenología, para conseguir un diagnóstico certero y opciones terapéuticas, que proporcionen el mejor tratamiento posible según el caso.

Objetivos específicos

Recopilar y conocer información sobre la etiología, patogenia, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EII en perros.

Identificar los métodos de diagnóstico y los tipos de tratamiento de mayor utilidad clínica.

Conocer el manejo de EII asociados a un mejor pronóstico.

Metodología Utilizada

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica con artículos y textos científicos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal en perros. Se reunió información general de la enfermedad sobre la etiología, patogenia, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento y pronóstico en perros para posteriormente discutir el manejo con respecto a hechos encontrados de artículos de investigación, obteniendo así sus conclusiones finales. La información recabada se obtuvo mediante el uso de buscadores electrónicos de base de datos como: Google Scholar, Bidi Uam, Pubmed, Researchgate, Sciencedirect, Elsevier, entre otros, donde se introdujeron palabras clave como diarrea crónica IBD, EII, enteropatías inflamatorias crónicas, perros.

Actividades Realizadas

El proyecto de tipo bibliográfico y modalidad 100% en línea inicio el 3 de febrero del 2022 y finalizo el 3 de agosto del 2022. Durante los seis meses que se llevó a cabo el proyecto se realizaron diferentes actividades cada mes de lectura, revisión, recopilación, transcripción y redacción de información que integraron la terminación de este proyecto.

En febrero se realizó el protocolo del trabajo y la búsqueda y recolección de información. En marzo y abril se continuó la recolección de información y se llevó a cabo la reestructuración del marco teórico. En Mayo se complementaron los resultados y la discusión. En junio se redactaron las conclusiones y recomendaciones. En julio se escribieron metas alcanzadas así como también el resumen del trabajo. Por último, en agosto se entregó el informe finalizado.

Objetivos y Metas Alcanzados

Se obtuvo un mayor conocimiento sobre los tipos de tratamientos empleados y los componentes que determinan el diagnóstico de un perro con EII.

Se presentó información que ofrecerá apoyo para un mejor manejo de EII en perros.

Resultados y Discusión

Según Reyes (2017), la localización principalmente afectada en perros con EII es el intestino delgado, sin embargo, entre las áreas del intestino delgado y el grueso se obtienen cambios mayormente del duodeno y colon que en otras áreas del sistema gastrointestinal. Esto podemos observarlo en el estudio realizado por Allenspach y colaboradores (2019) donde evaluaron las correlaciones de los cambios histopatológicos con la actividad clínica en perros con IBD utilizando el índice CCECAI/CIBDAI y un sistema simplificado de puntuación histopatológica. En este estudio la correlación entre el CCECAI/CIBDAI y el la puntuación histológica sumativa fue significativa ($p < 0,05$) para duodeno y colon, casi significativa para el íleon pero no significativo para el estómago. Debido a lo anterior, las biopsias gástricas parecerían ser menos clínicamente útiles vs duodenales y colónicas para definir inflamación intestinal en perros con EII, sin embargo, la puntuación histológica de fibrosis gástrica se correlacionó con actividad clínica de la enfermedad. Así mismo Farray y colaboradores (2020), en su estudio donde evalúa posibles relaciones entre la actividad clínica y los hallazgos histopatológicos de todo el intestino en perros con EII, encontró mayores lesiones histológicas presentes en las muestras de biopsia en el duodeno y colon, en su respectivo orden. Por tal motivo es importante tener en cuenta no solamente el intestino delgado sino el intestino grueso sin dejar la importancia de sus áreas respectivas individuales.

De acuerdo a Jergens y Simpson (2012), la asociación entre las lesiones endoscópicas y la actividad de la enfermedad en la EII de animales pequeños se ha investigado solo de forma limitada, aunque esto siga siendo cierto, como hemos visto se han encontrado algunos resultados relevantes en estos últimos años. De los estudios más recientes y mencionados anteriormente, Allenspach et al. (2019) encontraron una asociación

significativamente positiva ($p < 0,05$) entre las puntuaciones histológicas y la gravedad clínica para la dilatación de las criptas, linfocitos de la lámina propia (LP), neutrófilos LP, fibrosis de la mucosa, dilatación láctea y retraso en el crecimiento de las vellosidades. En el estudio llevado a cabo por Farray et al. (2020) encontraron algunas lesiones histológicas similares, entre ellas las predominantes fueron la dilatación láctea, fibrosis de la mucosa, distensión de criptas, lesión epitelial de las vellosidades, descamación metaplasica, el retraso en el crecimiento de las vellosidades y un mayor infiltrado celular de linfocitos y células plasmáticas en todas las muestras de biopsias. A pesar de esto, no encontraron alguna correlación estadísticamente significativa entre la evaluación histopatológica y las actividades clínicas en este estudio, únicamente encontraron ciertas conexiones entre diarrea y dilatación láctea en el duodeno, y hematoquecia y lesión del epitelio vellosos en el colon. Además, Farray et al. (2020), afirmó que las lesiones histopatológicas de su estudio mostraron una fibrosis significativa asociada con un daño importante en la membrana mucosa del intestino delgado y grueso. Aunque ambos estudios no obtuvieron los mismos resultados, se han observado de manera relevante estas lesiones con la enfermedad por diferentes patólogos, por lo tanto es importante tomar en cuenta estos tipos de cambios inflamatorios/ morfológicos al llevar a cabo el estudio histopatológico para diagnosticar perros con IBD. Así mismo podemos confirmar que el uso de estos índices histopatológicos y de actividad clínica podrían proporcionarnos más información sin embargo aún faltan más estudios y criterios por estandarizar entre los patólogos.

Con base a lo expresado en el artículo de revisión realizada por Arslan (2017) se requieren métodos baratos sensibles y específicos para el diagnóstico de EII, los marcadores sanguíneos y fecales podrían cumplir con estos criterios. Como dicho anteriormente por Jergens y Simpson (2012), el perfil bioquímico sérico de perros con EII pueden mostrar hipoalbuminemia e hipocobalaminemia cuyo presentación se correlaciona con el grado de daño histológico y un peor pronóstico, sin embargo según el artículo de Yogeshpirya et al. (2017), la hipoalbuminemia puede ser una característica tanto de una enteropatía perdedora de proteínas (PLE) en la EII como también de la LA o la linfangiectasia. En el caso de la linfangiectasia esta puede presentarse sola, junta o secundaria a la EII. Bhavani y colaboradores (2021) en su

estudio sobre cambios clínicos patológicos e indicadores pronósticos de perros con EII idiopática, postulan que la hipocobalaminemia o la hipofolatemia son consistentes con enfermedad del intestino delgado distal o proximal, respectivamente. Aunque hipocobalaminemia y hipofolatemia podrían ser hallazgos útiles en el diagnóstico de la EII, Sacoor y colaboradores 2020 en su artículo de revisión sobre biomarcadores potenciales para el manejo de enteropatías inflamatorias crónicas en perros, sostiene que sus concentraciones son inespecíficos a la EII, la concentración sérica normal no excluye un diagnóstico de enteropatías inflamatorias crónicas (CIE) y no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos entre perros diagnosticados con los diferente tipos de EII. Desde el punto de vista de Sacoor et al. (2020), la calprotectina y calgranulina C han sido las más analizadas a través de ensayos clínicos y artículos que corroboran su valor más que otros biomarcadores. Según Sacoor et al. (2020), la calprotectina y calgranulina C se pueden medir en diferentes muestras biológicas pero sus concentraciones fecales son más específicas para detectar procesos inflamatorios gastrointestinales, detectando concentraciones más altas en perros con IRE y en perros con enteropatías inflamatorias crónicas en general. A su vez Sacoor et al. (2020) destaca su calidad, correlacionándolo positivamente con la gravedad clínica e histopatológica, teniendo el potencial para diferenciar varias formas de CIE, distinguiendo perros que tienen más probabilidades a una enteropatía responsiva a alimentos (FRE), a antibióticos (ARE) o, a inmunosupresores (IRE) como también prediciendo la falta de respuesta al tratamiento, lo que sugiere su valor pronóstico. Como se ha visto, estos biomarcadores son útiles para diferentes hallazgos clínicos aunque unos más que otros se deben considerar y deberían analizarse en conjunto con el resto de estudios clínicos que requieren los perros para conocer la gravedad de la enfermedad, la progresión, la respuesta al tratamiento y el resultado clínico.

Con base a lo planteado por Pérez (2021), en la literatura reciente se han identificado diferentes factores inmunológicos dietéticos genéticos y ambientales como responsables de la epidemiología de EII. Dentro de ellos, la dieta en los perros con EII ha sido muy importante, suele ser uno de las primeras opciones de tratamientos empleados y se han mostrado ya sea como única terapia o en conjunto con otros tratamientos se puede obtener en muchos casos, un respuesta favorable. Como visto

en el artículo de Marchesi y colaboradores (2017), en casos leves de EII, la terapia nutricional puede ser suficiente para reducir la estimulación y la respuesta inflamatoria. De igual manera se han observado en casos de EII moderados a graves una reducción significativa en la frecuencia de recaídas después de una terapia con medicamentos y dieta en comparación a la terapia basada únicamente en el uso de medicamentos, tal como lo plantea de igual manera, Mott y Morrison (2019). Además corroboran ambos autores que el uso de dietas con proteínas hidrolizadas parecen ser más efectivas, mostrando una mejor respuesta clínica y menos recaídas con dietas de proteínas hidrolizadas que con dietas de proteínas no veles. En el trabajo realizado por Makielski et al. (2019), las dietas gastrointestinales terapéuticas como la de eliminación e hidrolizada en perros han mostrado ser efectivas para la remisión a corto y largo plazo de enteropatías crónicas. Por lo consiguiente, es importante asegurarse que el cambio de dieta se está llevando a cabo por el propietario del perro con EII, sugiriendo de preferencia las dietas de proteínas hidrolizadas, debido a que su rápida remisión o recaída puede depender de ello.

Cabe rescatar, de acuerdo a Hemida y colaboradores (2021), la dieta de los primeros años de vida tiene un efecto profundo en la microbiota intestinal del recién nacido y, por lo tanto, también sobre la regulación inmunológica. Debido a la falta de estudios y datos que tratan este tema, realizaron un estudio basado de datos obtenidos en un cuestionario de frecuencia de alimentos DogRisk donde extrajeron información sobre las exposiciones modificables de la dieta y el ambiente en la vida temprana y su asociación con EII reportada por el propietario. Los datos de este estudio mostraron una asociación significativa en la dieta basada en carne no procesada rica en grasas y baja en carbohidratos durante los primeros años de vida y una condición corporal normal en la etapa de cachorro con una menor cantidad de perros adultos con EII. Ocurrió lo contrario para la exposición de una dieta basada en carbohidratos ultra procesados. Aunque en el estudio, la dieta materna durante el período neonatal no mostró ninguna tendencia, es importante tomar en cuenta la evidencia que nos menciona Hemida et al. (2021) sugiriendo que el microbioma intestinal materno puede afectar el microbioma intestinal del recién nacido al causar una firma epigenética particular que puede influir en las propiedades de la barrera intestinal contra las

enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, un cuidado preventivo posible para evitar el desarrollo de EII en los perros adultos es la administración de una dieta basada en carne no procesada rica en grasas y baja en carbohidratos, manteniendo la condición corporal normal desde sus primeros años de vida, inclusive antes durante y después de la gestación para producir cachorros saludables potencialmente con un buen microbioma intestinal desarrollado.

Debido a que el microbioma gastrointestinal tiene una influencia en la patogénesis de la EII, según García (2018) y Arslan (2017), las investigaciones recientes proponen el posible uso de probióticos y prebióticos dado a que ayuden la disbiosis que se genera en estos perros, restaurando la homeostasis y reduciendo la inflamación. Sin embargo en los artículos de revisión de Makielski et al. (2019) y Dandrieux et al. (2019) mencionan que existen pocos estudios bien diseñados de su seguridad y eficacia en perros, como ensayos clínicos o de laboratorio con diferentes razas y formas de enteropatías crónicas evaluadas, dificultando la obtención de conclusiones definitivas. En los estudios citados por Dandrieux et al. (2019), no parecen haber efectos perjudiciales sin embargo, los perros con FRE no parece tener ningún beneficio y el impacto en perros con ARE y IRE es difícil de determinar. Cabe mencionar la evidencia clínica que Makielski et al. (2019) señala sobre los probióticos de múltiples cepas que pueden mejorar la integridad de la barrera intestinal cuando se usan con un tratamiento dietético para la remisión de la IRE. De igual manera resalta la combinación del tratamiento probiótico de múltiples cepas y prednisona es útil para la remisión a corto plazo en perros con IRE. Debido a lo anterior, se puede inferir que los benéficos se deben al uso de probióticos de múltiples cepas en combinación con los tratamientos existentes y se puede observar un mayor efecto en perros con IRE, por lo tanto, se pueden utilizar para complementar el tratamiento tradicional pero requieren mayor investigación.

Según Arslan (2017), la prednisolona es el corticoesteroide más utilizado en perros con EII y la prednisone también muestra buenos efectos. Así mismo, Makielski y colaboradores 2019, en su artículo de revisión demuestra estudios de alta calidad que indiquen que el tratamiento con prednisone es eficiente para la remisión a corto plazo

en perros con EII. A pesar de que se han empleado otros fármacos como azatioprina, clorambucil, leflunomida y micofenolato, no se han reportado estudios bien diseñados sobre su uso. En el caso de la ciclosporina Makielski et al. (2019) menciona buenos estudios de cohorte sobre el tratamiento refractario a los esteroides en perros con enteropatías crónicas. De acuerdo a lo dicho por Arslan (2017) los fármacos utilizados en perros con EII como los inmunosupresores, en específico los corticoesteroides sistémicos, pueden causar algunos efectos secundarios potencialmente graves a largo plazo, por lo cual, la budesonide con menos efectos secundarios puede utilizarse como una alternativa efectiva. Yogeshpira et al. (2017), en su artículo explica que la budesonide es un esteroide localmente activo con cubierta entérica que se destruye en un 90% en el primer paso por el hígado, por lo que tiene efectos secundarios sistémicos mínimos, afirmando lo planteado por Arslan (2017). De igual manera demostrando el uso potencial de la budesonide, en la revisión llevada a cabo por Makielski et al. (2019), destaca evidencia sobre el tratamiento con budesonide para la remisión a corto plazo en perros con EII, sin embargo en este mismo estudio no se observaron diferencias de remisión ni de frecuencia y severidad de los efectos adversos con respecto al prednisone. Por lo tanto, se puede deducir que el uso de la budesonide ha demostrado su capacidad como terapia alternativa aunque puede no existir una mayor diferencia entre los efectos secundarios generados por prednisone. Por lo cual, es posible que falten estudios comparando los efectos secundarios de la budesonide con respecto a la prednisone para el tratamiento en perros con EII, sin embargo a pesar de esto ambos tratamientos se pueden tomar en cuenta debido a su eficiencia.

Conclusiones

Con base a la literatura citada es importante llevar a cabo un estudio profundo del perro con EII integrando la información obtenida de la anamnesis e historia clínica, la exploración física y los diferentes estudios de laboratorio posibles para descartar otras enfermedades parecidas y obtener un mayor conocimiento sobre el tipo de EII que se podría presentar. En el diagnóstico de la EII, la endoscopia e histología intestinal es el más importante a recurrir, con el fin conocer sus características patogénicas principales

y proporcionar el mejor tratamiento posible de acuerdo a las lesiones e infiltrado celular encontrado. Dadas las diferencias existentes en la valoración endoscópica e histológica, los índices de estandarización simplificados recientemente modificados muestran una buena mejoría proporcionando información objetiva y descriptiva e incorporando características que se pueden aplicar a la interpretación diagnóstica, por lo cual se deben considerar. El duodeno y colon suelen ser los más afectados y la anomalía más común es la friabilidad de la mucosa así como la predominancia de linfocitos en la lámina intestinal. Otros hallazgos diagnósticos presentes en los estudios de hematología y bioquímica sanguínea también son importantes a considerar debido a que la anemia, hipoalbuminemia, hipovitaminosis D e hipocobalaminemia se asocian con el peor pronóstico, por lo cual se debe realizar monitoreo y cuidado adecuado. Aunque la calprotectina y cagranulina C se pueden obtener de las mismas muestra biológicas que las anteriores, sus concentraciones fecales pueden ser biomarcadores más específicos de la enfermedad y menos invasivos que otras pruebas. En los casos cuya dificultad diagnóstica requiera mayor evidencia u otra forma para confirmar la enfermedad, su progreso o pronóstico, pueden ser útiles en combinación con las pruebas de laboratorio ya existentes.

Con respecto a los tratamientos, usualmente se emplean secuencialmente, el factor dietético es el primero y suele ser uno de los más importantes aspectos a considerar durante la terapia de los perros con EII. Las dietas hidrolizadas son las más recomendadas y el seguimiento de su administración tiene un impacto tanto en la remisión como en las recaídas. La alimentación a base de carne bajas grasas y el control del peso de los perros a temprana edad se sugiere como un posible método de prevención para el desarrollo de la EII en perros adultos. Las diferentes respuestas al tipo de tratamiento ayudan a orientar el pronóstico de los pacientes, siendo así la FRE el mejor con una mayor resolución rápida y la IRE el peor con un control más lento. La utilización de los antibióticos en los perros con EII suelen ser recurridos para la eliminación de bacterias patógenas y la restauración del equilibrio homeostático del microbioma intestinal. Debido a que los antibióticos pueden causar efectos secundarios a largo plazo, se han destacado la utilización de los probióticos y prebióticos. Los beneficios de estos han sido variables aunque evidente en probióticos de múltiples

cepas y en perros con IRE. En el caso de los inmunosupresores sistemáticos necesarios para el control de los perros con EII, el fármaco más común es el prednisona la cual se ha mostrado su gran efectividad aunque con efectos secundarios. La budesonida con un mayor grado de efectividad que la prednisona no se han diferenciado en el grado de sus efectos secundarios pero tiene el potencial de ser mejor, por lo cual ambos representan buenas opciones.

Por último, es importante integrar toda la información posible de los hallazgos encontrados en los estudios clínicos y de laboratorio, de las respuestas obtenidas de los pacientes a los tratamientos empleados y de su seguimiento con la presencia o ausencia de signos clínicos para poder llegar a la remisión o control de la enfermedad. Aunque nuevos tipos de opciones de diagnóstico y tratamientos han salido a la luz, se requieren un mayor número de investigaciones y una aplicación rutinaria en la clínica para utilizar y confiar en ellas únicamente, sin embargo pueden complementar las que ya existen.

Recomendaciones

Con base a la etiología y el manejo que se lleva a cabo en los perros con enfermedad inflamatoria intestinal es importante evitar los cambios bruscos de dieta y la ingestión de sustancias o alimentos no adecuada para su consumo, tanto de los alimentos humanos como de la basura u objetos extraños. Por tal motivo desde un inicio se recomienda cuidar lo que consume el perro preferiblemente alimentándolo con una dieta de alta calidad fácilmente digerible, si la enfermedad ya se encuentra presente, se recomienda una administración continua de una dieta hidrolizada para evitar recaídas. Es importante tomar en cuenta que la resolución de la diarrea suele ser gradual con el tratamiento, en el caso de que no se resuelva, se deberá reevaluar el diagnóstico. Se recomienda realizar la endoscopia intestinal e histología para obtener un diagnóstico certero, excluyendo otras enfermedades con algunas características similares y proporcionar un adecuado tratamiento de acuerdo al tipo de EII presente. A pesar de las diferentes presentaciones de esta enfermedad en los perros, unos siendo menos graves que otros se recomienda dar un continuo seguimiento y monitoreo a los pacientes para evitar recaídas o un empeoramiento de la enfermedad, es importante

llevarlo a cabo especialmente en aquellos casos más graves como los perros con PLE, debido a las complicaciones que pueden padecer poniendo en peligro su vida.

Literatura Citada

1. Acosta, T. (2017). Enteritis linfoplasmática en un canino (Reporte de un caso). *Zoociencia*, Vol. 4(1): 4-14.
2. Allenspach, K., Mochel, J., Du, Y., Priestnall, S., et al. (2018). Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*, Vol. 56(3), 435-443.
3. Alvarado, B., Leal, E., García, E. (2018). Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina con Células Madre Mesenquimales. *Psicología Latina*. Vol. Especial, 16-19.
4. Arslan, Handan Hadil. (2017). Inflammatory bowel disease and current treatment options in dogs. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12 (3): 150- 158.
5. Bhavani, M., Kavitha, S., Vairamuthu, S., Vijayarani, K., Bhat, A. (2021). Clinical Signs, Activity Indices and Prognostic Indicators in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Indian Journal of Animal Research*.
6. Crespo, R., Cámara, P., Buendía, A., Ayala, I. (2015) Enfermedad inflamatoria crónica intestinal canina: hallazgos endoscópicos, bioquímicos y anatomopatológicos del tracto gastrointestinal anterior. *Arch Med Vet* 47.
7. Dandrieux, J., Mansfield, C. (2019). Chronic Enteropathy in Canines: Prevalence, Impact and Management Strategies. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Vol. 10: 203-214.
8. Defarges, A. (2020). Chronic Enteropathies in Small Animals: Inflammatory Bowel Disease. Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. <https://www.msdsvetmanual.com/digestive-system/diseases-of-the-stomach-and-intestines-in-small-animals/chronic-enteropathies-in-small-animals>
9. Farray, D., Rodríguez, F., Muñoz-Aznar, Y., Ravelo-García, A., Jaber, J. (2020). Study of correlations between clinical signs and morphological

- features identified in dogs affected with inflammatory bowel disease. *Macedonian Veterinary Review*, Vol 43(1): 13-22.
10. García Villar, Sergio. (2018). Uso de antibióticos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en perros. Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza.
 11. Hermida, M., Vuori, K., Moore, R. (2021). Early life modifiable exposures and their associations with owner reported inflammatory bowel disease symptoms in adult dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 8.
 12. Jergens, A., Simpson, K. (2012). Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience*.
 13. Jergens, A., Simpson, K. (2011). Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol. 41(2): 381-398.
 14. Kalenyak, K., Isaiah, A., Hielmann, R., Suchodolski, J., Burgener, I. (2018). Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. *FEMS Microbiology Ecology*, Vol. 94, No. 2.
 15. Kent, A. (2017). Canine chronic enteropathy. Disponible en: <https://www.vettimes.co.uk/app/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/canine-chronic-enteropathy.pdf>
 16. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., Jergens, A. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol, 33(1):11-22.
 17. Marchesi, M., Timpano, C., Busechian, S., Pieramati, C., Rueca, F. (2017). The role of diet in managing inflammatory bowel disease affected dogs: a retrospective cohort study on 76 cases. *Veterinaria Italiana*, Vol. 53(4): 297-302.
 18. Mott, J., Morrison, J. (2019). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Gastrointestinal diseases*. Primera edición. John Wiley & Sons Inc. 20 - 27 pp.

19. Perez, Beatriz Agulla. (2021). Evaluación del inmunofenotipo en sangre periférica y en biopsias intestinales de perros con Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Veterinaria. Madrid, España.
20. Reyes Bolivar, Cristhiam Fair. (2017). Manejo de un paciente canino con enfermedad inflamatoria intestinal. Corporación Universitaria Lasallista, Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias.
21. Sacoor, C., Barros, L., Montezinho, L. (2020). What are the potential biomarkers that should be considered in diagnosing and managing canine chronic inflammatory enteropathies?. Open Veterinary Journal, Vol. 10(4): 412-430.
22. Spillmann, Thomas. (2008). How I treat Canine Inflammatory Bowel Disease. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.
23. Yogeshpriya, S., Veeraselvam, M, Krishnakumar, S. (2017). Technical review on inflammatory bowel disease in dogs and cats. International Journal of Science, Environment and Technology, Vol. 6, No 3, 1833 – 1842.