



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Uso de antibióticos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal
en perros.

Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease in dogs.

Autor/es

García Villar, Sergio

Director/es

Gascón Pérez, Faustino Manuel

Facultad de Veterinaria

2018

Índice

Resumen/Abstract:	1
Justificación y objetivos.....	2
Metodología.....	3
Resultados.....	3
Enfermedad Inflamatoria del Intestino Grueso (Colitis)	5
Fisiopatología y mecanismos de la EII.....	9
Influencia de la dieta	10
Diagnóstico.....	10
Principales tratamientos para el control de la EII	10
Tratamientos no farmacológicos:	11
Tratamiento dietético	11
Probióticos	11
Transferencia Fecal Microbiana (TFM).....	12
Tratamientos farmacológicos:.....	12
Antibióticos.	13
Antibiotic Responsive Diarrhea (diarrea que responde a antibióticos)	13
Tylosin-Responsive Diarrhea (TRD)	13
Rifaximina.....	14
Fluoroquinolonas (ciprofloxacina y enrofloxacina).....	15
Metronidazol.....	16
Glucocorticoides.....	16
Otros tratamientos farmacológicos:	17
Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina)	17
Ciclosporina	17
Agentes citotóxicos	17
Discusión	18
Conclusiones/Conclusions.....	20
Valoración personal y agradecimientos.....	21
Referencias Bibliográficas	22
Anexos.....	25

Resumen:

Una cantidad creciente de pruebas sugiere que la flora entérica puede tener un papel importante en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), ya que, en todos los casos, los pacientes parecen tener la composición luminal alterada lo cual podría, proporcionar el estímulo necesario para el inicio y el mantenimiento de la inflamación crónica que caracteriza a las EII. El presunto papel de las bacterias en la patogénesis de la enfermedad proporciona la justificación para el uso de agentes, como los antibióticos, que alteran la flora intestinal. Sin embargo, existe mucha incertidumbre acerca de la utilización óptima de los antibióticos en el tratamiento de estas enfermedades, y hay que tener en cuenta que los antibióticos pueden inducir efectos adversos, especialmente durante la terapia a largo plazo.

Este estudio pretende evaluar la eficacia de ciertos antibióticos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el objetivo principal de estudio, la eficacia sobre la colitis crónica que no responde a los tratamientos empíricos.

Abstract:

A growing amount of evidence suggests that enteric flora may have an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), since, in all cases, the patients appear to have altered luminal composition, which may provide the stimulus needed for the initiation and maintenance of chronic inflammation that characterizes IBD. The alleged role of bacteria in the pathogenesis of disease provides justification for the use of agents such as antibiotics, which alter the intestinal flora. However, there is much uncertainty about the optimal utilization of antibiotics in the treatment of these diseases, and must take into account that antibiotics can induce adverse effects, especially during long-term therapy.

This study aims to assess the efficacy of certain antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease, being the main objective of the study, the efficacy of chronic colitis unresponsive to the empirical treatments.

Justificación y objetivos

Tritón, un labrador de 11 años, vino a la consulta de Medicina Interna del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza con una diarrea crónica; con un curso de varios meses. Se realizó la anamnesis, se planteó el diagnóstico diferencial y se realizaron las pruebas accesorias necesarias para avanzar en dicho diagnóstico: Análisis coprológico, análisis hematológico y bioquímico, radiología y ecografía abdominales, tras la interpretación de estas pruebas se llega a la conclusión de que el paciente sufre una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de intestino delgado ; se le plantea a los propietarios realizar una endoscopia digestiva para toma de biopsias y tipificar el tipo de lesión, a lo que los propietarios no acceden. Se decide seguir el protocolo de tratamiento para este tipo de diarreas: Dieta hipoalérgica, metronidazol y fenbendazol; como el animal no responde a este tratamiento, se añaden dosis bajas de metilprednisolona (1 mgrs. /krgs. Cada 12 horas), el animal responde favorablemente durante 2 años (durante los cuales estuvo con la dieta y la metilprednisolona), tras los cuales vuelve la diarrea, y a pesar de subir las dosis del corticoide y añadir un probiótico a la dieta (**DAFORTE®** Suspensión de laboratorios Pharmadiet Veterinaria) la diarrea no cesa.

Se les plantea a los propietarios nuevamente realizar una endoscopia con biopsia para confirmar el origen y el tipo de enteritis, pero se niegan, con lo cual sin poder saber el origen del problema, y antes de seguir subiendo la dosis de corticoides, procedemos a probar con la administración de una quinolona, (ciprofloxacina), basándonos en su eficacia en otros tipos de enteritis crónicas y valorando previamente que no va a ser perjudicial para el animal. (9, 10, 11, 13) Efectivamente, se comprueba que la diarrea cesa, y según la propietaria, Tritón come más y está mejor. Tras un tiempo, se retira el antibiótico, manteniendo el corticoide a dosis bajas y los propietarios observan que la diarrea vuelve, independientemente de la dosis del corticoide, pero vuelve a cesar si ponemos de nuevo el antibiótico, y a día de hoy, Tritón tiene más de 13 años, está en muy buen estado y los propietarios continúan con el uso del antibiótico para controlar la diarrea.

¿Cómo se explica esta respuesta? ¿Cómo actúa el antibiótico? Esta revisión bibliográfica pretende por tanto, dar respuesta a estas preguntas y recopilar información de cómo el uso de antibióticos puede estar relacionado con la mejoría clínica y el control de este tipo de enteropatías crónicas, e idear una posible hipótesis respecto a este caso en concreto.

Metodología

El trabajo sigue un modelo de revisión bibliográfica. Se ha utilizado como sistema de citación o indexado, el estilo Vancouver. Para la realización del trabajo, se ha utilizado como primera fuente de información, el libro "Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th Edition", en su versión electrónica. Posteriormente, se ha profundizado en el tema con la búsqueda de variados estudios contenidos en diferentes revistas (Journals) y bases de datos científicas tales como:

ALCORZE; PubMed; J.Fems Microbiology Ecology; J.Gastroenterology; APMIS; J.Veterinary Immunology and Immunopathology; J. Expert Review of Anti Infective Therapy; BMC Veterinary Research; Current Therapeutic Research Clinical and Experimental; Journal of Veterinary Internal Medicine; The Veterinary journal; Pharmacology; Journal of infection and immunity; World Journal of Gastroenterology; Polish Journal of Veterinary Sciences y J. Inflammatory Bowel Diseases.

Por supuesto, el caso de Tritón, descrito en el apartado anterior, nos servirá de base para discutir los hallazgos de la revisión bibliográfica.

Resultados

La Enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno intestinal crónico idiopático, está mediado inmunológicamente, y es el resultado de complejas interacciones entre factores inmunológicos y ambientales en hospedadores genéticamente susceptibles. Está caracterizado por signos GI persistentes o recurrentes y evidencias histológicas de inflamación intestinal. Los perros con EII tienden a ser de mediana edad (edad promedio de 6,5 años con un rango de edad amplio). Parece ser que hay ciertas razas susceptibles (por ejemplo, Pastor Alemán, Shar Pei, Bulldog Francés, etc.) pero no hay en cambio ninguna predilección por un sexo u otro en cualquiera de las dos especies reportadas. (1, 2)

Los datos clínicos y los datos de investigación indican que la microbiota residente probablemente juega un papel fundamental en la evolución del proceso inflamatorio de la EII en animales de compañía. Existe una interacción directa entre e la microbiota comensal y la mucosa intestinal, la cual estimula la actividad inflamatoria del intestino, produciendo lesiones intestinales. (3)

Las lesiones pueden limitarse al ID, pueden ser difusas como en la gastroenterocolitis o pueden ocurrir en regiones anatómicas con mayores concentraciones de bacterias luminales, tales como el colon (objetivo de estudio más adelante). (1,2)

Además se ha visto en diferentes estudios que los perros con enfermedad inflamatoria intestinal han mostrado claramente diferentes comunidades microbianas intestinales en comparación con perros sanos, lo cual aumenta la sospecha del importante rol que pueden tener el tipo y la cantidad de bacterias luminales presentes en el animal. (4)

Múltiples modelos animales también responden a la antibioterapia para la enfermedad. Niveles terapéuticos de metronidazol y tilosina consiguen atenuar la enfermedad clínica en gatos y perros, respectivamente. (5) La colitis granulomatosa (GC, antes colitis histiocítica ulcerosa) en perros ya ha sido reconocida por ser asociada a un cepa adherente e invasiva de *E. coli* (AIEC), a la cual los perros afectados responden con terapias de fluoroquinolonas (6). Además detallados estudios filogenéticos han confirmado semejanzas llamativas entre el AIEC aislado en perros Bóxer con GC y el AIEC aislado en íleon de los seres humanos con la enfermedad de Crohn. (7)

Inflamación de la mucosa intestinal

La inflamación es la respuesta celular y vascular a una gran variedad de causas, incluyendo infección, isquemia, trauma, toxinas, neoplasias y reacciones Inmuno-mediadas que alteren la barrera mucosa, esto produce un aumento de las metaloproteinasas en la matriz y consecuente daño celular. (8)

Esta puede ser inducida de una de estas tres formas: a través de la alteración de la microbiota endógena, a través de una reacción con la barrera mucosa o a través de la desregulación del sistema inmune. Si hay alteración de la barrera mucosa o una alteración del sistema inmune, la presencia de una flora entérica es esencial para la expresión de la inflamación. Esto sugiere que los individuos sanos son tolerantes a la propia microbiota intestinal, a diferencia de lo que sucedería en pacientes con EII idiopática. (8) En el caso de colitis, las funciones principales del colon son la absorción de agua y electrolitos (colon proximal) y el almacenamiento de las heces (colon distal). La inflamación puede alterar estas funciones en muchos aspectos. Además, la colitis tiene efectos directos sobre la motilidad colónica, dando por resultado la defecación frecuente y el tenesmo. Por último, trastornos de la motilidad y la absorción pueden cambiar la composición de la microbiota comensal luminal, que juega un papel importante en el mantenimiento de la función colónica, contribuyendo así al deterioro. (2)

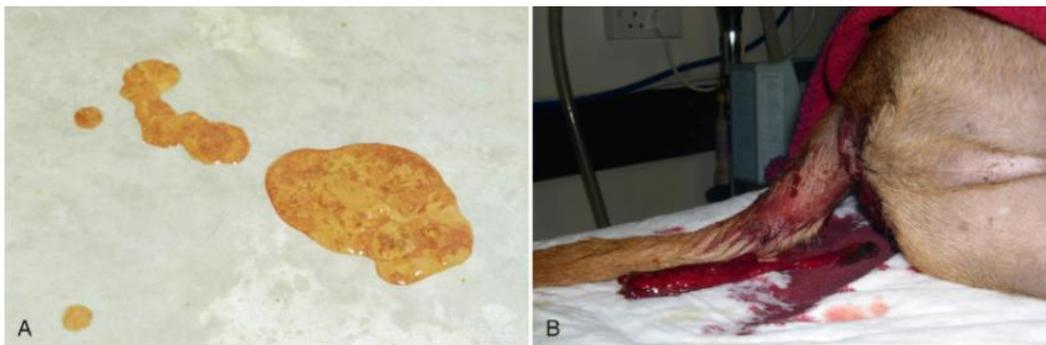
Enfermedad Inflamatoria del Intestino Grueso (Colitis)

La inflamación del Intestino Grueso, llamada simplemente colitis, es generalmente difusa y la inflamación de regiones específicas se identifica por los nombres de Tiflitis (ciego), colitis (colon) y proctitis (recto). Es más, común en perros que en gatos y puede ser aguda o crónica.

Colitis Aguda

La colitis aguda es, por definición, brusca en el inicio y es generalmente autolimitada. La patología se diagnostica generalmente basándose en los signos clínicos característicos de: diarrea mucoide, hematoquecia debida a la inflamación y al aumento del peristaltismo y tenesmo debido a alteración de la motilidad colónica. (2)

El tratamiento de la colitis aguda es en gran medida de apoyo y no específico, ya que en la mayoría de los casos es autolimitante. La restricción de alimentos temporal y una modificación dietética (dietas bajas de grasa, altamente digestibles) puede ser suficiente. (2)



Colitis Crónica Idiopática

La colitis aguda que no responde a los tratamientos se convierte en una colitis crónica

Clínicamente, se diagnostica en animales con signos de inflamación crónica (> 3 semanas de duración) como anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de peso que no se puede identificar ninguna otra causa conocida. (2)

Si el colon está involucrado en la EII, el signo principal es la diarrea, generalmente con moco, hematoquecia, tenesmo y aumento de la frecuencia de la defecación. El diagnóstico de las colitis crónicas se basa en la evaluación endoscópica: Disminución de la luz del colon, resistencia a la insuflación, presencia de erosiones, úlceras, depósitos de fibrina, áreas de fibrosis, inflamación y engrosamiento de la mucosa, etc. Los animales afectados no responden al tratamiento sintomático con dieta, antiparasitarios y antibióticos. (2)

Se recomienda un sistema de puntuación clínico para calificar objetivamente la severidad de la enfermedad en cualquier mascota con colitis, para monitorizar la respuesta al tratamiento, así como para hacer estudios comparativos. (2)

Tipos de colitis crónicas

La evaluación histopatológica de las biopsias intestinales permite la clasificación, la cual se basa en el tipo de células inflamatorias que infiltran la mucosa:

Si las células que predominan en la mucosa del colon incluyen linfocitos o células plasmáticas (colitis linfocítica plasmocítica), eosinófilos (colitis eosinofílica), neutrófilos (colitis neutrofílica o supurativa) o macrófagos (colitis granulomatosa).

Colitis granulomatosa o ulcerativa-histiocítica (CUH)

Comúnmente conocida como colitis ulcerativa histiocítica (CUH), la colitis granulomatosa normalmente ocurre con mayor frecuencia en perros jóvenes de bóxer, generalmente antes de 2 años de edad, aunque últimamente se ve un incremento de casos en el Bulldog francés. También se han descrito ocasionalmente en otras razas, tales como mastines, Alaskan Malamutes, Bulldogs inglés y en un gato. La enfermedad se limita casi exclusivamente al colon, aunque se han observado casos con la implicación del ID. (2)

La lesión patognomónica de la CUH en el Bóxer es una infiltración mucosa de gran cantidad de macrófagos positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) que generalmente está acompañada de ulceración de la mucosa y pérdida de células caliciformes. (9)

Signos clínicos: son los signos de una colitis severa, con diarrea mucoide, hematoquecia, mayor frecuencia de defecación y tenesmo.

Etiopatogénesis.

La causa se ha debatido durante décadas. Hasta hace poco estaba considerada una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) inmunomediada idiopática. (9)

Más tarde, varios estudios independientes informaron simultáneamente de la remisión de la enfermedad tras seguir un tratamiento prolongado con enrofloxacin. El éxito del tratamiento con enrofloxacin en la colitis granulomatosa reforzaba la sospecha de una etiología infecciosa. (10,11)

Estos descubrimientos han sido apoyados por otros estudios independientes que a través de inmunolocalización detectaron bacterias E. Coli en el interior de macrófagos PAS-positivos del colon de 10/10 perros Bóxer con CUH (12). De hecho, la variante de E. Coli asociada a la CG (Colitis Granulomatosa) tiene un fenotipo similar al E. Coli enteroinvasivo aislado en infecciones crónicas del tracto urinario en las mujeres y endometritis bovina. (13,9,14).

Cabe mencionar que las cepas de E. Coli aisladas en perros Bóxer son sorprendentemente similares a las implicados en la ileítis de la enfermedad de Crohn, que son capaces de invadir, persistir y replicarse en los macrófagos y las células epiteliales de individuos genéticamente susceptibles, dando lugar a la producción de citoquinas pro inflamatorias tales como TNF- α , IFN- γ y IL8.15, 16, 23, y resultando en lesiones granulomatosas. (9,7)

Tratamiento.

El pronóstico de la colitis granulomatosa se consideraba grave cuando el tratamiento consistía en varias combinaciones de manejo dietético y tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor con sulfasalazina, prednisolona y azatioprina. Inevitablemente estas estrategias no eran eficaces, y muchos perros tuvieron que ser sacrificados porque eran refractarios al tratamiento. El descubrimiento del éxito de la enrofloxacin invirtió el pronóstico y la curación era posible, ya que la erradicación de esta bacteria se asocia con la remisión clínica e histológica. (10,11)

Colitis linfoplasmocitaria (CLP)

La colitis linfoplasmocitaria (CLP) es la forma de EII crónica más frecuente en la clínica canina. La diarrea aparece por un mecanismo de reducción en la absorción de agua y electrolitos en colon transversal y ascendente, así como por una alteración del peristaltismo a éste nivel que provoca un dolor intenso. La inflamación de la mucosa provoca un aumento de la secreción de moco que aparece en las heces. Este proceso inflamatorio vuelve la mucosa más friable y frágil, favoreciendo de esta forma el sangrado de la misma. (14) La etiología todavía es desconocida, ya que, actualmente, hay pocos estudios al respecto. (15) En uno de ellos, la CLP canina se asoció con una sobre expresión de la citoquina IL-2, en comparación con los niveles presentes en la mucosa colónica sana, y en la mucosa de perros con diarrea intestinal, pero histopatología normal (cuyos niveles eran bastante más bajos). También se observaron niveles más altos de TNF- α mRNA en perros con CLP comparados con aquellos con la mucosa intestinal sana.

Estos resultados indican que la CLP podría estar asociada con la activación de los linfocitos CD4 + T-helper y el aumento de la producción de citoquinas de tipo T-helper1. (16) En conclusión, se sospecha que la patogénesis de la CLP canina está relacionada con la infiltración linfocítica y la activación y producción de citoquinas Th1. Esto no sólo proporciona un primer inciso en la patogénesis de la CLP canina, si no también objetivos para nuevos agentes terapéuticos y métodos alternativos de monitorización objetiva de la respuesta a la terapia. (16)

Tratamiento.

Se basa en el uso de olsalazina o mesalazina (10-20 mg por Kg cada 8 o 12 horas), azatioprina (2 mg por Kg cada 24 horas tras 3-4 semanas, bajamos a 0.5 mg por Kg cada 24 horas), metronidazol (10-30 mg por Kg cada 8 o 12 horas), tilosina (40-200 mg por Kg cada 12 horas) y prednisolona (1-2 mg por Kg cada 12 horas). Se pueden usar por separado o combinarlas, siempre buscando reducir al mínimo el uso de la metilprednisolona. En cuanto al tratamiento dietético, aconsejamos el uso de dietas pobres en grasa y fibra y ricas en hidratos de carbono y proteínas de fácil digestión. El uso de ácidos grasos Omega3 y 6 en relación 1:5 a 1:10 reduce la formación de leucotrienos (B4), lo que reduce los procesos inflamatorios a nivel local. (3)

Colitis neutrofílica o supurativa

La inflamación gastrointestinal neutrofílica refleja comúnmente una causa bacteriana, por ejemplo, Campylobacter se caracteriza por atraer neutrófilos y generalmente se recetan antibióticos antes que inmunosupresores. (2)

Colitis eosinofílica

Puede ser una enteropatía primaria o bien formar parte de un síndrome gastrointestinal. Su etiología es desconocida, pero se cree relacionada con una respuesta autoinmune frente a antígenos alimentarios o parasitarios. En el hemograma es posible encontrar eosinofilia superior a 300 eosinófilos por cc. (2) Es la menos común.

Tratamiento.

Se basa en el uso de dietas hipoalérgicas y en el control de la respuesta inmunológica mediante prednisolona o azatioprina. (14)

Fisiopatología y mecanismos de la EII

Existen similitudes en los signos clínicos y en el mecanismo de enfermedad entre la EII de los perros y la EII de los seres humanos; sin embargo, la zona del intestino afectada y los cambios histopatológicos difieren entre ambas especies.

Los dos tipos predominantes de EII canino son la enteritis linfoplasmocitaria y la enteritis eosinofílica, caracterizadas por la infiltración del tipo respectivo de células en la mucosa, las cuales pueden afectar prácticamente cualquier área del tracto gastrointestinal, pero las lesiones más comunes implican al intestino. (17)

En las personas, la enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos principales trastornos: la enfermedad de Crohn, que se caracteriza por una inflamación granulomatosa o piogranulomatosa transmural generalmente en el íleon; La colitis ulcerosa es una patología superficial difusa, generalmente caracterizada por la ulceración y por la infiltración de células inflamatorias en el recto, colon y ocasionalmente la mucosa del íleon. La patogenia exacta de la EII no ha sido aclarada, pero estudios de EII humano y modelos de ratón de la colitis han conducido a la hipótesis actual de que hay una pérdida de tolerancia inmunológica a las bacterias luminales o antígenos de alimentos conduce a una respuesta inflamatoria. El papel de la flora entérica o bacterias patógenas ha suscitado interés en el uso de la terapia antibiótica en el tratamiento de estas enfermedades. (2)

La fisiopatología de la enfermedad en humanos no se entiende completamente; sin embargo, se cree que implica una relación compleja entre la predisposición genética, las bacterias entéricas y el sistema inmunológico. Recientes estudios realizados en perros y gatos sugieren la existencia de un proceso patogénico molecular similar, incluyendo potencialmente una barrera mucosa defectuosa, un sistema inmunitario anormal y cambios en la microbiota.

La importancia de los factores genéticos en la EII canina se da por el hecho de que ciertas razas parecen predisuestas, ya que algunas presentaciones de EII son vistas sólo en razas o líneas de pedigree concretas, como la Colitis ulcerativa histiocítica del Bóxer, la enteropatía inmunoproliferativa del Basenji o el síndrome diarreico en Lundehunds. Sin embargo, no existen estudios genéticos detallados en perros. (17) Actualmente no hay evidencias de que haya diferencias significativas entre la EII del Intestino delgado y del intestino grueso. De hecho, la mayoría de las EIIs son difusas, afectando ambas regiones, o afectando solo al Intestino Delgado; en la experiencia del autor, la colitis idiopática aislada es poco frecuente. (2) Los individuos normales mantienen tolerancia a la flora bacteriana endógena que reside dentro de su tubo

digestivo, un fenómeno mediado por el tejido linfoide gastrointestinal. La pérdida de esta tolerancia es un factor clave en el desarrollo de la inflamación intestinal crónica. Las manifestaciones de tal inflamación incontrolada en los seres humanos incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca. Los perros pueden verse afectados de manera similar. (18)

Influencia de la dieta

La alergia alimentaria se ha asociado con una respuesta inflamatoria intestinal, pero se resuelve normalmente con una dieta de exclusión. Los efectos de los antígenos dietéticos en la EII no han sido estudiados en detalle en perros o gatos, pero el tratamiento dietético es considerado un componente integral de la terapia, ya que se sabe que la dieta puede ejercer efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la microbiota intestinal y la mucosa y así modificar el proceso inflamatorio de la mucosa. Una gran proporción de perros y gatos con colitis clínica, responde a la terapia dietética, aunque la regeneración histológica no se suele dar. (2)

Diagnóstico

La biopsia intestinal es necesaria para el diagnóstico de EII, pero el diagnóstico de la EII idiopática debe limitarse a los casos en que la evidencia histológica de la inflamación se encuentra sin una causa subyacente obvia. Todas las otras etiologías, incluyendo las condiciones infecciosas y dietéticas deben ser excluidas. Por lo tanto, antes de la biopsia intestinal se lleva a cabo, una evaluación de laboratorio y de diagnóstico por imagen. Tales pruebas no pueden probar la inflamación es idiopática, pero puede ayudar a eliminar las causas conocidas de EII y la posibilidad de una causa anatómica intestinal (p. ej., tumor, intususcepción) o extraintestinal (p. ej., pancreatitis). Además, al determinar si existe enfermedad intestinal focal o difusa, el médico puede elegir el método más adecuado de la biopsia intestinal.

En el caso de colitis, la colonoscopia flexible permite la visualización completa del IG. La examinación histopatológica de muestras obtenidas permite descartar procesos neoplásicos y diferenciar entre los distintos tipos de colitis. (2) Imágenes de ejemplo en “Anexo 1”.

Principales tratamientos para el control de la EII

Es importante saber la enfermedad es idiopática o si existe una causa subyacente, ya que los tratamientos difieren. Una vez que se hayan descartado las causas conocidas, puede hacerse un

diagnóstico de presunción de EII idiopática y comenzar tratamiento empírico basado en modificaciones dietéticas y medicamentos con efectos secundarios mínimos.

Además, el diagnóstico preciso a través de la biopsia debería realizarse antes del uso de glucocorticoides, ya que tienen efectos secundarios y podrían enmascarar otros signos en caso de realizar más pruebas. Sin embargo, la terapia empírica con glucocorticoides se puede intentar si los otros tratamientos fracasan.

Es obligatorio un diagnóstico histológico antes de la utilización de otros fármacos inmunosupresores, ya que pueden tener efectos secundarios potencialmente permanentes e incluso provocar la muerte. (2)

Tratamientos no farmacológicos:

Tratamiento dietético

Dietas de exclusión altamente digeribles, bajas en residuos, con proteínas hidrolizadas o de alto valor biológico están indicadas. La adición de fibra fermentable, la cual es metabolizada por las bacterias colónicas, ha demostrado tener un beneficio complementario en estudios clínicos sobre la colitis crónica canina y felina, y a menudo se añade a los piensos comerciales. Actúa como prebiótico y puede influir en la composición de la flora del IG. En gatos, se vio un aumento de concentraciones fecales colónicas de *Bacteroides* y *Lactobacillus* spp., además de una disminución de *E. Coli* y *C. perfringens*. (2)

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que son beneficiosas para el tracto GI del huésped cuando se suministra en cantidades adecuadas (2). Los mecanismos propuestos a través del cual los probióticos mejoran salud de hospedador incluyen: la reducción de la permeabilidad intestinal al aumentar la secreción de mucina por las células caliciformes, una estimulación en la secreción de IgA, la disminución del pH luminal, etc. Los organismos probióticos más utilizados son el *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. (22)

Existe una gran evidencia que indica que la microbiota intestinal tiene un papel en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La composición de la microbiota intestinal parece estar alterada en los pacientes con EII, con un aumento de bacterias "patógenas" y una disminución de bacterias supuestamente beneficiosas como bifidobacterias y lactobacilos.

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. (34)

Sin embargo, ningún estudio clínico ha podido comprobar convincentemente los efectos de los probióticos en perros y gatos con enfermedades crónicas de la GI, aunque experimentos in vitro, estudios en perros y gatos con gastroenteritis aguda y en pacientes humanos indican que podrían ser potencialmente beneficiosos. El organismo probiótico *Enterococcus faecium* (SF68) ha sido administrada con seguridad en el tracto gastrointestinal canino, y ha demostrado incrementar el contenido de IgA fecal y la circulación de células B maduras en cachorros jóvenes. Aunque, hasta que no se realicen más estudios que demuestren su eficacia clínica, los veterinarios deberían ver esta terapia con cierto escepticismo. (2)

Transferencia Fecal Microbiana (TFM)

La transferencia fecal microbiana, implica la transferencia de las heces de un donante sano en el tracto intestinal de un receptor enfermo. No está claro si los beneficios de la TFM derivan de la transferencia de comensales viables, o de virus, proteínas, ácidos biliares, vitaminas, AGVs y la miríada de otras sustancias aún no identificadas en las heces, o alguna combinación de estas. (22,19)

Dos estudios recientes proporcionan información sobre casos de TFM en perros. Un perro con EII eosinofílica mejoró considerablemente después de una TFM vía enema, y permaneció sin signos clínicos de enfermedad durante 3 meses, (19) también se comprobó que 2 días después de la TFM, la flora fecal del perro era más similar a la de los donantes que a su propia muestra pre tratamiento. Además, la muestra fecal post-TFM tuvo mayor diversidad microbiana de la muestra pre-TFM. (22, 19)

Actualmente apenas hay datos científicos sobre estudios en animales, por lo tanto, es imposible determinar la seguridad del procedimiento en veterinaria. Los efectos adversos potenciales pueden incluir la transmisión directa de patógenos o agentes infecciosos.

Tratamientos farmacológicos:

En el momento en que no se logran controlar los signos clínicos con la terapia dietética y adyuvante (probióticos, etc.) debe considerarse empezar con el tratamiento farmacológico, aunque en casos severos, puede iniciarse simultáneamente con la modificación dietética.

(En el anexo 2 se haya una tabla con el tratamiento empírico farmacológico de la Colitis).

Antibióticos.

El papel de la flora entérica en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal constituye la justificación para el uso de antibióticos como agentes adyuvantes en el tratamiento. (20, 27) Sin embargo, hay que tener en cuenta que los antibióticos pueden inducir efectos adversos, especialmente durante terapias a largo plazo. (27)

Antibiotic Responsive Diarrhea (diarrea que responde a antibióticos)

El término de “Antibiotic Responsive Diarrhea” ARD se aplica a aquellas enteropatías crónicas idiopáticas que responden a la antibioterapia sin una causa subyacente, tras haberse eliminado todas las causas conocidas de diarrea. (21)

Algunos estudios demuestran que los perros con ARD pueden tener deficiencia selectiva de IgA (raza del pastor alemán) y mayor número de células T CD4 + en la mucosa, que puede reflejar una patogénesis inmunológica subyacente. La microbiota presente en ARD generalmente consiste en una población mixta de comensales aerobios y anaerobios que normalmente habitan el intestino. (21)

Deben realizarse evaluaciones diagnósticas exhaustivas para eliminar otras causas de diarrea. La actual prueba de diagnóstico de elección para ARD idiopática es la remisión de los signos clínicos después de un ensayo de antibióticos.

Tylosin-Responsive Diarrhea (TRD)

La tilosina es un antibiótico macrólido que se ha utilizado para para tratar enteropatías crónicas en perros, aquellas en las que se da una respuesta favorable tras el tratamiento con tilosina se les denomina “tylosin-responsive diarrhea” (TRD).

Se hizo un ensayo para ver cuál era el efecto de la tilosina sobre los perros sospechosos: Este ensayo incluyó a 14 perros sospechosos de TRD que estaban en tratamiento de tilosina y defecaban heces firmes. Una vez terminado el tratamiento se hizo un seguimiento de hasta 2 meses de los perros para determinar la recurrencia de la diarrea.

Una vez iniciada la diarrea, los perros se trataron con tilosina (por vía oral, 25 mg/kg una vez al día por 7 días). Al final del tratamiento, las heces volvían a ser firmes en 11 perros (perros de TRD); tres perros continuaron teniendo diarrea y fueron excluidos del estudio. Las muestras fecales se obtuvieron en tres puntos temporales para el cultivo de laboratorio y de enterococcus. (23)

En perros TRD, los recuentos de colonias de *Enterococcus* spp fueron significativamente mayores cuando los perros estaban bajo el tratamiento de la tilosina y mantenían consistencia fecal normal en comparación a cuando tenían diarrea tras finalizar el tratamiento de la tilosina.

En conclusión, el cese de la diarrea en perros TRD con tratamiento de tilosina podría estar mediado por la selección de una población específica de ácido láctico, *Enterococcus* spp., debido a sus propiedades probióticas potenciales. (22, 23) Curiosamente, también dio lugar a un aumento de las bacterias potencialmente patógenas como *C. perfingens*, *E. Coli* y *Pasteurella*, aunque ningún perro de este estudio desarrolló signos clínicos de enfermedad gastrointestinal durante el tratamiento. Los signos clínicos en perros con TRD se resolvieron dentro de los 3 primeros días de terapia. (22) La tilosina, ha demostrado ser eficaz en gato y perro con colitis crónica, pero las razones subyacentes a esta eficacia aún no están claras. (24)

Rifaximina

Es un antibiótico semisintético derivado de la rifampicina con un amplio espectro antibiótico contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias y con una mínima absorción sistémica.

Se ha tenido en cuenta por mejorar significativamente los signos clínicos de un grupo de perros con EI, sugiriendo su gran potencial para modificar el microbioma intestinal, reduciendo las cepas patógenas o aumentando la cantidad de comensales beneficiosos, o una combinación de ambas dos. (22)

Es un antibiótico de amplio espectro con unos niveles de absorción gastrointestinal insignificantes, ya que es poco soluble en agua, en comparación con el metronidazol, un medicamento antimicrobiano comúnmente empleado en perros con enteropatía crónica. (25)

Se realizó un ensayo clínico para evaluar su eficacia: Veinticuatro perros se incluyeron en dos grupos diferentes al azar: Grupo MET (10 perros) y RIF (14 perros). Los perros del grupo MET recibieron metronidazol 15 mg/kg/12h durante 21 días por vía oral, mientras que los perros del grupo de RIF, recibieron rifaximina 25 mg/kg/12h durante 21 días por vía oral. (25)

Los signos clínicos de la enfermedad se evaluaron el día antes del inicio de la administración de los fármacos en cuestión (D0) y al final del tratamiento (D21). También se midieron los niveles de proteína C reactiva (PCR) en el D0 y D21 sangre, como otro parámetro de la eficacia del tratamiento, ya sé que se eleva en caso de inflamación. El principal parámetro de eficacia evaluado fue la remisión completa al D21, los parámetros secundarios fueron la variación de los niveles séricos de CRP, variaciones de peso y cualquier efecto adverso observado entre el D0 y el D21. (25)

Resultados: El tratamiento con metronidazol o Rifaximina mejoró notablemente los signos clínicos de la enfermedad en ambos grupos: En el grupo MET la remisión completa fue alcanzada en 8 de los 10 perros (80.0%) y quedaron dos perros con una remisión parcial (20.0%). En el grupo RIF, 12 de los 14 perros mostraron una remisión completa (85.7%), y los 2 perros restantes tenían una remisión parcial (14.3%). También hubo una disminución significativa de los niveles de CRP, consiguiendo la Rifaximina una reducción algo mayor de sus niveles al D21. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos, MET y RIF. No hubo presencia de ningún efecto secundario por parte de ambos fármacos durante la realización del estudio. (25) El presente estudio demostró, por primera vez, que la Rifaximina oral podría representar una alternativa eficaz al metronidazol para la inducción de la remisión clínica en perros con Enteropatía crónica. (25)

Otros estudios en humanos han demostrado que puede ser eficaz para el tratamiento de infecciones gastrointestinales no sistémicas y otras enfermedades infecciosas entéricas, incluyendo la colitis por clostridium difficile, la gastritis crónica por Helicobacter pylori y trastornos gastrointestinales crónicos incluyendo encefalopatía hepática, sobrecrecimiento bacteriano en ID y la enfermedad inflamatoria intestinal. Algo muy importante es que la rifaximina parece no producir resistencia bacteriana, tiene un excelente perfil de seguridad y las reacciones adversas al fármaco han sido comparables a las asociadas con el agente placebo de control. (17)

También se evaluó la eficacia en pacientes con una historia de baja tolerancia a los corticosteroides (20) El tratamiento con Rifaximina indujo la remisión clínica en el (70%), sin efectos adversos aparentes. Estos datos preliminares sugieren que podría ser beneficiosa en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa activa, evitando el tratamiento con corticosteroides en la mayoría de los casos. (20)

La rifaximina ha proporcionado resultados prometedores. Su actividad terapéutica potencial en la EII merece ser investigada y confirmada en estudios controlados más grandes. La dosis óptima todavía tiene que definirse mejor. (27)

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina y enrofloxacin)

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, así como en la enfermedad de Crohn en humanos. (9, 28)

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 y que la remisión clínica de esta

enfermedad se correlaciona con la erradicación de estas bacterias, a través del uso de fluoroquilonas. (9, 10, 13)

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. De hecho, ya se han desarrollado resistencias a la enrofloxacin (quizás debido a su uso inadecuado) y algunas cepas aisladas en perros con CG, son ahora sólo sensible a amikacina. Esto nos debería concienciar que la terapia antimicrobiana debería guiarse por cultivo de la mucosa y antibiograma en lugar de por sabiduría empírica. (29,30)

Metronidazol

El metronidazol es un antibiótico antiprotozoario que comúnmente se utiliza en pequeños animales con trastornos gastrointestinales agudos y crónicos. En un estudio de Jergens, se muestra que la monoterapia con prednisona oral es tan eficaz como el tratamiento combinado con prednisona y metronidazol para el tratamiento de IBD canino. Los efectos adversos de cualquiera de los fármacos son infrecuentes, y ambos medicamentos son bien tolerados cuando se utiliza como parte de un régimen de terapia de inducción de EII. Un estudio reciente en perros sanos reveló que el metronidazol disminuye diversidad bacteriana fecal pero aumenta las proporciones de bacterias potencialmente beneficiosas como Bifidobacterium. (22)

Además, el metronidazol ha demostrado tener efectos inmunomoduladores. Se utiliza en perros y gatos con colitis para modificar la flora intestinal, disminuyendo la inflamación y la cantidad de anaerobios obligados. Puede ser hepatotóxico y neurotóxico a dosis elevadas. (2)

Los niveles de CRP(C-Reactive Protein) pueden estar normales o elevados en perros con EII, pero un cambio en la concentración tras de tratamiento es útil para evaluar el efecto de la terapia farmacológica. (31)

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se utilizan como una segunda línea de tratamiento para perros con EII refractaria a la modificación dietética, al metronidazol y a la sulfasalazina. Debido a los efectos secundarios, las dosis inmunosupresoras de prednisona se reservan idealmente para pacientes que han confirmado histológicamente la enfermedad y donde se ha descartado otras causas subyacentes. La budesonida, que es metabolizada primariamente en un 90% por vía hepática, se utiliza en algunos casos de enfermedad inflamatoria intestinal generalizada, pero no hay informes de su eficacia en la colitis idiopática aislada. (2)

Otros tratamientos farmacológicos:

Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina)

Es un antiinflamatorio no esteroideo, eficaz en el tratamiento de la Colitis ulcerosa en humanos. Sin embargo no hay estudios sobre si es segura su administración en perros y gatos, por lo que no es recomendable su uso. (2)

El principal efecto adverso de la sulfasalazina es la queratoconjuntivitis seca (QCS); Aunque el mecanismo de acción exacto es desconocido, se sabe que la sulfasalazina puede dañar las glándulas lagrimales. Es posible la presencia de vómitos, que pueden evitarse si el fármaco se administra con alimentos, también se ha registrado la pancreatitis aguda como efecto secundario. (2) Existen otros pro fármacos con el mismo mecanismo de acción: La olsalazina que se necesita la mitad de dosis que con la sulfasalazina y al parecer reduce el riesgo de QCS; y la balsalazida pero su seguridad y eficacia no se han demostrado en perros y gatos y por tanto no está recomendada su administración. (2)

Ciclosporina

La ciclosporina reduce la producción de IL-2 en células T y por lo tanto las hace más susceptibles a la apoptosis. Su eficacia a dosis de 5 mg/kg PO cada 24 h durante 10 semanas se ha comprobado en 9 de los 14 perros con EII resistente a esteroides, pero ninguno tenía específicamente colitis idiopática aislada. (2)

Agentes citotóxicos

Los agentes citotóxicos pueden usarse como agentes sustitutos de los esteroides para tratar todas las formas de EII (no específicamente la colitis idiopática). Pero debido a sus potenciales efectos secundarios, deben reservarse para los animales con EII ya documentada que no responda a ningún otro tratamiento. El clorambucilo se ha utilizado con éxito en perros y en gatos con enfermedad inflamatoria intestinal. La azatioprina ha sido recomendada para perros con EII refractaria a dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Es poco eficaz como agente único, por lo que debe ser utilizado como terapia adyuvante. Se han utilizado dosis de 2 mg/kg por vía oral cada 24 horas en perros y 0.3 mg/kg por vía oral cada 48 horas en gatos, con cierto éxito en la EII. (2)

Discusión

Respecto al caso de Tritón, el labrador de 11 años, recordamos que fue diagnosticado de EII, tratado con dieta hipoalergénica, metronidazol y fenbendazol y dosis bajas de metilprednisolona (1 mgrs. /krgs. Cada 12 horas). Durante dos años respondió de forma adecuada, sin embargo, tras este período, hubo una recidiva y presentó de nuevo signos de diarrea. A partir de ese momento, el único fármaco que consiguió controlar los signos de diarrea fue una fluoroquinolona: la ciprofloxacina, (combinada con la dieta y la metilprednisolona a dosis bajas), ya que en el momento en que se dejaba de administrar este antibiótico, la diarrea aparecía de nuevo, independientemente de la dosis de corticoides. Sin embargo tampoco se pudo quitar completamente los corticoides en sustitución del antibiótico pues este último no podía por si solo eliminar los signos de diarrea.

Lo que llama la atención es esa respuesta a la ciprofloxacina. ¿Por qué? ¿Qué efecto tiene el antibiótico en este caso para producir el cese de la diarrea? ¿Sería posible tratarse únicamente con antibiótico y dieta evitándose administrar corticoides y así los efectos secundarios que su uso conlleva? ¿Cuál puede ser la causa para que una quinolona sea efectiva? ¿Qué posible explicación tiene?

Después de revisar toda la bibliografía buscando respuestas a esas preguntas, se halla que no existe ninguna hipótesis consensuada. Por una parte, llama la atención, la escasez de estudios e información al respecto sobre ciertas enfermedades relacionadas con la EII del perro, por ejemplo para la colitis eosinofílica o la linfoplasmocitaria (la más frecuente) no se sabe de una etiología concreta, a día de hoy es desconocida, y apenas existen estudios, por tanto no hay tratamientos realmente efectivos, y no existe una cura como tal. Mientras que por otra parte, para la colitis granulomatosa (típica de razas como el Bóxer), existen múltiples estudios, (9, 10, 13, 28, 29, 30) quizás debido a la relación que guarda con la enfermedad de Crohn en humano, la cual ha sido muy estudiada, y se ha visto que el agente etiológico es un E.coli y que su erradicación a través del uso de antibióticos como quinolonas durante largos períodos de tiempo, conlleva a la mejora incluso a la resolución clínica de esta enfermedad. (9, 10, 13)

Sabemos que la EII se dan por una interacción compleja entre el sistema inmune, los antígenos que presenta el microbioma intestinal, y una susceptibilidad genética, (17, 18) por ejemplo la del bóxer, sin embargo, ¿el modelo del bóxer se puede aplicar en estos casos? No hay constancia de que el labrador tenga ningún tipo de susceptibilidad de raza para este tipo de enfermedades y no hay referencia de ninguna “colitis granulomatosa del labrador por E.coli”, por ejemplo.

Por tanto, en relación al caso de Tritón, se probó a utilizar una quinolona vista su utilidad en algunos tipos de colitis crónicas, como la ya mencionada anteriormente, el hecho de que esta respondiera al antibiótico, quizás signifique que, exista alguna bacteria patógena, sensible a las quinolonas, que contribuya de alguna forma a la presentación del cuadro de diarrea. Sin embargo este hecho es desconocido actualmente.

A pesar de que, todavía existe controversia con respecto al uso de antibióticos como terapia primaria para el tratamiento, si los tratamientos empíricos no funcionan, y no se pone en riesgo la vida del animal, ¿Por qué no probar a administrar estos antibióticos como terapia adyuvante? No se pierde nada y pueden ser potencialmente beneficiosos como en el caso de Tritón, que de no haberse administrado la quinolona, quizás seguiría recibiendo elevadas dosis de corticoides, pudiendo dar lugar a enfermedades derivadas como el Cushing iatrogénico entre otras, siendo estas potencialmente más perjudiciales que los problemas derivados del uso de un antibiótico de forma temporal para comprobar la respuesta a este (pudiendo ser beneficiosa o no, pero con riesgo mínimo).

No solo las fluoroquinolonas son efectivas, también se ha estado utilizando el metronidazol, que ha demostrado tener efectos inmunomoduladores y se ha utilizado en perros con colitis para modificar la flora intestinal, disminuyendo la inflamación y la cantidad de anaerobios obligados. (2) Un dato importante respecto al uso de la ciprofloxacina en Tritón durante un tiempo tan prolongado, sería el posible desarrollo de antibioresistencias (29, 30) o presencia de efectos secundarios, descritos en la guía y prospecto del antibiótico, que no han aparecido en el caso de Tritón, al menos hasta ahora.

Cabe mencionar que durante la revisión se han hallado datos interesantes acerca de la Rifaximina (un antibiótico con un amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias y con una mínima absorción sistémica). Varios estudios en humanos y en perros, han comprobado que además de ser muy efectiva en el tratamiento de las enteropatías crónicas, (20, 25), parece no producir resistencia bacteriana, lo cual es un dato muy importante, debido al problema de antibioresistencias actual. (17)

La hipótesis sobre cómo actúan los antibióticos en la patología que nos ocupa se basa en el gran potencial para modificar el microbioma intestinal, reduciendo las cepas patógenas o aumentando la cantidad de comensales beneficiosos, o una combinación de ambas dos, lo cual podría responder a esta mejora clínica de la enfermedad, incluso su remisión en algunos casos (como en la Colitis granulomatosa del Bóxer, o como en el cese de la diarrea en nuestro labrador). (22, 23) Si vamos por este camino, también podría venirnos a la mente el uso de los

probióticos o pre bióticos, sin embargo en nuestra experiencia clínica, hemos comprobado que mejoran la consistencia de las heces, pero no resuelven la diarrea.

¿Podría el uso el antibiótico llegar a suprimir el uso de corticoide?

La respuesta probablemente sea que no, ya que en general, es una enfermedad multifactorial por la cual el organismo reacciona de una forma exagerada a los antígenos de su propia microbiota comensal interna, y el antibiótico por sí solo no podría controlar esta respuesta inflamatoria, un control de esta respuesta supondría que potencialmente el antibiótico tendría un efecto inmunosupresor, algo no descrito en la bibliografía; sí que se describe un efecto inmunomodulador en el caso del metronidazol, (2) pero no en la ciprofloxacina.

Conclusiones

1. La flora entérica tiene un papel en la patogénesis de estas enfermedades, y este papel, constituye la justificación para el uso de antibióticos como agentes adyuvantes en el tratamiento, a través de la manipulación terapéutica de la microbiota intestinal. (20)
2. La administración de antibiótico podría contribuir a disminuir potencialmente la dosis de corticoides necesaria para el control de la EII a través de la manipulación terapéutica de la microbiota intestinal; de alguna manera el antibiótico controlaría la causa inicial de la inflamación que controlamos con el corticoide.
3. El mecanismo de acción, por el cual la ciprofloxacina mejoraría el cuadro clínico en Tritón podría explicarse bien porque consiguiera eliminar un agente etiológico todavía desconocido origen de la enfermedad (como pudiera ser el E.coli en la Colitis Granulomatosa), a través de la modificación del microbioma interno (favoreciendo la presencia de comensales beneficiosos y reduciendo los potencialmente patógenos), o a través de algún tipo de efecto inmunomodulador a nivel intestinal, aspecto no descrito en la bibliografía hasta hoy.
4. De todos los tratamientos revisados y, de acuerdo a las conclusiones de los estudios realizados en perros, la Rifaximina puede ser la opción de futuro, como alternativa a otros tratamientos más probados pero con menos efectividad en algunos casos y mayores efectos secundarios.

Conclusions

1. The enteric flora has a role in the pathogenesis of these diseases, and this paper, is the justification for the use of antibiotics as adjunctive agents in treatment, through the therapeutic handling of the intestinal microbiota. (20)
2. The administration of antibiotic could contribute to decrease the dosage of corticosteroids to control IBD through therapeutic manipulation of the intestinal microbiota; somehow, the antibiotic would control the initial cause of the inflammation that we control with Corticoid.
3. the mechanism of action, whereby ciprofloxacin would improve the cynical picture in Triton, might be explained well because I got to eliminate an Etiologic Agent of still unknown origin of the disease (as it might be the e. coli in the granulomatous Colitis), to through the modification of the Microbiome internal (favouring the presence of beneficial commensals and pathogens and potentially reducing), or through some type of immunomodulatory effect at the intestinal level, appearance not described in the literature so far.
4. According to the findings of the studies carried out in dogs, Rifaximin may be the choice for the future, as an alternative to other more proven treatments but less effective in some cases and greater secondary effects.

Valoración personal y agradecimientos

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha servido, entre otras cosas, para aprender a utilizar herramientas de búsqueda, aprendiendo como obtener información relevante, artículos y estudios de forma metódica y sobre todo a sintetizar la información de un modo que nunca antes había realizado. La realización del mismo me servirá para enfocar futuros trabajos y además, con la información recopilada, he podido profundizar y conocer mejor el mecanismo de estas enteropatías crónicas y el importante papel que pueden tener los antibióticos en futuros tratamientos.

Quiero agradecer a mi familia y amigos por apoyarme durante todos estos años, permitiéndome llegar hasta aquí y ayudándome a crecer como persona y como profesional.

También a mi tutor de este TFG, Faustino Manuel Gascón Pérez, por su implicación en todo momento durante la realización de este trabajo, el cual he podido realizar gracias a su ayuda, ha sido un placer trabajar a su lado.

Referencias Bibliográficas

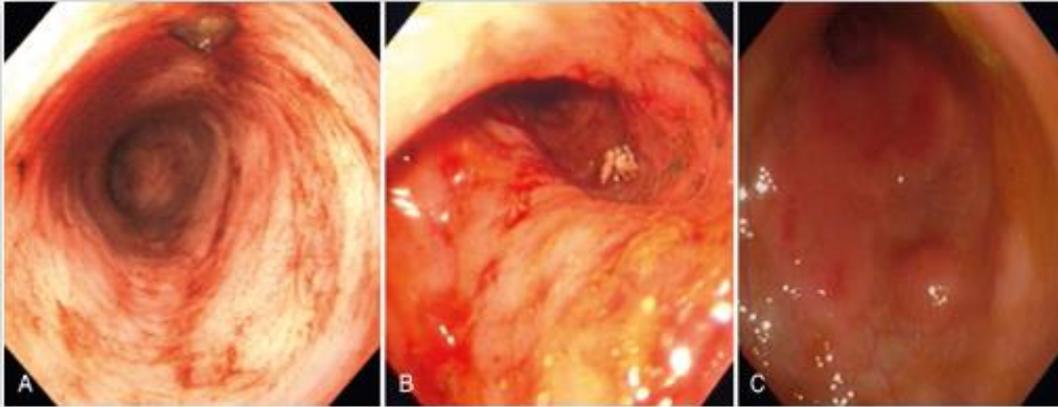
- 1- **Jergens AE**. Host-Microbiota Interactions in Gastrointestinal Health and Disease. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th Edition (St. Louis, Missouri): ELSEVIER. 2017. p. 1493
- 2- **Hall EJ**. Diseases of the Large Intestine. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th Edition (St. Louis, Missouri): ELSEVIER. 2017. p. 1565-1580.
- 3- **Sartor RB**: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-594.
- 4- **Suchodolski JS, Xenoulis PG, Palculict B, Steiner JM, Van House AM, Allenspach K**. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2008;66(3):579–589.
- 5- **Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA, et al**. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med*. 2005;19(2):177-186.
- 6- **Manchester AC; Hill S, Sabatino B, Armentano R, Carroll M, Kessler B**. Association between Granulomatous Colitis in French Bulldogs and Invasive *Escherichia coli* and Response to Fluoroquinolone Antimicrobials. *J Vet Intern Med*. 2013;27(1):56–61.
- 7- **Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al**. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1405–1413.
- 8- **Hal EJ, Day MJ**. Diseases of the Small Intestine. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th Edition (St. Louis, Missouri): ELSEVIER. 2017. p. 1523
- 9- **Mansfield CS, James FE, Craven M, Davies DR, O'Hara AJ, Nicholls PK, et al**. Remission of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs correlates with eradication of invasive intramucosal *Escherichia coli*. *J Vet Intern Med*. 2009;23(5):964-969.
- 10- **Hostutler RA, Johnson SE, Sherding RG, Weisbrode SE, Luria BJ, Jaeger JQ, et al**. Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *J Vet Intern Med*. 2004;18(4):499-504.
- 11- **Davies DR, O'Hara AJ, Irwi PJ, Guilford WG**. Successful management of histiocytic ulcerative colitis with enrofloxacin in two Boxer dogs. *Aust Vet J*. 2004;82(1/2):58-61.
- 12- **Van Kruiningen HJ, Civco IC, Cartun RW**. The comparative importance of *E. coli* antigen in granulomatous colitis of Boxer dogs. *Acta Pathol Microbiol Immunol scandinavica*; 2005; 113(6):420–425.
- 13- **Manchester AC, Hill S, Sabatino B, Armentano R, Carroll M, Kessler B, et al**. Association between Granulomatous Colitis in French Bulldogs and Invasive *Escherichia coli* and Response to Fluoroquinolone Antimicrobials. *J Vet Intern Med*. 2012;27(1):56-61.

- 14- **Cotillas Prieto JR.** Papel de la Endoscopia en las Colitis Crónicas. AEVEDI [Internet]. 1998. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/asociaciones/aevedi/art013.htm>
- 15- **Tamura Y, Ohta H, Yokoyama N, Lim SY, Osuga T, Yamasaki M.** Evaluation of Selected Cytokine Gene Expression in Colonic Mucosa from Dogs with Idiopathic Lymphocytic-plasmacytic Colitis. *J Vet Intern Med.* 2014;76(10):1407-1410.
- 16- **Ridyard AE, Simpson JW, Miller HRP, Nuttall TJ, Else RW.** Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Vet. Immunology and Immunopathology Journal.* 2002;86(3,4):205-214.
- 17- **Gerard L, Garey KW, DuPont HL.** Rifaximin: A nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(2):201-212.
- 18- **German AJ, Hall EJ, Day MJ.** Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2003;17(1): 8-20.
- 19- **Menzio A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, Bertini S, Dallavalle L, Meucci V.** Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs: A randomised trial. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):217.
- 20- **Guslandi M, Giollo P, Testoni PA.** Corticosteroid-sparing effect of rifaximin, a nonabsorbable oral antibiotic, in active ulcerative colitis: Preliminary clinical experience. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2004;65(3):292-296.
- 21- **Hal EJ, Day MJ.** Diseases of the Small Intestine. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th Edition* (St. Louis, Missouri): ELSEVIER. 2017. p. 1548 - 1550
- 22- **Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA.** The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* 2018;32(1):9-25.
- 23- **Kilpinen S, Rantala M, Spillmann T, Westermarck E, Björkroth J.** Oral tylosin administration is associated with an increase of faecal enterococci and lactic acid bacteria in dogs with tylosin-responsive diarrhoea. *The Vet J.* 2015;205(3):369-374.
- 24- **Menzio A, Pozzoli C, Poli E, Cantoni A, Grandi D, Coruzzi G.** Effect of the macrolide antibacterial drug, tylosin, on TNBS-induced colitis in the rat. *Pharmacology;* 2005;74(3):135-142.
- 25- **Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, Goldstein RE, Klaessig S, McDonough PL, et al.** Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infect Immun.* 2006;74(8):4778-4792.
- 26- **Weese JS, Costa MC, Webb JA.** Preliminary clinical and microbiome assessment of stool transplantation in the dog and cat. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):604-756.
- 27- **Mario G.** Rifaximin in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(42):4643-4646.

- 28- **Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, Mook WJ.** Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(1):10–15.
- 29- **Craven M, Dogan B, Schukken A, Volkman M, Chandler A, McDonough PL, et al.** Antimicrobial Resistance Impacts Clinical Outcome of Granulomatous Colitis in Boxer Dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24(4):819–824.
- 30- **Lechowski R, Cotard JP, Boulouis HJ, Kietzman M, Farca AM, Fontaine J, et al.** Proper use of Quinolones for canine colitis ambulatory treatment: literature review and request guidelines. *Pol J Vet Sci.* 2013;16(1):193-197.
- 31- **Jergens AE, Crandell J, Morrison JA, Deitz K, Pressel M, Ackermann M.** Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *J Vet Intern Med.* 2010;24(2):269-277.
- 32- **Perencevich M, Burakoff R.** Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):651–664.
- 33- **Okanishi H, Kabeya H, Maruyama S, Kagawa Y, Watari T.** Activation of nuclear factor-kappa B and cell adhesion molecule mRNA expression in duodenal mucosa of dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Vet. Immunology and Immunopathology Journal.* 2013;154(3,4):145-152.
- 34- **Ewaschuk JB, Tejpar QZ, Soo I, Madsen KL, Fedorak RN.** The role of antibiotic and probiotic therapies in current and future management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Reports.* 2006;8(6):486-498.

Anexos

Anexo 1



Imágenes de una colonoscopia en perros con diarrea de intestino grueso. Colitis, la colitis linfoplasmocitaria, eosinófila y linfoma pueden parecer similares, razón por la cual debe tomarse biopsia

A, colon descendente de un pastor alemán con colitis linfoplasmocitaria moderada.

B, colon descendente y flexión cólica izquierda en un Labrador negro con colitis eosinofílica moderada. Los vasos de la submucosa están oscurecidos por la mucosa espesada, inflamada, que es irregular y aparece ulcerada con sangrado espontáneo.

C, colon terminal de Husky siberiano con linfoma difuso, nodular. Grandes áreas de mucosa normal, los vasos de la submucosa se entremezclan con áreas nodulares engrosadas de infiltración tumoral.

Anexo 2

TABLE 277-4 Pharmaceutical Therapy of Large-Bowel Inflammation

DRUG CATEGORY AND NAME	DOSAGE RECOMMENDATION	INDICATION
Antimicrobials		
Enrofloxacin	5 mg/kg PO q 24 h (D) for 4-8 weeks; culture and sensitivity for <i>Escherichia coli</i> recommended before starting treatment	GC
Metronidazole	10-15 mg/kg PO q 12 h (D, C) to q 8 h (D) For metronidazole benzoate, increase above dosage by approximately 50%	Acute and chronic colitis
Anti-Inflammatory Drugs		
Sulfasalazine	10-30 mg/kg PO q 8 h for 4-6 weeks, max 1 g total dose (D) 5-12.5 mg/kg PO q 8 h for 2-4 weeks (C) Administer with food. Slowly decrease in 10- to 14-day steps to q 12 h, then half the dose q 12 h, then once daily. Regularly measure tear production.	Colonic IBD refractory to diet and metronidazole
Olsalazine	5-15 mg/kg PO q 8 h for 4-6 weeks, max 1 g total dose (D) 2.5-7.5 mg/kg PO q 8 h for 2-4 weeks (C)	
Immunosuppressive Drugs		
Prednisone (prednisolone)	1-2 mg/kg PO q 12 h for 10-14 days, then slowly taper over several weeks	Colonic IBD refractory to diet and antibiotics
Azathioprine	Starting dosage: 2 mg/kg PO q 24 h (D) for 2 weeks, then 2 mg/kg every other day for 2-4 weeks, then 1 mg/kg PO every other day May take 2-4 weeks to have full effect	Steroid-refractory colonic IBD
Chlorambucil	Cats >4 kg: 2 mg per cat PO every other day for 2-4 weeks then tapered to the lowest effective dose (2 mg/kg per cat PO every 3-4 days) Cats <4 kg are started at 2 mg/kg per cat PO every third day	Refractory or severe feline IBD; combined with prednisolone
Cyclosporine	5 mg/kg PO q 24 h (D) for 10 weeks	Steroid-refractory chronic colonic IBD