



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

MONOGRAFÍA

Propuesta de manejo terapéutico para la enfermedad inflamatoria intestinal felina

Bárbara Andrea Quezada Recabarren

Monografía para optar al título
profesional de Médico Veterinaria
Departamento de Ciencias Clínicas

Profesor guía: Dra. Loreto Muñoz Arenas

Santiago, Chile
2022



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

MONOGRAFÍA

Propuesta de manejo terapéutico para la enfermedad inflamatoria intestinal felina

Bárbara Andrea Quezada Recabarren

Monografía para optar al título
profesional de Médico Veterinaria
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota final:

Profesor guía
Profesor corrector
Profesor corrector

LORETO MUÑOZ ARENAS
ALICIA VALDÉS OLGUÍN
CAROLL BELTRÁN MUÑOZ

Firma
Firma
Firma

Santiago, Chile
2022

Tabla de contenido

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	4
OBJETIVOS.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
Materiales.....	9
Métodos	9
RESULTADOS	13
Caracterización de la EII felina.....	13
I. Definición de la enfermedad inflamatoria intestinal felina.....	13
II. Epidemiología.....	13
III. Etiología y fisiopatología.....	14
IV. Diagnóstico.....	19
Hallazgos clínicos y de laboratorio.....	20
Ecografía.....	21
Endoscopia.....	22
Histopatología.....	23
Inmunohistoquímica o inmunofenotipificación.....	24
Pruebas de clonalidad	24
Índice de actividad inflamatoria intestinal felina.....	24
Marcadores inmunológicos de la EII	25
Alternativas terapéuticas actuales	27
Propuesta terapéutica	33
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

Índice de figuras y tablas

Figura 1. Propuesta de patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal felina	5
Figura 2. Diagrama de flujo de artículos seleccionados para la revisión	28
Figura 3. Algoritmo terapéutico para EII basado en la selección de artículos	36
Tabla 1.1. Clasificación del grado de diseño experimental (GDE)	10
Tabla 1.2. Clasificación del grado de evidencia científica (GE)	11
Tabla 2. Tabla con los datos a registrar para el análisis de los artículos	12
Tabla 3. Resumen hallazgos clínicos y de laboratorio en EII	21
Tabla 4. Ventajas y desventajas de la endoscopia como método diagnóstico	22
Tabla 5. Tabla de puntuación para el Índice de Actividad Inflamatoria intestinal (FCEAI) ...	25
Tabla 6. Descripción de los artículos de terapéutica en EII entre los años 2010 y 2022	30
Tabla 7.1. Número de artículos seleccionados según GDE y GE	32
Tabla 7.2. Descripción de los artículos seleccionados para la propuesta terapéutica.....	32

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal felina (EII) es una patología gastrointestinal crónica y multicausal que se enmarca en las denominadas enteritis crónicas felinas (ECF).

Se hipotetiza que una inmunomodulación local defectuosa en el intestino produce respuestas inflamatorias exacerbadas a antígenos bacterianos, parasitarios, alimentarios, entre otros, lo que también se vería influenciado por factores genéticos y epigenéticos.

Actualmente no existe un consenso diagnóstico ni terapéutico para el manejo de la EII felina, por lo que surge la necesidad de lineamientos que le permitan al clínico establecer un plan de abordaje para esta patología.

En el siguiente trabajo se realizó una revisión sistemática con el fin de elaborar una propuesta terapéutica basada en la evidencia científica disponible en los últimos quince años. Se analizaron un total de nueve artículos en donde se evaluaron distintas alternativas terapéuticas y se clasificaron según el grado de diseño experimental (GDE) y el grado de evidencia científica (GE) basado en las guías de clasificación propuestas previamente en medicina veterinaria (Makielski *et al.*, 2018).

El GDE y GE se clasifican de I a IV y de A a D, respectivamente, donde los niveles I y II de GDE y A o B de GE corresponden a evidencia de más alta calidad, mientras que niveles IV y D se consideran de baja calidad. Se seleccionaron cinco artículos por cumplir con los criterios de inclusión para la propuesta como son un GDE I, II o III y un GE A, B o C. A partir de estos resultados se elaboró un algoritmo terapéutico para el abordaje de la enfermedad en la clínica diaria.

El uso de prednisolona, dietas hidrolizadas y terapias complementarias como la suplementación con cobalamina oral y el uso de células madre demostraron ser útiles para el manejo de los signos clínicos de la EII felina.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal felina, enteritis crónica felina, EII.

SUMMARY

Feline inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and multicausal gastrointestinal pathology that is part of the so-called feline chronic enteritis (FCE).

It is hypothesized that a defective local immunomodulation in the intestine produces exacerbated responses to severe bacteria, parasites, food, among others, which would also be influenced by genetic and epigenetic factors.

Currently there is no diagnostic or therapeutic consensus for the management of feline IBD, which is why there is a need for guidelines that allow the clinician to establish an approach plan for this pathology.

In the following work, a systematic review was carried out in order to elaborate a therapeutic proposal based on the scientific evidence available in the last fifteen years. A total of nine articles were analyzed where different therapeutic alternatives were evaluated and classified according to the experimental design degree (GDE) and the scientific evidence degree (GE) based on the classification guides previously proposed in veterinary medicine (Makielski *et al.*, 2018).

The GDE and GE are classified from I to IV and from A to D, respectively, where levels I and II of GDE and A or B of GE correspond to higher-quality evidence, while levels IV and D are considered to be of low quality. Five articles were selected because they met the inclusion criteria for the proposal, such as a GDE I, II or III and a GE A, B or C. Based on these results, a therapeutic algorithm was developed for the approach to the disease. in the daily clinic.

The use of prednisolone, hydrolyzed diets, and complementary therapies such as oral cobalamin supplementation and the use of stem cells have been shown to be useful for the management of clinical signs of feline IBD.

Keywords: feline inflammatory bowel disease, feline chronic enteritis, IBD.

INTRODUCCIÓN

La EII se comenzó a describir en la década de los 80' con el reporte de gatos con infiltración intestinal de tipo linfocítica-plasmocítica. Durante muchos años la EII felina ha sido una enfermedad poco conocida debido a la inespecificidad de sus signos clínicos y la complejidad de su diagnóstico. La literatura actual respalda que su presentación es cada vez más común y su prevalencia se concentra en gatos de edad avanzada, con un promedio de 10 años, siendo considerada por la *American Association of Feline Practitioners* como una de las patologías que producen dolor crónico en el gato geronte.

Si bien no está clara su etiopatogenia, se cree que factores genéticos y epigenéticos contribuyen a la presentación de esta enfermedad en el gato doméstico. La exposición a estrés crónico, el cambio de alimentación desde una dieta carnívora a una dieta procesada y el aumento de la expectativa de vida del gato son factores importantes para considerar ya que, en humanos y caninos, se ha demostrado que estos factores influirían en la presentación de enfermedades similares a la EII felina como son la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

El diagnóstico y tratamiento sigue siendo controversial debido a la complejidad de su etiopatogenia. La mayoría de los estudios y ensayos experimentales sobre el diagnóstico y tratamiento de la EII en pequeñas especies se han realizado en perros, lo que ha llevado a que el manejo de la EII felina se practique de manera empírica.

Teniendo en cuenta esto y considerando las diferencias fisiológicas y etológicas del paciente felino, resulta necesario establecer pautas diagnósticas y terapéuticas para el correcto manejo de la enfermedad en esta especie.

El siguiente trabajo tuvo como objetivo una búsqueda sistemática de información actualizada con el fin de establecer lineamientos terapéuticos que apoyen al clínico a un adecuado tratamiento a partir de la medicina basada en la evidencia.

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por ser una patología donde se presentan respuestas inmunes exageradas a diversos antígenos y tiene una fisiopatología multifactorial donde existe una compleja interacción entre elementos de la inmunidad, la barrera epitelial y la microbiota intestinal, lo que resulta en una inflamación crónica en gatos susceptibles (Figura 1) (Jergens y Hailmann, 2022).

En perros y humanos existe evidencia de que hay alteraciones genéticas, tales como polimorfismos en moléculas reguladoras de la inmunidad que podrían verse implicadas en el desarrollo de EII (Jergens *et al.*, 2012).

Las investigaciones en medicina humana sugieren que la microbiota intestinal juega un papel importante en la inmunomodulación y regulación del sistema digestivo y, si bien aún no está claro si la disbiosis es causa o consecuencia de la EII, su alteración podría ser un factor importante en la patogénesis de esta enfermedad (Jergens y Heilmann, 2022). Autores como Gensollen *et al.* (2017), han propuesto que el desarrollo de disbiosis gastrointestinales en las primeras etapas de vida podría contribuir a una mayor susceptibilidad a desarrollar patologías como EII (Khan *et al.*, 2019; Jergens y Heilmann, 2022).

Un elemento clave en la patogenia de la EII es que una barrera epitelial intestinal deteriorada contribuye a la pérdida de tolerancia inmunológica y el desarrollo de enteropatías crónicas inmunomediadas (Jergens y Heilmann, 2022).

Los avances en el estudio de la EII en pequeñas especies, se ha centrado principalmente en la genómica, el microbioma y la metabolómica de pacientes caninos, quedando aún pendiente esclarecer el efecto de los factores ambientales, como, por ejemplo, el estrés, en el desarrollo de la enfermedad (Jergens 2012; Jergens y Heilmann, 2022).

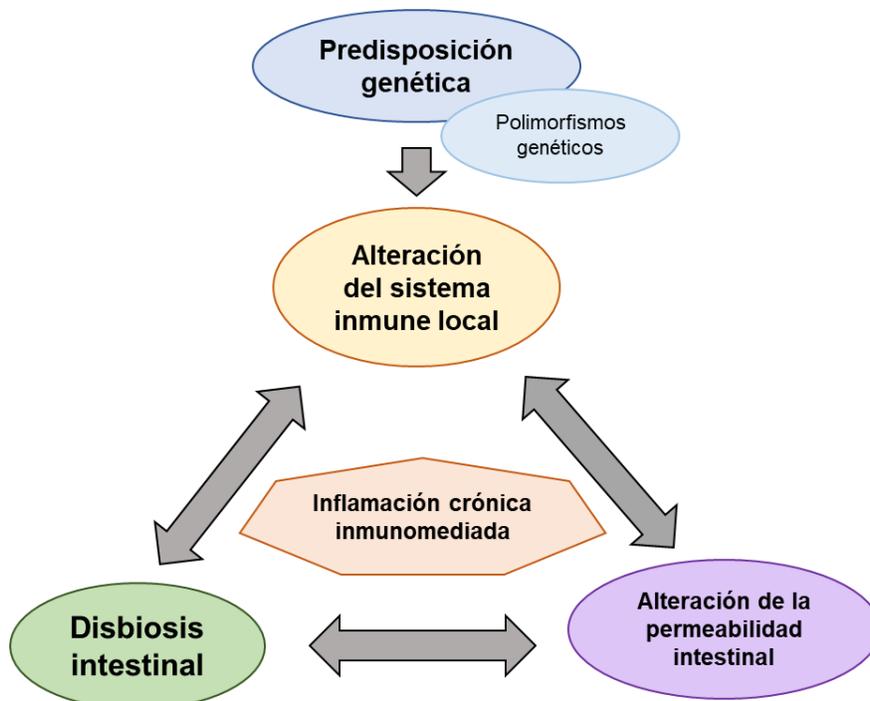


Figura 1. Propuesta de patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal felina. Esquema adaptado de Brzozowski *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019 y Jergens y Heilmann, 2022.

El diagnóstico de la EII felina se realiza por exclusión y resulta una de las mayores dificultades para el abordaje de la enfermedad debido a la similitud clínica e histopatológica a otras patologías crónicas gastrointestinales como son la alergia alimentaria (AA) y el linfoma de bajo grado o linfoma de células pequeñas (LBG o LCP) (Jergens, 2012; Jergens y Heilmann, 2022).

La anamnesis del paciente con EII debe recopilar la mayor cantidad de antecedentes posibles tales como la raza, edad, dieta, patologías previas, entre otros. También es importante realizar exámenes como hemograma, perfil bioquímico, T4 total, uroanálisis, coproparasitario seriado y ecografía abdominal con el fin de descartar cualquier enfermedad metabólica que pueda cursar con signos digestivos tales como son las parasitosis, el hipertiroidismo, la diabetes o la enfermedad renal (Day *et al.*, 2008; Jergens, 2012).

Los sistemas de puntuación clínica como el FCEAI (*Feline chronic enteropathy activity index*) propuesto por Jergens en el año 2010, permiten evaluar de forma semi objetiva la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico y evaluar la progresión del cuadro una vez instaurado el tratamiento. Estos sistemas incluyen parámetros fáciles de evaluar

en la clínica diaria, tales como son los signos clínicos y alteraciones en la bioquímica sanguínea, lo que permite facilitar la toma de decisiones médicas según la gravedad de la inflamación intestinal (Jergens, 2010; Jergens y Heilmann, 2022).

El diagnóstico definitivo se logra exclusivamente por histopatología considerando la estandarización de la WSAVA para el análisis de estas muestras (Washabau *et al.*, 2010).

La EII felina se caracteriza principalmente por un infiltrado mixto que comprende linfocitos maduros y células plasmáticas en la lámina propia de la capa mucosa. Esta infiltración a veces se extiende hacia el epitelio y suele ir acompañada de cambios en la arquitectura, como el adelgazamiento de las vellosidades y la distorsión de las criptas (Marsilio, 2021b).

Llegar al diagnóstico definitivo permite evaluar el pronóstico del paciente, ya que el pronóstico de EII generalmente es bueno a excelente en el manejo de signos clínicos y los pacientes pueden tener una expectativa de vida normal. Por el contrario, los gatos con LBG tendrán un pronóstico reservado a malo, lo que puede verse agravado por un diagnóstico tardío o erróneo (Jergens, 2012).

Cada vez hay más pruebas de que la infiltración de tipo linfoplasmocítica que se presenta en la EII puede ser un precursor del desarrollo de LBG en humanos, perros y gatos. Este fenómeno está documentado en pacientes celíacos humanos y en pacientes humanos y gatos con linfoma. Esta progresión de EII a LBG es un problema importante en la medicina felina, ya que para el patólogo es difícil diferenciar la infiltración linfocítica inflamatoria de una neoplasia linfoide y, a menudo no es posible hacer un diagnóstico definitivo (Washabau *et al.*, 2010).

Dentro de las alternativas terapéuticas propuestas hasta ahora se encuentran el uso de dietas hidrolizadas que tienen como principal finalidad restringir la exposición a antígenos alimentarios, como ciertas proteínas y, a su vez, reducir las respuestas exacerbadas del intestino. En caninos, estas dietas son uno de los principales enfoques, ya que se ha demostrado tener una respuesta superior frente a las pruebas dietéticas con proteínas o carbohidratos nuevos (proteínas novel) (Jergens y Heilmann, 2022).

Debido a la complejidad para llegar al diagnóstico, por muchos años las terapias farmacológicas se han basado en el uso empírico de corticoesteroides, antibióticos e inmunosupresores. Las recomendaciones de su uso son diversas; mientras que en la literatura algunos médicos veterinarios han propuesto un tratamiento farmacológico secuencial, otros sugieren que en cuadros graves se deben realizar terapias simultáneas con dieta y medicamentos. Actualmente no existe un consenso ni evidencia de la eficacia de estos protocolos, por lo que su aplicación sigue siendo controversial (Jergens, 2012).

El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos han demostrado tener éxito en la prevención y el tratamiento de la gastroenteritis aguda y el tratamiento de la EII en animales de compañía. Estudios *in vivo* han demostrado que su uso puede resultar beneficioso como terapia primaria o en conjunto con el manejo dietario y/o farmacológico (Jergens, 2012; Grzeskowiak *et al.*, 2015). Estudios en perros han demostrado que los probióticos disminuyen los signos clínicos y las alteraciones histológicas. Además, disminuyen las infiltraciones de linfocitos T CD3+, mejora la actividad de las células T reguladoras y normaliza la disbiosis intestinal (Rossi *et al.*, 2014).

Pese a que por mucho tiempo el diagnóstico y tratamiento de la EII se ha basado en el uso empírico de fármacos, en la actualidad, los enfoques terapéuticos debiesen apuntar a un correcto diagnóstico aplicación racional del tratamiento con fundamento en la evidencia científica.

Considerando estos antecedentes y que no existen directrices para el tratamiento en EII felina, este trabajo busca recopilar información actualizada y proponer lineamientos terapéuticos respaldados en la medicina basada en la evidencia.

OBJETIVOS

Objetivo general

Proponer lineamientos terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal felina como apoyo a la práctica clínica diaria.

Objetivos específicos

- 1) Caracterizar la enfermedad, su situación epidemiológica actual y las alternativas y/o limitaciones para su diagnóstico diferencial y definitivo.
- 2) Analizar las alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento de la EII felina.
- 3) Elaborar propuestas terapéuticas para la enfermedad inflamatoria intestinal del gato doméstico en base a la evidencia médica publicada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Para la búsqueda inicial de información y desarrollo del primer objetivo se usaron los términos IBD felino - "*feline IBD*", enfermedad inflamatoria intestinal felina- "*inflammatory bowel disease in cats*" y enteropatías crónicas del gato- "*chronic enteropathies in cats*". Las bases de datos usadas fueron PubMed y ScienceDirect y otras fuentes como AVMA (revistas JAVMA y AJVR) y la Biblioteca Digital de la Universidad de Chile. Los operadores de búsqueda que se utilizaron fueron ((((((*ibd*) OR (*inflammatory bowel disease*)) AND (*cat*)) AND (*cats*)) AND (*feline*)) AND (*felines*)) y ((*inflammatory bowel disease*) OR (*ibd*)) AND (((*feline*) OR (*felines*)) OR (*cat*)) OR (*cats*)) AND (((*diagnosis*) OR (*treatment*)) OR (*management*) OR (*therapy*)). Esta búsqueda de artículos se realizó con una antigüedad máxima de 15 años, exceptuando algunas citas por escasez de información y/o que tenían conceptos fundamentales que no se han modificado actualmente.

Para cumplir el segundo objetivo, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en los últimos 15 años en torno a la temática del tratamiento de EII en gatos domésticos. La búsqueda se realizó durante enero y febrero del año 2022 y las bases de datos utilizadas fueron PubMed y ScienceDirect y otras fuentes como AVMA (revistas JAVMA y AJVR) y VetMed Resource. Los operadores de búsqueda utilizados fueron ((*feline*) OR (*felines*) OR (*cat*) OR (*cats*)) AND ((*IBD*) OR (*chronic enteropathy*)) AND ((*treatment*) OR (*management*) OR (*therapy*)).

Para la elaboración de la propuesta o tercer objetivo se utilizaron los artículos seleccionados a partir de la revisión sistemática.

Métodos

Para cumplir con el primer objetivo, la información se ordenó de acuerdo con:

- I. Definición de enfermedad inflamatoria intestinal del gato
- II. Situación epidemiológica
- III. Etiopatogenia de EII
- IV. Pautas diagnósticas y diagnóstico definitivo

Para cumplir el segundo objetivo se realizó un diagrama de flujo, basado en el método prisma (Page, 2021). En la primera selección de artículos se excluyeron todos aquellos en que el título no fue atinente al tratamiento de EII, artículos que fueron

revisiones, resúmenes y análisis basados en otros estudios, artículos que tuvieron una antigüedad de más de 15 años y que sus citas se repitieron entre las diferentes bases de datos y fuentes. Los estudios realizados en EII canina se consideraron como artículos potencialmente elegibles para la revisión, ya que gran parte de los estudios de EII en pequeñas especies se han realizado en perros, sin embargo, para la selección final, éstos fueron omitidos dejando sólo aquellos desarrollados en pacientes felinos.

Para la selección de artículos y validez de la información de ésta se realizaron tablas de puntuación de diseño experimental (Tabla 1.1) y grado de evidencia (Tabla 1.2) de dichos estudios.

Las tablas de clasificación del GDE y GE son guías que permiten evaluar la solidez calidad de la evidencia científica. Esta herramienta se ha aplicado previamente para establecer recomendaciones sobre el uso de tratamientos en nutrición y nefrología veterinaria con fundamentos en la medicina basada en la evidencia (MBE) (Makielski *et al.*, 2018).

Tabla 1.1. Clasificación del grado de diseño experimental (GDE) de artículos correspondientes a EIIIF incluidos en la presente revisión.

Diseño experimental	Categoría de estudios terapéuticos de IBD felino
I	Ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, controlados, doble ciego
II	Ensayos clínicos prospectivos (\pm grupo de control)
III	Serie de casos retrospectivos, $n > 10$; estudios de casos y controles
IV	Serie de casos retrospectivos, $n < 10$
V	Reporte de caso de un solo paciente; opinión experta

Alta calidad
↓
Baja calidad

Tabla modificada a partir de del sistema de clasificación publicado por el Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (Oxford, 2009).

Tabla 1.2. Clasificación del grado de evidencia científica (GE) y calidad de los artículos seleccionados correspondientes a EII, para esta revisión sistemática.

Evidencia científica	Evaluación de la eficacia del tratamiento
A	Histología y/o inmunohistoquímica
B	Cambios endoscópicos; disminución de lesiones, fiabilidad, granularidad, erosiones. Cambios ecográficos; indicativos de disminución de la inflamación como disminución en el grosor de la pared intestinal, cambios de ecogenicidad y disminución de la reactividad de linfonodos yeyunales,
C	Disminución de la signología evaluada por el Médico veterinario: aumento de peso, cambios en parámetros hematológicos y bioquímicos
D	Disminución de la signología evaluada por el tutor: disminución de la frecuencia de vómitos, diarreas, mejora en el estado de ánimo.

Alta calidad

↓

Baja calidad

Tabla modificada a partir del sistema de clasificación diseñado en el artículo “Therapeutic Management of Feline Chronic gingivostomatitis: A Systematic review of the literature” de Winer et, al. 2016.

Los artículos seleccionados para la revisión sistemática se ordenaron en una planilla, especificando el número de gatos en estudio, la cantidad de grupos experimentales, el diagnóstico inicial, los tratamientos realizados, la duración del estudio, el resultado de estudio y la ponderación según Grado de diseño experimental (GDE) y Grado de evidencia científica (GE) (Tabla 2).

Para el tercer y último objetivo se seleccionaron artículos con un GDE nivel I, II y III y un GE nivel A, B o C ya que estos niveles se consideraron adecuados para diseñar una propuesta. A partir de estos trabajos se elaboró un lineamiento terapéutico que contempló tres ejes fundamentales; manejo farmacológico, dietario y complementario. La información se planteó a través de un algoritmo diagnóstico y terapéutico simple aplicable a la clínica diaria.

Tabla 2. Tabla con los datos a registrar para el análisis de los artículos seleccionados en el presente estudio.

	Autor y año	Artículo	Nº de gatos	Grupos experimentales	Método diagnóstico inicial	Tratamiento	Duración del estudio	Resultado	GDE y GE
Manejo farmacológico									
Manejo dietario									
Manejes complementarios									

RESULTADOS

Caracterización de la EII felina

I. Definición de la enfermedad inflamatoria intestinal felina

La inflamación idiopática del tracto digestivo felino se describió por primera vez en el año 1970 cuando se identificaron gatos con colitis ulcerativa e histiocítica. No fue hasta la década del 80 que se comenzó a usar los términos “linfocítico-plasmocítico” y de “inflamación intestinal” (Willard, 1999).

Actualmente, esta patología se conoce como “Enfermedad inflamatoria intestinal” (EII), o IBD por sus siglas en inglés (*Inflammatory bowel disease*) y corresponde a una enteritis crónica causada por diversos factores que aún no están del todo descritos (Waly *et al.*, 2005).

Los signos clínicos más comúnmente observados son vómitos y diarreas crónicas con una duración de más de tres semanas y suelen acompañarse por pérdida de apetito y peso. La presentación suele ser cíclica, con agudizaciones y remisiones espontáneas. En algunos casos, la inflamación puede extenderse y afectar simultáneamente intestino, hígado y páncreas, progresando el cuadro a “triaditis” (Jergens, 2012).

La EII se encuentra catalogada dentro de las enteropatías crónicas felinas (ECF) y a pesar de no existir un esquema estandarizado para su clasificación, muchos autores subclasifican los casos de ECF en tres patologías según la respuesta al tratamiento; 1) enteropatía sensible a los alimentos, 2) enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y 3) linfoma de bajo grado o alimentario (LBG). De estas tres, la enfermedad más semejante a la EII es el linfoma alimentario o LBG por su similitud en la signología clínica y las alteraciones que genera en el epitelio intestinal (Marsilio, 2021a).

II. Epidemiología

La EII es uno de los trastornos más comunes en la población de gatos de edad media a avanzada (promedio de 10 años) con una incidencia en aumento en las últimas décadas (Marsilio, 2021b). Según la *American Association of Feline Practitioners (AAFP)* la EII es una de las patologías más comunes que producen baja de peso y dolor crónico, y se

encuentra dentro del conjunto de comorbilidades que pueden presentarse en el gato geronte (Ray *et al.*, 2021).

Se reconoce que algunas razas exhiben cierta predisposición tales como, por ejemplo, los siameses, las razas asiáticas y los gatos domésticos de pelo corto, pero cualquier raza puede verse afectada por la enfermedad y, hasta la fecha, no se han identificado alteraciones genéticas asociadas a la presentación de EII (Jergens, 2012).

No existen estudios que indiquen la prevalencia de la EII en la población de gatos adultos. En el *Veterinary Medical Teaching Hospital* de Texas, Marsilio *et al.* (2019), determinaron que a partir de una muestra de 20 gatos clínicamente sanos y de una edad media de 9,5 años; 6 gatos (30%) presentaron resultados compatibles con una enteritis linfocítica crónica asociada a EII.

III. Etiología y fisiopatología

El sistema inmune gastrointestinal ha evolucionado como un mecanismo capaz de reconocer antígenos alimentarios y comensales, respondiendo rápida y eficazmente a organismos patógenos. El tejido linfoide asociado a intestinos (TLAI) consta de órganos linfáticos capaces de regular la respuesta inmune intestinal mediante dos mecanismos; la tolerancia oral y la producción de IgA. La tolerancia oral se describe como el hecho en el cual un antígeno administrado vía oral no produce una respuesta inmune sistémica. Esta tolerancia está mediada por células dendríticas que modulan a las células T reguladoras a producir interleuquinas proinflamatorias o reguladoras según si el tipo de antígeno presentado es patógeno o comensal, respectivamente. Por otra parte, la producción de IgA es el principal mecanismo para evitar el traspaso de bacterias a través del lumen intestinal y se produce en las Placas de Peyer (PP), en donde las células dendríticas y células T inducen a los linfocitos B para actuar como células productoras de IgA en la lámina propia del intestino (Allenspach, 2011).

La etiología exacta de la EII aún no se ha determinado, aunque se sugiere que una inmunomodulación deficiente del TLAI produce una respuesta exacerbada a antígenos alimentarios, de la microbiota intestinal u otros, como consecuencia de un defecto en el reconocimiento de agentes comensales y patógenos. Cuando esta respuesta inflamatoria es persistente, se vuelve crónica y da lugar a la enfermedad inflamatoria intestinal. La

inflamación crónica genera una activación persistente de la inmunidad adaptativa en donde células colaboradoras (Th) y CD4+ efectoras sintetizan exacerbadamente citoquinas proinflamatorias como la IL-17 y TNF, conduciendo a la destrucción del tejido y células epiteliales y, por lo tanto, a la inflamación del epitelio gastrointestinal (Khan, 2007; Zoran, 2008; Allenspach, 2011).

Según el tipo celular inflamatorio predominante en la infiltración de la mucosa intestinal, la EII felina se puede clasificar como gastritis y/o enteritis de tipo linfocítica-plasmocítica, eosinofílica, supurativa o granulomatosa (Kleinschmidt, 2011); siendo la forma más común de EII felina la enteritis linfocítica-plasmocítica (ELP) (Marsilio, 2021a).

A continuación, se describen algunas de las propuestas descritas en la literatura sobre la etiología de la EII felina. Aunque varias de las líneas de investigación se han basado en la presentación de la enfermedad en perros y humanos, la consideración de estas causales permite comprender la complejidad y multicausalidad de esta enfermedad en el gato.

Cabe destacar, que todas las hipótesis en torno de la etiología de la EII no son independientes y probablemente el conjunto de condiciones y la relación entre ellas determinen el desarrollo y el nivel de complejidad de la enfermedad.

❖ **Alteraciones genéticas**

Entre de los factores inmunes que se han estudiado en perros y humanos se describen cambios genéticos del sistema inmune innato y adaptativo en el reconocimiento de bacterias comensales y patógenas. Los polimorfismos de los receptores del sistema inmune innato reconocidos hasta ahora incluyen el NOD2/CARD15 en el humano y TLR4 y TLR5 en el perro, los cuales se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y la EII canina, respectivamente. La presencia de ellos está asociada a una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-17, TNF- α), promoviendo la inflamación crónica y destrucción de la barrera mucosa (Jergens, 2012).

En la EII felina no está claro si existe afección del sistema inmune innato, adaptativo, o ambos, pero se sugiere que en algunos gatos la EII puede deberse a modificaciones genéticas del sistema de reconocimiento de antígenos de la barrera mucosa

(sistema inmune innato) y/o respuestas exacerbadas de linfocitos T frente a bacterias comensales (sistema inmune adaptativo) (Jergens, 2012).

❖ **Disbiosis de la microbiota gastrointestinal**

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal, en una relación de simbiosis, ya sea de manera comensal o de mutualismo con su hospedero. El huésped proporciona un hábitat rico en nutrientes, mientras que la microbiota intestinal apoya al huésped en varias funciones como la metabolización de la energía presente en la dieta a través de la fermentación de polímeros polisacáridos complejos, de la producción de ácidos grasos de cadena corta y de la síntesis de vitaminas. Además, contribuye a la nutrición y soporte para procesos vitales celulares, como la protección de la barrera epitelial, estimula y modula el sistema inmune y participa en la exclusión competitiva de microorganismos patógenos (Minamoto *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2019)

Tanto los gatos como los perros albergan distintas especies de bacterias las que presentan diferencias entre las diferentes razas, nichos intestinales y áreas geográficas. La diversidad y composiciones microbianas aumentan a lo largo del tracto gastrointestinal (Minamoto *et al.*, 2012).

Se ha encontrado que en las heces felinas hay un gran número de anaerobios obligados, lo que se consideraría patológico en perros y humanos. Los filos bacterianos predominantes en encontrados son 1) en estómago son los filos *Lactobacillus* y *Helicobacter*, 2) en duodeno, yeyuno e íleon el filo *Lactobacillus* y 3) en colon los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Protobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium* (Minamoto *et al.*, 2012).

Se han realizado diversos estudios para determinar las poblaciones predominantes en el gato, sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en gatos de pelo corto, además de que los resultados varían a través de los años y según la técnica utilizada para la identificación de los filos genéticos. Varios autores coinciden en que los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias* serían los principales (Min Tun *et al.*, 2012; Grzeskowiak *et al.*, 2015).

En el año 2006 Inness *et al.*, determinaron que gatos con EII tienen poblaciones de *Bacteroides* spp. y *Bifidobacterium* spp. significativamente menores que gatos sanos y presentan un aumento en las poblaciones de bacterias patógenas como *Desulfovibrio* spp., las cuales son bacterias sulfato reductoras y capaces de producir sulfuros de hidrógeno, lo que podría estar relacionado con la EII felina (Honneffer *et al.*, 2014).

La importancia de los efectos medioambientales en el tracto intestinal de los gatos no está del todo claro, sin embargo, estudios en perros y humanos han demostrado que la microbiota está influenciada por la dieta, el uso de antibióticos y que el desequilibrio de las proporciones de grupos bacterianos comensales se relacionarían con enfermedades como las enteropatías crónicas (Minamoto *et al.*, 2012).

- **Uso de antibióticos:** Los antibióticos usados comúnmente para tratar diversas enfermedades pueden reducir la población de bacterias beneficiosas y aumentar las poblaciones de microorganismos potencialmente patógenos. Además, se ha demostrado que las terapias con antibióticos tienen efectos a largo plazo sobre la microbiota intestinal como es la resistencia o multirresistencia antimicrobiana (Grzeskowiak, 2015).
- **Alimentación:** Los gatos son carnívoros estrictos y algunas características fisiológicas como altas concentraciones de bacterias en el sistema gastrointestinal (aproximadamente 10^9 UFC/ml) permiten optimizar la digestión de proteínas y grasas las cuales corresponden a las principales fuentes energéticas de esta especie. Se ha sugerido que dietas altas en carbohidratos podrían potenciar el desarrollo de poblaciones bacterianas patógenas en el tracto intestinal, así como también se presume que los procesos de enlatado de los alimentos pueden aumentar la inmunogenicidad de ciertas proteínas (Cave y Marks, 2004; Zoran, 2008).

❖ **Estrés crónico**

En medicina humana se sabe que el cerebro transmite mensajes desde el sistema nervioso, endocrino y circulatorio hacia el intestino a través del “eje cerebro-intestino”. Este eje permite una comunicación bidireccional e integradora entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema digestivo, permitiendo la modulación de procesos endocrinos, inmunológicos y regular la función del sistema nervioso autónomo (SNA), del sistema nervioso entérico (SNE) y la función de la barrera intestinal. Esta comunicación está dada

principalmente por el nervio vago el cual es capaz de transmitir información sobre los metabolitos de la microbiota al sistema nervioso central (Brzozowski *et al.*, 2016; Bonaz *et al.*, 2018).

Los centros emocionales como el sistema límbico, el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala participan en la respuesta al estrés físico y psicológico mediante la activación del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA). Este eje, a través de la regulación del factor liberador de corticotropina (CRF) y la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), aumenta la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides en la zona fascicular y glomerular de la corteza suprarrenal, respectivamente. Por otra parte, también se activa el sistema nervioso autónomo (SNA) lo que conduce a la secreción de hormonas catecolaminas, principalmente epinefrina y norepinefrina (Brzozowski *et al.*, 2016).

Todas estas señales químicas se transmiten a través del eje cerebro-intestino y se mantienen en el epitelio intestinal junto con la liberación de ROS (especies reactivas del oxígeno) y citoquinas como IL-1B, TNF-a e IL6, entre otros factores inflamatorios. Estos cambios contribuyen a la inflamación local y aumentan la permeabilidad del epitelio intestinal permitiendo el paso de toxinas bacterianas, neurotransmisores (norepinefrina) y facilitando la translocación bacteriana a la circulación sanguínea (Brzozowski *et al.*, 2016).

La evidencia científica respalda que la inflamación crónica del sistema gastrointestinal implicaría cambios de comportamiento y que algunos trastornos como la depresión pueden podrían estar relacionados con la inflamación intestinal, así como también el estrés psicosocial podría influir en la autofagia intestinal (Brzozowski *et al.*, 2016; Wang, 2021).

Recientemente dentro de la rama de la etología se han descrito enfermedades “eto-somáticas”, es decir, el equivalente a enfermedades psicosomáticas en humanos, asociadas a trastornos del comportamiento tales como el miedo y el estrés crónico (Snitcofsky, 2019).

Existe evidencia que el estado de ansiedad sostenido produce cambios en la modulación hormonal e inmune que se manifiesta en patologías recidivantes como dermatitis, gastroenteritis, cistitis y traqueobronquitis en gatos. Dentro de las manifestaciones clínicas de ansiedad en felinos domésticos las presentaciones

gastrointestinales son las más comunes (Snitcofsky, 2019). En el año 2011, Kleinschmidt *et al.*, demostraron que los parámetros estructurales y funcionales del SNE se alteran en gatos afectados por enfermedades gastrointestinales crónicas los cuales pueden contribuir a signos como vómitos y/o diarrea.

IV. Diagnóstico

La EII se diagnostica con base en la presencia de signos gastrointestinales crónicos (≥ 3 semanas), la exclusión de causas subyacentes y la evidencia histopatológica de inflamación de la mucosa intestinal (Jergens y Hailmann, 2022).

Considerando la complejidad de la etiopatogenia de la EII, el Grupo Internacional de Estandarización de la WSAVA en el año 2010 propone que el diagnóstico de esta enfermedad no debe puede realizarse únicamente basado en los hallazgos histológicos, si no que se deben considerar criterios clínicos, criterios patogénicos, de imagen, fisiopatológicos y genéticos en conjunto con los hallazgos histológicos. Las directrices proponen que el diagnóstico requiere:

- 1) Signos gastrointestinales crónicos (más de tres semanas de duración)
- 2) Evidencia histopatológica de inflamación de la mucosa
- 3) Incapacidad de demostrar otras causas de gastroenteritis
- 4) Respuesta adecuada a ensayos terapéuticos adecuadamente diseñados
- 5) Respuesta clínica a agentes antiinflamatorios o inmunosupresores

Los cambios histopatológicos en ausencia de estos criterios no permiten realizar un diagnóstico de EII (Washabau *et al.*, 2010).

Hallazgos clínicos y de laboratorio

Los principales signos clínicos son la pérdida de peso progresiva, vómitos esporádicos (> 2 veces al mes) y/o crónicos (> 3 semanas) que suelen ser considerados normales por los tutores (Norsworthy *et al.*, 2013). En algunos pacientes los signos clínicos parecen comenzar con un evento desencadenante evidente como cuadros de estrés o cambios en la alimentación, aunque los signos también podrían aparecer y desaparecer espontáneamente (Hall, 2009). Al examen clínico se pueden palpar asas intestinales engrosadas, dolor abdominal a menudo situado en el abdomen craneal, posiblemente relacionado con pancreatitis y/o colangiohepatitis concurrente (Marsilio, 2021a).

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas son inespecíficas en las patologías gastrointestinales y suelen ser un hallazgo. Alteraciones como las anemias se presentan en estados avanzados de la enfermedad y se manifiestan como anemias normocíticas normocrómicas o microcíticas hipocrómicas como consecuencia de la disminución de la absorción de hierro y deficiencia de cobalamina (Jergens *et al.*, 2010). En el estudio publicado por Hunt y Jugan (2020) 4 de 20 gatos con EII fueron diagnosticados con anemia (HTO <30%) y 7 de 20 gatos con deficiencia de hierro.

Las alteraciones en el perfil bioquímico pueden incluir aumento de la ALT, FA/ALP, hipofosfatemia e hipoalbuminemia como consecuencia de la inflamación local y pérdida de proteínas a nivel intestinal (Jergens *et al.*, 2010a; Craven y Washabau, 2019).

Las enzimas pancreáticas son un medidor sensible de pancreatitis y permiten analizar indirectamente patologías subyacentes a la EII, como son el complejo triaditis del gato y sugerir una predisposición a la inflamación del sistema gastrointestinal. En el año 2010 Bailey *et al.*, logró demostrar que una gran cantidad de gatos con EII presentaban aumento de fPLI sérica (>12ug/L), asociado a hipoalbuminemia e hipocobalaminemia.

Las alteraciones electrolíticas que se pueden encontrar son la hipokalemia e hiponatremia como consecuencia de la pérdida activa a través de vómitos y diarreas crónicas. La hipocalcemia, por su parte se puede producir como consecuencia de la hipoalbuminemia y la hipomagnesemia como consecuencia de la malabsorción (Hauck *et al.*, 2016).

Una de las principales características de pacientes con enteropatías crónicas es la disminución de cobalamina sérica como consecuencia de una menor disponibilidad debido a la competencia bacteriana por nutrientes o por fallas en su absorción. La combinación de concentraciones séricas bajas en cobalaminas y altas en folatos, son muy específicas para la detección de alteraciones del intestino delgado. La cobalaminemia tiene valor diagnóstico como marcador de la capacidad de absorción intestinal (Condado, 2011; Hauck *et al.*, 2016; Toresson, 2017).

Tabla 3. Resumen hallazgos clínicos y de laboratorio en EII

Signos clínicos / Examen clínico	Pérdida de peso, vómitos esporádicos (>2 veces al mes), anorexia, diarrea, asas intestinales engrosadas a la palpación abdominal
Hemograma	Anemia normocítica normocrómica, anemia microcítica hipocrómica.
Perfil Bioquímico	Hipoalbuminemia, hipofosfatemia, aumento ALT/GPT y ALP/FA
Electrolitos y minerales	Hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Folato y cobalamina	Concentraciones altas de folato (B9) y concentraciones bajas de cobalamina (B12)
Enzimas pancreáticas	Aumento de fPLI y fTLI

fPLI = lipasa pancreática felina; fTLI = Tripsina felina.

Ecografía

La ecografía es un método poco invasivo que permite evaluar la ecogenicidad de cada tejido. La pared intestinal normal consta de cuatro capas principales; la mucosa (con el epitelio y la lámina propia), la submucosa, la lámina muscular (es decir, *muscularis propria*) y la serosa. La mucosa, la submucosa y la capa muscular se pueden visualizar fácilmente a través de ecografía (Marsilio, 2021a).

Las anomalías que se pueden observar a la ecografía son el engrosamiento de la capa *muscularis propria* y linfadenopatía. La relación entre el grosor medio de la capa muscularis y la submucosa del duodeno y yeyuno, en una proporción mayor a uno, podría sugerir linfoma o EII (Norsworthy *et al.*, 2013; Daniaux *et al.*, 2014; Wdowiak *et al.*, 2014; Marsilio 2021b).

Los rangos de referencia para el grosor normal de las paredes de duodeno, yeyuno e íleon, medidos desde la serosa hasta la mucosa propuestos por Norsworthy *et al.*, en el año 2013 son:

	Duodeno	Yeyuno	Íleon
Grosor medio (mm)	2,4	2,1	2,7

Los cambios ecográficos deben interpretarse con cuidado, sin embargo, este método es una guía útil para decidir qué otros métodos diagnósticos usar, por ejemplo, para la recolección de biopsias. Dicho lo anterior, se sugiere que los gatos que presentan cambios difusos en el duodeno y el yeyuno proximal y/o el íleon es recomendable realizar endoscopia (gastroduodenoscopia o ileocolonoscopia), en cambio, en pacientes que presenten cambios localizados y/o extramurales o cambios en otros órganos, es mejor realizar laparotomía o laparoscopia para la recolección de biopsias (Marsilio, 2021a).

Endoscopia

La endoscopia es uno de los métodos para la obtención de biopsias para estudios histopatológicos. En el año 2010 la WSAVA estableció directrices para la toma de muestra de biopsias en las que se recomienda utilizar un informe endoscópico estandarizado que consiste en un formulario con casillas que permite identificar la presencia y gravedad de lesiones cuando se realiza la endoscopia (Jergens y Heilmann 2022).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la endoscopia como método diagnóstico para la EII felina.

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Permite detectar lesiones macroscópicas como eritema, friabilidad, granulaciones, erosiones y úlceras. ✓ Permite la recolección de múltiples muestras de biopsias (10 o más) ✓ El procedimiento genera poco riesgo de perforación intestinal y peritonitis séptica en comparación a la laparotomía ✓ Es un procedimiento más rápido y menos estresante que la cirugía laparoscópica 	<ul style="list-style-type: none"> • No puede acceder a todo el sistema gastrointestinal y permite abarcar sólo las primeras capas del intestino. • Muchas veces se obtienen muestras inadecuadas y resulta complejo tomar muestras confiables de la capa muscularis duodenal o de lesiones infiltrantes de submucosa. • Las imágenes macroscópicas que se visualizan por la endoscopia no se relacionan necesariamente con la histopatología, sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad

Adaptado de Washabau *et al.*, 2010.

Actualmente no existen pautas que faciliten la toma de decisión respecto a cuándo usar endoscopia como método de recolección de muestras. Queda a criterio del médico evaluar el estado del paciente y los riesgos del procedimiento, la gravedad del caso, y los alcances y limitaciones de la endoscopia (Khan, 2007; Day *et al.*, 2010; Jergens, 2012, Wdowiak *et al.*, 2014).

Histopatología

El examen histopatológico se realiza para caracterizar la naturaleza y la gravedad de los cambios tisulares y proporcionar un diagnóstico morfológico o etiológico preciso, lo que facilita la formulación del pronóstico y la terapia adecuada (Washabau *et al.*, 2010)

Hay muchos factores que influyen en la interpretación histopatológica de las biopsias intestinales; 1) si la muestra está tomada de una correcta zona del tracto gastrointestinal, 2) el número y calidad de las muestras, 3) la calidad del laboratorio en el procesamiento de la muestra y 4) la falta de consistencia en la interpretación histopatológicas entre los patólogos (Washabau *et al.*, 2010).

En el año 2010 la WSAVA estableció un Esquema de Estandarización Gastrointestinal para el análisis de biopsias de mucosa intestinal de perros y gatos. Dicha pauta incorpora una descripción visual y textual de los principales cambios inflamatorios en el cuerpo y antro gástrico, el duodeno y el colon, y definen lo que constituye un cambio patológico leve, moderado y grave (Washabau *et al.*, 2010).

En gatos, mediante endoscopia, deben tomarse al menos seis muestras de duodeno y al menos tres a cinco muestras de íleon para una evaluación histopatológica confiable (Day *et al.*, 2008; Washabau *et al.*, 2010). Con respecto a las biopsias quirúrgicas (laparatomía, laparoscopia), si bien la toma de muestra permite alcanzar regiones que quedan fuera del alcance del endoscopia, por ejemplo, el yeyuno, el número de muestras se limita a sólo una por sitio (duodeno, yeyuno e íleon), lo que disminuye la superficie mucosa total disponible para el diagnóstico (Marsilio, 2021b).

Tomar muestras de biopsia adecuadas que sean representativas es clave para el correcto diagnóstico. Independiente de la técnica, éstas deben realizarse correctamente considerando sus pros y contra (Marsilio 2021b). En el año 2016, Jergens *et al.*, publicaron

un artículo para el correcto uso y máximo aprovechamiento de la endoscopia como herramienta para la toma de muestras de biopsia en enfermedades gastrointestinales.

Inmunohistoquímica o inmunofenotipificación

La inmunohistoquímica es el primer paso para diferenciar entre EII y LBG cuando la histología no ha sido clara y los cambios morfológicos son ambiguos. Esta técnica consiste en una tinción específica para linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas, lo que permite detectar la presencia o ausencia de antígenos leucocitarios en la superficie de las células infiltradas en el epitelio intestinal. Una población linfocítica monomórfica respalda el diagnóstico de linfoma, mientras que una población linfoplasmocítica respalda el diagnóstico de inflamación, por lo tanto, EII (Kiupel *et al.*, 2011; Marsilio, 2021b).

Pruebas de clonalidad

Mediante varias técnicas (citometría de flujo, PCR, PARR, análisis *Southern blot*) se puede evaluar la diversidad de receptores de antígenos y determinar si existen lesiones inflamatorias (receptores policlonales) o lesiones neoplásicas (receptores uniformes o clonales). La clonalidad suele implicar inmortalidad y mitosis exacerbadas, como es el caso de procesos neoproliferativos como el linfoma, sin embargo, la clonalidad no es igual a malignidad, ya que se han descrito expansiones clonales benignas. Estudios de clonalidad en gatos han demostrado una especificidad del 33.3% (Marsilio, 2021b).

Índice de actividad inflamatoria intestinal felina

Los signos clínicos de gatos con enteropatías crónicas son muy diversos y la gravedad difiere entre gatos, según el tipo de enteropatía su localización y extensión. El Índice de Actividad de Enteropatía es un método cuantificable para guiar al clínico sobre el estado de la enfermedad inicial y su evolución según las diferentes alternativas terapéuticas, y hasta hace un tiempo, sólo estaban disponibles para evaluación de EII en perros y humanos. En el año 2010 Jergens *et al.* desarrollaron un índice numérico para la cuantificación de la actividad de la enteropatía crónica en gato a partir de la evaluación de parámetros clínico-patológicos y endoscópicos. Los factores para considerar para el cálculo constan de 5 variables; signos clínicos (actitud/actividad, apetito, vómitos, diarrea, pérdida de peso), lesiones endoscópicas, proteínas totales, niveles ALT/ALP y niveles de fósforo. La puntuación obtenida es proporcional al índice de actividad inflamatoria intestinal y se clasifica en insignificante (0 – 3 puntos), leve (4 – 5 puntos), moderada (6 – 8 puntos) y severa (≥ 9 puntos).

Tabla 5. Tabla de puntuación para el Índice de Actividad Inflamatoria intestinal (Feline Chronic Enteropathy Activity Index - FCEAI) (Jergens et al., 2010)

	Factor			Subtotal
Signos gastrointestinales				
Actitud/Actividad	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3	0 – 3
Apetito	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3	0 – 3
Vómitos	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3	0 – 3
Diarreas	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3	0 – 3
Pérdida de peso	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3	0 – 3
Lesiones endoscópicas	No = 0	Sí = 1		0 – 1
Proteínas Totales	Normal = 0	Aumentado = 1		0 – 1
ALP/ALT	Normal = 0	Aumentado = 1		0 – 1
Fósforo	Normal = 0	Disminuido = 1		0 – 1
				TOTAL

Resultado de la puntuación

Enteritis insignificante	Enteritis leve	Enteritis moderada	Enteritis severa
0 - 3 puntos	4 - 5 puntos	6 - 8 puntos	> 9 puntos

Jergens et al., 2010

Marcadores inmunológicos de la EII

Un biomarcador se define como una molécula biológica que puede ser usada como un indicador de procesos fisiológicos o patológicos y que se puede medir y evaluar objetivamente. Actualmente no existe una prueba *gold standard* para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias intestinales como la EII, por lo que los biomarcadores son una herramienta útil, ya que son un método no invasivo que permite evaluar la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Si bien no son específicos, pueden ser útiles en la evaluación de procesos como la inflamación (Rogler y Biedermann, 2015).

Potenciales biomarcadores para la enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma felino

El diagnóstico de EII y el LBG resultan un desafío por la similitud de los signos y la implicancia de tomar pruebas de biopsia invasivas y someter a los pacientes a anestesia general. Se han propuesto diversos biomarcadores para diferenciar la EII y el LBG tales como albúmina, cobalamina, folato, proteína total, lactato deshidrogenasa, timidina quinasa tipo 1, amiloide A sérico y calprotectina fecal, entre otros, sin embargo, ninguno ha logrado reemplazar la necesidad de histopatología (Love et al., 2021; Wang et al., 2021)

Actualmente, se propone la Haptoglobina y Timidina kinasa 1 como potenciales marcadores y diferenciadores entre la EII y el LBG.

- **Haptoglobina:** La haptoglobina es una proteína de fase aguda producida en el hígado con propiedades inmunomoduladoras que se encuentra en una variedad de especies, incluidos humanos y gatos. Love *et al.*, (2021) determinaron que el aumento de haptoglobina sérica se relaciona con una mayor probabilidad de presentación de EII o LBG. Si bien este parece ser un biomarcador útil para distinguir entre gatos normales y aquellos con enfermedad inflamatoria gastrointestinal, no se pudo diferenciar significativamente entre enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma (Love *et al.*, 2021).
- **Timidina kinasa 1 (TK1):** La TK1 es una enzima citosólica que manifiesta su máxima actividad en la fase S del ciclo celular. En las células cancerosas esta enzima aumenta, por lo que la TK1 sérica se ha usado como biomarcador para el diagnóstico de cáncer en humanos y caninos. En el año 2021 Wang *et al.* demostraron que la actividad sérica de TK1 en felinos es significativamente mayor en gatos con LBG, demostrando tener una alta sensibilidad y especificidad en comparación a otras especies. Si bien no mostró tener un aumento en enfermedades como la EII, parece ser un potencial biomarcador para la diferenciación de enfermedades como el EII y LBG (Wang *et al.*, 2021).

Alternativas terapéuticas actuales

Para el cumplimiento del segundo objetivo de la investigación se realizó una revisión sistemática para la búsqueda de alternativas terapéuticas para la enfermedad inflamatoria intestinal en el gato doméstico (Figura 3).

A través de las bases de datos como *Pubmed*, *VetMed Resource*, *AVMA*, *Science direct* y otras fuentes se logró recopilar un total de cuatrocientos cincuenta y nueve artículos ($n = 459$) relacionados con la EII. Luego de aplicar los criterios de exclusión como título no atingente, revisiones o análisis basados en otros estudios (revisiones sistemáticas, monografías, tesis, etc.), artículos con una antigüedad de más de quince años o citas repetidas entre fuentes, se logró rescatar un total de quince artículos ($n = 15$) sobre el tratamiento de la EII, sin embargo, dentro de esta selección se consideraron estudios realizados en perros debido a la escasez de información del tratamiento de la enfermedad en gatos.

Luego de excluir los artículos que incluían perros, se llegó a un total de seis artículos ($n = 6$) que tenían como objetivo el estudio de un tratamiento sobre pacientes con EII felina. A partir de las referencias bibliográficas de los seis artículos seleccionados como potencialmente elegibles para la revisión, se recuperaron tres artículos más, completando un total de nueve artículos ($n = 9$) que fueron incluidos en la revisión sistemática.

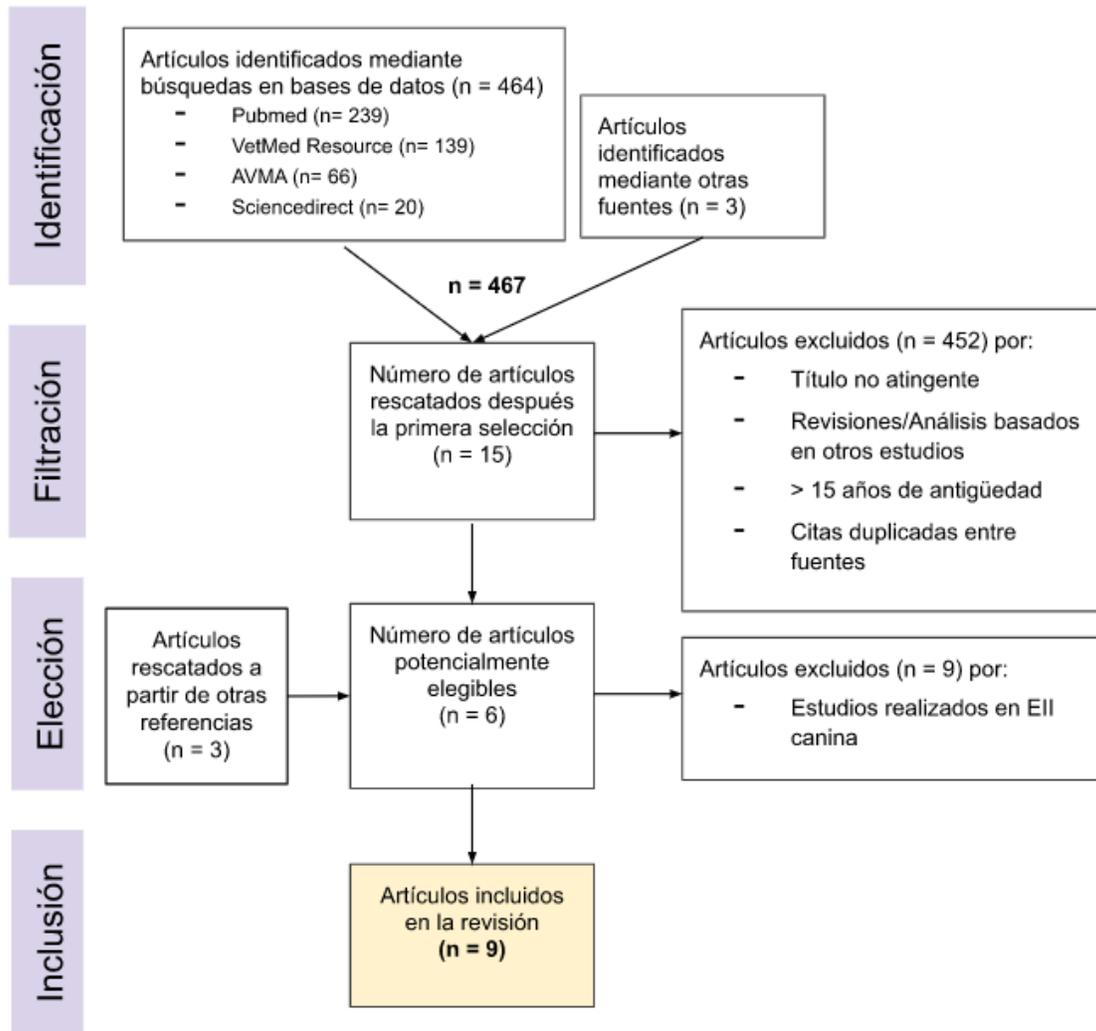


Figura 2. Diagrama de flujo de artículos seleccionados para la revisión sistemática.
 Adaptación del diagrama de flujo a partir de “The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews” (Page, 2021).

Dentro de los nueve artículos seleccionados para la revisión sistemática se encontró sólo un artículo en el que se estudió el manejo farmacológico de la EII felina con prednisolona. La mayoría de los estudios se basó en el manejo dietético de la enfermedad, fundamentalmente con dietas hipoalérgicas con proteínas hidrolizadas.

De los cinco estudios realizados en el manejo alimentario, dos estudios compararon el efecto de diferentes tipos de dieta sobre la respuesta clínica de la enfermedad; 1) dieta alta en grasas *versus* una baja en grasas y 2) dieta alta en carbohidratos *versus* una baja en carbohidratos. En cuanto al manejo complementario se ha estudiado el uso de

simbióticos (prebiótico y probiótico), el uso de células madre y la suplementación de cobalamina oral.

En los nueve artículos todos los pacientes fueron sometidos a análisis como hemograma, perfil bioquímico, T4 total, retrovirales y coproparasitarios con el fin de descartar otras patologías que pudiesen cursar con signos similares a la EII.

En cuatro artículos el diagnóstico inicial de EII se realizó por histopatología o inmunohistoquímica, sin embargo, no se pudo descartar que fuese un infiltrado celular asociado a linfoma de bajo grado. En dos artículos se consideró la hipocobalanemia y signos clínicos basados en la puntuación FCEAI como diagnóstico de EII. Tres artículos basaron el diagnóstico inicial de los pacientes sólo en base a la signología clínica.

La duración de los estudios contempló desde los veintiún días de tratamiento hasta los tres meses y en la mayoría de los artículos la evaluación de la progresión de la enfermedad fue reportada por los tutores a través de la remisión total o parcial de los signos clínicos como vómitos o diarrea. Ningún artículo realizó seguimiento posterior a la evaluación final.

Tabla 6. Descripción de los artículos de terapéutica en EII rescatados de las bases de datos entre los años 2010 y 2022 y clasificados según su GDE y GE para la posterior selección en la propuesta de manejo terapéutico para la EII felina.

	Autor y año	Artículo	Nº de gatos	Nº Grupos	Método diagnóstico inicial	Tratamiento	Duración del estudio	Resultados	GDE y GE
Manejo farmacológico	Jergens <i>et al.</i> , 2010.	"A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy"	17	1	Histopatología y puntuación FCEAI	Dieta de exclusión y prednisolona a 2mg/kg/SID/PO por 21 días y luego disminución de la dosis decreciente por 4 a 6 semanas	21 días.	Reducción del 75% o más en la puntuación FCEAI 100% de la remisión de signos clínicos en gatos diagnosticados con EII	II B
	Mandigers, <i>et al.</i> , 2010	"Efficacy of a commercial hydrolysate diet in eight cats suffering from inflammatory bowel disease or adverse reaction to food".	8	1	Histopatología	Dieta a base de proteína de soya hidrolizada.	2 meses	Aumento del promedio de peso (en kg). Todos los gatos respondieron: 6/8 resolución completa de los signos 2/8 disminución de los signos.	II C
Manejo dietario	Waly <i>et al.</i> , 2010	"Use of a hydrolysed soya isolate-based diet in the management of chronic idiopathic inflammatory bowel disease and dietary hypersensitivity in cats"	10	2	IHQ	Dieta a base de proteína de aislado de soya.	3 meses	Mejora de 7/10 pacientes en la puntuación fecal (escala de 1 a 5) y mejora en signos como vómitos	I D
	Kathrani <i>et al.</i> , 2022	"The effect of a hydrolyzed protein diet on the fecal microbiota in cats with chronic enteropath"	36	2	Signos gastrointestinales, FCEAI, histopatología	Dieta terapéutica de proteínas hidrolizadas Royal Canin Veterinary Diet Feline Hypoallergenic dry food ®	6 semanas	15/22 gatos tuvieron remisión total de los signos 7/22 respuesta parcial o nula La dieta hidrolizada disminuye la diversidad de bacterias intestinales	I D
	Laflamme, <i>et al.</i> , 2011	"Effect of diets differing in fat content on chronic diarrhea in cats"	55	2	Asignación de puntajes fecales (Fsa), Concentración B12	Administración de una dieta alta en grasas (Dieta A: 23,2%) versus una dieta baja en grasas (Dieta B: 10,5%)	6 semanas	Mejora en la puntuación fecal sin diferencias significativas entre ambas dietas. 78.3% de los gatos mostró una mejora de al menos 25 puntos en la escala.	I D
	Perea <i>et al.</i> , 2017	"Evaluation of two dry commercial therapeutic diets for management of feline chronic gastroenteropathy"	28	2	Signos gastrointestinales y puntuación fecal (Fsa)*	Administración de dietas con diferencias en el contenido de grasa Dieta A: dieta gastrointestinal más alta en carbohidratos Dieta B: dieta gastrointestinal más alta en proteínas, grasas y fibra cruda	1 mes	Reducción de hasta un 63% en la frecuencia de vómitos sin diferencias significativas entre ambas dietas	I D

Manejo complementario	Hart et al., 2012	"Open-label trial of a multi-strain synbiotic in cats with chronic diarrhea"	53	1	Puntuación fecal (Fsa)*	Administración del simbiótico Proviaible-DC® (probiótico y prebiótico) con cepas <i>E. faecium</i> , <i>E. termophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>L. plantarum</i> .	21 días	38 propietarios percibieron una mejora en las heces de sus gatos luego de 21 días de tratamiento. Mejora en la puntuación de las heces de un promedio de 6 a 4,4 puntos en la escala de 1 a 7.	II D
	Webb y Webb, 2014	"Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study"	11	2	Signos gastrointestinales (vómitos o diarreas) con una duración de >3 meses.	Administración endovenosa de dos dosis de fMSC a dosis de 2 x 10 ⁶ células/kg separadas por 2 semanas	1 mes	Todos los gatos mostraron mejora con la terapia de fMSC; Los propietarios de 5/7 gatos tratados con fMCS informaron una mejora significativa o resolución completa de los signos clínicos. 2/7 gatos manifestaron una mejora leve pero persistente en el tiempo.	I C
	Toresson et al., 2017	"Oral cobalamin supplementation in cats with hypcobalaminemia: a retrospective study"	25	1	Signos gastrointestinales, hipocobalamina (mediana 128pmol/L). 9/25 gatos se diagnosticaron con biopsia de los cuales 8 resultaron con EII de gravedad variable	Suplementación oral con comprimidos de cobalamina de 0.25mg/día/gato	3 meses	100% de los gatos respondió con un aumento significativo de los niveles de cobalamina en suero con una mediana de 2701pmol/L.	III C

GDE = Grado diseño experimental; GE = Grado de evidencia científica; IHQ= Inmunohistoquímica; RAA= Reacción adversa a alimento; EII = Enfermedad inflamatoria intestinal; fMSC = feline mesenchymal stem cells (células madre mesenquimales felinas), FCEAI = Feline chronic enteropathy Activity Index.

*Evaluado por el tutor.

Para la inclusión de los artículos, estos se ponderaron según su diseño experimental (GDE) y grado de evidencia científica (GE), donde un nivel I de GDE y un nivel A de GE representan estudios altamente confiables y menor sesgo de información (Tabla 6).

Para la selección de artículos para la propuesta terapéutica se admitió un GDE del I al III y un GE de la A a la C. Todos los artículos rescatados para la revisión tuvieron un GDE adecuado para ser considerados en la propuesta y cinco de los nueve artículos se clasificaron con un GE apto para la selección (Tabla 7.1 y 7.2)

Tabla 7.1. Número de artículos seleccionados para la propuesta terapéutica según el grado de Diseño experimental (GDE) y grado de evidencia científica (GE)

	Grado de diseño experimental (GDE)					Grado de evidencia (GE)			
	I	II	III	IV	V	A	B	C	D
N° de artículos encontrados	5	3	1	0	0	0	1	4	4

Tabla 7.2. Descripción de los artículos seleccionados por cumplir los criterios de inclusión según su GDE y GE para la propuesta de tratamiento

	Estudio	N° gatos	Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Resultado	GDE y GE
Manejo Farmacológico	Jergens <i>et al.</i> , 2010.	17	Histopatología y FCEAI	Prednisolona	21d	100% remisión de signos y disminución de la puntuación FCEAI	II B
Manejo Dietario	Mandigers <i>et al.</i> , 2010	8	Histopatología	Dieta hidrolizada	2m	100% reducción signos clínicos y aumento de peso	II C
	Kathrani <i>et al.</i> , 2022	36	Signos clínicos, FCEAI, histopatología	Dieta hidrolizada	6s	Disminución de bacterias y aumento de Bifidobacterium. 45% remisión total	I C
Manejos complementarios	Webb y Webb, 2014	11	Signos clínicos y parámetros bioquímicos	Terapia con células madre	1m	100% mostró remisión completa o parcial de los signos	I C
	Toresson <i>et al.</i> , 2017	25	Signos clínicos y concentración cobalamina	Suplementación con cobalamina	3m	100% aumentó niveles de cobalamina en sangre	III C

FCEAI = Índice de actividad inflamatoria intestinal felina, IHQ = Inmunohistoquímica, d = días, s = semanas, m = meses.

Propuesta terapéutica

A partir de los artículos seleccionados según su GDE y GE se pudo determinar que el uso de prednisolona, las dietas hidrolizadas, la suplementación con cobalamina y la terapia con células madre serían los tratamientos más efectivos para el manejo de la EII felina.

Para el desarrollo del tercer objetivo y desarrollo de la propuesta terapéutica se elaboró un algoritmo que comienza con la identificación de signos clínicos crónicos y factores predisponentes. Posterior a la identificación inicial, se deben realizar todos los exámenes necesarios para descartar otras patologías. El diagnóstico se debe realizar considerando los criterios clínicos-patológicos e histopatológicos basados en las directrices de la WSAVA. Con la confirmación diagnóstica se debe aplicar el índice clínico de actividad inflamatoria intestinal (*FCEAI*) para determinar la gravedad de la enteritis y de esta forma establecer el tratamiento más adecuado (Figura 4).

Aquellos pacientes diagnosticados con EII que presenten una puntuación insignificante (0 - 3 puntos) o leve (4 – 5 puntos) según la escala de puntuación *FCEAI* (Tabla 5) se sugiere iniciar con una dieta hidrolizada por un periodo de al menos 4 a 6 semanas. Si el paciente responde adecuadamente a esta dieta, se puede mantener a permanencia y controlar periódicamente la progresión del cuadro.

La hidrólisis rompe grandes cadenas polipeptídicas en péptidos y aminoácidos más pequeños, reduciendo el peso molecular y por lo tanto disminuyendo la antigenicidad de la proteína original, conservando sus propiedades nutricionales. Entre 3 y 15 kDa, la antigenicidad de las dietas hidrolizadas se reduce, pero aún son posibles las reacciones alérgicas. Las dietas con proteínas de menos de 1 kDa garantizarían la mayor posibilidad de reducir la reacción alérgica (Lesponne *et al.*, 2018).

Mandigers *et al.*, (2010) demostraron el efecto de las dietas hidrolizadas en el manejo de los signos clínicos y Kathrani *et al.*, en el año 2021 demostraron que las dietas hidrolizadas mejoraron la microbiota fecal, aumentando las bacterias beneficiosas y disminuyendo las patógenas.

En pacientes diagnosticados con EII que presenten una puntuación moderada a severa (> 6 puntos) o que no respondan adecuadamente a la dieta hidrolizada, se le debe

agregar al manejo alimentario el uso de prednisolona. Jergens *et al.*, (2010) sugieren tratar a dosis de 2 mg/kg/día por 21 días e ir disminuyendo la dosis en un 25% cada semana hasta lograr la dosis mínima efectiva o, si es posible, la suspensión del medicamento. La prednisolona es un glucocorticoide sintético que tiene efecto sobre la inflamación a través de la modulación de la activación, migración y proliferación de las células del sistema inmune innato y adaptativo (células dendríticas, células T, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos, etc) (Bruscoli *et al.*, 2021)

Si no existe respuesta al uso de prednisolona, no es posible bajar la dosis o el paciente presenta una puntuación mayor a 9 puntos en la evaluación, se debe considerar realizar más estudios y descartar que el cuadro no corresponda a LBG.

Adicionalmente, se puede considerar la suplementación de cobalamina y el uso de terapias con células madre mesenquimáticas (MSC) como coadyuvante al tratamiento dietario e inmunosupresor.

La cobalamina es una vitamina del complejo B fundamental para procesos vitales como el ciclo celular, la eritropoyesis, la función cardiaca y neurológica. Su absorción es particularmente compleja; en el estómago se une a la proteína R para ser transportada al duodeno, lugar en el cual las proteasas pancreáticas degradan la unión a la proteína R para dar paso a la formación de un complejo con el factor intrínseco (FI). La unión cobalamina-FI viaja hacia el íleon donde se une a las vellosidades intestinales, lo que permite su endocitosis y paso a la circulación sanguínea (Hanisch *et al.*, 2018).

Alteraciones a nivel intestinal o pancreático dificultan su metabolismo y producen deficiencias en su absorción. Por ejemplo, en la EII, puede generar trastornos hematológicos severos por lo que un tratamiento oportuno es crucial para el progreso y pronóstico de la enfermedad (Ruau, 2013; Hanisch *et al.*, 2018).

En humanos con anemia perniciosa se han descrito efectos beneficiosos con la suplementación de cobalamina sobre la respuesta inmune celular, regulando el número y actividad de linfocitos CD4, CD8 y células NK (Erkurt *et al.*, 2008).

En gatos con hipocobalaminemia por debajo de 250pmol/L Toresson *et al.*, (2017) sugieren una suplementación 0,15 mg/gato/día vía oral. Durante los tres meses que duró este estudio, la totalidad de los gatos mejoró sus niveles de cobalamina sérica con efectos

beneficiosos sobre otros signos clínicos gastrointestinales, pero no se determinó el tiempo mínimo o máximo de tratamiento. Además, se logró demostrar que no existen efectos adversos frente a la hipercobalaminemia.

Autores como English (2012) han estudiado el efecto de las células mesenquimales (fMSC) y se ha demostrado que tendrían diversos mecanismos inmunomoduladores, tanto en el sistema inmune innato como adaptativo, gracias a su capacidad de autorrenovación y diferenciación. Su efecto antiinflamatorio estaría mediado por cascadas de señalización que permiten su migración a los sitios de inflamación, seguido por procesos de reconocimiento para ejercer su función inmunosupresora. Las fMSC felinas tienen una expresión génica inmunomoduladora y antiinflamatoria similar a las MSC humanas. Si bien su uso en gatos es reciente, ha demostrado tener efectos beneficiosos en enfermedades felinas, tales como la enfermedad renal crónica y EII (English 2012, Parys 2017, Dias *et al.*, 2019).

Webb y Webb en el año 2014 demostraron el efecto de las células madre sobre la signología clínica en gatos con enteropatías crónicas. A estos pacientes se les administraron dos dosis de 2×10^6 células/kg en solución estéril vía endovenosa, separadas por un tiempo de dos semanas. En la evaluación final se evidenció que cinco de los siete gatos incluidos en el estudio, presentaron una mejora significativa en los signos clínicos como vómitos y diarreas y mejoras en los niveles de folato y cobalamina. En ningún paciente se observaron reacciones adversas, por lo que parece un tratamiento seguro y potencialmente eficaz. Considerando que es un tratamiento nuevo y de más difícil acceso de otros, en este algoritmo se sugiere evaluar su uso en pacientes con enteritis moderadas a severas y que requieran complementar su tratamiento. Pese a lo prometedor de esta alternativa, es el primer estudio realizado en gatos aún queda mucho por estudiar en esta área.

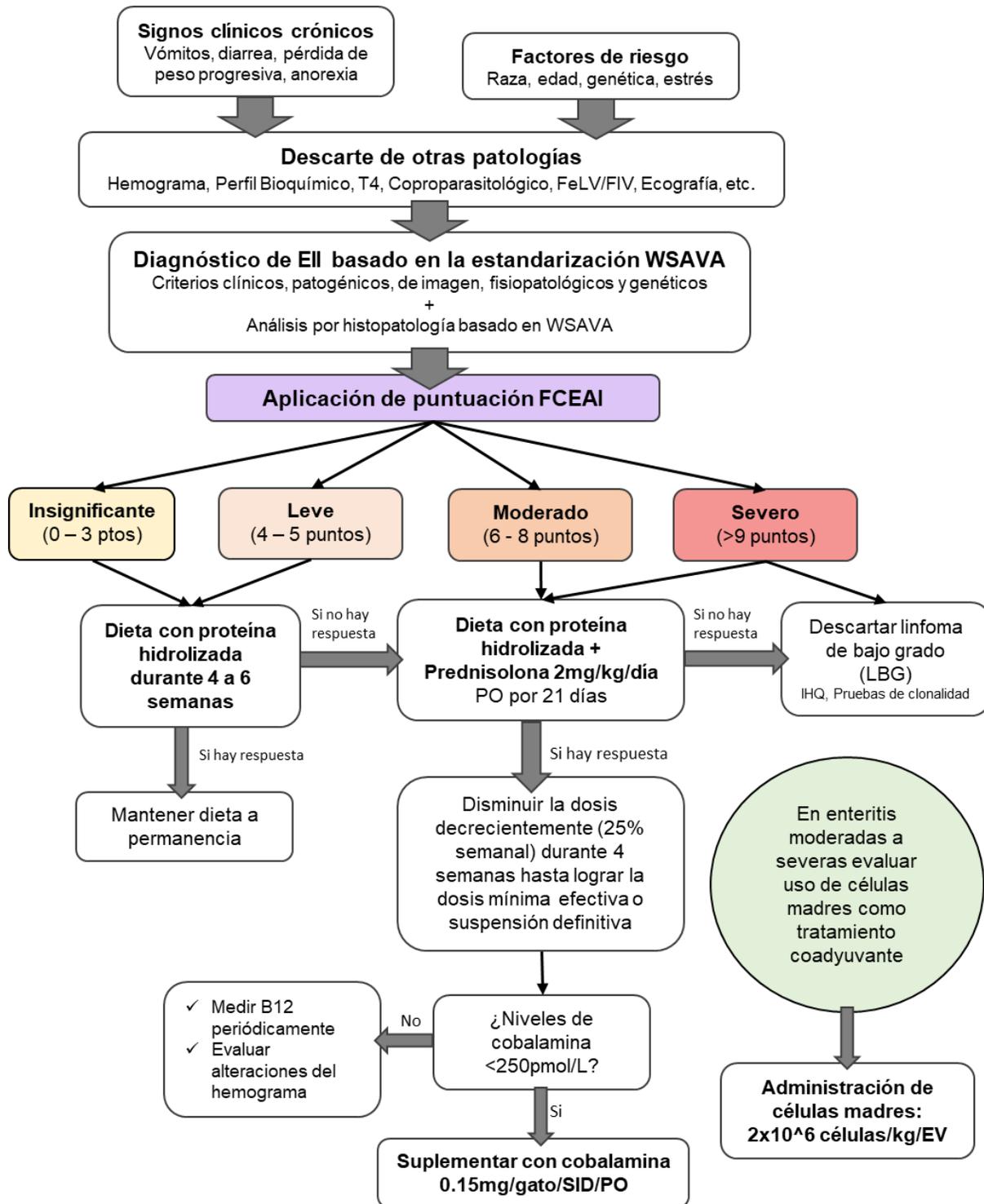


Figura 3. Algoritmo terapéutico para EII basado en la selección de artículos.

FCEAI = feline chronic enteropathy activity index. PO = posología oral. (Mandigers et al., 2010; Malewska et al., 2011; Jergens et al., 2012; Web y Web, 2014; Toresson et al., 2017; Marsilio et al., 2021; Kathrani et al., 2022).

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como principal objetivo caracterizar y proponer un esquema terapéutico para la EII felina, sin embargo, las dificultades diagnósticas y la poca evidencia científica respecto al tratamiento siguen siendo limitantes para el correcto abordaje de la enfermedad. Hasta ahora los tratamientos usados son fundamentalmente empíricos y se basan en la evidencia registrada en pacientes caninos.

La búsqueda sistemática arrojó pocos artículos para su análisis, y si bien, la mayoría tenían un buen diseño experimental, los grados de evidencia científica para evaluar los tratamientos de cada estudio, fueron más bajo de lo esperado, pese cumplir los criterios de inclusión. Estos resultados se pueden justificar por la dificultad de obtener muestras de biopsia y/o realizar endoscopías control, tanto por lo invasivo del procedimiento, la disposición del tutor y los costos, entre otras limitantes.

Ninguno de los artículos evaluó los tratamientos sólo en EII, si no que los pacientes seleccionados para los estudios podían presentar EII, alergia alimentaria o signos gastrointestinales sugerentes de enteritis o colitis, indistintamente. En sólo dos trabajos la histopatología estuvo disponible como método diagnóstico inicial, sin embargo, esta prueba no se pudo aplicar a todos los pacientes, ni tampoco pudo diferenciar EII de LBG, por lo que posiblemente hubo diagnósticos erróneos.

Debido a las dificultades para la confirmación diagnóstica de la EII, el uso de biomarcadores y su potencial como apoyo diagnóstico y pronóstico de la enfermedad parece ser prometedor debido a su alta especificidad y lo mínimamente invasivo de su aplicación. En pacientes caninos están siendo ampliamente usados y han demostrado ser muy útiles para el enfoque del tratamiento, sin embargo, en pacientes felinos aún queda mucho por investigar.

El manejo alimentario es lo más estudiado en el tratamiento de EII. En pacientes caninos se recomendaba limitar las dietas altas en grasas debido a la complejidad de su digestión por el daño en la mucosa intestinal y actualmente en gatos se sugieren dietas con moderada a alta cantidad de grasa. Laflamme *et al.*, en el año 2011 lograron demostrar que no hay diferencias en la efectividad de las dietas para el manejo de EII y el contenido de grasas de éstas.

El tratamiento con células madre felinas (fMSC) parecer ser una buena alternativa, sin embargo, a pesar de no haber provocado efectos adversos en los pacientes, el estudio no deja en claro en qué estados de la enfermedad es más efectivo, por lo que su adecuada aplicación requiere estudios aún más exhaustivos.

Con respecto al seguimiento de los pacientes, en ningún estudio este periodo se prolongó más allá de la duración del tratamiento, excepto en el artículo de Jergens *et al.*, 2010, donde durante un plazo de 4 a 6 semanas se ajustaron las dosis decrecientes de perdnisolona. Perea *et al.*, (2017), en uno de los artículos revisados, indicaron que un monitoreo por al menos 4 a 6 meses después de la instauración de la dieta hidrolizada es lo ideal para evaluar la efectividad del tratamiento a largo plazo.

En los estudios encontrados los autores manifiestan no tener conflictos de interés, sin embargo, en el trabajo de Mandigers *et al.*, 2010, seleccionado para la propuesta terapéutica, uno de los autores es empleado de Royal Canin ® y quien diseñó el alimento en estudio. Un colaborador del artículo de Perea *et al.*, 2017 trabajaba para P&G al momento del estudio. Los trabajos de Waly *et al.*, 2010 y Laflamme *et al.*, 2011, fueron financiados por Royal Canin ® y Nestlé Purina ®, respectivamente.

El aumento de la incidencia de la EII en el gato supone un desafío importante en la medicina felina y una necesidad urgente de realizar más y mejores estudios para lograr la estandarización de su diagnóstico y el correcto manejo terapéutico. A pesar de que la patogenia de la enfermedad en gatos parece tener varias similitudes a la EII en perros y humanos, el enfoque de los próximos estudios debería considerar las particularidades fisiológicas y ambientales que desencadenan el cuadro en esta especie.

CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha buscado esclarecer la etiología y fisiopatología de la EII, pero aún queda mucho por investigar sobre esta enfermedad en pacientes felinos.

Su presentación responde a múltiples factores y su similitud clínica y patológica con respecto a otras enfermedades gastrointestinales dificulta su diagnóstico.

Las directrices endoscópicas, de biopsia e histopatológicas para la evaluación de la inflamación gastrointestinal propuestas por la WSAVA suponen un intento por estandarizar el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, en la práctica, su diagnóstico se sigue realizando de manera clínica y/o empírica.

Los resultados de este trabajo sugieren comenzar con dietas hidrolizadas e incorporar el uso de corticoides cuando no hay respuesta al cambio de alimentación. En casos de hipocobalanemia se sugiere suplementar con cobalamina. Las terapias con células madre han demostrado ser beneficiosas, pero aún falta determinar en qué casos es conveniente y necesaria su aplicación.

BIBLIOGRAFIA

ALLENSPACH, K. 2011. Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *Veterinary Clinic: Small Animal Practice*. 41(2):345-360.

BAILEY, S; BENIGNI, L.; EASTWOOD, J.; GARDEN, O.; MCMAHON, L.; SMITH, K.; STEINER, J.; SUCHODOLSKI, J.; ALLENSPACH, K. 2010. Comparisons between cats with normal and increased fPLI concentrations in cats diagnosed with inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*. 51;484-489.

BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. 2018. The Vagus Nerve at interface of the Microbiota-Gut-brain Axis. [en línea] <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00049/full>> [consulta: 06-01-2022]

BRUSCOLI, S.; FEBO, M; RICCARDI, C; MIGLIORATI, G. 2021. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Frontiers in Immunology*. [en línea] <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.691480/full#f1>> [consulta: 02-06-2022]

BRZOWSKI, B.; MAZUR-BIALY, A.; PAJDO, R.; KWIECIEN, S.; BILSKI, J.; ZWOLINSKA-WCISLO, M.; MACH, T.; BRZOWSKI, T. 2016. Mechanisms by which stress affects the experimental and clinical inflammatory bowel diseases (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Current Neuropharmacology*. 14(8):892-900.

CAVE, N.; MARK, S. 2004. Evaluation of the immunogenicity of dietary proteins in cats and the influence of the canning process. *American Journal of Veterinary Research*. 65(10):1427-1433.

CERNA, P.; KILPATRICK, S.; GUNN-MOORE, D. 2020. Feline comorbidities: What do we really know about feline triaditis?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 22:1047-1067.

COOK, A. 2020. The Diabetic cat with inflammatory bowel disease. *Today's veterinary practice*. [en línea] <<https://todaysveterinarypractice.com/category/september-october-2020/>> [consulta: 02-04-2022]

CONDADO, B. 2011. Interrelación entre vitamina B12 y ácido fólico. *Revista Avances*. 25(8):10-15.

CRAVEN, M.; WASHABAU, R. 2019. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(2): 383-402.

DANIAUX, L.; LAURENSEN, M.; MARKS, S.; MOORE, P.; TAYLOR, S.; CHEN, R.; SWINGENBERGER, A. 2014. Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16(2):89-98.

DAY, M.; BILZER, T.; MANSELL, J.; WILCOCK, B.; HALL, E.; JERGENS, A.; MINAMI, T.; WILLARD, M.; WASHABAU, R. 2008. Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of comparative pathology*. 138(1);S1-S43.

DIAS, I.; PINTO, P.; BARROS, L.; VIEGAS, C.; DIAS, I.; CARVALHO, P. 2019. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases?. *BMC Veterinary Research*. [en línea] <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.uchile.idm.oclc.org/31640767/>> [consulta: 02-04-2022]

ENGLISH, K. 2012. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. *Immunology & Cell biology* 91(1):19-26

ERKURT, M.; AYDOGDU, I.; DIKILITAS, M.; KUKU, M.; KAYA, E.; BAYRAKTAR, O.; OZKAN, I.; SONMEZ, A. 2008. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Medical Principle and Practice*. 17(2):131-135.

GENSOLLEN, T.; LYER, S.; KASPER, D.; BLUMBERG, R. 2016. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 352:539-544.

GRZESKOWIAK, L.; ENDO, A.; BEASLEY, S.; SALMINEN, S. 2015. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*. 34:14-23

HALL, E. 2009. Inflammatory bowel disease in dogs and cats. Trademarks owned by Hill's Pet Nutrition, Inc. 12p.

HANISCH, F.; TORESSON, L.; SEPILLMANN, T. 2018. Cobalaminmangel bei Hund und Katze. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 46(5):309-314.

HART, M.; SUCHODOLSKI, J.; STEINER, J. 2012. Open-label trial of a multi-strain synbiotic in cats with chronic diarrhea. Journal of Feline Medicine and Surgery. 4(4):240-245.

HAUCK, S.; GISSELMAN, K.; CORDNER, A.; NICHOLSON, A. 2016. Chronic vomiting in cats: Etiology and diagnostic testing. Journal of the American Animal Hospital Association. 52(5):269-276.

HONNEFFER, J.; MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J. 2014. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. World Journal of Gastroenterology. 20(44): 16489-16497.

HUNT, A.; JUGAN, M. 2020. Anemia, iron deficiency and cobalamin deficiency in cats with chronic gastrointestinal disease. Journal of Veterinary Internal Medicine 35(1):172-178p.

INNESS, V.; MCCARTNEY, A.; KHOO, C.; BRUTO, K, GIBSON, G. 2006. Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence *in situ* hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 91(1-2): 48-53p.

JERGENS, A.; CRANDELL, J.; EVANS, R.; ACKERMANN, M.; MILLAS, K.; WANG, C. 2010. A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. Journal of Veterinary Internal Medicine. 24(5):1027-1033.

JERGENS, A. 2012. Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. Journal of Feline Medicine and Surgery. 14:445–458.

JERGENS, A.; EVANS, R.; ACKERMANN, M.; HOSTETTER, J.; MANSELL, J.; BILZER, T.; WILCOCK, B.; WASHABAU, R.; HALL, E.; MINAMI, T.; WANG, C.; DAY, M. 2014.

Design of a simplified histopathologic model for gastrointestinal inflammation in dogs. *Veterinary Pathology*. 51(5):946-950

JERGENS, A.; WILLARD, M.; ALLENSPACH, K. 2016. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *The veterinary journal*. 214:50-60.

KHAN, I.; ULLAH, N.; ZHA, L.; BAI, Y.; KHAN, A.; ZHAO, T.; CHE, T.; ZHANG, C. 2019. Alteration of Gut microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. [en línea] <<https://www.mdpi.com/2076-0817/8/3/126>> [consulta: 06-01-2022]

KHAN, C. 2007. Enfermedad intestinal inflamatoria In: Sistema digestivo. *Enfermedades del estómago e intestino*. Sexta edición. Editorial Océano. Barcelona, España. 329-330pp

KATHRANI, A. 2021. Dietary and Nutritional Approaches to the management of chronic enteropathy in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 51:123-136.

KATHRANI, A.; YEN, S.; SWANN, J.; HALL, E. 2022. The effect of a hydrolyzed protein diet on the fecal microbiota in cats with chronic enteropathy. [en línea] <<https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1038/s41598-022-06576-y>> [consulta: 06-01-2022]

KIUPEL, M.; SMEDLEY, R.; PFENT, C.; XIE, Y.; XUE, Y.; WISE, A.; DEVAUL, J.; MAES; R. 2011. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology*. 48(1):212-222.

KLEINSCHMIDT, S.; NOLTE, I.; HEWICKER-TRAUTWEIN, H. 2011. Structural and functional changes of neuronal and glial components of the feline enteric nervous system in cats with chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Research in Veterinary Science*. 91(3):129-125p.

LAFHAMME, D.; XU, H.; LONG, G. 2011. Effect of Diets Differing in Fat Content on Chronic Diarrhea in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25(2):230-235.

LESPONNE, I.; NAAR, J.; PLANCHON, S.; SERCHI, T.; MONTANO, M. 2018. DNA and Protein Analyses to Confirm the Absence of Cross-Contamination and Support the Clinical Reliability of Extensively Hydrolyzed Diets for Adverse Food Reaction-Pets. *Veterinary Science*. 5(3):63.

LOVE, E.; LEIBMAN, N.; RINGOLD, R.; LAMB, K. 2021. Serum haptoglobin concentrations in feline inflammatory bowel disease and small-cell alimentary lymphoma: a potential biomarker for feline chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 23(10):959-964.

MANDIGERS, P.; BIOURGE, V.; GERMAN, A. 2010. Efficacy of a commercial hydrolysate diet in eight cats suffering from inflammatory bowel disease or adverse reaction to food. *Tijdschr Diergeneeskd*, 135(18):668-672.

MARSILIO, S.; ACKERMANN, M.; LIDBURY, J.; SUCHDOLSKI, J.; STEINER, J. 2019. Results of histopathology, immunochemistry, and molecular clonality testing of small intestinal biopsy specimens from clinically healthy client-owned cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(2):551-558.

MARSILIO, S. 2021a. Differentiating inflammatory Bowel disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does it matter?. *Veterinary Clinics: Small Animals*. 51(1):93-109.

MARSILIO, S. 2021b. Feline chronic enteropathy. *Journal of Small Animal Practice*. 62:409-419.

MINAMOTO, Y.; HOODA, S.; SWANSON, K.; SUCHODOLSKI, J. 2012. Feline gastrointestinal microbiota. *Animal Health Research Review*. 13(1):64-77.

MIN TUN, H.; SINGH BRAR, M.; KHIN, N.; JUN, L.; KIN-HI HUI, R, DOWD, S.; CHI-CHING LEUNG, F. 2012. Gene-centric metagenomics analysis of feline intestinal microbiome using 454 junior pyrosequencing. *Journal of Microbiological Methods*. 88(3):369-376

NORSWORTHY, G.; ESTEP, J.; KIUPEL, M.; OLSON, J.; GRASSLER, L. 2013. Diagnosis of chronic small bowel disease in cats: 100 cases (2008-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 243(19):1455-1461.

OXFORD, 2009. Centre of evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of evidence. [en línea] <<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>> [consulta: 12-12-2021]

PAGE, M. 2021. The prisma 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. International Journal of Surgery. [en línea] <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007028/>> [consulta: 12-12-2021]

PARYS, M.; KRUGER, J.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. 2017. Evaluation of immunomodulatory properties of feline mesenchymal stem cells. [en línea] <<https://doi.org/10.1089/scd.2016.0041>> [consulta: 06-06-2022]

PEREA, S.; MARKS, S.; DARISTOTLE, L.; KOOCHAKI, P.; HAYDOCK, R. 2017. Evaluation of two dry commercial therapeutic diets for the management of feline chronic gastroenteropathy. *Frontiers in veterinary science*. 4:69.

RAY, M.; CARNEY, H.; BOYNTON, B.; QUIMBY, J.; ROBERTSON, S.; DENIS, K.; TUZIO, H.; WRIGHT, B. 2021. 2021 AAEP Feline Senior Care Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 23:613-638.

ROGLER, G.; BIEDERMANN, L. 2015. Clinical utility of biomarkers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. [en línea] <<https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1007/s11894-015-0449-x>> [consulta: 02-06-2022]

ROSSI, G.; PENGO, G; CALDIN, M.; PALUMBO, A.; STEINER, J.; COHEN, N.; JERGENS, A.; SUCHODOLSKI, J. 2014. Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. [en línea] <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0094699&type=printable>> [Consulta: 15-11.2022]

RUAUX, C. 2013. Cobalamin in companion animals: Diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *The Veterinary Journal*. 196(2):145-152.

SNITCOFSKY, M. 2019. Gastroenteritis de origen emocional en felinos. In: XIX Congreso nacional de AVEACA (Asociación de veterinarios especializados en animales de compañía de Argentina). Buenos Aires, Argentina. 3 y 4 de octubre de 2019. pp. 35-42

TORESSON, L.; STEINER, J.; OLMEDAL, G. 2017. Oral cobalamin supplementation in cats with hypcobalaminaemia: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 19(12):1302-1306.

WALY, N.; STOKES, C.; GRUFFYDD-JONES, T.; DAY, M. 2005. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of Comparative Pathology*. 133(4):253-260p.

WALY, N.; BIOURGE, V.; DAY, M.; STOKES, C.; HARVEY, A.; BAILEY, M.M GRUFFYDD-JONES, T. 2010. Use of a hydrolysed soya isolate-based diet in the management of chronic idiopathic inflammatory bowel disease and dietary hypersensitivity in cats. *Assiut Veterinary Medical Journal*. 56(127):158-169.

WANG, L.; SHARIF, H.; SAELLSTRÖM, S.; RÖNNBERG, H.; ERIKSSON, S. 2021. Feline thymidine kinase 1: molecular characterization and evaluation of its serum formd as a diagnostic biomarker [en línea] <<https://bmcvetres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12917-021-03030-5.pdf>> [consulta: 06-06-2022]

WASHABAU, R.; DAY, M.; WILLARD, M.; HALL, E.; JERGENS, A.; MANSELL, J.; MINAMI, T.; BILZER, T. 2010. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 24(1):10-26.

WEBB, T.; WEBB, C. 2014. Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17(10):901-908.

WDOWIAK, M.; RYCHLIK, A.; NIERADKA, R.; KANDER, M.; NOWICKI, M.; SZWEDA, M.; DEPTA, A. 2014. Diagnosis, test and difficulties in canine and feline inflammatory bowel disease. *Medycyna Weterynaryjna*. 70(8):460-466.

WILLARD, M. 1999. Feline Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1(3):155–164.

WINER, J.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. 2016. Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: A systematic review of the literature. [en línea] <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2016.00054/full>>

ZORAN, D. 2008. Nutritional management of feline gastrointestinal diseases. *Topics of Companion Animal Medicine*. 23(4):200-206.