

Junio 2023

## Análisis de disbiosis y mucho más - Diagnóstico no invasivo de trastornos gastrointestinales



Fuente de la imagen: envatoelements

### Fisiología y funciones de la microbiota intestinal

La microbiota gastrointestinal es un grupo complejo de microorganismos que colonizan el tubo digestivo y desempeñan un papel fundamental en la salud y el bienestar de los animales. Está formada en un 99 % por especies bacterianas anaerobias que crecen en ausencia de oxígeno atmosférico y pertenecen, por ejemplo, a las cepas bacterianas Firmicutes, Proteobacteria y Fusobacteriota. Sin embargo, la composición exacta de la microbiota intestinal varía de un individuo a otro, cambia a lo largo de la vida y se ve afectada por factores como la dieta, patologías concomitantes, fármacos y condiciones ambientales. Una microbiota intestinal sana, favorece la digestión, la defensa inmunitaria, la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), así como la defensa frente a agentes

patógenos. Para ello, las cepas bacterianas están estrechamente interrelacionadas, interactúan entre sí en un proceso conocido como *cross-feeding*, formando su propio ecosistema, altamente interconectado. Por su mera presencia y rendimiento metabólico, impiden la colonización de patógenos y dificulta su proliferación (resistencia a la colonización). La mucosa intestinal actúa como barrera mecánica frente a gérmenes y antígenos extraños. Las células epiteliales intestinales están conectadas entre sí por uniones estrechas (conexiones célula-célula), de modo que el paso de sustancias se produce de forma muy selectiva allí donde la mucosa está intacta. Como tercer nivel de la barrera intestinal, el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) desempeña un papel importante. La presencia de microbiota intestinal contribuye al mantenimiento de una barrera inmunológica defensiva contra agentes extraños mediante

el funcionamiento sin descanso del GALT. Además, controla activamente los patógenos, estimulando la síntesis de péptidos antimicrobianos activos, como las  $\beta$ -defensinas y las inmunoglobulinas. La disminución de la función de barrera, por ejemplo debido a desequilibrios bacterianos, puede conducir, entre otras cosas, a la transferencia de antígenos, endotoxinas y metabolitos activos desde la luz intestinal al torrente sanguíneo, lo que inicia o potencia diversos mecanismos patológicos.

### Consecuencias y diagnóstico de la disbiosis

La disbiosis es una alteración del equilibrio entre las distintas especies bacterianas que puede provocar una disminución de la diversidad, un aumento del número de bacterias potencialmente nocivas y una alteración de la función de la microbiota. Se puede desencadenar por diversos factores, como el estrés, cambios en la dieta, terapia con antibióticos, infecciones o enfermedades intestinales crónicas. Además, en presencia de síntomas gastrointestinales previos, la disbiosis puede provocar un rápido empeoramiento de los síntomas clínicos. Por lo tanto, una prueba de disbiosis, por ejemplo la PCR cuantitativa (material de muestra: heces), puede ser una herramienta diagnóstica útil para evaluar el alcance de la disfunción intestinal y permitir la elección de terapia específica.

Los síntomas clínicos que justifican las pruebas de disbiosis incluyen, entre otros:

- enfermedades intestinales inflamatorias agudas y crónicas
- flatulencia, diarrea, estreñimiento
- síndrome de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO)
- síndrome de intestino irritable
- mala digestión, mala absorción, carencias de micronutrientes
- intolerancias alimentarias, alergias
- prurito, eczema
- pérdida de pelo

Dado que los patrones de enfermedad y los síntomas clínicos no pueden necesariamente

atribuirse a una única cepa o especie bacteriana, los diagnósticos se centran en la medición de grupos bacterianos funcionales completos. Mediante diversos estudios, se han identificado bacterias y grupos bacterianos en perros y gatos que pueden utilizarse como bacterias indicativas de un estado disbiótico del intestino. La detección de estas bacterias mediante métodos de biología molecular puede proporcionar información sobre la resistencia a la colonización. Por otro lado, la observación de grupos bacterianos funcionales individuales, como las bacterias formadoras de AGCC o las protectoras de la mucosa, puede permitir sacar conclusiones sobre el estado de la capa mucosa y el suministro energético de las células epiteliales intestinales.

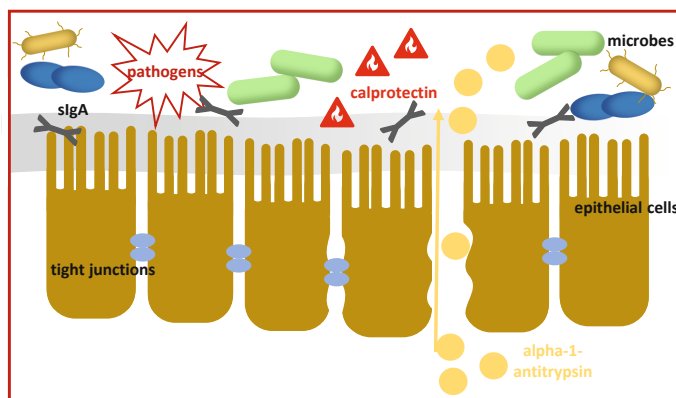
No obstante, cabe señalar que las causas de la disbiosis pueden ser muy diversas y que la alteración del equilibrio bacteriano influye directamente en la función de barrera de la pared intestinal. Así pues, la determinación de otros parámetros puede ser útil para examinar con más detalle el estado de la barrera intestinal (Figura 1).

### Biomarcadores fecales para la evaluación de la mucosa intestinal y el rendimiento digestivo

Además de las bacterias indicativas de disbiosis, los siguientes parámetros bioquímicos pueden complementar el perfil:

- **Calprotectina:** es muy adecuada como marcador inflamatorio en el diagnóstico diferencial de varias enfermedades del tracto gastrointestinal (por ejemplo, IBD u otras enfermedades inflamatorias intestinales). Asimismo, puede utilizarse para monitorizar el tratamiento y detectar recidivas de estas enfermedades.
- **Alfa-1-antitripsina:** puede utilizarse como marcador de la pérdida de proteínas a través del intestino. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no es un marcador específico de enfermedad inflamatoria intestinal. Niveles elevados, se dan en otras enfermedades gastrointestinales o sistémicas que cursen con aumento de la permeabilidad intestinal.

- La concentración de **elastasa pancreática canina 1**: refleja directamente la función pancreática exocrina. Una deficiencia de elastasa pancreática puede provocar problemas digestivos y desnutrición. Un valor bajo en las heces indica una falta de producción de enzimas digestivas. Una disminución de la eficiencia de la digestión prececal también conduce a un aumento de grasas y proteínas en el colon. Esto favorece al medio de agentes potencialmente perjudiciales y puede favorecer el desarrollo de disbiosis.



**Fig. 1:** Una barrera intestinal dañada pierde su función protectora frente a patógenos y agentes contaminantes  
*Fuente de la imagen: Laboklin*

Otro biomarcador, la **IgA secretora (sIgA)**: puede proporcionar información sobre la carga en la mucosa intestinal y se ofrecerá en el perfil de disbiosis para perros y gatos a partir del 01.07.2023.

### Utilidad del anticuerpo sIgA

El anticuerpo sIgA, que se encuentra principalmente en las membranas mucosas, sirve como primera línea de defensa frente a patógenos que pueden entrar a través del tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal o la piel. Como componente importante del GALT, se une a microorganismos o antígenos potencialmente dañinos, impidiendo que se acoplen, dañando la pared intestinal.

La relación entre el microbioma intestinal y la sIgA aún no está totalmente aclarada, pero la microbiota influye en la GALT y, por tanto, en la formación y función de la sIgA. Por un lado,

promueve la maduración y activación de las células plasmáticas que producen sIgA, y por otro, modula la composición y la actividad de la microbiota al unirse o inhibir selectivamente determinados microorganismos. Esto produce una relación simbiótica que es importante para el mantenimiento de la barrera intestinal y la inmunidad de la mucosa.

La sIgA es un importante marcador diagnóstico de diversas enfermedades del tracto gastrointestinal, como la enteropatía inflamatoria crónica o el síndrome de intestino permeable. La determinación de sIgA en las heces puede proporcionar información sobre la capacidad funcional y la del sistema inmunitario asociado al intestino.

- Una menor **detección de sIgA** puede indicar una alteración de la barrera intestinal y un debilitamiento del sistema inmunitario local. Esto puede estar asociado con una mayor susceptibilidad a enfermedades intestinales, a infecciones, reacciones alérgicas o afecciones inmunosupresoras.
- Un valor de **sIgA elevado** puede indicar compromiso del sistema inmunitario intestinal, que puede estar causado por inflamación aguda o crónica de la mucosa. Entre las posibles afecciones, se incluyen parasitosis, colitis, o IBD.

La determinación de sIgA en las heces es un método sencillo y no invasivo para evaluar el estado inmunitario en el intestino. Sin embargo, siempre debe interpretarse en combinación con otros parámetros clínicos y de laboratorio para realizar un diagnóstico correcto.

### Caso práctico

"Leila" es una bóxer de 8 años de edad que presenta diarrea recurrente (Figura 2), flatulencias y pérdida de apetito desde hace varios meses.

Se realizó un perfil de disbiosis a partir de las heces recogidas (Figura 3). El análisis reveló niveles elevados de sIgA y calprotectina. Esto indica inflamación de la mucosa intestinal, así como un fuerte compromiso del sistema

inmunitario intestinal. El análisis de bacterias indicativas de disbiosis, reveló una disminución de la diversidad del microbioma. La puntuación intestinal de 5,0 estaba en rango patológico, lo que indica un estado disbiótico. Un análisis más detallado de los grupos bacterianos reveló una reducción respecto a los valores de referencia de *F. prausnitzii*, *Turicibacter spp.* y *Blautia spp.* Estas especies pertenecen al filo Firmicutes y desempeñan un papel crucial en el suministro energético de las células intestinales.



**Fig. 2:** Perra Leila (izquierda) y heces depositadas (derecha)  
Fuente de la imagen: Dra. Jennifer Scherzer

Por otra parte, la proteobacteria *E. coli* resultó elevada en comparación con el intervalo de referencia. Esto se observa en perros con trastornos gastrointestinales. Además de la desviación de las bacterias protectoras de la mucosa, el fuerte efecto inmunogénico, así como metabolitos adversos pueden contribuir a la irritación de la mucosa intestinal. Además, el medio intestinal se adapta a favor de los agentes patógenos.

El cambio a un pienso de fácil digestión con la adición de prebióticos, puede promover el crecimiento de bacterias protectoras de la mucosa, al tiempo que se inhibe la propagación de bacterias perjudiciales. Este efecto puede potenciarse aún más mediante el uso adicional de probióticos. Como consecuencia, los enterocitos van a estar mejor abastecidos de energía y se disminuirán las consecuencias de la irritación producida por metabolitos bacterianos nocivos.

En caso de necesitarlo, el tratamiento puede complementarse con la adición de antiinflamatorios.

Dra. Jennifer Scherzer

Resultado del perfil disbiosis	
Endoparásitos y micología	→
Elastasa pancreática	→
alpha-1-antitripsina	→
Calprotectina	↘
slgA	↑
Intestinal Score	5,0
Cantidad total de bacterias	→
<i>E. coli</i>	↑
<i>F. prausnitzii</i>	↓
<i>Fusobacterium spp.</i>	→
<i>Blautia spp.</i>	↘
<i>Tricibacter spp.</i>	↓
<i>C. hiranonis</i>	→

**Fig. 3:** Resultados del perfil de disbiosis de la perra "Leila". Las flechas verdes corresponden a los valores de referencia o que no muestran ninguna anomalía, las flechas amarillas indican un ligero aumento o disminución; y las rojas una fuerte desviación.

Fuente de la imagen: Laboklin

### Lectura complementaria

Tress U, Suchodolski JS, Williams DA, Steiner JM. Development of a fecal sample collection strategy for extraction and quantification of fecal immunoglobulin A in dogs. *Am J Vet Res.* 2006 Oct;67(10):1756-9. doi: 10.2460/ajvr.67.10.1756.

Peters IR, Calvert EL, Hall EJ, Day MJ. Measurement of immunoglobulin concentrations in the feces of healthy dogs. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004 Sep;11(5):841-8. doi: 10.1128/CDLI.11.5.841-848.2004.

Grellet A, Heilmann RM, Polack B, Feugier A, Boucraut-Baralon C, Grandjean D, Grütznér N, Suchodolski JS, Steiner JM, Chastant-Maillard S. Influence of Breed Size, Age, Fecal Quality, and Enteropathogen Shedding on Fecal Calprotectin and Immunoglobulin A Concentrations in Puppies During the Weaning Period. *J Vet Intern Med.* 2016 Jul;30(4):1056-64. doi: 10.1111/jvim.14255.

AlShawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y, Markel M, Lidbury JA, Steiner JM, Serpedin E, Suchodolski JS. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017 Nov 1;93(11). doi: 10.1093/femsec/fix136.