



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**ROL DEL MICROBIOMA GASTROINTESTINAL EN PATOLOGÍAS NO
DIGESTIVAS EN CANINOS (*Canis lupus familiaris*): REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Tutor: Dra. Paloma Susana Moreno Méndez, MV.

Estudiante: Camilla Belén Novoa Jara

® Camilla Belén Novoa Jara.

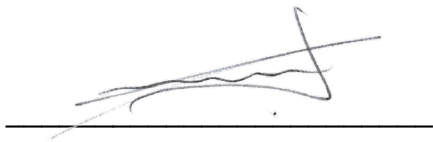
Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile

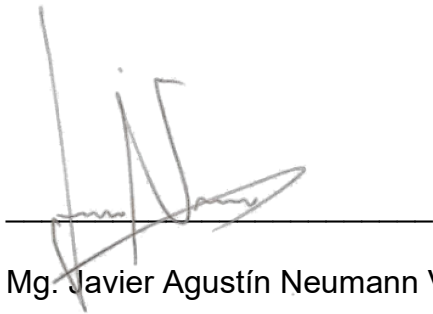
2025

HOJA DE CALIFICACIÓN

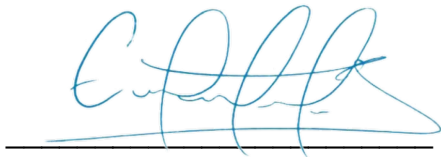
En Concepción, el 10 de julio de 2025, los abajo firmantes dejan constancia que la estudiante CAMILLA BELÉN NOVOA JARA de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la tesis para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 6,8



Dra. Paloma Susana Moreno Méndez, MV
Profesor Patrocinante



Mg. Javier Agustín Neumann Vásquez, MV
Profesor Evaluador



Mg. Esteban René Bustamante Henríquez, MV
Profesor Evaluador

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	vii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Afecciones sistémicas frecuentes en la clínica de caninos	1
1.2. Composición microbiológica del tracto gastrointestinal	2
1.3. Factores influyentes en la composición de la microbiota gastrointestinal	4
1.4. Patologías asociadas a disbiosis gastrointestinal: Justificación del estudio	5
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIALES Y MÉTODO.....	7
4. RESULTADOS	11
5. DISCUSIÓN.....	16
6. CONCLUSIONES	21
7. REFERENCIAS	22
7. ANEXO	32

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Estudios de enfermedad cardiovascular (DMVM e ICC) y disbiosis gastrointestinal en perros.....	12
TABLA 2. Estudios de patologías neurológicas (epilepsia idiopática) y disbiosis gastrointestinal en perros.	13
TABLA 3. Estudios de dermatitis atópica y disbiosis gastrointestinal en perros.....	14
TABLA 4. Estudios de diabetes mellitus y disbiosis gastrointestinal en perros.....	14
TABLA 5. Estudios analizados de disbiosis intestinal y enfermedad mixomatosa de la válvula mitral e insuficiencia cardíaca congestiva en perros.....	32
TABLA 6. Análisis estudios de disbiosis intestinal y patologías neurológicas (epilepsia idiopática) en perros.....	34
TABLA 7. Estudios complementarios de disbiosis y alteraciones conductuales en perros.....	35
TABLA 8. Análisis estudios de dermatitis atópica y disbiosis gastrointestinal en perros.	36
TABLA 9. Análisis estudios de diabetes mellitus y disbiosis gastrointestinal en perros.....	37

RESUMEN

La microbiota intestinal corresponde a los diversos microorganismos que componen el tracto gastrointestinal, siendo las bacterias las más representativas y pueden sufrir alteraciones en su abundancia y composición, es decir, aumento o disminución de diferentes taxones bacterianos, alterando su predominio en el organismo, lo que puede ser influenciado por diversos factores. Estas alteraciones se denominan disbiosis y pueden ser producidas por algunas patologías de origen gastrointestinal. En perros, estas patologías, como la transgresión alimentaria, corresponden a uno de los principales motivos de consulta en la clínica de animales menores. La microbiota intestinal convive en una relación simbiótica con el animal en condiciones de salud y cumple una serie de funciones importantes para su hospedero, denominándose microbioma a la relación entre estos microorganismos, su actividad metabólica y el entorno intestinal, por lo que, si existe disbiosis intestinal, estas funciones, que influyen en la integridad intestinal, se verán alteradas igualmente. En los últimos años, diversos autores establecieron una posible relación entre las alteraciones del microbioma intestinal con la presencia de una serie de enfermedades no solo digestivas, sino también enfermedades sistémicas extradigestivas, por lo que en esta investigación se buscó poder responder a la pregunta ¿Existe una relación entre el microbioma gastrointestinal y el desarrollo de enfermedades sistémicas extradigestivas en los caninos? El objetivo fue evaluar el rol del microbioma gastrointestinal en el desarrollo de enfermedades sistémicas en pacientes caninos según la literatura, mediante una revisión de la bibliografía comprendida entre los años 2010 y 2025. Esta revisión fue filtrada mediante una serie de criterios de inclusión y exclusión, así como el uso de palabras clave y operadores booleanos, realizándose en base a 14 estudios clínicos que abordaron la posible participación de la disbiosis intestinal como factor predisponente en el desarrollo de diversas patologías, mediante un análisis cualitativo descriptivo de asociación. Los resultados evidenciaron alteraciones significativas en la composición del microbioma intestinal en perros con degeneración mixomatosa valvular, epilepsia, dermatitis atópica y diabetes mellitus, en comparación con los grupos control. Entre los hallazgos más consistentes se observó una disminución en la abundancia del filo Firmicutes y el aumento en la abundancia del filo Proteobacteria, específicamente de la familia Enterobacteriaceae, junto a la disminución en los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) considerado como un metabolito clave y con potencial influencia en la progresión sistémica de dichas enfermedades. Se concluyó, por lo tanto, que las alteraciones taxonómicas del tracto gastrointestinal sí pueden influir en procesos fisiopatológicos a nivel sistémico y se justifica el seguir investigando sobre la influencia de la disbiosis gastrointestinal en el organismo para esclarecer sus posibles mecanismos de acción.

Palabras clave: perros, microbiota, microbioma, disbiosis, AGCC, enfermedades sistémicas.

ABSTRACT

The intestinal microbiota refers to the diverse array of microorganisms, predominantly bacteria, that inhabit the gastrointestinal tract. These microorganisms can experience changes in their abundance and composition, leading to an increase or decrease in different bacterial taxa and altering their predominance within the body. Various factors can influence these changes, which are referred to as dysbiosis. Dysbiosis can be caused by gastrointestinal pathologies, with dietary transgressions being one of the primary reasons for consultations at small animal clinics, particularly in dogs. Under healthy conditions, the intestinal microbiota coexists with the animal in a symbiotic relationship and performs several vital functions for its host. The interaction between these microorganisms, their metabolic activities, and the intestinal environment is known as the microbiome. Therefore, if intestinal dysbiosis occurs, the functions that support intestinal integrity will also be disrupted. In recent years, several authors have identified a possible link between changes in the intestinal microbiome and the presence of various diseases, not only digestive but also extra-digestive systemic conditions. Therefore, this research aimed to answer the question: Is there a relationship between the gastrointestinal microbiome and the development of extra-digestive systemic diseases in dogs? The objective was to review the literature from 2010 to 2025 to evaluate the role of the gastrointestinal microbiome in the development of systemic diseases in canine patients. This review involved applying specific inclusion and exclusion criteria, using keywords and Boolean operators, based on 14 clinical studies that examined the potential role of intestinal dysbiosis as a predisposing factor for various pathologies, through a qualitative descriptive analysis of associations. The findings revealed significant changes in the composition of the intestinal microbiome in dogs with valvular myxomatous degeneration, epilepsy, atopic dermatitis, and diabetes mellitus, compared to control groups. Notably, a reduction in the abundance of the Firmicutes phylum and an increase in the Proteobacteria phylum, especially the Enterobacteriaceae family, were observed, along with decreased levels of short-chain fatty acids (SCFAs), which are key metabolites with potential impacts on the systemic progression of these diseases. It was concluded that taxonomic changes in the gastrointestinal tract can influence systemic pathophysiological processes, and further research into the impact of gastrointestinal dysbiosis on the body is warranted to better understand its possible mechanisms of action.

Keywords: dogs, microbiota, microbiome, dysbiosis, SCFA, systemic diseases.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Afecciones sistémicas frecuentes en la clínica de caninos

En la actualidad, la medicina veterinaria ha adquirido una mayor relevancia y alcance en la sociedad, lo que significa que los servicios veterinarios están siendo más demandados, siendo impulsado por el creciente número de animales de compañía y la preocupación de los tutores por mantener su salud y bienestar (Hugues et al., 2023). Debido a esto, el número de consultas veterinarias ha ido en incremento, siendo los problemas gastrointestinales, uno de los motivos de consulta médica más frecuente (Pérez et al., 2015).

La disfagia, vómito, coprofagia, diarrea, borborismos, flatulencia, timpanismo, constipación, entre otros signos clínicos digestivos son considerados de los motivos de consulta médica más recurrentes en caninos y felinos (Tams, 2003). Pese a la gran frecuencia con la que se atienden este tipo de consultas, gran parte de los tratamientos intestinales suelen ser de manejo sintomático, como ocurre en cuadros de transgresión alimentaria y en algunos casos de etiología inespecífica, como se describe en las enteritis agudas (Nelson & Couto, 2010). Estas patologías se han relacionado con pérdida de la microbiota comensal y alteraciones en diversos metabolitos bacterianos (Suchodolski, 2016), conceptos que se plantearán más adelante.

Por otro lado, las consultas cardiológicas también son muy frecuentes, ya que se estima que la incidencia de las enfermedades cardíacas en perros es de aproximadamente el 10%, siendo las valvulopatías las patologías más comunes, representando aproximadamente el 75% de los casos (Atkins et al., 2009). Las endocrinopatías, también son frecuentes y se describen con una prevalencia aproximada del 10% de las consultas, en las que, según un estudio realizado en 1.304 perros en Brasil, la enfermedad de Cushing (37%) y la diabetes mellitus (22%) son las de mayor presentación (González & Serrano, 2017), entre otras patologías.

1.2. Composición microbiológica del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (GI) de los caninos está compuesto por diversos microorganismos, los cuales en conjunto se denominan microbiota intestinal (Suchodolski, 2012). Entre estos microorganismos se consideran los dominios Archaea, Bacteria y Eukarya, que son los dominios principales de la vida, junto con la presencia de virus, pero son las bacterias los microorganismos más abundantes y que cumplen un rol metabólicamente activo (Garcia-Mazcorro & Minamoto, 2013; Pilla & Suchodolski, 2020).

Las bacterias que componen el sistema GI en los caninos han sido motivo de interés creciente, por lo que se ha propuesto indagar más en esta área para lograr caracterizar la presencia de ellas dentro del hospedador. De este modo se ha evidenciado que los principales linajes filogenéticos corresponden a Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria (Pilla & Suchodolski, 2020), los que poseen una amplia variedad de clases y especies bacterianas que difieren sustancialmente entre animales de una misma especie, pero los productos metabólicos finales a nivel intestinal suelen ser similares entre individuos (Suchodolski, 2012).

Las bacterias componentes de la microbiota GI forman parte esencial de la barrera intestinal, contribuyendo activamente a su estructura e integridad. Se ha demostrado que estos microorganismos son parte imprescindible del individuo, integrándose en el metagenoma del tracto GI, es decir, otorgan genes y funciones adicionales a los recursos propios de las especies, contribuyendo a importantes funciones fisiológicas del hospedero (Guarner, 2020). Entre sus funciones destaca la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SCFAs) los cuales son fuente de energía fundamental para las células del colon, mantención del control en la permeabilidad intestinal, regulación de la inflamación y son parte del metabolismo de la glucosa, lípidos y colesterol (Liu et al., 2021). También participa en la protección contra patógenos, a través de la síntesis de sustancias antimicrobianas y a la relación directa que tiene la barrera intestinal con el tejido linfóide (GALT; Gut-Associated Lymphoid Tissue) capaz de discriminar entre patógenos invasivos y antígenos inócuos interviniendo en la modulación del sistema inmunológico (Ramiro-Puig et al., 2008). Asimismo, la microbiota GI contribuye a la

resistencia a la colonización de bacterias oportunistas, lo que genera un entorno fisiológicamente restrictivo para aquellos patógenos invasores (Kanauchi et al., 2005).

El genoma que aportan las bacterias de la microbiota GI influye en la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo (Pilla & Suchodolski, 2020) y son el motivo por el cual no solamente se habla de microbiota, sino que se plantea el concepto de microbioma, que hace referencia a los microorganismos, la actividad metabólica y el ambiente circundante en el que se encuentran, para evaluar el comportamiento e influencia a nivel del individuo en el que se presentan (Berg et al., 2020).

La mayor parte de la microbiota GI no es patógena y cohabita con el huésped en una relación simbiótica (Pintos et al., 2022). Tales interacciones permanecen en un equilibrio constante y, al ocurrir un cambio en cualquiera de las dos partes, un microorganismo normalmente residente puede convertirse en patógeno (Pintos et al., 2022).

Hay diversas técnicas para poder identificar las poblaciones bacterianas, una de las más utilizadas es la secuenciación ARN ribosomal del gen 16S, gen que se encuentra presente en todas las bacterias, y permite obtener información filogenética, caracterizar la diversidad y composición microbiana, a través de un enfoque basado en la técnica PCR de las regiones variables (Hilton et al., 2016). Asimismo, los análisis metagenómicos evalúan la funcionalidad de los genes bacterianos y los metabolómicos permiten la medición de los metabolitos presentes (Suchodolski, 2021; Barko et al., 2018).

Si bien la composición de la microbiota GI sigue siendo objeto de estudio, la definición taxonómica de un microbioma normal y saludable es motivo de debate entre diversos autores (Garrigues et al., 2022; Pereira & Clemente, 2021). Esto se debe a los múltiples factores que influyen en su desarrollo y a la alta variabilidad observada incluso entre individuos de una misma especie (Suchodolski, 2012). No obstante, diversos estudios han evidenciado que existen ciertos órdenes y géneros bacterianos que tienden a predominar en perros sanos, en función de las actividades metabólicas a las que se les ha asociado; Dentro del filo Firmicutes, por ejemplo, se espera una abundancia de *Lactobacillus* y *Faecalibacterium* debido a su rol en la producción de AGCC; en el filo Fusobacteria, el género *Fusobacterium* participa en el metabolismo proteico y síntesis de

AGCC; y dentro de Bacteroidetes, géneros como *Bacteroides* y *Prevotella* contribuyen a la degradación de carbohidratos complejos (Barko et al., 2018; Arce-Hernández, 2020).

En el caso de los filos Actinobacteria y Proteobacteria, se consideran colonizadores oportunistas del intestino, por lo que fisiológicamente suelen estar en menor abundancia, pero hay géneros como *Corynebacterium* y *Bifidobacterium*, del filo Actinobacteria, que cumplen funciones inmunomoduladores (Pilla & Suchodolski, 2020; Barko et al., 2018).

1.3. Factores influyentes en la composición de la microbiota gastrointestinal

La disbiosis intestinal corresponde a un desequilibrio en las poblaciones bacterianas del tracto GI (Arce-Hernández, 2020). Esta alteración puede evaluarse mediante técnicas de secuenciación, como la del gen 16S del ARNr, que permite identificar cambios en la riqueza y diversidad de especies bacterianas. Estos cambios se analizan a través de índices de diversidad: el índice de diversidad alfa, que mide la diversidad dentro de una muestra, y el índice de diversidad beta, que evalúa la disimilitud en la composición microbiana entre distintas muestras (Emmons & Chill, 2023). Este desequilibrio es el que influye en las fallas en el cumplimiento de las funciones previamente mencionadas, como la permeabilidad de la barrera intestinal (Arce-Hernández, 2020).

Algunas causas de disbiosis son debido a alteraciones del tracto GI, tales como cambios en el pH, alteraciones en la motilidad o cambios en los niveles de oxígeno disponibles, este último debido a la abundancia predominante de bacterias anaerobias estrictas en el intestino grueso del tracto, las cuales se ven negativamente afectadas por el aumento en los niveles de oxígeno, o como ocurre en el caso de la presencia de sangre en el tracto intestinal, el cual genera un ambiente beneficioso para la proliferación anormal de algunos taxones bacterianos (Redfern et al., 2017; García-Mazcorro & Minamoto, 2013).

De igual forma, los tratamientos antibióticos pueden intervenir negativamente aportando en el desequilibrio del tracto GI, debido a que, al no ser selectivos, pueden disminuir la abundancia de bacterias beneficiosas, lo que favorece a la proliferación de bacterias oportunistas potencialmente patógenas (Barko et al., 2018; Ziese & Suchodolski, 2021; Zimmermann & Curtis, 2019). En perros, se ha descrito una serie de factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en que la microbiota gastrointestinal se mantenga en equilibrio, y que pueden ser causantes de disbiosis a lo largo de la vida. Algunos de ellos son:

Intrínsecos:

- Susceptibilidad racial: se describe a las razas Pastor Alemán y Rottweilers con una mayor predisposición al desarrollo de enteropatías responsivas a los antibióticos (Redfern et al., 2017).
- Edad: el envejecimiento se asocia a una disminución de la diversidad bacteriana, vinculada a deterioro cognitivo y trastornos neurodegenerativos (You & Kim, 2021).

Extrínsecos:

- Ambiente y estilo de vida: perros expuestos a distintos entornos presentan una mayor diversidad en su microbiota gastrointestinal en comparación con aquellos que viven en ambientes más restringidos (Pereira & Clemente, 2021).
- Dieta: modula la microbiota, las bacterias utilizan los nutrientes no digeridos de la dieta para proliferar, por ejemplo, en dietas altas en grasas y bajas en almidón aumenta la abundancia relativa del género *Prevotella* (Pereira & Clemente, 2021).

1.4. Patologías asociadas a disbiosis gastrointestinal: Justificación del estudio

Se ha investigado la posible influencia de disbiosis GI, no solo con el desarrollo de patologías digestivas como la enteropatía crónica (Pereira & Clemente, 2021), sino en patologías extradigestivas, como la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o la degeneración mixomatosa valvular (DMV) que se clasifica acorde al progreso de la enfermedad. (Li et al., 2021), enfermedades endocrinas como la diabetes mellitus (DM) (Jergens et al., 2019), e incluso neurológicas, como la epilepsia (Mondo et al., 2020).

Es por este motivo que se ha planteado una posible relación del microbioma intestinal y sus alteraciones, con el funcionamiento del organismo, planteándose la idea de que la disbiosis intestinal puede ser un factor potencial en el desarrollo y progreso de diversas patologías sistémicas no digestivas, por lo que se buscará indagar en esta posible relación a través de la pregunta ¿Existe una relación entre el cambio del microbioma GI y el desarrollo de enfermedades extradigestivas de los caninos? De modo que se pueda proponer que, un mayor control y cuidado en la salud digestiva, manteniendo el equilibrio de la microbiota, podría llegar a retrasar el avance o aparición de algunas patologías a lo largo de la vida del perro.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Evaluar el rol del microbioma gastrointestinal en el desarrollo de enfermedades sistémicas extradigestivas en pacientes caninos según la literatura.

2.2. Objetivos específicos

1. Describir los cambios en el microbioma gastrointestinal que influyen en enfermedades cardiovasculares en caninos.
2. Describir los cambios en el microbioma gastrointestinal que influyen en enfermedades neurológicas o trastornos comportamentales en caninos.
3. Describir los cambios en el microbioma gastrointestinal que influyen en enfermedades metabólicas e inmunomediadas.

3. MATERIALES Y MÉTODO

1. Materiales:

Computador portátil Lenovo.

Tablet Samsung.

2. Método:

Se realizó un modelo de estudio correspondiente a una revisión bibliográfica sistemática, en la que se utilizaron como fuentes de información las bases de datos Google Académico, PubMed, Web of Science, Scopus y EBSCO para la búsqueda.

Las referencias escogidas correspondieron a revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis, artículos en revistas científicas, reportes de casos, estudios experimentales y estudios de caso control.

Debido a que este estudio corresponde a revisión bibliográfica, no requirió de informe de bioética.

Los estudios y artículos incluidos en la investigación fueron aquellos publicados entre los años 2010 y 2025.

2.1 Estrategia de búsqueda:

Se utilizó para la búsqueda las siguientes palabras claves:

- Perro – Dog.
- Disbiosis gastrointestinal - Gastrointestinal dysbiosis.
- Microorganismos gastrointestinales - Gastrointestinal microorganisms.
- Eje Intestino-Corazón – Gut-Heart Axis
- Eje Intestino-Cerebro – Gut-Brain Axis
- Eje Intestino-Riñón – Gut-Kidney Axis
- Eje Intestino-Hígado – Gut-Liver Axis
- Enfermedades metabólicas – Metabolic diseases
- Secuenciación bacteriana – Bacterial sequencing.

- Alteración del microbioma – Alteration of the microbiome.
- Alteración de la microbiota – Alteration of the microbiota

También se utilizaron los siguientes términos con el operador booleano “Y” (“AND”):

- Disbiosis gastrointestinal Y perros – Gastrointestinal dysbiosis AND Dogs.
- Disbiosis intestinal Y enfermedad - Intestinal Dysbiosis AND Disease.
- Disbiosis intestinal Y enfermedad Y perros – Intestinal dysbiosis AND Disease AND Dogs.
- Microbiota gastrointestinal Y caninos – Gastrointestinal microbiota AND Dogs.
- Microorganismos gastrointestinales Y enfermedad – Gastrointestinal microorganisms AND Canines.
- Disbiosis intestinal Y patología Y caninos – Intestinal dysbiosis AND Pathology AND Canines.
- Disbiosis intestinal Y enfermedades metabólicas Y perros – Intestinal dysbiosis AND metabolic diseases AND dogs.
- Disbiosis intestinal Y perros Y eje intestino-corazón – Intestinal dysbiosis AND dogs AND gut-heart axis.
- Disbiosis intestinal Y perros Y eje intestino-cerebro – Intestinal dysbiosis AND dogs AND gut-brain axis.
- Disbiosis intestinal Y perros Y eje intestino-riñón – Intestinal dysbiosis AND dogs AND gut-kidney axis.
- Disbiosis intestinal Y perros Y eje intestino-hígado – Intestinal dysbiosis AND dogs AND gut-liver axis

2.2 Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión de los estudios utilizados en la investigación fueron los siguientes:

Se seleccionaron estudios realizados en perros o que utilizaron perros como modelo de estudio, sin restricción de todas las razas, edades y sexo.

Se incluyeron aquellos casos en que los animales presentaban o habían presentado alteraciones en la microbiota gastrointestinal, debidamente descritas en el estudio, ya sea

mediante cambios en la diversidad alfa o beta bacteriana, variaciones taxonómicas o alteraciones en la síntesis de metabolitos, evaluadas a través de métodos de secuenciación como el gen 16S ARNr, análisis metagenómico, metabolómico.

También se consideraron artículos en los que los animales en estudio presentaban patologías sistémicas extradigestivas que, según la evidencia científica disponible, se han asociado con disbiosis intestinal, como dermatitis atópica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares o trastornos neurológicos y comportamentales.

El tamaño muestral de los estudios no fue un criterio excluyente. Se incluyeron publicaciones disponibles en español, inglés o portugués, dentro del rango temporal previamente definido.

2.3 Criterios de exclusión:

Se excluyeron de la investigación los estudios realizados exclusivamente en otras especies, así como aquellos artículos que se referían a la microbiota de otras áreas del organismo. También se excluyeron los trabajos publicados en idiomas distintos al inglés, español o portugués.

Del mismo modo, se descartaron los artículos que presentaban conflictos de interés declarados o que se encontraban fuera de la ventana temporal previamente establecida.

2.4 Variables específicas:

- Uso de los resultados de estudios en los que se realizó secuenciación de la población bacteriana y medición de metabolitos en pacientes control.
- Uso de resultados de estudios que describan la presencia de patologías sistémicas en pacientes caninos, mencionadas en objetivos específicos, en los que se realice la secuenciación de la microbiota intestinal y medición de metabolitos.
- Establecer los sistemas afectados descritos según la bibliografía disponible.

3. Análisis de Datos:

Se realizó un análisis descriptivo cualitativo de asociación entre las variables presencia de disbiosis gastrointestinal y presencia de patologías sistémicas extradigestivas, a

través de la información recolectada de la bibliografía seleccionada. Se empleará el programa Excel para la creación de tablas con los datos que se obtengan en la búsqueda.

Para el primer objetivo específico, se analizaron aquellas investigaciones en las que se estudió la presencia de perros con disbiosis intestinal y su relación con el progreso o desarrollo de enfermedades cardiovasculares, a través de alteraciones taxonómicas o metabolómicas del microbioma gastrointestinal.

Para el segundo objetivo específico, se analizaron aquellas investigaciones en las que se estudió la presencia de perros con disbiosis intestinal y su relación con el progreso o desarrollo de enfermedades neurológicas o trastornos comportamentales, a través de alteraciones taxonómicas o metabolómicas del microbioma gastrointestinal.

Para el tercer objetivo específico, se analizaron aquellas investigaciones en las que se estudió la presencia de perros con disbiosis intestinal y su relación con el progreso o desarrollo de enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus e inmunomediadas como la dermatitis atópica, a través de alteraciones taxonómicas o metabolómicas del microbioma gastrointestinal.

4. Valorización de las referencias:

Para la investigación se estableció un orden de prioridad en los estudios a utilizar, dándole un mayor valor a aquellos artículos científicos actualizados que cumplieran con los criterios de inclusión y las variables específicas establecidas. Se priorizó la información obtenida a partir de metaanálisis y revisiones sistemáticas, seguida de los resultados provenientes de ensayos clínicos, reportes de casos, estudios experimentales o estudios piloto, y artículos de revistas que abordaran variables directamente relacionadas con los objetivos del estudio.

Esta valorización tuvo como finalidad organizar la información recopilada y facilitar la comparación de los resultados entre los diferentes estudios, permitiendo realizar el análisis descriptivo cualitativo de asociación, que permita el cumplimiento de los objetivos y responder la pregunta del estudio.

4. RESULTADOS

Se recopila un total de 37 publicaciones encontradas a partir de la estrategia de búsqueda planteada en materiales y método, las cuales se clasificaron según el sistema afectado en el que se centran los diferentes estudios, resultando en:

- 17 estudios relacionados a disbiosis intestinal y enfermedades cardiovasculares.
- 13 estudios relacionados a disbiosis intestinal y enfermedades neurológicas o trastornos del comportamiento.
- 7 estudios relacionados a disbiosis intestinal y diversos sistemas y sus patologías: Endocrinas (Diabetes Mellitus) e inmunomediadas (Dermatitis Atópica).

Posterior al proceso de búsqueda, se realiza la selección de estos artículos acorde al cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos previamente, por lo que se selecciona un total de 14 estudios, los cuales se clasifican en:

- 5 estudios relacionados a disbiosis intestinal y enfermedades cardiovasculares.
- 4 estudios relacionados a disbiosis intestinal y enfermedades neurológicas o trastornos del comportamiento.
- 5 estudios relacionados a disbiosis intestinal y diversos sistemas y sus patologías: dos endocrinas (Diabetes Mellitus) y tres inmunomediadas (Dermatitis Atópica).

A partir de estos artículos recopilados, se permite establecer la existencia de la relación entre el desarrollo de diferentes enfermedades sistémicas no digestivas junto a la presencia de cambios en la microbiota intestinal presente, la cual presenta diferencias respecto la que se encuentra descrita en perros clínicamente sanos.

Respecto al primero objetivo específico, se indica en la **Tabla 1** los cambios del microbioma descritos en los estudios, en los que se menciona cambios en la microbiota y síntesis de metabolitos en perros con degeneración mixomatosa de la válvula mitral (DMVM) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Tabla 1. Estudios de enfermedad cardiovascular (DMVM e ICC) y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Secuenciación y otros análisis.	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Gut Dysbiosis and Its Associations with Gut Microbiota-Derived Metabolites in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease (Li et al., 2021).	Gen ARNr 16S fecal. Metabolómico sérico.	Disminución del filo Firmicutes: Géneros <i>Megamonas</i> , <i>Blautia</i> y <i>Turicibacter</i> y especies <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Butyricicoccus pullicaecorum</i> y <i>Clostridium hiranonis</i> . Disminución de género <i>Bacteroides</i> de filo Bacteroidetes. Aumento de géneros <i>Oscillospira</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> y <i>Escherichia coli</i> .	Aumento de ácidos biliares desoxicólico (DCA) y litocólico (LCA). Aumento de niveles de TMAO.
The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study (Seo et al., 2020).	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento de filo Proteobacteria, familia Enterobacteriaceae, género <i>Roseburia</i> y especies <i>E. coli</i> , <i>Parabacteroides disatoni</i> y <i>Bacteroides uniformis</i> . Disminución en filo Firmicutes, familia Erysipelotrichaceae, géneros <i>Prevotella</i> y <i>Catenibacterium</i> y especies <i>Clostridium cocleatum</i> y <i>Eubacterium biforme</i> .	No aplica en estudio.
Metabolomics Analysis Reveals Deranged Energy Metabolism and Amino Acid Metabolic Reprogramming in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease (Li et al., 2021).	Metabolómico sérico.	No se aplica en estudio.	Aumento en los niveles de TMAO. Aumento de Carnitina, fosfatidilcolinas y betainas.
A pilot study investigating circulating trimethylamine N-oxide and its precursors in dogs with degenerative mitral valve disease with or without congestive heart failure (Karlin et al., 2019)	Metabolómico sérico.	No aplica en estudio.	Aumento de TMAO, colina y L-carnitina.

Para el cumplimiento del segundo objetivo específico, se indica en la **Tabla 2** los cambios del microbioma descritos en los estudios seleccionados, en los que se menciona cambios en la microbiota y síntesis de metabolitos en perros con patologías neurológicas, específicamente, epilepsia idiopática.

Tabla 2. Estudios de patologías neurológicas (Epilepsia Idiopática) y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Idiopathic epilepsy in dogs is associated with dysbiotic faecal microbiota (Silvestrino et al., 2025).	Gen ARNr 16S fecal.	Disminución de géneros <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> y <i>Blautia</i> . Aumento de géneros <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Megamonas</i> y <i>Clostridium</i> , específicamente <i>Clostridium perfringens</i> .	Disminución de síntesis de AGCC y de neurotransmisores GABA y serotoninérgicos.
Gut Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: Effects of Disease and Treatment (García-Belenguer et al., 2021).	Gen ARNr 16S fecal.	Disminución familias Pseudomonaceae, Peptococcaceae, Ruminococcaceae y Prevotellaceae, junto a géneros <i>Anaerotruncus</i> y <i>Ruminococcus</i> y especie <i>Pseudomona graminis</i> .	No se menciona en estudio.

Para el cumplimiento al tercer objetivo específico, a continuación, se presentan las tablas con los cambios descritos en el microbioma según los estudios seleccionados. Se abordan alteraciones en la composición de la microbiota y en la síntesis de metabolitos en perros con diversas patologías. En particular, se incluyen enfermedades inmunomediadas como la dermatitis atópica canina (DA), cuyos hallazgos se detallan en la **Tabla 3**. Por otro lado, la **Tabla 4** muestra los cambios asociados a patologías endocrinas, específicamente la diabetes mellitus.

Tabla 3. Estudios de dermatitis atópica y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Distinct healthy and atopic canine gut microbiota is influenced by diet and antibiotics (Sinkko et al., 2023).	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento géneros <i>Escherichia/Shigella</i> y orden Clostridiales, más significativo género <i>Clostridium</i> .	No se menciona en estudio.
A comprehensive analysis of gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs (Thomsen et al., 2023).	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento de filo Proteobacteria, específicamente géneros <i>Escherichia/Shigella</i> y <i>Clostridium</i> . Disminución género <i>Fusobacterium</i> y <i>Megamonas</i> .	Disminución en los niveles de AGCC.
Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs—Preliminary Data (Rostaher et al., 2022).	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento géneros <i>Conchiformibiu</i> , <i>Catenibacterium</i> , <i>Megamonas</i> y <i>Ruminococcus</i> .	No se menciona en estudio.

Tabla 4. Estudios de diabetes mellitus y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Characterization of the Gut Microbiome in Healthy Dogs and Dogs with Diabetes Mellitus (Kwong et al., 2023).	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento especies <i>Clostridium difficile</i> , <i>Phocaeicola plebeius</i> , <i>Lacrimispora indolis</i> , <i>Butyricoccus pullicaecorum</i> , <i>Sodalis</i> , <i>Alloprevotella</i> y <i>Helicobacter</i> .	Reducción en la síntesis de L-metionina, L-glutamina, manosa y guanosina, purina y pirimidina.

Microbiota-Related Changes in Unconjugated Fecal Bile Acids Are Associated With Naturally Occurring, Insulin- Dependent Diabetes Mellitus in Dogs (Jergens et al., 2019)	Gen ARNr 16S fecal. Metabólica sérica.	Aumento de familia Enterobacteriaceae. Disminución de especies <i>Lactobacillus reuteri</i> y <i>Phocaeicola plebeius</i> .	Aumento en la concentración de AC (Ácido cólico). Disminución en la concentración de LCA (Ácido litocólico). Aumento en los niveles de LPS séricos.
---	---	---	---

En Anexo se presentan una serie de tablas con un análisis más detallado de los estudios utilizados para el presente trabajo. La **Tabla 5** siendo referente a la degeneración mixomatosa valvular, la **Tabla 6** a epilepsia idiopática, la **Tabla 8** a dermatitis atópica y **Tabla 9** a diabetes mellitus.

También se describen estudios con información adicional sobre el eje intestino-cerebro referente a alteraciones conductuales en la **Tabla 7** en Anexo.

5. DISCUSIÓN

5.1- Eje intestino-corazón:

Los estudios seleccionados (Li et al., 2021a; Li et al., 2021b; Seo et al., 2020; Karlin et al., 2019) evidencian que la progresión de la DMVM en perros se asocia a una disbiosis intestinal funcional, caracterizada por cambios en la composición bacteriana y en la producción de metabolitos que pueden favorecer procesos fisiopatológicos cardiovasculares. Li et al. (2021a) y Seo et al. (2020) describen una disminución de géneros bacterianos pertenecientes al filo Firmicutes, como *Megamonas*, *Blautia*, *Clostridium hiranonis* y la familia Erysipelotrichaceae, todos ellos vinculados a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (Garrigues et al., 2022).

La reducción de AGCC, debido a la disminución en la abundancia de Firmicutes, promueve un entorno intestinal proinflamatorio, con mayor permeabilidad de la barrera intestinal, lo que permite el paso de endotoxinas y metabolitos microbianos a la circulación (Pilla & Suchodolski, 2020). Esto contribuye a un estado inflamatorio crónico, ampliamente relacionado con el desarrollo de disfunción endotelial, fibrosis miocárdica y remodelación valvular, procesos clave en la progresión de la enfermedad cardíaca (Lu et al., 2022; Zhao et al., 2022). Adicionalmente, en los estudios de Li et al. (2021a) y Seo et al. (2020) se registra un aumento en la abundancia de bacterias oportunistas, como *E. coli* y otras Enterobacterias, que son consideradas marcadores de disbiosis intestinal (Moreira et al., 2024), ya que liberan lipopolisacáridos (LPS), que, al translocar hacia el torrente sanguíneo, pueden activar la respuesta inmune e inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias, agravando el daño cardiovascular (Zhao & Wang, 2020).

A nivel de metabolitos, Li et al. (2021b) y Karlin et al. (2019) reportan un aumento significativo de TMAO (N-óxido de trimetilamina) en las muestras séricas en perros con DMVM en estadios B y C/D, junto a una acumulación de sus precursores (carnitina, colina y betaína), lo que propone un metabolismo bacteriano activo pero alterado. TMAO es producido a partir de TMA (Trimetilamina) por bacterias como *E. coli*, *Klebsiella* y *Shigella*

(Zeisel & Warrier, 2017; Janeiro et al., 2018), y ha sido asociado en humanos y modelos animales con estrés oxidativo, disfunción endotelial y progresión de insuficiencia cardíaca (Brunt et al., 2020). Esta asociación se alinea con lo descrito por Thogersen et al. (2020), quienes observaron que el exceso de TMAO y sus precursores promueve un perfil metabólico proinflamatorio que puede favorecer la remodelación cardiovascular.

Li et al. (2021a) también describe una mayor concentración de ácidos biliares (AB) primarios en las muestras fecales de perros cardiopatas en estadios B2 y C/D, lo cual refleja pérdida de bacterias capaces de convertir AB primarios en AB secundarios como es *Clostridium hiranonis*, cuya abundancia disminuye a mayor progreso de la patología valvular, según su estudio. Esta alteración puede interferir con la digestión de lípidos, y también se ha vinculado a un aumento del estrés oxidativo (Wang & Zhao, 2018).

En conjunto, los resultados revisados permiten afirmar que la disbiosis intestinal en la DMVM no se limita a un desequilibrio local, sino que puede participar activamente en la fisiopatología cardiovascular mediante mecanismos inflamatorios a nivel intestinal y disfunciones metabólicas (Thogersen et al., 2020; Zhu et al., 2023). Esta interacción sería además bidireccional, como sugiere Araki et al. (2022), quien no observó diferencias en la microbiota entre perros enfermos y sanos, posiblemente porque sus pacientes mantenían un gasto cardíaco normal y, por ende, un flujo sanguíneo adecuado al tracto GI. Sin embargo, al no incluir esta evaluación en los demás estudios, se limita la posibilidad de comparar entre ellos con mayor precisión.

5.2- Eje intestino-cerebro:

Los estudios de García-Belenguer et al. (2021) y Silvestrino et al. (2025) analizan la microbiota intestinal en perros con epilepsia idiopática, encontrando en común una disminución de bacterias productoras de AGCC. Aunque ambos estudios coinciden únicamente en la disminución del género *Ruminococcus*, es posible que compartan una tendencia general hacia la pérdida de Firmicutes benéficos, dado que Silvestrino et al. (2025) sí documenta una reducción específica de AGCC, lo cual no fue analizado directamente por García-Belenguer et al. (2021), pero podría inferirse por la pérdida de ciertos géneros observada.

Una diferencia importante entre ambos estudios radica en la caracterización de bacterias oportunistas. Silvestrino et al. (2025) profundiza en este aspecto, describiendo un aumento de *Escherichia coli*, *Shigella* y *Clostridium perfringens*, especies asociadas con disbiosis intestinal (Moreira et al., 2024). Tanto *E. coli* como *Shigella* han sido vinculadas con la activación de linfocitos Th-17, lo que incrementa la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-1 β (Wu et al., 2016). Estas moléculas son capaces de alterar la barrera hematoencefálica, inducir inflamación neuronal y, por lo tanto, disminuir el umbral epileptogénico, fortaleciendo la hipótesis de una relación entre disbiosis intestinal y la fisiopatología de la epilepsia, lo cual ya se ha demostrado en estudios con modelos murinos, en el que utilizan suplementación probiótica en convulsiones inducidas, generando una disminución en los niveles de IL-6 y el TNF- α (Kizilaslan et al., 2022; Aygun et al., 2022).

Por otro lado, se evidencia una discrepancia respecto al género *Pseudomonas*, pues García-Belenguer et al. (2021) reporta una disminución significativa, especialmente de la especie *Pseudomonas graminis*, pero Silvestrino et al. (2025) describe un aumento de este género. Esta diferencia es relevante, ya que algunas especies de *Pseudomonas* se asocian a la producción de GABA intestinal a partir de glutamato (Dagorn et al., 2013) y su disminución podría contribuir a un desequilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, favoreciendo un estado de hiperexcitabilidad neuronal (Ding et al., 2021).

5.3.1- Eje intestino-piel:

Rostaher et al. (2022), Thomsen et al. (2023) y Sinkko et al. (2023) analizan la relación entre dermatitis atópica canina (DA) y alteraciones en la microbiota GI, aunque existen algunas diferencias en sus resultados. Rostaher et al. (2022) destaca una marcada disminución de géneros del filo Firmicutes, filo que se ha asociado de forma general a la producción de AGCC y la degradación de mucina (Barko et al., 2018), por otro lado, Thomsen et al. (2023) encuentra que el principal filo disminuido es Fusobacteria, cuya reducción podría comprometer la producción de butirato y propionato (Minamoto et al., 2019). Pese a que poseen aquella diferencia taxonómica, ambos estudios refuerzan la importancia funcional de los AGCC en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y su posible implicancia en enfermedades inmunomediadas como la DA.

El butirato y el propionato, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria al actuar como moduladores antiinflamatorios que mantienen la integridad de la barrera intestinal (Isayama et al., 2023) y promueven la diferenciación de células T reguladoras (Tregs) (Furusawa et al., 2013), por lo que la disminución de los AGCC facilita la translocación de endotoxinas bacterianas y antígenos que pueden activar respuestas inmunes sistémicas desreguladas (Pilla & Suchodolski, 2020). Esta traslocación bacteriana tiene relación con el aumento de bacterias patógenas Gramnegativas como *Shigella* y *E. coli*, de la familia Enterobacteriaceae, lo que fue descrito por Thomsen et al., (2023) y Sinkko et al., (2023).

Las enterobacterias inducen la liberación de citoquinas, como IL-6 y TNF- α , promoviendo un estado de inflamación crónica que puede exacerbar la sensibilización alérgica, ya que esta cascada inflamatoria puede activar células inmunitarias en la piel, como mastocitos y eosinófilos, generando prurito y las lesiones características de la DA (Park et al., 2017). En humanos, el uso de probióticos ha mostrado resultados positivos al reducir el prurito y mejorar la calidad de vida en pacientes con DA (Umborowati et al., 2022).

Rostaher et al. (2022) no describe el mismo aumento en la abundancia de Enterobacterias que describe Thomsen et al. (2023) y Sinkko et al. (2023), lo que se podría atribuir a factores externos como la alimentación, el ambiente y la propia raza, pues en este caso, el número de perros en estudio fue pequeño y solo correspondía a Beagles, a los que se les daba la misma alimentación y provenían de un mismo ambiente, pudiendo influir con los resultados.

5.3.2- Intestino y Diabetes Mellitus:

Tanto Jergens et al. (2019) como Kwong et al. (2023) coinciden en que existe una disimilitud significativa en la microbiota intestinal de sus grupos control y aquellos con diabetes mellitus (DM), sin embargo, difieren en varios de los géneros reportados. Jergens et al. (2019) reporta un aumento de la familia Enterobacteriaceae, que genera un estado de endotoxemia debido a la traslocación de LPS a la sangre y también promueve un ambiente proinflamatorio crónico de bajo grado (Barko et al., 2018). En humanos, se describe que es debido a la activación del receptor Toll-Like 4 (TLR4) que se expresa en células inmunitarias, β pancreáticas, adipocitos y hepatocitos, y

desencadena una respuesta inmunitaria (Zhang et al., 2022; Kim et al., 2023) e influye en la progresión de la diabetes promoviendo altas concentraciones de glucosa en sangre periférica (Wang et al., 2020).

Por otro lado, Kwong et al. (2023) no describe un aumento significativo en la familia Enterobacteriaceae, esto puede atribuirse debido a que, en su estudio, además de contar con un mayor número de individuos, usó una mayor variabilidad racial y etaria y seleccionó perros diabéticos independiente del estado del tratamiento en que se encontraban. Sin embargo, sí describe un aumento en la abundancia de *Clostridium difficile*, quien también es considerado un potencial patógeno oportunista y que produce toxinas que pueden alterar la barrera intestinal (Martin., 2015), al igual que *Helicobacter*, el cual algunas de sus especies pueden ser patógenas, asociándose a inflamaciones entéricas e inmunometabólicas (Percival & Suleman, 2014).

En ambos casos, tanto Kwong et al. (2023) como con Jergens et al. (2019), reflejan que la disbiosis GI también se traduce en una pérdida funcional bacteriana, en el caso de Jergens et al. (2019) se observa a través del aumento en la concentración de AB primarios y disminución de AB secundarios, por lo que hay alteraciones en su metabolismo. Por su parte, Kwong et al. (2023), evidencia una disminución en aminoácidos esenciales y nucleótidos como guanosina y purina, fundamentales para la función y regeneración intestinal (Kim & Kim, 2017; Li et al., 2023; Zhang et al., 2024), lo que puede llevar a un aumento en la permeabilidad intestinal y un ambiente proinflamatorio, generando una respuesta similar en el organismo pese a no contar con un aumento significativo de la familia Enterobacteriaceae.

La disminución de ácidos esenciales y nucleótidos mencionados se relacionan con bacterias que Kwong et al. (2023) describe aumentadas en su estudio, lo que indica que, aunque haya un aumento cuantitativo de las especies *Phocaeicola plebeius*, *Lacrimispora indolis* y *Butyricoccus pullicaecorum*, estos no están expresando activamente los genes para cumplir sus funciones metabólicas, asociado a la degradación de carbohidratos complejos y síntesis de AGCC (Kwong et al., 2023). En humanos, estos desequilibrios se han abordado mediante el uso de probióticos, que han demostrado beneficios como el control de la glicemia y la reducción de la inflamación (Ayesha et al., 2023).

6. CONCLUSIONES

A través de la revisión bibliográfica realizada, fue posible describir cómo el microbioma gastrointestinal puede influir en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades sistémicas extradigestivas en caninos. Se evidenció que la disbiosis intestinal no solo influye en patologías digestivas, sino que, debido a las alteraciones taxonómicas y funcionales de ciertos grupos bacterianos, también puede influir en procesos fisiopatológicos a nivel sistémico.

Los estudios analizados reportan cambios significativos en la composición del microbioma de los perros con las patologías extradigestivas estudiadas, destacándose la disminución de bacterias beneficiosas y el aumento de bacterias oportunistas patógenas, lo que genera alteraciones en la síntesis de diversos metabolitos claves en los que destacan los ácidos grasos de cadena corta. Estas alteraciones del microbioma son las que respaldan la existencia de ejes funcionales como son el eje intestino-corazón, eje intestino-cerebro y eje intestino-piel, lo que permite proponer que la disbiosis gastrointestinal puede desempeñar un papel activo en el desarrollo o progresión de estas enfermedades sistémicas.

Sin embargo, debido a que este tema es relativamente reciente en medicina veterinaria, aún se requiere mayor evidencia científica que permita comprender con precisión los mecanismos involucrados. La mayoría de los estudios presentan limitaciones en su metodología, pues son diseños observacionales transversales, con tamaños muestrales pequeños o falta de estandarización en la selección de los sujetos, lo que dificulta establecer relaciones causales directas por los múltiples factores externos que influyen la composición del microbioma. Aun así, los hallazgos descritos abren la posibilidad de considerar la salud intestinal como un componente más en el abordaje clínico e incluso como oportunidad terapéutica complementaria en patologías extradigestivas, como se ha demostrado en la medicina humana.

7. REFERENCIAS

- Araki, R., Iwanaga, K., Ueda, K., Shima, A., Ishihara, G., Aizu, M., Fukayama, T., & Isaka, M. (2022). Comparison of Intestinal Microbiota Between Healthy and MMVD Chihuahuas Using 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing. *Frontiers in veterinary science*, 9(1). <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.846492>
- Arce-Hernández, W. (2020). Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta Académica*, 67(1). 171-182. <http://webservertest.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913>
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1127-1357. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>
- Ayesha, I., Monson, N., Klair, N., Patel, U., Saxena, A., Patel, D., & Venugopal, S. (2023). Probiotics and Their Role in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus (Short-Term Versus Long-Term Effect): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.46741>
- Aygun, H., Akin, A., Kizilaslan, N., Sumbul, O., & Karabulut, D. (2022). Electrophysiological, histopathological, and biochemical evaluation of the protective effect of probiotic supplementation against pentylentetrazole-induced seizures in rats. *European journal of neurology*, 30(11), 3540-3550. <https://doi.org/10.1111/ene.15359>
- Barko, P., McMichael, M., Swanson, K., & Williams, D. (2018). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary International Medicine*, 32(1), 9-25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Champomier, V., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Herrero, G., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N.,

- Loy, A., Macklin, J., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(103). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Brunt, V., Gioscia-Ryan, R., Casso, A., VanDongen, N., Ziemba, B., Sapinsley, Z., Richey, J., Zigler, M., Neilson, A., Davy, K., & Seals, D. (2020). Trimethylamine-N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans. *Hypertension*, 73(1), 101-112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14759>
- Dagorn, A., Chapalain, A., Mijouin, L., Hillion, M., Duclairoir-Poc, C., Chevalier, S., Taupin, L., Orange, N., & Feuilloley, M. (2013). Effect of GABA, a Bacterial Metabolite, on *Pseudomonas fluorescens* Surface Properties and Cytotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6), 12186-12204. <https://doi.org/10.3390/ijms140612186>
- Ding, M., Lang, Y., Shu, H., Shao, J., & Cui, L. (2021). Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 12(1). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742449>
- Emmons, A., & Chill, S. (2023). Microbiome Analysis with QIIME2. Center for Cancer Research: Bioinformatics Training & Education Program. Consultado el 25 de abril del 2025, de <https://bioinformatics.ccr.cancer.gov/docs/qiime2/Lesson5/>
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., ... Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(1), 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- García-Belenguer, S., Grasa, L., Valero, O., Palacio, J., Luño, I., & Rosado, B. (2021). Gut Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: Effects of Disease and Treatment. *Animals*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/ani11113121>

- Garcia-Mazcorro, J., & Minamoto, Y. (2013). Gastrointestinal microorganisms in cats and dogs: a brief review. *Archives of Veterinary Medicine*, 45(2), 111-124. <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2013000200002>.
- Garrigues, Q., Apper, E., Chastant, S., & Mila, H. (2022). Gut microbiota development in the growing dog: A dynamic process influenced by maternal, environmental and host factors. *Frontiers in Veterinary Science*, 9(1). <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.964649>
- González, F., & Serrano, C. (2017). Incidencia de enfermedades endocrinas en caninos entre los años 2013-2016 en un hospital veterinario universitario de Chile. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 10(3), 90-94. https://www.revistasoched.cl/3_2017/3.pdf
- Guarner, F. (2020). Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. *Nutrición Hospitalaria*, 2(1), 34-37. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03354>
- Hilton, S., Castro-Nallar, E., Pérez-Losada, M., Toma, I., McCaffrey, T., Hoffman, E., Siegel, M., Simon, G., Johnson, W., & Crandall, K. (2016). Metataxonomic and Metagenomic Approaches vs. Culture-Based Techniques for Clinical Pathology. *Frontiers in Microbiology*, 7(484). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00484>
- Hugues, B., Ledón, L., Mendoza, M., Torres, M., & Berovides, V. (2023). La tenencia de animales de compañía en el contexto de la pandemia del covid-19: revisión de estudios. *Revista de Medicina Veterinaria*, 1(46). <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss46.5>
- Isayama, K., Rini, D., Yamamoto, Y., & Suzuki, T. (2023). Propionate regulates tight junction barrier by increasing endothelial-cell selective adhesion molecule in human intestinal Caco-2 cells. *Experimental Cell Research*, 425(2). <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113528>
- Janeiro, M., Ramírez, M., Milagro, F., Martínez, J., & Solas, M. (2018). Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101398>

- Jergens, A., Guard, B., Redfern, A., Rossi, G., Mochel, J., Pilla, R., Chandra, L., Seo, Y., Steiner, J., Lidbury, J., Allenspach, K., & Suchodolski, J. (2019). Microbiota-Related Changes in Unconjugated Fecal Bile Acids Are Associated With Naturally Occurring, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 6(1). <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00199>
- Kanauchi, O., Matsumoto, Y., Matsumura, M., Fukuoka, M., & Bamba, T. (2005). The Beneficial Effects of Microflora, Especially Obligate Anaerobes, and Their Products on the Colonic Environment in Inflammatory Bowel Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 11(8), 1047-1053. <https://doi.org/10.2174/1381612053381675>
- Karlin, E., Rush, J., & Freeman, L. (2019). A pilot study investigating circulating trimethylamine N-oxide and its precursors in dogs with degenerative mitral valve disease with or without congestive heart failure. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/jvim.15347>
- Kim, H., Kim, H., Lee, J., & Hwangbo, C. (2023). Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immunity & Ageing*, 20(67). <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
- Kim, M., & Kim, H. (2017). The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>
- Kizilaslan, N., Sumbul, O., & Aygun, H. (2022). The Beneficial Effect of Probiotics Supplementation on Penicillin-Induced Focal Seizure in Rats. *Neurochemical Research*, 47(1), 1395-1404. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03539-7>
- Kwong, T., Chau, E., Mak, M., Choy, C., Chan, L., Pang, C., Zhou, J., Poon, P., Guan, Y., Tsui, S., Chan, S., Leung, G., Tai, W., & Kwan, Y. (2023). Characterization of the gut microbiome in healthy dogs and dogs with diabetes mellitus. *Animals*, 13(15). <https://doi.org/10.3390/ani13152479>
- Li, M., Cao, S., Qu, J., Zhang, L., Gao, Q., Wang, X., Yin, M., Liu, Y., Lei, M., & Lei, Q. (2023). S-adenosyl-L-methionine supplementation alleviates damaged intestinal

- epithelium and inflammatory infiltration caused by Mat2a deficiency. *Development*, 150(20). <https://doi.org/10.1242/dev.201135>
- Li, Q., Larouche-Lebel, É., Loughran, K., Huh, T., Suchodolski, J., & Oyama, M. (2021a). Gut Dysbiosis and Its Associations with Gut Microbiota-Derived Metabolites in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *mSystems*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00111-21>
- Li, Q., Larouche-Lebel, É., Loughran, K., Huh, T., Suchodolski, J., & Oyama, M. (2021b). Metabolomics Analysis Reveals Deranged Energy Metabolism and Amino Acid Metabolic Reprogramming in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of the American Heart Association*, 10(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018923>
- Liu, P., Wang, Y., Yang, G., Zhang, Q., Meng, L., Xin, Y., & Jiang, X. (2021). The role of Short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacological Research*, 165(1). <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
- Lu, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shang, C., Xiang, M., Li, L., & Cui, X. (2022). Microbiota-derived short-chain fatty acids: Implications for cardiovascular and metabolic disease. *Frontiers Cardiovascular Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.900381>
- Martin, J. (2015) Infección por Clostridium difficile en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(1). https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082015000100001&script=sci_arttext&tlng=es
- Minamoto, Y., Minamoto, T., Isaiah, A., Sattasathuchana, P., Buono, A., Rangachari, V., McNeely, I., Lidbury, J., Steiner, J., & Suchodolski, J. (2019). Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1608-1618. <https://doi.org/10.1111/jvim.15520>

- Mondo, E., Barone, M., Soverini, M., D'Amico, F., Cocchi, M., Petrulli, C., Mattioli, M., Marliani, G., Candela, M., & Accorsi, P. (2020). Gut microbiome structure and adrenocortical activity in dogs with aggressive and phobic behavioral disorders. *Heliyon*, 6(1). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03311>
- Moreira de Gouveia, M., Bernalier-Donadille, A., & Jubelin, G. (2024). Enterobacteriaceae in the Human Gut: Dynamics and Ecological Roles in Health and Disease. *Biology*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/biology13030142>
- Nelson, R., & Couto C. (2010). Trastornos intestinales. *Medicina Interna de Pequeños Animales* (4^a ed, pp. 440-475). Elsevier Mosby.
- Park, K., Pak, S., & Park, K. (2017). The Pathogenetic Effect of Natural and Bacterial Toxins on Atopic Dermatitis. *Toxins*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/toxins9010003>
- Percival, S., & Suleman, L. (2014). Biofilms and Helicobacter pylori: Dissemination and persistence within the environment and host. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(3), 122-132. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.122>
- Pereira, A., & Clemente, A. (2021). Dogs' microbiome from tip to toe. *Topics in Companion Animal Medicine*, 45(1). <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100584>
- Pérez, M., Castillo, T., Hernández, M., Barrios, P., Garcés, H & Rodríguez, A. (2015). Casuística digestiva en caninos de la consulta externa en el Hospital Veterinario "Dr. Humberto Ramírez Daza". *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara*, 10(2), 66-69. https://www.researchgate.net/profile/Ysabel-Marquez/publication/287811398_La_Vitamina_C_y_su_Efecto_Protector_Hepatico/links/5696521708aec79ee329c511/La-Vitamina-C-y-su-Efecto-Protector-Hepatico.pdf#page=66
- Pilla, R., & Suchodolski, J. (2020) The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, (6)498. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00498>

- Pintos, I., Ramos, A., & de la Fuente, S. (2022). Microbiota-host interactions. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado on ScienceDirect*, 13(49), 2843-2852. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.02.010>
- Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F., Castellote, C., Franch, A., & Castell, M. (2008). El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(1), 29-34. <https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n1/punto1.pdf>
- Redfern, A., Suchodolski, J., & Jergens, A. (2017). Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. *Veterinary Record*, 181(14). <https://doi.org/10.1136/vr.103826>
- Rostaher, A., Morsy, Y., Favrot, C., Unterer, S., Schnyder, M., Scharl, M., & Fischer, N. (2022). Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs- Preliminary Data. *Animals*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/ani12182377>
- Sacchettino, L., Costanzo, M., Veneruso, I., D'Argenio, V., Mayer, M., Napolitano, F., & d'Angelo, D. (2025). Altered microbiome and metabolome profiling in fearful companion dogs: An exploratory study. *PLoS ONE*, 20(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315374>
- Seo, J., Matthewman, L., Xia, D., Wilshaw, J., Chang, Y., & Connolly, D. (2020). The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70826-0>
- Silvestrino, M., Pirolo, M., Bianco, A., Castellana, S., Del Sambro, L., Tarallo, V., Guardabassi, L., Zatelli, A., & Gernone, F. (2025). Idiopathic epilepsy in dogs is associated with dysbiotic faecal microbiota. *Animal Microbiome*, 7(31). <https://doi.org/10.1186/s42523-025-00397-w>
- Sinkko, H., Lehtimäki, J., Lohi, H., Ruokolainen, L., & Hielm-Björkman, A. (2023). Distinct healthy and atopic canine gut microbiota is influenced by diet and antibiotics. *Royal Society open science*, 10(4). <https://doi.org/10.1098/rsos.221104>

- Suchodolski, J. (2012). Gastrointestinal Microbiota. *Canine and Feline Gastroenterology* (págs. 32-41). W.B.Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3661-6.00002-X>
- Suchodolski, J. (2016). Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 215(1), 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.011>
- Suchodolski, J. (2021). Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 50(1). 6-17. <https://doi.org/10.1111/vcp.13031>
- Tams, T. (2003). Chronic diseases of the small intestine. *Handbook of Small Animal Gastroenterology* (2^a ed, pp. 211-250). Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-8676-9.50011-9>
- Thogersen, R., Rasmussen, M., Sundekilde, U., Goethals, S., Van-Hecke, T., Vossen, E., De Smet, S., Bertram, H. (2020). Background Diet Influences TMAO Concentrations Associated with Red Meat Intake without Influencing Apparent Hepatic TMAO-Related Activity in a Porcine Model. *Metabolites*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/metabo10020057>
- Thomsen, M., Künstner, A., Wohlers, I., Olbrich, M., Lenfers, T., Osumi, T., Shimazaki, Y., Nishifuji, K., Ibrahim, S., Watson, A., Busch, H., & Hirose, M. (2023). A comprehensive analysis of gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs. *Microbiome*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01671-2>
- Umborowati, M., Damayanti, D., Anggraeni, S., Endaryanto, A., Surono, I., Effendy, I., & Prakoeswa, C. (2022). The role of probiotics in the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 41(37). <https://doi.org/10.1186/s41043-022-00318-6>
- Wang, Z., & Zhao, Y. (2018). Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell* 9(1), 416-431. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0549-0>

- Wang, Z., Ni, X., Zhang, L., Sun, L., Zhu, X., Zhou, Q., Yang, Z., & Yuan, H. (2020). Toll-Like Receptor 4 and Inflammatory Micro-Environment of Pancreatic Islets in Type-2 Diabetes Mellitus: A Therapeutic Perspective. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13(1), 4261-4272. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S279104>
- Wu, J., Zhang, Y., Yang, H., Rao, H., Miao, J., & Lu, X. (2016). Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/9032809>
- You, I., & Kim, M. (2021). Comparison of Gut Microbiota of 96 Healthy Dogs by Individual Traits: Breed, Age, and Body Condition Score. *Animals*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/ani11082432>
- Zeisel, S., & Warrier, M. (2017). Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annual review of nutrition*, 37(1), 157-181. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064732>
- Zhang, H., Zhao, X., Gao, Y., Shi, Y., Wei, L., Li, J., Liu, C., & Ma, X. (2024). D-Mannose promotes recovery from experimental colitis by inducing AMPK phosphorylation to stimulate epithelial repair. *Food & Function*, 15(2), 625-646. <https://doi.org/10.1039/d3fo03146b>
- Zhang, L., Zhang, Y., Liu, J., Li, Y., & Quan, J. (2022). Association of Lipopolysaccharide-Toll-Like Receptor 4 Signaling and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 15(1), 3143–3152. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S377776>
- Zhao, P., Zhao, S., Tian, J., & Liu, X. (2022). Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure. *Nutrients*, 14(18). <https://doi.org/10.3390/nu14183758>
- Zhao, Y., & Wang, Z. (2020). Gut microbiome and cardiovascular disease. *Current opinion in cardiology*, 35(3), 207–218. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000720>

- Zhu, F., Zheng, S., Zhao, M., Shi, F., Zheng, L., & Wang, H. (2023). The regulatory role of bile acid microbiota in the progression of liver cirrhosis. *Frontiers in Pharmacology*, 14(1). <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1214685>
- Ziese, A-L., & Suchodolski, J. (2021). Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Advances in Gastroenterology*, 51(1), 155-169. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.004>
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2019). The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota. *Journal of Infection*, 79(6), 471-489. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008>

7. ANEXO

Tabla 5. Análisis estudios de disbiosis intestinal y enfermedad mixomatosa de la válvula mitral e insuficiencia cardiaca congestiva en perros.

Título estudio y referencia	Tipo de estudio	N° Sujetos	Secuenciación y otros análisis.	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Gut Dysbiosis and Its Associations with Gut Microbiota-Derived Metabolites in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease (Li et al., 2021).	Observacional analítico transversal.	92 perros totales: 17 control. Clasificación ACVIM 23 B1, 27 B2, 25 C/D.	Gen ARNr 16S fecal. Metabolómico sérico.	Índice de disbiosis (DI) aumenta respecto a mayor progreso de la enfermedad (Superior en grupos C/D). Disminución en Alfa diversidad en perros con DMV y Aumento Beta diversidad respecto a perros sanos. <i>Clostridium hiranonis</i> en mayor abundancia en grupos A, B1 y B2 Disminución de géneros bacterianos de Firmicutes (<i>Megamonas</i> , <i>Blautia</i> y <i>Turicibacter</i>) y Bacteroidetes (<i>Bacteroides</i>). <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Butyricoccus pullicaecorum</i> nivel especie, ambos de filo Firmicutes. Aumento de <i>Oscillospira</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> y <i>Escherichia coli</i> .	Aumento de ácidos biliares desoxicólico (DCA) y litocólico (LCA) en grupos C/D. Aumento de niveles de TMAO en grupos B2 y C/D.

The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study (Seo et al., 2020).	Observacional analítico transversal.	50 perros totales. 15 perros control y 35 perros con Insuficiencia Cardíaca Congestiva	Gen ARNr 16S fecal.	Tendencia a mayor variación en Beta diversidad. Perros con ICC (Insuficiencia cardíaca congestiva): Aumento de filo Proteobacteria, familia Enterobacteriaceae, género <i>Roseburia</i> y diferentes especies; <i>E. coli</i> , <i>Parabacteroides disatoni</i> y <i>Bacteroides uniformis</i> . Disminución en filo Firmicutes, familia Erysipelotrichaceae, géneros <i>Prevotella</i> y <i>Catenibacterium</i> y especies <i>Clostridium cocleatum</i> y <i>Eubacterium biforme</i> .	No aplica en estudio.
Metabolomics Analysis Reveals Deranged Energy Metabolism and Amino Acid Metabolic Reprogramming in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease (Li et al., 2021).	Observacional analítico transversal.	84 perros totales; 27 control Clasificación ACVIM: 22 B1, 18 B2 y 17 C/D.	Metabólico sérico.	No se aplica en estudio.	Aumento en los niveles de TMAO, mayor en casos avanzados de la enfermedad: Grupo C/D. Aumento de Carnitina, fosfatidilcolinas y betainas en B y C/D, mayor en casos con ICC.
A pilot study investigating circulating trimethylamine N-oxide and its precursors in dogs with degenerative mitral valve disease with or	Observacional comparativo transversal, estudio piloto.	30 perros totales. 10 con DMVD/ICC (estadio C/D), 10 con DMVD asintomática (B), y 10 control.	Metabólico sérico.	No aplica en estudio.	Aumento de TMAO, colina y L-carnitina en perros con ICC. Aumento de estos niveles acorde enfermedad se encuentra en estadios más avanzados.

without congestive heart failure (Karlin et al., 2019)					
Comparison of Intestinal Microbiota Between Healthy and MMVD Chihuahuas Using 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing (Araki et al., 2022)	Observacional comparativo transversal.	69 chihuahuas; 19 control ACVIM: 21 B1, 15 B2 y 14 C/D.	Gen ARNr 16S	No se encuentran diferencias significativas en la composición bacteriana intestinal. Predominio de filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacterium y Actinobacteria sin mayores alteraciones en la diversidad.	No se aplica en estudio.

Tabla 6. Análisis estudios de disbiosis intestinal y patologías neurológicas (Epilepsia idiopática) en perros.

Título estudio y referencia	Tipo de estudio	N° Sujetos	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Idiopathic epilepsy in dogs is associated with dysbiotic faecal microbiota (Silvestrino et al., 2025).	Observacional comparativo transversal	36 perros totales: 19 con epilepsia idiopática sin tratamiento y 17 perros control.	Gen ARNr 16S fecal.	Disminución en Alfa diversidad. Disminución en <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> y <i>Blautia</i> en perros con epilepsia. Aumento de <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Megamonas</i> y <i>Clostridium</i> , específicamente <i>Clostridium perfringens</i> .	Disminución de síntesis de AGCC, disminución de neurotransmisores GABA y serotoninérgicos. Aumento de síntesis de citoquinas proinflamatorias IL-1B, IL-6 y TNF- α .

Gut Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: Effects of Disease and Treatment (García-Belenguer et al., 2021).	Observacional comparativo longitudinal.	22 perros totales; 10 con epilepsia idiopática y 12 perros control.	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento en la Beta diversidad. Disminución significativa de Orden Pseudomonadales, familia Pseudomonaceae. Disminución familia Peptococcaceae, Ruminococcaceae y Prevotellaceae, géneros <i>Anaerotruncus</i> y <i>Ruminococcus</i> y especie <i>Pseudomona graminis</i> .	No se menciona en estudio.
---	---	---	---------------------	--	----------------------------

Tabla 7. Estudios complementarios de disbiosis y alteraciones conductuales en perros.

Título estudio y referencia	Tipo de estudio	N° Sujetos	Secuenciación y otros análisis.	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Altered microbiome and metabolome profiling in fearful companion dogs: An exploratory study (Sacchettino et al., 2025).	Observacional comparativo transversal.	16 perros totales; 8 con fobia/miedo generalizado y 8 control.	Gen ARNr 16S. Metabolómico sérico.	Disminución del filo Proteobacteria en perros con miedo generalizado y aumento de filo Firmicutes, Fusobacteria y Actinobacteria. Aumento de género <i>Cetobacterium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Dorea</i> y <i>Sutterella</i> . Aumento de familia Erysipelotrichaceae.	Disminución de Glutamina, Glicina, a-Aminobutírico, a-Aminoadípico, Lisina, Treonina, Valina, Arginina y Metionina en perros con miedo generalizado. Aumento de Taurodeoxycholic acid (TDCA) y Ácido Láctico.
Gut microbiome structure and adrenocortical activity in dogs with aggressive and phobic behavioral disorders (Mondo et al., 2020).	Observacional comparativo transversal.	42 perros totales: 11 agresivo, 13 fóbicos y 18 control.	Gen ARNr 16S Radioinmunoensa yo.	Aumento de la diversidad Alfa y Beta entre grupos. Disminución de filo Bacteroidetes, <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Sutterella</i> y <i>Coprobaillus</i> en perros agresivos.	Sin diferencias significativas en niveles de Cortisol y Testosterona en ambos grupos.

				Aumento de <i>Megamonas</i> y <i>Eubacterium</i>, junto a las familias Erysipelotrichaceae y Veillonellaceae. Perros con fobias presentan aumento de género <i>Lactobacillus</i> y de la familia Rikenellaceae.	
--	--	--	--	---	--

Tabla 8. Análisis estudios de dermatitis atópica y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Tipo de estudio	N° Sujetos	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Distinct healthy and atopic canine gut microbiota is influenced by diet and antibiotics (Sinkko et al., 2023).	Observacional comparativo transversal.	155 perros (96 Finnish Lapphunds y 59 Labrador Retrievers)	Gen ARNr 16S fecal.	Disminución en la Alfa diversidad y aumento en Beta diversidad. Aumento de <i>Escherichia/Shigella</i> y de Orden Clostridiales, más significativo con género <i>Clostridium</i>.	No se menciona en estudio.
A comprehensive analysis of gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs (Thomsen et al., 2023).	Observacional comparativo longitudinal.	40 perros Shiba Inu; 20 control, 10 DA con tratamiento y 10 con DA sin tratamiento.	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento en la Beta diversidad con grupos control. Perros sin tratamiento presentan disminución del género <i>Fusobacterium</i> y <i>Megamonas</i>. Aumento de filo Proteobacteria, específicamente de <i>Escherichia/Shigella</i> y aumento género <i>Clostridium</i>.	Disminución en los niveles de AGCC.

Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs—Preliminary Data (Rostaher et al., 2022).	Observacional comparativo transversal.	7 perros totales; 3 beagles con DAAC y 4 clínicamente sano	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento de género <i>Conchiformibiu</i> , <i>Catenibacterium</i> , <i>Megamonas</i> y <i>Ruminococcus</i> . Disminución de la diversidad alfa y beta en perros atópicos.	No se menciona en estudio.
--	--	--	---------------------	---	----------------------------

Tabla 9. Análisis estudios de diabetes mellitus y disbiosis gastrointestinal en perros.

Título estudio y referencia	Tipo de estudio	N° Sujetos	Método secuenciación	Alteraciones en la microbiota registradas	Alteraciones en el microbioma (Metabolitos)
Characterization of the Gut Microbiome in Healthy Dogs and Dogs with Diabetes Mellitus (Kwong et al., 2023).	Observacional analítico transversal.	48 perros. 16 perros diabéticos y 32 perros control.	Gen ARNr 16S fecal.	Aumento en la Beta diversidad y disminución de la Alfa diversidad en perros con diabetes mellitus. Aumento en <i>Clostridium difficile</i> , <i>Phocaeicola plebeius</i> , <i>Lacrimispora indolis</i> , <i>Butyricicoccus pullicaecorum</i> , <i>Sodalis</i> , <i>Alloprevotella</i> y <i>Helicobacter</i> . Filos más abundantes corresponden a Proteobacteria y Firmicutes.	Reducción en la síntesis de L-metionina, L-glutamina, manosa y nucleótidos guanosina, purina y pirimidina.

Microbiota-Related Changes in Unconjugated Fecal Bile Acids Are Associated With Naturally Occurring, Insulin- Dependent Diabetes Mellitus in Dogs (Jergens et al., 2019)	Observacional analítico transversal.	20 perros totales; 10 perros insulino- dependientes y 10 perros control.	Gen ARNr 16S fecal. Metabolómica sérica.	Aumento en la Beta diversidad. Aumento de Enterobacteriaceae y disminución de <i>Lactobacillus reuteri</i> y <i>Phocaeicola plebeius</i> en perros con diabetes mellitus.	Aumento de ácidos biliares primarios, entre ellos la concentración de CA (Ácido cólico). Disminución en la concentración de LCA (Ácido litocólico), que corresponde a un ácido biliar secundario. Aumento en los niveles de LPS séricos.
---	--	---	---	---	--