



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

TFG

TRABAJO FIN DE GRADO

**GRADO EN
VETERINARIA**

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PERROS CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Alumna: Alicia Broch Parra
Tutora: María del Rocío Saiz Álvarez
Curso académico: 2024-2025



Facultad de Veterinaria
y Ciencias Experimentales
Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

*A mi familia, por ser mi refugio y mi mayor apoyo. Por enseñarme que el esfuerzo tiene valor,
que los días difíciles también pasan y que siempre hay un motivo para seguir adelante.*

*A mis amigos, por ser mi alegría en los días grises, por las risas compartidas, los consejos
sinceros, por escuchar sin juzgar y por caminar a mi lado en cada etapa.*

*Y a ti, mi amor, la persona que más me inspira, por tu calma, tu cariño y por recordarme
siempre todo lo que soy capaz de hacer.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. OBJETIVOS.....	5
4.1 Objetivo general	5
4.2 Objetivos específicos	6
5. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5.1 Análisis estadístico.....	7
5.2 Búsqueda bibliográfica	8
6. RESULTADOS.....	8
6.1 Demografía.....	8
6.2 Factores predisponentes	9
6.3 Presentación clínica y tiempo de desarrollo	11
6.4 Dosis y duración del tratamiento inmunosupresor.....	11
6.5 Infecciones oportunistas	12
6.6 Patógenos aislados	13
6.7 Diagnóstico y ajustes terapéuticos	14
6.8 Desenlace	14
7. DISCUSIÓN	16
8. CONCLUSIONES.....	20
9. BIBLIOGRAFÍA.....	21
10. ANEXOS.....	I

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Distribución demográfica por sexo	8
Figura 2: Distribución demográfica por raza.....	9
Figura 3: Distribución de las enfermedades inmunomediadas tratadas.....	9
Figura 4: Principales factores predisponentes identificados	10
Figura 5: Estado reproductivo de la población canina.....	10
Figura 6: Presentación clínica del Grupo A y B	11
Figura 7: Infecciones oportunistas del Grupo A	12
Figura 8: Infecciones oportunistas del Grupo B.....	13
Figura 9: Patógenos aislados en la población estudiada	14

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias clínicas observadas entre los grupos de tratamiento inmunosupresor.....	15
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Datos clínicos del Grupo A	I
Anexo 2: Datos microbiológicos y terapéuticos del Grupo A.....	II
Anexo 3: Datos clínicos del Grupo B.....	III
Anexo 4: Datos microbiológicos y terapéuticos del Grupo B.....	IV

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ABG: Antibiógrama
- AHIM: Anemia hemolítica inmunomediada
- AMC: Amoxicilina-clavulánico
- AUDC: Ácido ursodexosólico
- BID: *Bis in die* (dos veces al día)
- CC: Condición corporal
- CH: Colangiohepatitis
- EC: Enteropatía crónica
- *E.coli*: *Escherichia coli*
- EAD: Extremidad anterior derecha
- EA: Extremidades anteriores
- EP: Extremidades posteriores
- GC: Glucocorticoides
- GI: Gastrointestinal
- HAI: Hepatitis autoinmune
- IV: Intravenoso
- MDR: Multidrug-resistant (bacterias multirresistentes)
- MMF: Micofenolato de mofetilo
- MOD: Meningoencefalitis de origen desconocido
- PAIM: Poliartritis inmunomediada
- PU/PD: Poliuria/Polidipsia
- SID: *Semel in die* (una vez al día)
- SNG: Sonda nasogástrica
- TIM: Trombocitopenia inmunomediada
- Tx: Tratamiento
- UA: Urianálisis
- UCV: Universidad Católica de Valencia

1. RESUMEN

Las enfermedades inmunomediadas en perros requieren tratamientos inmunosupresores que pueden predisponer a infecciones oportunistas. Este estudio evaluó la aparición de dichas infecciones en pacientes tratados con dos protocolos: glucocorticoides (GC) con ciclosporina o con micofenolato de mofetilo (MMF).

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de perros atendidos en el hospital veterinario de la Universidad Católica de Valencia (UCV), recopilando datos clínicos, microbiológicos y terapéuticos.

Se incluyeron 24 perros, mayoritariamente hembras adultas de razas puras, con un peso medio de 17 kg. La fiebre y los trastornos gastrointestinales fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. Las infecciones más comunes fueron colangiohepatitis (CH), cistitis bacteriana e infecciones cutáneas, siendo *Escherichia coli* el patógeno más aislado (33,33%). Los perros tratados con ciclosporina presentaron más infecciones múltiples que los tratados con MMF. En más del 50 % de los casos se utilizó antibioterapia dirigida por cultivo, y la ausencia de tratamiento específico se asoció a un peor pronóstico.

Aunque se observaron ciertos patrones clínicos y terapéuticos, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de inmunosupresor y el desarrollo de infecciones específicas. El grado de inmunosupresión general pareció ser el principal factor de riesgo. No obstante, se detectó una mayor prevalencia de infecciones en el grupo con ciclosporina. Estos hallazgos destacan la importancia de una vigilancia clínica y microbiológica activa, el uso racional de antimicrobianos y la individualización del tratamiento para minimizar riesgos sin comprometer la eficacia terapéutica.

PALABRAS CLAVE: *Inmunosupresores, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, glucocorticoides, infecciones oportunistas, perros.*

2. ABSTRACT

Immune-mediated diseases in dogs require immunosuppressive treatments that may predispose them to opportunistic infections. This study evaluated the occurrence of such infections in patients treated with two protocols: glucocorticoids (GC) combined with either cyclosporine or mycophenolate mofetil (MMF).

A retrospective study was conducted by reviewing the medical records of dogs treated at the Veterinary Teaching Hospital of the Universidad Católica de Valencia (UCV), collecting clinical, microbiological, and therapeutic data.

A total of 24 dogs were included, mostly adult purebred females, with an average weight of 17 kg. The most common clinical signs were fever and gastrointestinal disorders. The most frequent infections included cholangiohepatitis, bacterial cystitis, and skin infections, with *Escherichia coli* being the most commonly isolated pathogen (33.33%). Dogs treated with cyclosporine developed more multiple infections than those treated with MMF. In more than 50% of cases, antibiotic therapy was guided by culture, and the absence of targeted treatment was associated with a worse prognosis.

Although certain clinical and therapeutic patterns were observed, no statistically significant association was found between the type of immunosuppressant and the development of specific infections. The overall level of immunosuppression appeared to be the main risk factor. Nevertheless, a higher prevalence of infections was identified in the cyclosporine group. These findings underscore the importance of active clinical and microbiological monitoring, rational use of antimicrobials, and individualized treatment strategies to minimize risks without compromising therapeutic efficacy.

KEY WORDS: *Immunosuppressants, cyclosporine, mycophenolate mofetil, glucocorticoids, opportunistic infections, dogs.*

3. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inmunomediadas constituyen un grupo diverso de trastornos en los cuales el sistema inmunológico del organismo ataca erróneamente sus propios tejidos (Gershwin, 2010). Entre las patologías más prevalentes se incluyen la anemia hemolítica inmunomediada (AHIM), la poliartritis inmunomediada (PAIM), la trombocitopenia inmunomediada (TIM), la enteropatía crónica (EC), la miastenia gravis, las dermatosis inmunomediadas y la meningoencefalitis de origen desconocido (MOD) (Viviano, 2013). Estas condiciones pueden comprometer gravemente la salud de los animales afectados, por lo que, con frecuencia, requieren varios tratamientos inmunosupresores y durante tiempos prolongados. El objetivo de tales terapias es inducir la remisión clínica y/o evitar la progresión de la enfermedad. Para lograrlo, se recurre a diversos mecanismos, como la inhibición de la producción y liberación de citoquinas, la alteración de la expresión y función de los receptores Fc en los macrófagos, y la disminución de la fagocitosis. También incluyen la reducción del procesamiento y la presentación de antígenos en macrófagos, así como la disminución del número de linfocitos, todo ello buscando minimizar la aparición de efectos adversos (Dedeaux et al., 2018).

Los glucocorticoides (GC) son considerados los fármacos de primera línea debido a su rápido inicio de acción en el control de la enfermedad, alcanzando una tasa de respuesta inicial de aproximadamente el 80% (Swann et al., 2019). Además, su administración puede realizarse de manera parenteral u oral, y su coste es relativamente bajo. (Cummings & Rizzo, 2017). Sin embargo, los efectos secundarios pueden variar desde moderados hasta graves en aproximadamente el 30% de los pacientes, especialmente en aquellos que reciben tratamiento crónico (Dye et al., 2013). Por esta razón, con frecuencia se recurre a la utilización de fármacos inmunosupresores adicionales, con el fin de evitar la necesidad de administrar dosis más altas de GC o prolongar su uso (Cummings & Rizzo, 2017). Aunque existe cierto debate respecto al momento óptimo para la introducción de un segundo fármaco inmunosupresor, existen recomendaciones consensuadas aplicables a diversas enfermedades inmunomediadas. Estas directrices se fundamentan principalmente en la experiencia clínica acumulada por los autores de diferentes guías y publicaciones especializadas (Swann et al., 2019; LeVine et al., 2024). Las recomendaciones más comúnmente aceptadas incluyen: cuando no se observa respuesta en los primeros 5 a 7 días posteriores al inicio del tratamiento con GC, ante el desarrollo de reacciones adversas graves a los mismos, en caso de recaída durante la reducción gradual de la dosis de GC, y en perros de más de 25 kg, donde se puede considerar el uso temprano de un segundo fármaco inmunosupresor para facilitar una reducción más rápida de los GC (Swann et al., 2019; LeVine et

al., 2024). No se recomienda la administración de más de tres inmunosupresores simultáneamente, aunque se puede considerar el cambio del segundo inmunosupresor, teniendo en cuenta la respuesta del animal al tratamiento (O'Marra et al., 2011).

Aún no se ha establecido un claro beneficio de agregar estos medicamentos a un protocolo estándar de GC y, hasta donde sabemos, faltan estudios aleatorios prospectivos que comparen diferentes tratamientos (Agnoli et al., 2024). Asimismo, el respaldo de dicha terapia basado en la evidencia médica veterinaria es muy limitado, por lo que se suele extrapolar dichos protocolos de la medicina humana (Cummings & Rizzo, 2017).

El micofenolato mofetilo (MMF), la ciclosporina, la azatioprina, la leflunomida y el clorambucilo son algunos de los inmunosupresores de segunda línea que se utilizan como terapia complementaria en perros y gatos (Viviano, 2013). El MMF es un fármaco mielosupresor que inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos T y B mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (Fukushima et al., 2021). Presenta la ventaja de estar disponible en presentaciones orales y parenterales, y se caracteriza por su bajo coste (Cummings & Rizzo, 2017). La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que actúa sobre los linfocitos T, reduciendo la producción de citocinas, como la interleucina-2, sin causar efectos mielosupresores (Archer et al., 2014). Su uso puede verse limitado debido a la escasa flexibilidad en su administración y su elevado coste (Cummings & Rizzo, 2017). Dentro de los efectos adversos asociados, se ha documentado que la ciclosporina puede inducir manifestaciones específicas, pero poco frecuentes como la hepatotoxicidad, hiperplasia gingival, alopecia e hipertrichosis. No obstante, ambos fármacos comparten efectos secundarios comunes, entre los que se incluyen la inapetencia, vómitos, diarrea y el desarrollo de infecciones oportunistas (Archer et al., 2014; Fukushima et al., 2021). Estas infecciones son causadas por agentes que normalmente no afectarían a un individuo inmunocompetente, pero que pueden proliferar y causar enfermedad en animales inmunodeprimidos, aumentando el riesgo de mortalidad (Cummings & Rizzo, 2017).

Los organismos comúnmente aislados en pacientes caninos son: *Escherichia coli*, *Helicobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Nocardia spp.*, *Clostridium spp.* (High & Olivry, 2020; Sykes 2022), ascomicetos filamentosos no pigmentados (*Aspergillus spp.* e hialohifomicosis) y hongos pigmentados (feohifomicosis) (Seyedmousavi et al., 2013; McAtee et al., 2017). Entre los principales factores predisponentes se encuentran el tipo de inmunosupresor utilizado, la duración del tratamiento, la dosis administrada y la condición clínica subyacente del paciente (LeVine et al., 2024). Asimismo, ciertos estados fisiológicos o patológicos, como la edad extrema (cachorros o animales geriátricos), el sexo, estado reproductivo, la presencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus,

hiperadrenocorticismo, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática, así como enfermedades transmitidas por vectores, pueden contribuir al desarrollo del cuadro clínico. Factores adicionales como el estrés, deficiencias nutricionales, intervenciones médicas recientes, el uso de dispositivos invasivos (catéteres y sondas), y las condiciones higiénico-sanitarias del animal también pueden favorecer la proliferación del agente patógeno (McAtee et al., 2017; Sykes, 2022).

En particular la ciclosporina, se ha asociado con un incremento en la incidencia de infecciones fúngicas y bacterianas (Dowling et al., 2016; McAtee et al., 2017). High y Olivry (2020) reportaron una prevalencia del 17% de infecciones en perros tratados con ciclosporina, afectando principalmente los sistemas gastrointestinal, urinario y respiratorio, con frecuencia en múltiples localizaciones. Por su parte, Song et al. (2020) evidenciaron infecciones oportunistas en el 19,77% de los perros tratados con MMF, principalmente afectando al sistema tegumentario. En un estudio más reciente, Agnoli et al. (2024) compararon tres grupos terapéuticos y observaron que el 32% de los perros tratados con combinaciones de inmunosupresores (GC con ciclosporina o con MMF) desarrollaron infecciones con pocas diferencias significativas. Sin embargo, el grupo que recibió MMF mostró una tasa de mortalidad más elevada.

Actualmente, existen pocos estudios que comparen las infecciones oportunistas asociadas a ambos fármacos. Por ello, disponer de un conocimiento más preciso sobre la prevalencia de estas infecciones durante el tratamiento, así como de los factores que influyen en su desarrollo, podría ser de gran utilidad para que los veterinarios puedan identificarlas y tratarlas de forma más temprana. Asimismo, esta información resultaría valiosa para proporcionar una orientación más adecuada a los tutores de mascotas durante el proceso de toma de decisiones terapéuticas.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar y comparar la aparición de infecciones oportunistas en perros con enfermedades inmunomediadas tratados con GC en combinación con ciclosporina o MMF, con el fin de identificar diferencias clínicas y microbiológicas relevantes entre ambos protocolos inmunosupresores.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la demografía de los perros tratados con estas combinaciones inmunosupresoras.
- Identificar los factores predisponentes asociados al desarrollo de infecciones oportunistas.
- Determinar la presentación clínica y el tiempo de desarrollo de signos clínicos compatibles con infecciones oportunistas desde el inicio del tratamiento.
- Evaluar la dosis y la duración del tratamiento inmunosupresor.
- Comparar la frecuencia y los tipos de infecciones desarrolladas según el inmunosupresor administrado.
- Describir los métodos diagnósticos empleados y los patógenos aislados.
- Analizar los ajustes terapéuticos realizados tras el diagnóstico de la infección.
- Establecer el desenlace clínico de los casos.

La hipótesis planteada fue que los perros tratados con ciclosporina y GC presentaban un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas principalmente relacionadas con infecciones hepato biliares (colangiohepatitis) en comparación con aquellos que recibieron MMF y GC.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de medicina interna del hospital veterinario de la Universidad Católica de Valencia (UCV) con el objetivo de identificar perros diagnosticados con enfermedades inmunomediadas que hubieran recibido tratamiento con GC a dosis inmunosupresoras, en combinación con MMF o ciclosporina, y que posteriormente desarrollaran infecciones oportunistas. Para ello, se emplearon los términos de búsqueda: “Ciclosporina”, “Micofenolato”, “Colecistocentesis”, “Cistocentesis”, “Hemocultivo”, “Urocultivo” y “Cultivo biliar”. Se identificaron un total de 98 casos comprendidos entre diciembre de 2021 y diciembre de 2024. Mediante el sistema Qvet, se accedió a las historias clínicas introduciendo el número de identificación correspondiente, y se extrajeron los datos clínicos relevantes. De los casos analizados, en 24 pacientes se identificaron infecciones oportunistas confirmadas o se estableció un diagnóstico presuntivo basado en los hallazgos clínicos y complementarios. Se recopiló la información en una base de datos elaborada en Microsoft Excel, que incluyó variables clínicas y demográficas tales como:

- Raza, sexo, edad, peso, estado reproductivo.
- Tipo de enfermedad inmunomediada y presentación clínica.
- Factores predisponentes.
- Presencia ecográfica de barro biliar y tratamiento colerético si fue indicado.
- Medicación inmunosupresora: tipo, dosis y duración del tratamiento.
- Intervalo de tiempo hasta el desarrollo de la infección (desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de signos clínicos compatibles con una infección o complicación del tratamiento).
- Diagnóstico de la infección, patógeno(s) aislado(s), ajustes terapéuticos realizados y desenlace clínico.

Los pacientes se dividieron en dos grupos terapéuticos:

- **Grupo A:** tratamiento con GC (metilprednisolona, prednisona, budesonida) y ciclosporina.
- **Grupo B:** tratamiento con GC (metilprednisolona, dexametasona) y MMF.

Los factores predisponentes considerados en el estudio se agruparon en 6 grupos:

- 1-Estado reproductivo
- 2-Condición corporal extrema
- 3-Enfermedades/infecciones crónicas
- 4-Enfermedades transmitidas por vectores
- 5-Alteraciones de la vesícula biliar (barro biliar, colelitos y mucocoele)
- 6-Uso de dispositivos invasivos (catéteres y sondas)

Los síntomas presentados se recogieron por el veterinario y fueron clasificados en 5 grupos:

- 1-Fiebre
- 2-Gastrointestinales (GI)
- 3-Urinarios
- 4-Dermatológicos
- 5-Respiratorios

5.1 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software R, versión 4.5.0 (R Development Core Team; Viena, Austria). Inicialmente, se evaluó la distribución de las variables mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Ninguna de las variables continuas (edad, peso, factores de riesgo, tiempo de desarrollo, duración del tratamiento y dosis) cumplió con el criterio de normalidad, por lo que se describieron utilizando la mediana y los valores extremos (mínimos y máximos). Las variables categóricas (raza, sexo, estado reproductivo, enfermedades

inmunomediadas, presentación clínica, presencia de barro biliar, uso de coleréticos, tratamiento, diagnóstico, patógeno(s), ajustes terapéuticos y desenlace) se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar la asociación entre variables categóricas se aplicó la prueba de chi-cuadrado, y en aquellos casos en que alguna celda presentó un valor esperado menor a cinco, se empleó la prueba exacta de Fisher. La asociación entre dos variables continuas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para evaluar la relación entre variables categóricas y continuas se utilizó la prueba T de Student. Se consideró un nivel de significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

5.2 Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica enfocada en los tipos, tratamientos, efectos adversos e infecciones oportunistas asociadas a enfermedades inmunomediadas en perros. Para ello, se emplearon ecuaciones de búsqueda que incluyeron los siguientes términos: “Dogs”, “immune-mediated disease”, “Cyclosporine”, “Mycophenolate mofetil”, “Methylprednisolone”, “Prednisone”, “Opportunistic infections”, “Bacterial culture”, “Biliary sludge”, “Gallbladder”, “Cholangiohepatitis”. Estos conceptos fueron combinados mediante el operador booleano “AND” y aplicados a las bases de datos PubMed, Elsevier y Wiley, con el fin de enfocar los resultados obtenidos. La búsqueda se restringió a publicaciones en idioma inglés y español, realizadas a partir del año 2010, y se priorizaron estudios clínicos, metaanálisis y revisiones bibliográficas.

6. RESULTADOS

6.1 Demografía

Se incluyeron un total de 24 perros que desarrollaron infecciones oportunistas, de los cuales 15 (62,5%) fueron tratados con ciclosporina y GC (Grupo A), y 9 (37,5%) con MMF y GC (Grupo B). La muestra estuvo compuesta por 15 hembras (62,5%) y 9 machos (37,5%), como se muestra en la Figura 1. La mediana de edad fue de 8 años (rango: 2–14 años) y la mediana de peso corporal fue de 17,05 kg (rango: 2–49,3 kg).

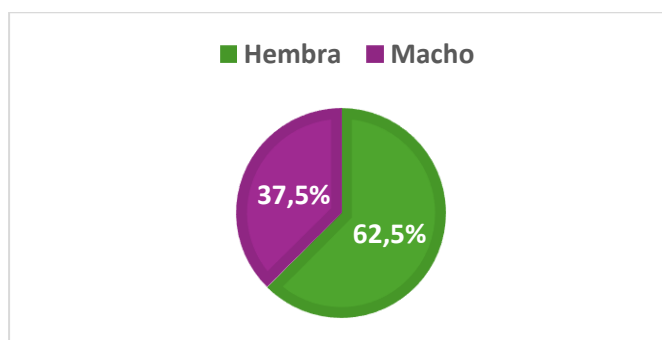


Figura 1: Distribución demográfica por sexo

En cuanto a la distribución por razas, como se observa en la Figura 2, se incluyeron 9 mestizos (37,5%) y 15 de pura raza (62,5%); 2 Labrador retriever (8,33%), 2 Chihuahuas (8,33%), 2 Teckel (8,33%), 2 Yorkshire terrier (8,33%), y un ejemplar (4,16%) de cada una de las siguientes razas: Bichón maltés, Ratonero valenciano, Beagle, Podenco andaluz, Mastín del Pirineo, Border collie y Husky siberiano.

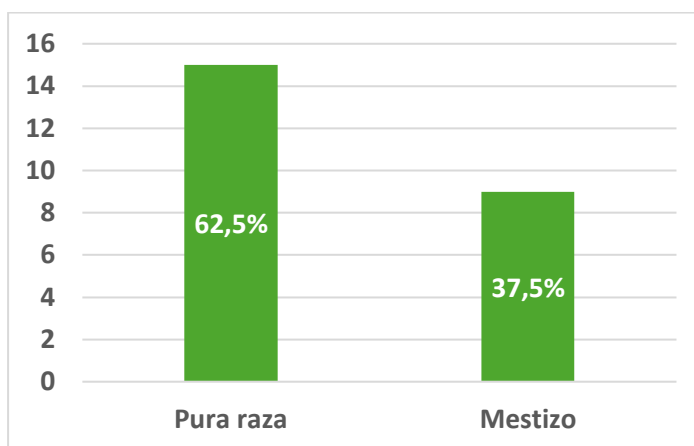


Figura 2: Distribución demográfica por raza

Las enfermedades inmunomediadas diagnosticadas fueron: AHIM y EC en 7 perros (29,16%), TIM y PAIM en 4 (16,66%), MOD en 2 (8,33%) y hepatitis autoinmune (HAI) en 1 (4,16%), como se evidencia en la Figura 3. Un perro presentó simultáneamente dos enfermedades inmunomediadas.

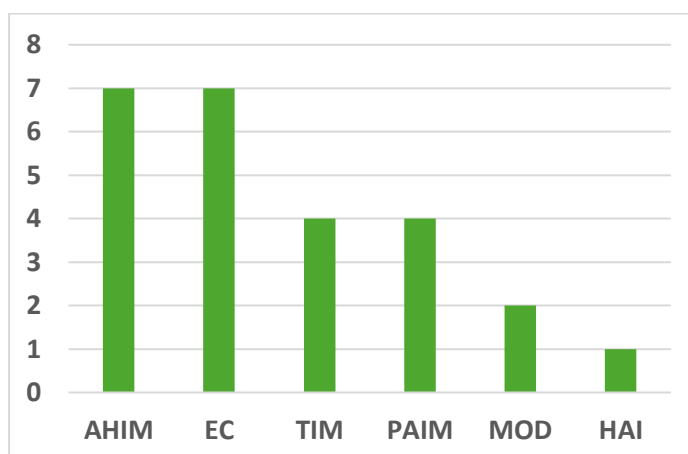


Figura 3: Distribución de las enfermedades inmunomediadas tratadas

6.2 Factores predisponentes

Los perros incluidos presentaron una mediana de 2 factores de riesgo (rango: 1–6). Según se detalla en la Figura 4, todos (100%) fueron sometidos a cateterismo venoso: 19 con catéter periférico y 5 con catéter central. 17 (70,8%) perros llevaban sondas de alimentación. 22 (91,7%) presentaban alteraciones en la vesícula biliar, principalmente presencia de barro biliar, de los cuales el 25% no recibió tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC). Además, 5 perros

(20,8%) padecían enfermedades o infecciones crónicas, 4 (16,7%) presentaban una condición corporal (CC) extrema: 2 (8,3%) con obesidad y 2 (8,3%) con pobre CC. Asimismo, 3 perros (12,5%) estaban diagnosticados con enfermedades transmitidas por vectores. En cuanto al estado reproductivo, como se observa en la Figura 5, 17 perros (70,83%) estaban esterilizados y 7 (29,16%) eran enteros.

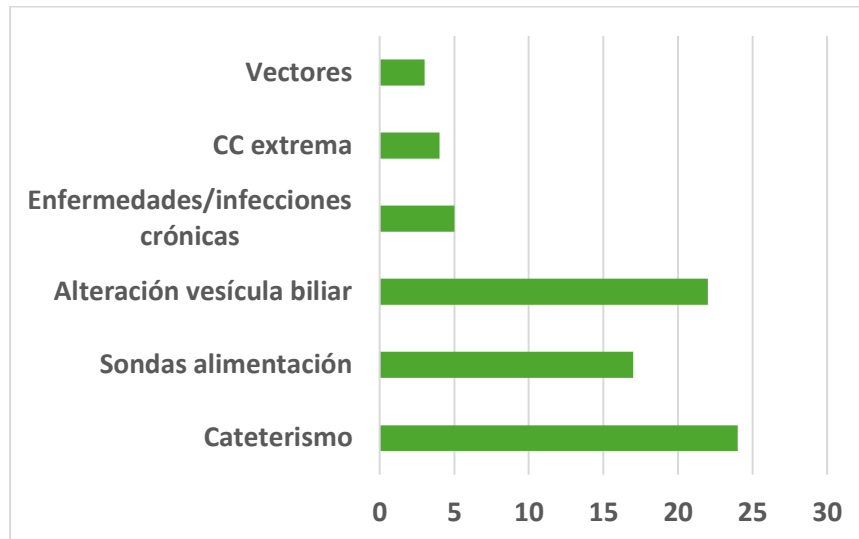


Figura 4: Principales factores predisponentes identificados

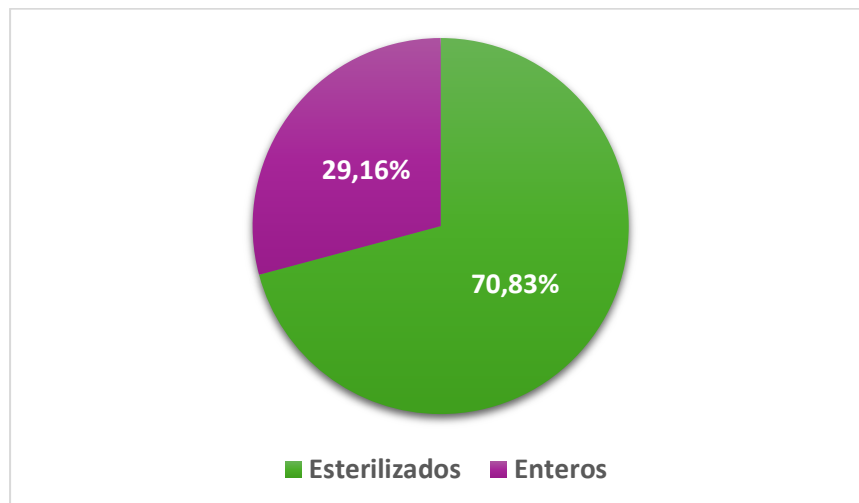


Figura 5: Estado reproductivo de la población canina

El análisis estadístico realizado no evidenció una correlación significativa entre los factores predisponentes y el tipo de infecciones oportunistas desarrolladas en los perros evaluados. ($p= 0,2414$) Esto indica que, dentro de la población estudiada, la aparición y naturaleza de las infecciones no se vieron influenciadas de manera significativa por las condiciones predisponentes identificadas. Tampoco hubo una correlación estadísticamente significativa ($p= 0,1921$) entre la presencia de barro biliar, la administración de AUDC ($p= 0,163$) y el desarrollo de CH en los pacientes evaluados. Este hallazgo sugiere que el barro biliar y el uso

del colerético no se asoció de manera directa con la aparición o prevención de esta infección oportunista hepatobiliar.

6.3 Presentación clínica y tiempo de desarrollo

En el Grupo A, la mediana de tiempo hasta la aparición de signos clínicos fue de 22 días (rango: 6–60). Como se evidencia en la Figura 6, los signos más frecuentes fueron fiebre en 11 perros (73,33%), síntomas GI en 9 (60%), 6 urinarios (40%), 4 dermatológicos (26,66%) y 1 respiratorio (6,66%).

En el Grupo B, la mediana de tiempo fue de 10 días (rango: 4–63). Se observaron fiebre en 6 pacientes (66,66%), 5 síntomas GI (55,55%), 4 dermatológicos (44,44%), 2 respiratorios (22,22%) y 1 urinario (11,11%).

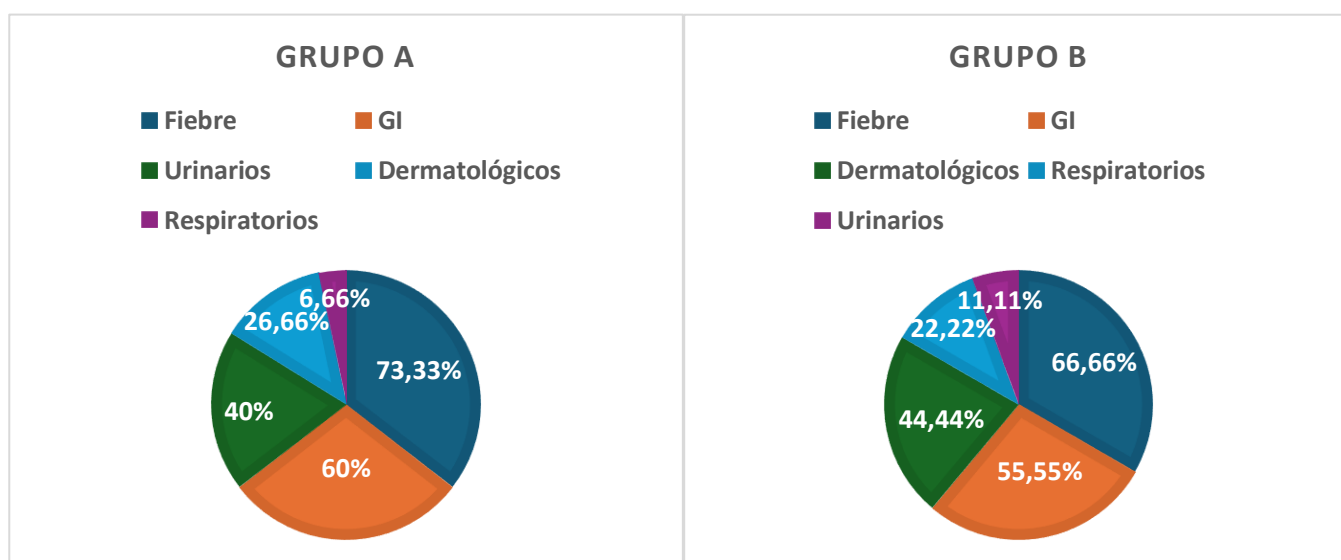


Figura 6: Presentación clínica del Grupo A y B

El análisis estadístico realizado no evidenció una correlación significativa ($p=0,4028$) entre el tipo de inmunosupresor administrado y la presentación clínica observada en los perros estudiados. Esto sugiere que, independientemente del régimen inmunosupresor empleado, la manifestación clínica de las infecciones oportunistas fue similar entre los grupos. Asimismo, tampoco se encontró una asociación significativa entre el régimen inmunosupresor utilizado y el tiempo transcurrido hasta la aparición de los signos clínicos ($p=0,4601$).

6.4 Dosis y duración del tratamiento inmunosupresor

En el Grupo A, la dosis mediana administrada fue de 5 mg/kg BID para ciclosporina y 1,5 mg/kg para GC, con un rango de 5 mg/kg BID y 1 mg/kg SID como mínimo, hasta 5 mg/kg BID y 2 mg/kg SID como máximo. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 175 días, con un rango entre 7 y 345 días.

En el Grupo B, la dosis administrada tuvo una mediana de 10 mg/kg BID de MMF y 2 mg/kg SID de GC. Los valores mínimos fueron de 10 mg/kg BID y 0,5 mg/kg SID, y los máximos de 12 mg/kg BID y 2 mg/kg SID. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 20 días, con un rango entre 9 y 270 días.

El análisis estadístico reveló una tendencia hacia una diferencia en la duración del tratamiento entre los grupos terapéuticos ($p= 0,08$), siendo más prolongado en los perros tratados con ciclosporina y GC en comparación con aquellos que recibieron MMF y GC. Esta diferencia, aunque no estadísticamente significativa, podría estar relacionada con variaciones en la respuesta clínica, la tolerancia al tratamiento o el enfoque terapéutico adoptado en función del inmunosupresor empleado.

6.5 Infecciones oportunistas

En el Grupo A, como se observa en la Figura 7, la infección oportunista más frecuente fue la CH, confirmada en 6 perros (40%) y presuntiva en otros 4 casos (26,66%). Asimismo, se identificaron cistitis bacterianas en 5 animales (33,33%) y dermatitis bacteriana en 3 (20%). Se documentó un caso compatible con pioderma (6,66%), un caso de neumonía bacteriana (6,66%) y un caso de micosis cutánea (6,66%). Cabe destacar que 5 perros (33,33%) presentaron infecciones en más de un sitio corporal, y uno de ellos (6,66%) desarrolló simultáneamente tres procesos infecciosos en diferentes localizaciones.

En el Grupo B, tal como se ilustra en la Figura 8, también se observó una mayor prevalencia de CH, confirmada en 2 perros (22,22%) y presuntiva en otros 2 (22,22%). Las demás infecciones oportunistas registradas incluyeron dermatitis bacteriana en 2 casos (22,22%), celulitis séptica (11,11%), neumonía bacteriana (11,11%), así como infecciones de origen parasitario y fúngico, como leishmaniosis, giardiosis y micosis cutánea, cada una representada en un perro (11,11%). Dos pacientes (22,22%) desarrollaron infecciones en más de un sitio corporal.

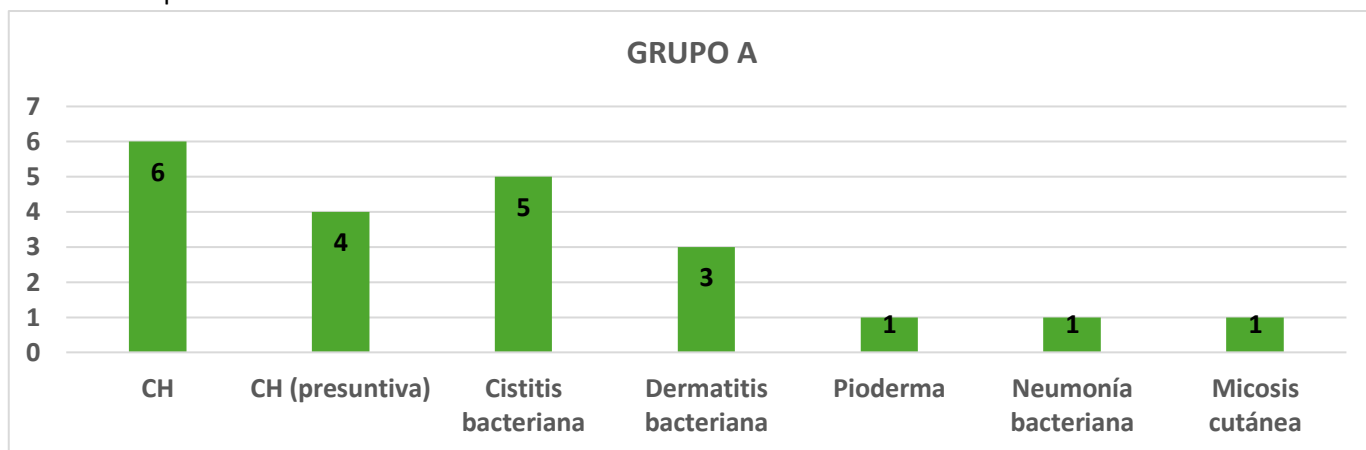


Figura 7: Infecciones oportunistas del Grupo A

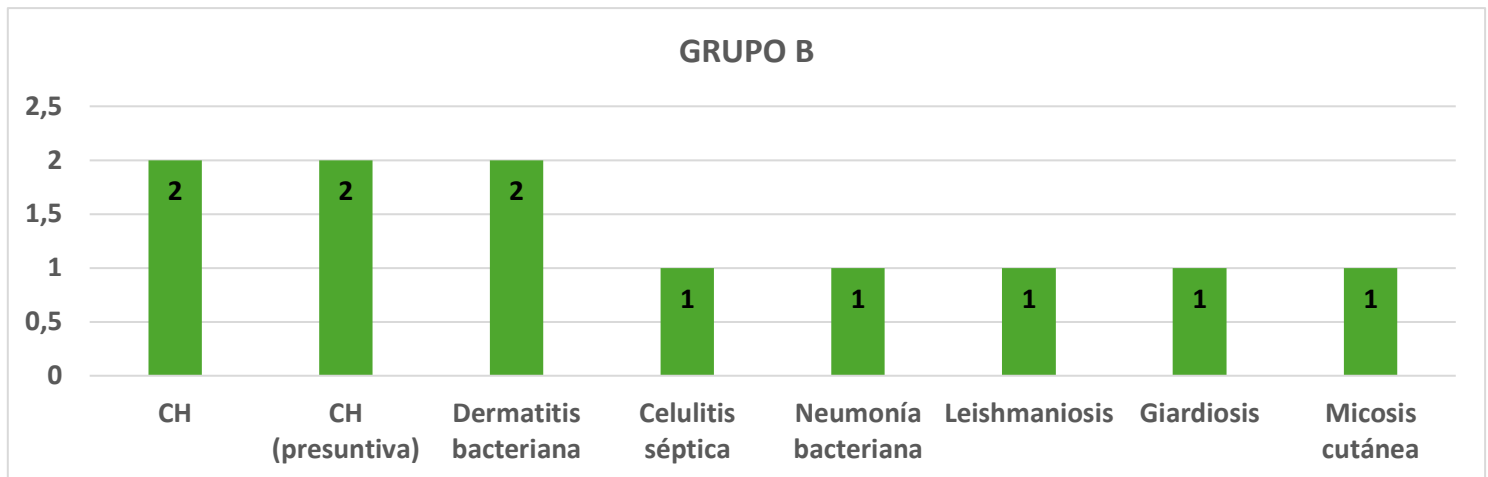


Figura 8: Infecciones oportunistas del Grupo B

No se observó una correlación estadísticamente significativa ($p=0,3001$) entre el tipo de inmunosupresor administrado y el tipo de infección oportunista desarrollada. Esto sugiere que la naturaleza del agente inmunosupresor no constituyó un factor determinante en la localización anatómica ni en la etiología específica de las infecciones diagnosticadas. Asimismo, tampoco se evidenció una asociación significativa ($p=0,4276$) entre el tipo de inmunosupresor utilizado y el número de infecciones oportunistas desarrolladas por cada paciente, ni tampoco con la dosis administrada ($p=0,1427$).

6.6 Patógenos aislados

De acuerdo con la Figura 9, se identificaron los siguientes agentes etiológicos:

- Bacterias gram negativas: *Escherichia coli* (8 casos, 33,33 %), *Enterobacter cloacae* (3 casos, 12,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (2 casos, 8,33 %) y *Klebsiella pneumoniae* (2 casos, 8,33 %).
- Bacterias gram positivas: *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus schleiferi* (1 caso cada una, 4,16 %). En tres animales (12,5 %) no se realizó cultivo; sin embargo, en las citologías de los exudados cutáneos se observaron cocos tanto intra como extracelulares.
- Protozoos: *Leishmania spp.* y *Giardia spp.* (1 caso cada una, 4,16 %).
- Hongos: *Candida spp.* y *Alternaria spp.* (1 caso cada una, 4,16 %).

En dos animales se aislaron bacterias multirresistentes (MDR, por sus siglas en inglés), específicamente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Estas cepas presentaron resistencia a múltiples clases de antimicrobianos, lo que complicó el abordaje terapéutico y limitó las opciones de tratamiento efectivo.

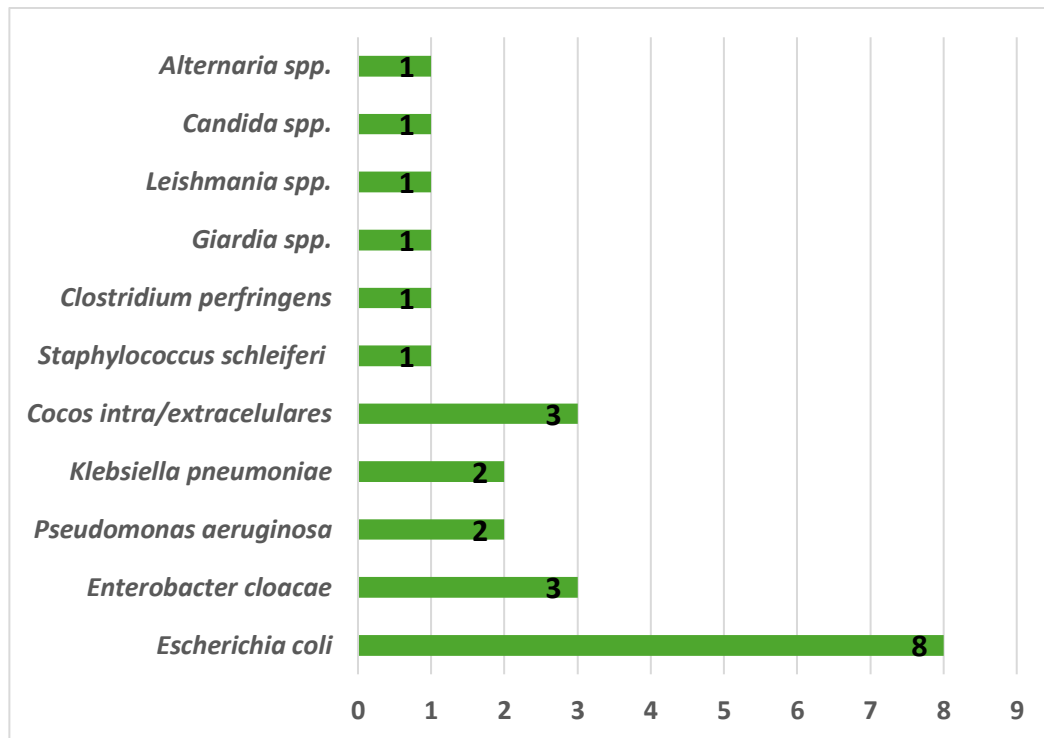


Figura 9: Patógenos aislados en la población estudiada

6.7 Diagnóstico y ajustes terapéuticos

El abordaje diagnóstico se fundamentó principalmente en estudios de imagen (ecografía abdominal), citología, cultivos bacterianos y fúngicos. También se realizaron hemocultivos, todos ellos con resultados negativos. Se complementó con antibiogramas (ABG) y una evaluación sistemática del protocolo inmunosupresor, que permitió realizar los ajustes terapéuticos pertinentes en cuanto a la dosis, combinación y duración de los fármacos administrados. Tras la aparición de infecciones, en 14 perros (58,33%) se optó por una reducción del 25% en la dosis de GC, manteniéndose el mismo inmunosupresor. En 5 animales (20,83%) fue necesario modificar el agente inmunosupresor; 3 (12,5%) no recibieron tratamiento específico frente a la infección, y en 2 casos (8,33%) no se realizaron modificaciones terapéuticas. En relación con el tratamiento antimicrobiano, 13 pacientes (54,16%) fueron tratados en base a los resultados del ABG, mientras que 4 (16,66%) recibieron terapia empírica.

6.8 Desenlace

El desenlace fue la eutanasia en 6 animales (25%), distribuidos equitativamente entre los grupos terapéuticos A y B (tres muertes por grupo). El análisis estadístico reveló una correlación significativa ($p= 0,009$) entre la instauración de tratamiento frente a la infección oportunista y el desenlace clínico. En particular, los animales que no recibieron tratamiento específico presentaron una mayor probabilidad de ser sometidos a eutanasia.

En cuanto a los resultados comparativos entre los grupos de tratamiento, se observaron diferencias relevantes, las cuales se especifican en la Tabla 1. Para mayor detalle, las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de cada caso se describen individualmente en los Anexos 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1: Diferencias clínicas observadas entre los grupos de tratamiento inmunosupresor

	Grupo A	Grupo B
PERROS	15 (62,5%)	9 (37,5%)
TIEMPO DE DESARROLLO	22 días (6–60)	10 días (4–63)
PRESENTACIÓN CLÍNICA	Fiebre 11 (73,33%) Gastrointestinales 9 (60%) Urinarios 6 (40%) Dermatológicos 4 (26,66%) Respiratorios 1 (6,66%)	Fiebre 6 (66,66%) Gastrointestinales 5 (55,55%) Dermatológicos 4 (44,44%) Respiratorios 2 (22,22%) Urinarios 1 (11,11%)
DOSIS	Ciclosporina: 5 mg/kg BID GC: 1,5 mg/kg SID	MMF: 10 mg/kg BID GC: 2 mg/kg SID
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	175 días (7–345)	20 días (9–270)
INFECCIONES OPORTUNISTAS	CH (confirmada 40%, presuntiva 26,66%), Cistitis bacteriana (33,33%), Dermatitis bacteriana (20%), Pioderma, Neumonía bacteriana y Micosis cutánea (6,66%)	CH (confirmada 22,22%, presuntiva 22,22%), Dermatitis bacteriana (22,22%), Celulitis séptica, Leishmaniosis, Giardiosis, Neumonía bacteriana y Micosis cutánea (11,11%)
INFECCIONES MÚLTIPLES	5 perros (33,33%)	2 perros (22,22%)
PATÓGENOS	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Staphylococcus schleiferi</i> , cocos intra/extracelulares y <i>Candida spp.</i>	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , cocos intra/extracelulares, <i>Leishmania spp.</i> , <i>Giardia spp.</i> y <i>Alternaria spp.</i>
EUTANASIA	3 perros (20%)	3 perros (33,33%)

7. DISCUSIÓN

La población evaluada estuvo compuesta principalmente por hembras adultas, de mediana edad, con un peso medio de 17,05 kg, lo cual es consistente con la literatura, que identifica a este grupo como el más afectado por enfermedades inmunomediadas. Este patrón podría explicarse por el papel modulador de las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, sobre la función inmunológica (Gershwin, 2010). Además, se observó una mayor representación de perros de raza pura, hallazgo congruente con estudios recientes que atribuyen una mayor susceptibilidad a enfermedades en estos animales debido al aumento de inestabilidad genómica asociada a la endogamia y la cría selectiva (Zhao et al., 2023).

En cuanto a los factores predisponentes, el uso del cateterismo venoso resultó ser el más frecuente. Estudios como el de Crisi et al. (2022) han documentado que factores como la duración del uso del catéter y la experiencia del personal pueden afectar la colonización bacteriana, aunque no se ha demostrado una asociación directa con la aparición de infecciones clínicas. Adicionalmente, se identificaron alteraciones biliares en un número significativo de pacientes, principalmente la presencia de barro biliar. Butler et al. (2022) concluyeron que, si bien este hallazgo puede persistir o progresar, no es un predictor confiable de infecciones. Otro factor considerado fue la gonadectomía, aunque no se encontró una correlación significativa, su vínculo con enfermedades autoinmunes ha sido sugerido en la literatura, aunque los mecanismos exactos no se comprenden del todo (Sundburg et al., 2016).

La presentación clínica predominante en ambos grupos de tratamiento fueron fiebre y manifestaciones gastrointestinales. En el grupo tratado con ciclosporina, estos últimos coinciden con los efectos adversos comúnmente descritos (Archer et al., 2014), con una mediana de aparición de 22 días, dentro del rango descrito en la literatura (18–25 días) (High & Olivry, 2020). De manera similar, en el grupo tratado con MMF, los signos gastrointestinales también fueron los más frecuentes, con un tiempo medio de aparición de 10 días tras el inicio del tratamiento, en concordancia con lo reportado por Fukushima et al. (2021) y Song et al. (2020). Si bien no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la presentación clínica o el tiempo de aparición de los signos clínicos, los resultados son coherentes con los datos previamente publicados y ofrecen implicaciones clínicas relevantes para la monitorización temprana de pacientes con tratamiento inmunosupresor.

Las dosis empleadas en ambos grupos fueron consistentes con las recomendaciones existentes. La ciclosporina fue administrada a 5 mg/kg BID, conforme a lo descrito por Archer et al. (2014), mientras que el MMF se dosificó entre 10 y 12 mg/kg BID, como en el estudio de Fukushima et al. (2021). La mayor duración del tratamiento con ciclosporina puede estar

asociada a un enfoque terapéutico más conservador en enfermedades con curso crónico. (Swann et al., 2019). No obstante, la ciclosporina también ha sido asociada a un mayor riesgo de infecciones durante tratamientos prolongados (High & Olivry, 2020). Por su parte, el uso más breve del MMF podría reflejar su empleo como agente de rescate o su elección en casos con intolerancia a otros inmunosupresores (Song et al., 2020).

En relación con las infecciones identificadas, la colangiohepatitis bacteriana, la cistitis bacteriana y las infecciones cutáneas fueron las más prevalentes en el grupo A. El grupo B presentó una mayor diversidad etiológica, incluyendo infecciones fúngicas y parasitarias. La alta prevalencia de bacterias entéricas gram negativas, particularmente *E. coli*, podría estar relacionada con fenómenos de translocación bacteriana desde el intestino en animales inmunosuprimidos, lo que coincide con las hipótesis de Mizutani et al. (2017) y Harrison et al. (2017), que identificaron a *E. coli* y *Enterococcus spp.* como los agentes más comunes en casos de colangiohepatitis. Si bien no existen estudios que definan claramente la colangiohepatitis bacteriana como una infección oportunista inducida por inmunosupresores, se ha reportado al menos un caso de colangitis como evento adverso (Agnoli et al., 2024).

La administración de ciclosporina se ha relacionado con infecciones oportunistas del tracto urinario y de la piel, incluidas infecciones fúngicas (High & Olivry, 2020; McAtee et al., 2017; Dowling et al., 2016). Por otro lado, el MMF ha mostrado una mayor asociación con infecciones cutáneas (Song et al., 2020; Fukushima et al., 2021). Se ha observado que los pacientes tratados con MMF presentaron menos eventos adversos comparados con los tratados con ciclosporina (Cummings & Rizzo, 2017). La presencia de infecciones múltiples en un mismo individuo, observada en el 33,33% del Grupo A y en el 22,22% del Grupo B, refuerza la gravedad de la inmunosupresión prolongada (High & Olivry, 2020). Sin embargo, la falta de una correlación significativa entre tipo o dosis del inmunosupresor y el tipo de infección sugiere que el estado inmunosupresor general es el principal factor predisponente.

Asimismo, se aislaron otras bacterias gram negativas asociadas a infecciones nosocomiales, como *Enterobacter cloacae* (12,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,33 %) y *Klebsiella pneumoniae* (8,33 %), todas con reconocida capacidad para adquirir multirresistencia antibiótica (Walther, Tedin, & Lübke-Becker, 2016). En efecto, en dos pacientes se confirmaron cepas multirresistentes (MDR), lo cual representa un desafío terapéutico relevante. En cuanto a las infecciones causadas por bacterias gram positivas, protozoos y hongos, su frecuencia fue menor. No obstante, *Staphylococcus spp.* fue el segundo género bacteriano más común reportado por High & Olivry (2020) en perros tratados con ciclosporina y GC. En el presente estudio, tres animales (12,5 %) presentaron hallazgos citológicos compatibles con cocos gram positivos extra e intracelulares, pese a que no se pudo realizar aislamiento bacteriano, y un

paciente fue diagnosticado con dermatitis bacteriana causada por *Staphylococcus schleiferi* (4,16%). Respecto a las infecciones micóticas, aunque su prevalencia fue baja, se identificaron casos de importancia clínica (*Alternaria spp.* y *Candida spp.*). En concordancia con la literatura, se reportaron infecciones en tratamiento con ciclosporina y GC por *Candida spp.* (Unšiauciūnaitė et al., 2024), y por *Alternaria spp.* (Blaga et al., 2023), en otro estudio se reportó un 67% de casos compatibles con feohifomicosis, una micosis oportunista causada por hongos dematiáceos como *Alternaria spp.* (McAtee et al., 2017). Asimismo, otros estudios destacan *Aspergillus spp.* como un patógeno fúngico oportunista relevante en pacientes inmunodeprimidos (Dowling et al., 2016).

El abordaje diagnóstico integró técnicas de imagen, citología, cultivos bacterianos y micológicos, hemocultivos y ABG de acuerdo con las recomendaciones actuales (High & Olivry, 2020). Si bien hallazgos ecográficos en CH como la presencia de barro biliar, engrosamiento de la pared vesicular o dilatación del colédoco fueron más frecuentes en animales con cultivos positivos, estos signos no resultaron predictivos de infección hepática y biliar activa (Policelli Smith et al., 2018). Además, la baja tasa de aislamiento positivo en hemocultivos coincide con lo descrito por Saarenkari et al. (2021), quienes señalaron las limitaciones diagnósticas en pacientes inmunosuprimidos, en los que las coinfecciones subclínicas y la baja carga bacteriana comprometen la sensibilidad diagnóstica.

En relación con el ajuste del tratamiento inmunosupresor, se adoptó mayoritariamente una estrategia conservadora, optando por reducir la dosis de GC en lugar de modificar el inmunosupresor principal. Esta aproximación está respaldada por consensos actuales, que evidencian que una reducción controlada de GC puede mejorar la respuesta inmune frente a infecciones sin comprometer significativamente el control de la enfermedad autoinmune subyacente (Swann et al., 2019). No obstante, en aquellos casos donde se requirió sustituir el inmunosupresor, el consenso de LeVine et al. (2024) recomienda un seguimiento clínico estrecho, debido al riesgo de recaídas si los ajustes no se individualizan adecuadamente. En cuanto al tratamiento antimicrobiano, es relevante que más del 50 % de los pacientes fueron tratados de acuerdo con resultados de cultivo y ABG, lo cual refuerza la importancia de una medicina veterinaria basada en evidencia microbiológica. Cabe señalar que, en aquellos casos donde no fue posible confirmar el diagnóstico etiológico mediante aislamiento del patógeno, las principales limitaciones fueron de tipo económico o clínico, particularmente debido a trombocitopenia o coagulopatías que contraindicaban procedimientos invasivos.

El análisis del desenlace clínico mostró una asociación estadísticamente significativa entre la ausencia de tratamiento específico frente a infecciones oportunistas y la eutanasia. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Agnoli et al. (2024), quienes observaron un aumento

en la mortalidad en perros inmunosuprimidos no tratados adecuadamente ante infecciones secundarias. Por tanto, el diagnóstico y tratamiento oportuno de estas infecciones es fundamental para mejorar el pronóstico clínico.

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentra su diseño retrospectivo, lo cual conlleva sesgos inherentes y una posible subestimación de la incidencia real de infecciones oportunistas. El reducido número de casos limita además la potencia estadística del análisis y restringe la extrapolación de los resultados. La ausencia de un grupo control compuesto por perros tratados con inmunosupresores que no desarrollaron infecciones oportunistas impide establecer comparaciones robustas respecto al papel directo del tratamiento inmunosupresor en la aparición de estas infecciones. Asimismo, muchos de los estudios revisados no diferenciaron entre infección verdadera, colonización o contaminación bacteriana. Aunque se aislaron microorganismos en los casos analizados, no puede asumirse con certeza que estos fuesen los agentes etiológicos responsables del cuadro clínico. En múltiples artículos, el término "infección" fue utilizado de forma inespecífica para describir eventos adversos, sin detallar si se trataba de infecciones confirmadas o presuntivas. Esto podría haber generado tanto subestimaciones como sobreestimaciones en la prevalencia de ciertos agentes infecciosos. Además, la falta de identificación específica de algunos microorganismos en los estudios revisados también puede haber distorsionado la representación de ciertas especies bacterianas.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones establecidas para el presente estudio se pueden resumir de la siguiente manera:

- Se ha analizado la aparición de infecciones oportunistas en perros tratados con inmunosupresores, y los resultados no aportan evidencia concluyente que permita afirmar que el tipo de inmunosupresor, por sí solo, determine el patrón de dichas infecciones; el estado inmunosupresor general fue probablemente el principal factor de riesgo. No obstante, tanto la bibliografía revisada como los hallazgos del presente estudio sugieren una mayor prevalencia de infecciones oportunistas, particularmente hepatobiliares en el presente estudio, en perros tratados con ciclosporina en combinación con GC. Por lo tanto, aunque la hipótesis no puede ser confirmada estadísticamente debido a las limitaciones del tamaño muestral, los resultados apuntan a una posible asociación que justifica la realización de estudios futuros.
- Se ha identificado que la población más afectada corresponde a hembras adultas de raza pura, con un peso medio cercano a 17 kg.
- Se ha observado que el uso de dispositivos invasivos y las alteraciones biliares son factores predisponentes frecuentes en perros inmunosuprimidos, aunque no constituyen predictores definitivos de infección.
- Se ha caracterizado la presentación clínica predominante, destacando fiebre y síntomas GI, con tiempos de aparición compatibles con los perfiles de ambos inmunosupresores.
- Se ha evaluado la diversidad etiológica de las infecciones, predominando bacterias gram negativas en CH y cistitis en el grupo tratado con ciclosporina y una mayor variedad de agentes en el grupo tratado con MMF.
- Se ha resaltado la importancia del diagnóstico basado en técnicas de imagen, citología, cultivos y ABG para la identificación precisa de infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos.
- Se ha determinado que la estrategia más utilizada para el ajuste del tratamiento inmunosupresor es la reducción controlada de GC, minimizando el riesgo de recaídas y favoreciendo la respuesta inmune frente a infecciones.
- Se ha demostrado que el tratamiento específico de las infecciones oportunistas mejora significativamente el pronóstico clínico y reduce la mortalidad en perros inmunosuprimidos.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Agnoli, C., Tumbarello, M., Vasylyeva, K., Selva Coddè, C. S., Monari, E., Gruarin, M., Troia, R., & Dondi, F. (2024). Methylprednisolone alone or combined with cyclosporine or mycophenolate mofetil for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs: A prospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(5), 2480–2494. <https://doi.org/10.1111/jvim.17122>
- Archer, T. M., Boothe, D. M., Langston, V. C., Fellman, C. L., Lunsford, K. V., & Mackin, A. J. (2014). Oral cyclosporine treatment in dogs: A review of the literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 1–20. <https://doi.org/10.1111/jvim.12265>
- Blaga, R., Fabres, V., Leynaud, V., Fontaine, J.-J., Reyes-Gomez, E., Briand, A., Crosaz, O., Lagrange, I., Blaizot, A., Le Roux, D., Risco Castillo, V., Maksimov, P., Guillot, J., & Teifke, J. P. (2023). *Toxoplasma gondii* and *Alternaria* sp.: An original association in an immunosuppressed dog with persistent skin lesions. *Pathogens*, 12(1), 114. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010114>
- Butler, T., Bexfield, N., Dor, C., Fantaconi, N., Heinsoo, I., Kelly, D., Kent, A., Pack, M., Spence, S. J., Ward, P. M., Watson, P., & McCallum, K. E. (2022). A multicenter retrospective study assessing progression of biliary sludge in dogs using ultrasonography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), 976–985. <https://doi.org/10.1111/jvim.16423>
- Crisi, P. E., De Santis, F., Aste, G., Tiscar, P. G., Mosca, F., Gasparini, A., Felici, A., Ferroni, L., Miglio, A., Di Tommaso, M., & Luciani, A. (2022). Inflammatory, mechanical, and infectious complications associated with peripheral intravenous catheters in dogs and cats: A risk factor analysis. *Veterinary Sciences*, 9(3), 118. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030118>
- Cummings, F. O., & Rizzo, S. A. (2017). Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 58(2), 96–102. <https://doi.org/10.1111/jsap.12621>
- Dedeaux, A., Grooters, A., Wakamatsu-Utsuki, N., & Taboada, J. (2018). Opportunistic fungal infections in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(5), 268–277. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6768>
- Dowling, S. R., Webb, J., Foster, J. D., Ginn, J., Foy, D. S., & Trepanier, L. A. (2016). Opportunistic fungal infections in dogs treated with ciclosporin and glucocorticoids: Eight cases. *Journal of Small Animal Practice*, 57(2), 105–109. <https://doi.org/10.1111/jsap.12367>
- Dye, T. L., Diehl, K. J., Wheeler, S. L., & Westfall, D. S. (2013). Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease

- in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1385–1391. <https://doi.org/10.1111/jvim.12195>
- Fukushima, K., Lappin, M., Legare, M., & Veir, J. (2021). A retrospective study of adverse effects of mycophenolate mofetil administration to dogs with immune-mediated disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 1–7. <https://doi.org/10.1111/jvim.16209>
- Gershwin, L. J. (2010). Autoimmune diseases in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(3), 439–457. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.02.003>
- Harrison, J. L., Turek, B. J., Brown, D. C., Bradley, C., & Callahan Clark, J. (2017). Cholangitis and cholangiohepatitis in dogs: A descriptive study of 54 cases based on histopathologic diagnosis (2004–2014). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1642–1650. <https://doi.org/10.1111/jvim.14866>
- High, E. J., & Olivry, T. (2020). The prevalence of bacterial infections during cyclosporine therapy in dogs: A critically appraised topic. *The Canadian Veterinary Journal*, 61(12), 1283–1289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659886/>
- LeVine, D. N., Goggs, R., Kohn, B., Mackin, A. J., Kidd, L., Garden, O. A., Brooks, M. B., Eldermire, E. R. B., Abrams-Ogg, A., Appleman, E. H., Archer, T. M., Bianco, D., Blois, S. L., Brainard, B. M., Callan, M. B., Fellman, C. L., Haines, J. M., Hale, A. S., Huang, A. A., Lucy, J., Swann, J. W. (2024). Treatment of immune-mediated thrombocytopenia in dogs: ACVIM consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(1), 15–34. <https://doi.org/10.1111/jvim.17079>
- McAtee, B. B., Cummings, K. J., Cook, A. K., Lidbury, J. A., Heseltine, J. C., & Willard, M. D. (2017). Opportunistic invasive cutaneous fungal infections associated with administration of cyclosporine to dogs with immune-mediated disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1724–1729. <https://doi.org/10.1111/jvim.14824>
- Mizutani, S., Torisu, S., Kaneko, Y., Yamamoto, S., Fujimoto, S., Ong, B. H. E., & Naganobu, K. (2017). Retrospective analysis of canine gallbladder contents in biliary sludge and gallbladder mucocele. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(3), 498–503. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0562>
- O'Marra, S. K., deLaforcade, A. M., & Shaw, S. P. (2011). Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(3), 346–352. <https://doi.org/10.2460/javma.238.3.346>
- Peterson, A. L., Torres, S. M. F., Rendahl, A., & Koch, S. N. (2012). Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in

- combination with glucocorticoid therapy: A retrospective study. *Veterinary Dermatology*, 23(3), 201–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01044.x>
- Policelli Smith, R., Gookin, J. L., Smolski, W., Di Cicco, M. F., Correa, M., & Seiler, G. S. (2018). Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), 1407–1416. <https://doi.org/10.1111/jvim.14792>
- Saarenkari, H. K., Sharp, C. R., & Smart, L. (2021). Retrospective evaluation of the utility of blood cultures in dogs (2009–2018): 45 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(6), 758–764. <https://doi.org/10.1111/vec.13144>
- Seyedmousavi, S., Guillot, J., & de Hoog, G. S. (2013). *Phaeohyphomycoses, emerging opportunistic diseases in animals*. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(1), 19–35. <https://doi.org/10.1128/CMR.00065-12>
- Song, J.-H., Yu, D.-H., Lee, H.-C., Hwang, T.-S., Kim, Y. J., An, S.-J., ... & Jung, D.-I. (2020). Evaluation of treatment with a combination of mycophenolate mofetil and prednisolone in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown etiology: A retrospective study of 86 cases (2009–2017). *BMC Veterinary Research*, 16(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02414-3>
- Sundburg, C. R., Belanger, J. M., Bannasch, D. L., Famula, T. R., & Oberbauer, A. M. (2016). Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: A retrospective study. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0911-5>
- Swann, J. W., Garden, O. A., Fellman, C. L., Glanemann, B., Goggs, R., LeVine, D. N., Mackin, A. J., & Whitley, N. T. (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1141–1172. <https://doi.org/10.1111/jvim.15463>
- Sykes, J. E. (Ed.). (2022). *Greene's Infectious diseases of the dog and cat* (5th ed.). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/book/9780323509343/greenes-infectious-diseases-of-the-dog-and-cat>.
- Unšiauciūnaitė, U., Oevermann, A., Beckmann, K., Kümmerle-Fraune, C., Meunier, S., d'Anselme, O., & Wasch, M. (2024). Opportunistic infection with *Candida albicans* causing granulomatous meningoencephalitis and aggressive osteolysis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 166(2), 117–125. <https://doi.org/10.17236/sat00453>
- Viviano, K. R. (2013). Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(5), 1149–1170. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.04.009>

- Walther, B., Tedin, K., & Lübke-Becker, A. (2016). Multidrug-resistant opportunistic pathogens challenging veterinary infection control. *Veterinary Microbiology*, 193, 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.017>
- Zhao, X., Zhou, M., Zhang, X., Li, H., Wang, X., Li, Y., Zhang, Z., & Yang, H. (2023). Whole-genome sequencing reveals higher genomic damage in purebred dogs compared to mixed-breed dogs. *Mammalian Genome*, 34, 199–210. <https://doi.org/10.1007/s00335-023-10020-5>

10. ANEXOS

Anexo 1: Datos clínicos del Grupo A

PERRO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	ESTADO REPRODUCTIVO	ENFERMEDAD	FACTORES DE RIESGO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	BARRO BILIAR	AUDC
1	Macho	Border collie	10	23,7	Castrado	TIM	Cistitis recurrentes, obesidad, catéter IV y SNG	Fiebre, PU/PD, pústulas y eritemas inguinales	SI	SI
2	Hembra	Mestiza	9	33,4	Esterilizada	AHIM	IRIS II, obesidad, catéter IV y SNG	Apatía e hiporexia	SI	SI
3	Hembra	Chihuahua	8	2,9	Esterilizada	EC	Catéter IV y SNG	Apatía, hiporexia, vómitos y PU/PD	SI	SI
4	Macho	Mestizo	8	15,6	Castrado	EC	Leishmaniosis mucocel tipo III, catéter IV y SNG	Apatía, fiebre, vómitos y diarreas	SI	SI
5	Hembra	Husky siberiano	2	10,4	Entera	EC	Pobre CC, entera, colelito, catéter IV y SNG	Apatía y fiebre	SI	SI
6	Macho	Chihuahua	4	5	Castrado	MOD	Mucocel tipo II, colelito, catéter IV y SNG	Apatía, fiebre y vómitos	SI	SI
7	Hembra	Teckel	10	7,6	Esterilizada	TIM	Catéter central y SNG	Apatía, fiebre, vómitos y melena	SI	NO
8	Hembra	Bichón maltés	6	4,7	Esterilizada	AHIM	Catéter IV	Apatía, vómitos, diarreas y PU/PD	SI	SI
9	Hembra	Podenco andaluz	14	7,2	Esterilizada	EC	Otitis recurrentes, catéter IV y SNG	Apatía, fiebre, diarreas, PU/PD	SI	SI
10	Macho	Yorkshire terrier	12	3,8	Entero	TIM	Catéter IV y SNG	Apatía, fiebre e hiporexia	SI	NO
11	Hembra	Mestiza	8	18,7	Esterilizada	TIM	Catéter central y SNG	Apatía, fiebre, dolor abdominal, lesiones descamativas en ingles y flebitis	SI	SI
12	Hembra	Beagle	3	13	Esterilizada	HAI	Infecciones urinarias recurrentes y catéter IV	Fiebre, PU/PD, polaquiuria, lesiones circulares exudativas, eritematosas, alopecia, granuloma preescapular y EAD	SI	SI
13	Hembra	Ratonero valenciano	2	3,9	Entera	EC + PAIM	Entera, catéter IV y SNG	Fiebre, hematuria, polaquiuria y distrés respiratorio	SI	NO
14	Macho	Labrador retriever	3	34	Castrado	PAIM	Catéter IV y SNG	Apatía, fiebre e hiporexia	SI	SI
15	Hembra	Teckel	3	6	Entera	MOD	Catéter IV	Úlceras almohadillas y dermatitis cola	NO	NO

Infecciones oportunistas en perros con tratamiento inmunosupresor: estudio retrospectivo

Anexo 2: Datos microbiológicos y terapéuticos del Grupo A

TIEMPO DESARROLLO	DOSIS	DURACIÓN Tx	DIAGNÓSTICO		PATÓGENO/S	AJUSTES TERAPÉUTICOS	DESENLACE
60 días	5mg/kg BID 1mg/kg SID Prednisona	180 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, citología hepática, hemocultivo, citología, lesiones dermatológicas y ABG	CH Dermatitis bacteriana	<i>E.coli</i> <i>Staphylococcus schleiferi</i>	AMC = Ciclosporina 0,75mg/kg GC Champuterapia	Estable
26 días	5mg/kg BID 1,5mg/kg SID Metilprednisolona	175 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, citología hepática, hemocultivo y ABG	CH	<i>E.coli</i>	AMC = Ciclosporina 1mg/kg GC	Estable
21 días	5mg/kg BID 1mg/día Budesonida	345 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, hemocultivo, citología hepática, UA, urocultivo y ABG	CH Cistitis bacteriana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Enterobacter cloacae</i> (bilis) <i>Enterobacter cloacae</i> (orina)	Enrofloxacino = Ciclosporina Cambio GC 1mg/kg	Estable
15 días	5mg/kg BID 1,5mg/kg SID Metilprednisolona	43 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, hemocultivo, citología hepática y ABG	CH	<i>Enterobacter cloacae</i>	AMC =Ciclosporina 1,1mg/kg GC Colecistectomía	Estable
21 días	5mg/kg BID 2mg/kg BID Metilprednisolona	180 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, hemocultivo, citología hepática y ABG	CH	<i>E. coli</i>	AMC = Ciclosporina 1,5mg/kg GC	Estable
36 días	5mg/kg BID 1mg/kg SID Metilprednisolona	60 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, coleliscocentesis, citología y cultivo biliar, citología hepática y ABG	CH	<i>Clostridium perfringens</i>	AMC = Ciclosporina 0,75mg/kg GC	Estable
6 días	5mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	7 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		No trataron	Eutanasia
34 días	5mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	290 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		= Ciclosporina 1,5mg/kg GC	Estable
18 días	5mg/kg BID 1,5mg/kg SID Metilprednisolona	280 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		AMC Parar Ciclosporina 3 días 2mg/kg GC	Estable
18 días	5mg/kg BID 1.3mg/kg SID Metilprednisolona	18 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		No trataron	Eutanasia
22 días	5mg/kg BID 1,5mg/kg SID Metilprednisolona	180 días	Cistocentesis, UA, urocultivo, citología lesiones y ABG	Cistitis bacteriana Dermatitis bacteriana	<i>E.coli</i> (MDR) Cocos intra/extracelulares	Fosfomicina = Ciclosporina 1,1mg/kg GC Curas	Estable
28 días	5mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	28 días	Cistocentesis, UA, Urocultivo, citología lesiones, cultivo lesiones y ABG	Cistitis bacteriana Dermatitis bacteriana Micosis cutánea	<i>E.coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida spp.</i>	Marbofloxacino 0,5 mg/kg GC Parar Ciclosporina Curas y baños Resección quirúrgica	Eutanasia
35 días	5mg/kg BID 1mg/kg SID Metilprednisolona	35 días	Cistocentesis, UA, urocultivo, LBA, cultivo y ABG	Cistitis bacteriana Neumonía bacteriana	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (MDR) en orina y pulmón	Enrofloxacino Probióticos Parar Ciclosporina 1mg/kg GC	Estable
13 días	5mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	210 días	Cistocentesis, UA, urocultivo y ABG	Cistitis bacteriana	<i>E.coli</i>	AMC = Ciclosporina 1,5mg/kg GC	Estable
22 días	5mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	90 días	Poco presupuesto	Sospecha pioderma		Mismo tratamiento	Estable

Infecciones oportunistas en perros con tratamiento inmunosupresor: estudio retrospectivo

Anexo 3: Datos clínicos del Grupo B

PERRO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	ESTADO REPRODUCTIVO	ENFERMEDAD	FACTORES DE RIESGO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	BARRO BILIAR	AUDC
1	Hembra	Mastín de los Pirineos	9	49,3	Esterilizada	EC	Catéter IV y SNG	Apatía, fiebre, hiporexia, diarreas y lesiones eritematosas cervicales	SI	SI
2	Hembra	Mestiza	5	25,4	Esterilizada	AHIM	Catéter central, SNG y mucocoele tipo II	Apatía, fiebre, flebitis	SI	SI
3	Macho	Mestizo	9	29,5	Entero	AHIM	Catéter central y tubo esofagostomía	Apatía, debilidad, fiebre y dolor abdominal	SI	SI
4	Macho	Yorkshire terrier	9	2	Entero	EC	Pobre CC, catéter IV y SNG	Apatía, PU/PD, vómitos y diarreas	SI	SI
5	Hembra	Labrador retriever	7	21,7	Entera	PAIM	Entera, leishmaniosis y catéter IV	Hematoquecia	SI	SI
6	Hembra	Mestiza	10	25,5	Esterilizada	AHIM	Catéter central y SNG	Fiebre, cojera, úlceras EA, EP y flebitis	SI	SI
7	Macho	Mestizo	5	28,7	Castrado	PAIM	Leishmaniosis y catéter IV	Apatía, lesiones auriculares y cojeras	SI	NO
8	Hembra	Mestiza	13	18,5	Esterilizada	AHIM	Catéter IV y SNG	Fiebre, toses y distrés respiratorio	NO	NO
9	Macho	Mestizo	6	26,3	Castrado	AHIM	Otitis recurrentes, colelito y catéter IV	Fiebre, rinitis purulenta, artralgia, lesiones purulentas en zonas costales	SI	SI

Infecciones oportunistas en perros con tratamiento inmunosupresor: estudio retrospectivo

Anexo 4: Datos microbiológicos y terapéuticos del Grupo B

TIEMPO DE DESARROLLO	DOSIS	DURACIÓN Tx	DIAGNÓSTICO		PATÓGENO/S	AJUSTES TERAPÉUTICOS	DESENLACE
11 días	10mg/kg BID 1mg/kg SID Metilprednisolona	120 días	Elevación transaminasas, ecografía abdominal, colestocentesis, citología biliar, cultivo biliar, citología hepática, hemocultivo citología lesiones dermatológicas y ABG	CH Dermatitis bacteriana	<i>E.coli</i> Cocos intra/extracelulares	AMC Mismo tratamiento Baños y curas	Estable
10 días	10mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	270 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal, colestocentesis, citología biliar, cultivo biliar, hemocultivo, citología hepática y ABG	CH	<i>E.coli</i>	AMC MMF 9mg/kg 1 mg/kg GC	Estable
7 días	12mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	15 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		AMC MMF 10mg/kg CambioGC 0,3mg/kg	Estable
10 días	10mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	15 días	Elevación transaminasas y ecografía abdominal	Sospecha CH		AMC = MMF 1,5mg/kg GC	Estable
49 días	10mg/kg BID 1,5mg/kg SID Metilprednisolona	90 días	Coprológico y antígeno de <i>Giardia spp.</i> en heces	Giardiosis	<i>Giardia spp.</i>	Fenbendazol = MMF 1mg/kg SID Probióticos	Estable
8 días	10mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	20 días	Citología lesiones	Sospecha celulitis séptica	Cocos intra/extracelulares	AMC = MMF 1,5mg/kg GC Curas	Eutanasia
63 días	10mg/kg BID 0,5mg/kg SID Metilprednisolona	70 días	Citología lesiones auriculares y cultivo articular	Recidiva Leishmaniosis	Amastigotes <i>Lesihmania spp.</i>	Parar MMF 1mg/kg GC	Eutanasia
9 días	10mg/kg BID 2mg/kg SID Metilprednisolona	9 días	LBA y cultivo	Neumonía bacteriana	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No trataron	Eutanasia
4 días	10mg/kg BID 2mg/kg SID Dexametasona	14 días	Citología lesiones, secreción nasal, cultivo y ABG	Dermatitis bacteriana y micosis sistémica	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Alternaria spp.</i>	AMC Fluconazol Parar MMF 0,5mg/kg GC Curas	Estable