

Dra. Ángela Vela Anero

PhD en reumatología (UDC). Licenciada en Veterinaria (UAX). Especialista en medicina regenerativa (Vetter Terapia Celular Veterinaria). Certificada en nutrición y nutriterapia (IVAS; CHI Institute of Europe; DNM University).

HIFAS IMMUNE PET: estudio de la seguridad y efectos a nivel clínico, hematológico y bioquímico asociados a la suplementación con beta glucanos de hongos durante seis meses

Parte 1 de 2

¿Qué efectos puede tener una suplementación continuada con β-glucanos de origen fúngico en la salud de los gatos? En este **primer capítulo** presentamos el estudio realizado con HIFAS IMMUNE PET durante seis meses: su fundamento, objetivos, composición, diseño y metodología, así como las características de los animales incluidos y los criterios empleados para valorar su evolución clínica, hematológica y bioquímica.

Introducción

El sistema inmunitario felino está constituido por una compleja red de mecanismos innatos y adaptativos cuya función es reconocer agentes potencialmente nocivos, controlar infecciones y mantener la homeostasis del organismo.

Entre los componentes de la inmunidad innata destacan las barreras físicas y químicas (piel y mucosas) neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK y mecanismos químicos como la inflamación. La inmunidad adaptativa, por su parte, está mediada principalmente por linfocitos B y T y permite el desarrollo de respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos y respuestas inmunitarias mediadas por células respectivamente.

En los últimos años ha aumentado el interés por el uso de compuestos nutricionales capaces de modular determinadas funciones inmunitarias en parte debido a asociar el alargamiento en la esperanza de vida de los gatos con una mayor calidad de vida.

Entre estos compuestos destacan los **β-glucanos**, polisacáridos estructuralmente heterogéneos presentes en las paredes celulares de hongos, levaduras y otros organismos.[1,2]

Los β-glucanos derivados de hongos presentan predominantemente enlaces β-(1→ 3) con ramificaciones β-(1→ 6). Su actividad biológica depende de diferentes características estructurales, entre ellas el peso molecular, el grado de ramificación, la solubilidad y la conformación tridimensional.[3-5]

Por esta razón, los efectos biológicos observados con una determinada formulación no deben extrapolarse automáticamente a cualquier producto que contenga β-glucanos.

Uno de los principales mecanismos estudiados implica el reconocimiento de β-glucanos por el receptor **Dectin-1**, expresado en macrófagos, monocitos, neutrófilos y células dendríticas[1-3]. La activación de este receptor puede participar en mecanismos relacionados con fagocitosis, producción de mediadores inmunitarios y coordinación entre inmunidad innata y adaptativa[2,3] y según Goodridge HS *et al* es más correcto señalar que la activación del receptor Dectin-1 por los β-glucanos se corresponde más con inmunomodulación que con el termino de inmunoestimulación.

Una revisión sistemática de ensayos clínicos con β-glucanos fúngicos mostró potenciales efectos biológicos en diferentes contextos, aunque también puso de manifiesto una importante heterogeneidad entre formulaciones y resultados[5].

En medicina veterinaria, la evidencia disponible es todavía más limitada. Una revisión reciente sobre la aplicación de β-glucanos en perros y gatos destaca su potencial interés como nutracéuticos, pero subraya la necesidad de ensayos clínicos específicos por especie, formulación y enfermedad.[6]

Aunque existe una sólida científica sobre la interacción de los β-glucanos con diferentes componentes de la inmunidad innata, su administración no se traduce necesariamente en una mejora de todas las respuestas inmunológicas. En gatos, Byrne *et al.* no observaron una respuesta humoral superior frente a la vacunación antirrábi-

ca tras la suplementación con β-1,3/1,6-glucanos, lo que subraya la necesidad de evaluar específicamente cada formulación, población y variable clínica[7].

FIV y alteraciones inmunitarias

El virus de la inmunodeficiencia felina es un lentivirus muy frecuente en la población felina, capaz de producir una infección persistente y una disfunción inmunitaria en la que, estudios experimentales han demostrado alteraciones progresivas de diferentes poblaciones linfocitarias y de la inmunidad celular en gatos infectados[8] y que el hecho de que un animal positivo a FIV esté clínicamente sano, y con analíticas de sangre dentro de parámetros normales no significa que no exista una alteración inmunológica significativa[9]. La respuesta inmunitaria frente al FIV, especialmente la mediada por linfocitos T, es compleja: existe respuesta antiviral, alteración de subpoblaciones celulares y progresiva desregulación inmunitaria.

Las guías de la American Association of Feline Practitioners señalan que muchos gatos FIV positivos pueden permanecer clínicamente estables durante periodos prolongados, pero reconocen también que la infección puede asociarse a mayor susceptibilidad a enfermedades secundarias y alteraciones de la regulación inmunitaria[10].

Por ello, los gatos FIV positivos constituyen una población especialmente interesante para evaluar estrategias nutricionales complementarias destinadas al soporte de la función inmunitaria.

Calicivirus felino

El calicivirus felino es un virus altamente variable y ampliamente distribuido en la población felina. Además de cuadros respiratorios y ulceración oral, algunos gatos pueden mantener infección persistente y actuar como portadores.[11]

La infección por FCV está asociada a un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Tras la infección, algunos gatos pueden mantener excreción viral durante periodos prolongados, y la infección persistente se ha relacionado con determinados cuadros crónicos, especialmente enfermedad oral inflamatoria aunque esta enfermedad presenta una fisiopatología compleja y multifactorial[12,13]. Se han descrito relaciones entre carga viral, gravedad de lesiones orales y evolución clínica en gatos con gingivoestomatitis crónica.[13]

Estudios transcriptómicos y metagenómicos han investigado además la interacción entre FCV, microbiota y respuesta del hospedador, mostrando que una enfermedad inmunoinflamatoria compleja en la que pueden interactuar agentes infecciosos, microbiota y una respuesta inmunitaria anormal del hospedador[14]. Por tanto, cualquier intervención nutricional destinada a gatos con calicivirus debe evaluarse clínicamente sin asumir una actividad antiviral directa.

Hipotesis y objetivos

La hipótesis principal del estudio fue que la administración continuada de HIFAS IMMUNE PET durante seis meses podría asociarse a una evolución clínica favorable, manteniendo un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, y a modificaciones cuantificables en determinados parámetros hematológicos y bioquímicos.

El objetivo principal fue evaluar longitudinalmente la evolución clínica de los gatos entre la situación basal (T0) y los tres (T3) y seis meses (T6) de suplementación, considerando diferentes dimensiones relacionadas con el comportamiento y la calidad de vida, el dolor y la movilidad, y la exploración clínica general.

Los objetivos secundarios fueron:

- Evaluar la evolución de los principales parámetros hematológicos y bioquímicos durante el periodo de seguimiento.
- Analizar posibles modificaciones del leucograma y de otros parámetros relacionados con el estado inmunitario y metabólico.
- Evaluar la evolución del amiloide sérico A (SAA) como marcador de inflamación sistémica.
- Valorar la seguridad y tolerabilidad clínica y analítica del producto durante seis meses de administración continuada, incluyendo su tolerancia gastrointestinal.

Material y métodos

Material y metodos

Se evaluó HIFAS IMMUNE PET, un alimento complementario para perros y gatos formulado a partir de diferentes especies de hongos y extractos botánicos.

Los principales ingredientes funcionales de la formulación fueron: 10 % de *Hericium erinaceus*, micelio fermentado; 1,2 % de *Ganoderma lucidum*, micelio fermentado; 1 % de *Hericium erinaceus*; 0,28 % de *Agaricus subrufescens/A. blazei*, micelio fermentado; 0,28 % de *Ganoderma lucidum*, carpóforo micronizado; y 0,28 % de *Lentinula edodes*, carpóforo micronizado. Las especies fúngicas incluidas en la formulación constituyen fuentes naturales de β-glucanos 1,3-1,6.

La composición incluye además 0,5 % de extracto de cúrcuma, como fuente natural de curcuminoides; 0,2 % de extracto de *Echinacea*, como fuente natural de equinacósidos; y proteína de guisante.

Dado el carácter multicomponente del producto, la intervención objeto de estudio fue considerada en su conjunto, sin atribuir los posibles efectos observados a ninguno de sus ingredientes de forma individual.

Diseño del estudio, selección de pacientes y reclutamiento

Se realizó un estudio longitudinal, observacional y multicéntrico, con un periodo de seguimiento de seis meses. Los pacientes fueron reclutados a través de varias clínicas veterinarias y fueron evaluados en condiciones de práctica clínica habitual.

Para poder entrar en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

- Los propietarios deben comprender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de que se realice ninguna evaluación/procedimiento relacionado con el estudio.
- Mayor de 12 meses de edad.
- Los propietarios deben ser capaces de observar el calendario de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo.
- En tratamiento ambulatorio.
- Las hembras no deben cruzarse durante todo el periodo del estudio
- Los animales deben llevar un control del peso y no subir más de un 15 % de su peso durante todo el estudio.
- Los propietarios deben consentir a la clínica veterinaria realizar analíticas de control al inicio del tratamiento y a los seis meses.

No se puede reclutar a un paciente en este estudio si se cumple cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

- Presencia de una hemorragia intensa o un trastorno trombótico.
- Proceso endocrino, hepático u oncológico no controlado concomitante de importancia (u otro considerado excluyente por el veterinario).
- Cualquier vacuna (de microorganismos vivos, atenuados o muertos) en las 8 semanas anteriores al momento basal.
- Sujetos que hayan recibido tratamiento con un principio activo no comercializado o un tratamiento experimental en las 4 semanas anteriores a la selección.
- Participación actual en cualquier otro estudio clínico.
- Sujetos que se sepa o sospeche que no van a poder cumplir con el protocolo del estudio.
- Alergias o hipersensibilidades graves.
- Gestación y/o lactancia.
- Cualquier otro trastorno que hiciera que el paciente no fuera adecuado para participar en el estudio, en opinión del investigador principal.

Inicialmente se reclutaron un total de 35 gatos, de diferentes edades y pesos. Cuatro animales no pudieron completar adecuadamente el seguimiento previsto y fueron retirados del estudio, por lo que la población final evaluable estuvo constituida por 31 gatos que completaron los seis meses de seguimiento. Esto correspondió a una tasa de seguimiento del 88,6 % (31/35).

Los 31 gatos incluidos en el análisis longitudinal final presentaban una edad media de 7,83 ± 3,18 años y un peso corporal medio de 4,65 ± 1,10 kg.

Dentro de la población estudiada se identificó un subgrupo de 10 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), calicivirus felino (FCV) o ambas condiciones. De ellos, cuatro gatos presentaban FIV, cuatro presentaban calicivirus y dos presentaban coinfección FIV/FCV.

Todos los pacientes recibieron HIFAS IMMUNE PET por vía oral a una dosis de 0,5 mL/kg de peso corporal, una vez al día, durante seis meses. La dosis diaria se individualizó de acuerdo con el peso de cada animal.

Al tratarse de un estudio observacional desarrollado en condiciones de práctica clínica, los pacientes mantuvieron los cuidados y tratamientos veterinarios que se consideraron necesarios en función de su situación clínica individual. La suplementación estudiada se añadió al manejo habitual de cada paciente.

La evaluación se realizó comparando la situación basal de cada animal con su evolución durante el periodo de suplementación, de manera que cada paciente actuó como su propia referencia longitudinal.

Seguimiento de los pacientes

El seguimiento clínico se realizó durante un periodo total de seis meses, estableciéndose tres momentos principales de evaluación: T0, correspondiente a la valoración basal previa al inicio de la suplementación; T3, a los tres meses; y T6, al finalizar los seis meses de seguimiento.

Durante el estudio se registró la evolución clínica general de cada paciente y se valoraron específicamente diferentes indicadores relacionados con su estado general, incluyendo la calidad del pelo, el estado de alerta y la presencia o intensidad de dolor.

La evolución global de cada animal se clasificó además en tres categorías: mejoría, estabilidad o empeoramiento, mediante la comparación de su estado clínico durante el seguimiento con respecto a su situación basal.

Como herramienta complementaria para cuantificar longitudinalmente la evolución clínica, se construyó un índice clínico ordinal exploratorio basado en tres parámetros: calidad del pelo, estado de alerta y dolor. Cada parámetro se clasificó como bueno, regular o malo, asignándose respectivamente puntuaciones de 0, 1 y 2.

La suma de las tres variables permitió obtener una puntuación clínica total comprendida entre 0 y 6 puntos, donde los valores más bajos representaban un mejor estado clínico y los valores más elevados una mayor alteración. Este índice se utilizó exclusivamente como herramienta exploratoria para comparar la evolución de los pacientes entre T0, T3 y T6 y no corresponde a una escala clínica previamente validada (**Figura 1**).

Evaluación clínica mediante cuestionarios

La evolución clínica de los pacientes se evaluó mediante dos cuestionarios estructurados, C1 y C2, cumplimentados por los propietarios en los diferentes momentos del estudio (T0, T3 y T6).

El cuestionario C1 incluyó variables relacionadas principalmente con el comportamiento, la actividad y aspectos asociados a la calidad de vida percibida por el propietario, mientras que el cuestionario C2 estuvo orientado a la valoración de signos relacionados con dolor, movilidad y posibles limitaciones funcionales en las actividades habituales del animal.

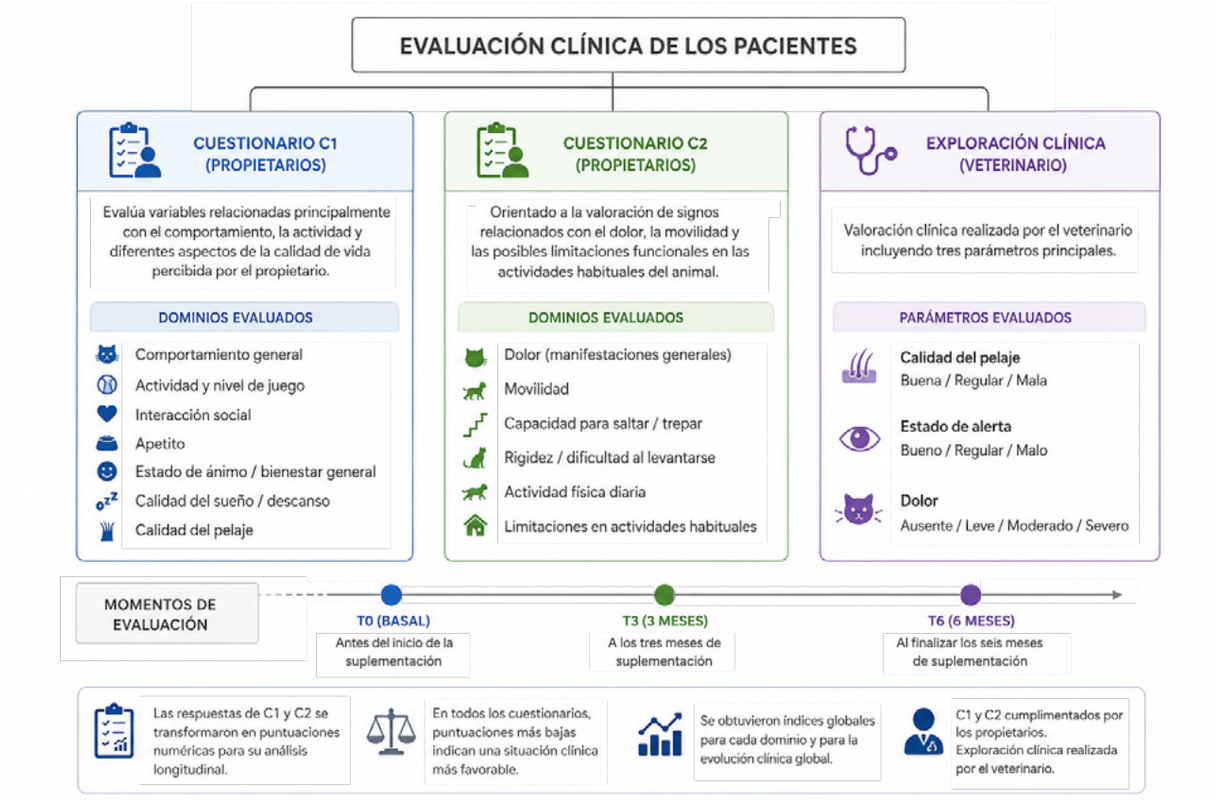


Figura 1. *Sistema de evaluación clínica utilizado durante el seguimiento. La evolución de los pacientes se valoró en T0 (situación basal), T3 (tres meses) y T6 (seis meses) mediante dos cuestionarios estructurados cumplimentados por los propietarios y una exploración clínica veterinaria. El cuestionario C1 evaluó aspectos relacionados con el comportamiento, la actividad y la calidad de vida, mientras que el cuestionario C2 valoró principalmente dolor, movilidad y limitaciones funcionales. La exploración veterinaria incluyó la valoración de la calidad del pelaje, el estado de alerta y el dolor. Las respuestas se codificaron numéricamente para permitir el análisis longitudinal, de forma que puntuaciones inferiores representaron una situación clínica más favorable.*

Las respuestas fueron transformadas en puntuaciones numéricas para permitir su análisis longitudinal. La codificación tuvo en cuenta la dirección clínica de cada ítem, de manera que las conductas consideradas favorables y desfavorables fueran puntuadas de forma coherente. Así, las puntuaciones finales más bajas representaron globalmente una situación clínica más favorable, mientras que puntuaciones más elevadas indicaron una mayor presencia de alteraciones.

Los cuestionarios se administraron de forma repetida durante el seguimiento, permitiendo comparar la evolución de cada animal respecto a su propia situación basal y valorar los cambios percibidos por los propietarios a los tres y seis meses de suplementación.

La exploración clínica general se evaluó de forma independiente por el veterinario, incluyendo parámetros como la calidad del pelo, el estado de alerta y la presencia de dolor. De este modo, el seguimiento integró tanto la valoración cotidiana realizada por los propietarios como la evaluación clínica veterinaria.

Evaluación hematológica y bioquímica

Se realizaron determinaciones hematológicas y bioquímicas con el objetivo de evaluar posibles cambios analíticos durante el periodo de seguimiento y valorar la seguridad de la suplementación.

Entre las variables estudiadas se incluyeron leucocitos totales y diferencial leucocitario, parámetros eritrocitarios, plaquetas, proteínas totales, albúmina, parámetros hepáticos, parámetros renales y fructosamina, además del amiloide sérico A (SAA) como biomarcador de inflamación sistémica.

Evaluación del amiloide sérico A

El amiloide sérico A (SAA) se incluyó como biomarcador complementario para la evaluación del estado inflamatorio de los pacientes.

El SAA es una de las principales proteínas de fase aguda en la especie felina y constituye un marcador altamente sensible de la respuesta inflamatoria sistémica. Sus concentraciones pueden aumentar de forma rápida y marcada en respuesta a diferentes procesos inflamatorios, infecciosos o asociados a daño tisular, aunque su elevada sensibilidad se acompaña de una limitada especificidad etiológica.

Por este motivo, los valores de SAA fueron interpretados como un indicador inespecífico de actividad inflamatoria y siempre en el contexto del resto de los hallazgos clínicos, hematológicos y bioquímicos.

Análisis exploratorio de los gatos con FIV y/o calicivirus

Debido al especial interés de las enfermedades asociadas a alteraciones de la respuesta inmunitaria, se realizó adicionalmente un análisis exploratorio del subgrupo formado por los 10 gatos con FIV y/o calicivirus.

Este subgrupo estuvo constituido por cuatro gatos con FIV, cuatro con calicivirus y dos con coinfección FIV/FCV. Su evolución clínica se analizó durante los seis meses de seguimiento y se comparó la proporción de animales que experimentaron mejoría con la observada en los 21 gatos restantes de la cohorte.

La agrupación de los pacientes con FIV y FCV se realizó con fines exclusivamente exploratorios y para permitir una comparación estadística con un tamaño muestral suficiente. Dado que ambas infecciones presentan mecanismos fisiopatológicos diferentes, los resultados se interpretaron teniendo en cuenta esta heterogeneidad.

Asimismo, la mejoría clínica observada en pacientes con FIV o FCV no se consideró indicativa de una modificación de la infección viral. Al no haberse realizado determinaciones seriadas de carga viral, carga proviral o excreción viral, el estudio no fue diseñado para evaluar un posible efecto antiviral del producto.

Análisis estadístico

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se resumieron mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según las características de su distribución, mientras que las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para evaluar la evolución clínica longitudinal se analizaron las puntuaciones obtenidas en la evaluación basal (T0) y en los seguimientos realizados a los 3 (T3) y 6 meses (T6). Las respuestas de los cuestionarios clínicos fueron codificadas numéricamente manteniendo una dirección uniforme de la escala, de forma que las puntuaciones más bajas representasen un mejor estado clínico. En los ítems relativos a conductas favorables se invirtió la puntuación de frecuencia, mientras que los ítems correspondientes a signos o conductas desfavorables conservaron una puntuación directa. A partir de estas puntuaciones se obtuvieron índices clínicos globales para los diferentes dominios evaluados.

La evolución de las puntuaciones clínicas entre T0, T3 y T6 se analizó mediante la prueba de Friedman para muestras relacionadas, adecuada para el análisis longitudinal de medidas repetidas de naturaleza ordinal o sin asunción de normalidad. Cuando el análisis global mostró diferencias estadísticamente significativas, se realizaron comparaciones post-hoc por pares entre T0–T3, T0–T6 y T3–T6 mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, aplicando la corrección de Holm para controlar el error derivado de las comparaciones múltiples. Como medida de la magnitud del efecto longitudinal se calculó el coeficiente W de Kendall.

Para facilitar la representación gráfica y permitir la comparación visual entre dominios evaluados mediante escalas originales diferentes, las puntuaciones clínicas se transformaron adicionalmente a una escala normalizada de 0 a 100, donde 0 representa el mejor estado clínico posible y 100 el mayor grado de afectación. Esta transformación se utilizó con fines de presentación e interpretación gráfica, manteniéndose para los análisis inferenciales las puntuaciones derivadas de las escalas originales.

Para las variables hematológicas y bioquímicas con determinaciones apareadas se evaluó previamente la distribución de las diferencias entre las mediciones basal y final. Se utilizó la prueba *t* de Student para muestras apareadas cuando se consideraron adecuados los supuestos paramétricos y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon cuando estos no se cumplían.

La asociación entre la pertenencia al subgrupo FIV/FCV y la clasificación de la respuesta clínica se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher, adecuada para el tamaño muestral y las frecuencias observadas.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un nivel de confianza del 95 %. Los resultados fueron interpretados conjuntamente con la magnitud y dirección de los cambios, las medidas de tamaño del efecto y su posible relevancia clínica, evitando considerar la significación estadística de forma aislada como evidencia suficiente de causalidad o eficacia terapéutica.

HIFAS VET

Descubre HifasImmunePet

Alimento complementario con Herizumib® y Ganozumib®

Innovación en **Micoterapia** veterinaria: los hongos medicinales son los grandes inmunomoduladores naturales en enfermedades infecciosas y autoinmunes, fortalecciendo el sistema inmunitario.



'Immune System Modulation'

- En cachorros y animales jóvenes **mejora la respuesta inmunitaria humoral y celular** en periodo pre y post vacunal, fortaleciendo la respuesta vacunal y la seroconversión frente a **vacunas de parvovirosis** y/o **moquillo**.
- **Actividad inmunomoduladora: estimula los mecanismos de defensa y la respuesta innata y adaptativa** (humoral y celular).
- **Actividad antimicrobiana y antioxidante** gracias a sus **moléculas bioactivas**.

Especialmente recomendado para **perros con leishmaniosis** o **patologías asociadas** y animales con **inmunosupresión** por diversas causas (postoperatorio, tratamientos farmacológicos o situaciones de estrés fisiológico, entre otros).

Frasco de 250 ml con jeringa dosificadora.
Administración oral en una única toma diaria o repartida en 2 tomas de 0,5ml por cada kg de peso del animal.
Alimento complementario para perros y gatos altamente palatable en suspensión oral recomendado para perros y gatos de cualquier raza y edad.

Principales ingredientes funcionales: **10%** Herizumib® - *Hericium erinaceus* micelio fermentado, (patent pending biotechnological produced strain), **1,2%** Ganozumib® - *Ganoderma lucidum* micelio fermentado (patent pending biotechnological produced strain), 1% hongo *Hericium erinaceus*, 0,28% *Agaricus subrufescens / A. blazei micelio fermentado* (exclusive biotechnological produced strain), 0,28% *Ganoderma lucidum* carpóforo micronizado, 0,28% Lentinula edodes carpóforo micronizado (fuentes naturales de β-glucanos 1,3-1,6). Productos naturales botánicamente definidos: 0,5% extracto de *Cúrcuma* (fuente natural de curcuminoides) y 0,2% extracto de *Echinacea* (fuente natural de equinacósidos), proteína de guisante.

CONSULTA LA FICHA DE PRODUCTO ESCANEANDO EL **QR**
En caso de duda, consulta a tu veterinario

Para más información sobre el producto, consultar nuestra página web:
www.hifasvet.com

Hifas Veterinary S.L.
Portamuiños 7, Bora.
36154, Pontevedra (España).
Tel.: 986861087

www.hifasvet.com Hifas Vet @Hifas Vet @hifasvet

Análisis exploratorio post hoc del subgrupo FIV y/o FCV

Durante el análisis de los resultados se observó una evolución clínica particularmente favorable en los gatos con infección por FIV y/o FCV, lo que motivó la realización de un análisis exploratorio *post hoc* de este subgrupo.

El subgrupo estuvo constituido por 10 animales: cuatro gatos con FIV, cuatro con FCV y dos con coinfección FIV/FCV. Se analizó su evolución clínica durante los seis meses de seguimiento y se comparó la proporción de animales clasificados como mejorados con la observada en los 21 gatos restantes de la cohorte.

Este análisis no formaba parte de los objetivos preespecificados inicialmente y se realizó con carácter exploratorio a partir de los hallazgos observados durante el análisis de la cohorte. La agrupación de los pacientes con FIV y FCV se realizó exclusivamente con fines exploratorios y estadísticos, teniendo en cuenta que ambas infecciones presentan características fisiopatológicas diferentes.

Asimismo, la mejoría clínica observada en estos pacientes no se interpretó como indicativa de una modificación de la infección viral. Al no haberse realizado determinaciones seriadas de carga viral, carga proviral o excreción viral, el estudio no fue diseñado para evaluar una posible actividad antiviral del producto.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución, y las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes.

La evolución clínica entre T0, T3 y T6 se analizó mediante la prueba de Friedman. Cuando se observaron diferencias significativas, se realizaron comparaciones por pares mediante la prueba de Wilcoxon con corrección de Holm. Como medida del tamaño del efecto longitudinal se calculó el coeficiente W de Kendall.

Las variables hematológicas y bioquímicas se analizaron mediante la prueba t de Student para muestras apareadas o la prueba de Wilcoxon, según las características de su distribución. Debido al número de variables analizadas, se aplicó la corrección de Benjamini-Hochberg para controlar la tasa de falsos descubrimientos (FDR), considerando significativos los valores ajustados de $q < 0,05$.

La asociación entre la pertenencia al subgrupo FIV/FCV y la evolución clínica se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher, como análisis exploratorio post hoc. Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Bibliografía

1. Brown GD, Gordon S. Immune recognition of fungal β-glucans. Cell Microbiol. 2005;7(4):471-479.
2. Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. β-Glucan recognition by the innate immune system. Immunol Rev. 2009;230(1):38-50.
3. Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, *et al.* Dectin-1 is required for β-glucan recognition and control of fungal infection. Nat Immunol. 2007;8(1):31-38.

4. Vetvicka V, Vashishta A, Saraswat-Ohri S, Vetvickova J. Immunological effects of yeast- and mushroom-derived beta-glucans. J Med Food. 2008;11(4):615-622.
5. Vlassopoulou M, Yannakoulia M, Pletsa V, Zervakis GI, Kyriacou A. Effects of fungal beta-glucans on health: a systematic review of randomized controlled trials. Food Funct. 2021;12(8):3366-3380.
6. Amaral AR, Risolia LW, Rentas MF, *et al.* Translating human and animal model studies to dogs' and cats' veterinary care: beta-glucans application for skin disease, osteoarthritis, and inflammatory bowel disease management. Microorganisms. 2024;12(6):1071.
7. Byrne J, Knobel D, Moore SM, Gatrell S, Butaye P. The influence of β-1,3-1,6-glucans on rabies vaccination titers in cats. Vet Sci. 2020;7(3):118.
8. Torten M, Franchini M, Barlough JE, *et al.* Progressive immune dysfunction in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. J Virol. 1991;65(5):2225-2230.
9. Paillot R, Richard S, Bloas F, *et al.* Toward a detailed characterization of feline immunodeficiency virus-specific T cell immune responses and mediated immune disorders. Vet Immunol Immunopathol. 2005;106(1-2):1-14.
10. Little S, Levy J, Hartmann K, *et al.* 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. J Feline Med Surg. 2020;22(1):5-30.
11. Hofmann-Lehmann R, Hosie MJ, Hartmann K, *et al.* Calicivirus infection in cats. Viruses. 2022;14(5):937.
12. Knowles JO, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell CJ, Gaskell RM. Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. Vet Microbiol. 1991;27(3-4):205-219.
13. Druet I, Hennet P. Relationship between feline calicivirus load, oral lesions, and outcome in feline chronic gingivostomatitis: retrospective study in 104 cats. Front Vet Sci. 2017;4:209.
14. Fried WA, Soltero-Rivera M, Ramesh A, *et al.* Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. Am J Vet Res. 2021;82(5):381-394.
15. Lehne G, Haneberg B, Gaustad P, Johansen PW, Preus H, Abrahamsen TG. Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. Clin Exp Immunol. 2006;143(1):65-69. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02962.x.
16. Chen SN, Nan FH, Chen S, Wu JF, Lu CL, Soni MG. Safety assessment of mushroom beta-glucan: subchronic toxicity in rodents and mutagenicity studies. Food Chem Toxicol. 2011;49(11):2890-2898. doi:10.1016/j.fct.2011.08.007.
17. Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. J Am Vet Med Assoc. 1996;208(12):2004-2008.
18. Peterson ME, Melián C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. J Am Vet Med Assoc. 2001;218(4):529-536. doi:10.2460/javma.2001.218.529.
19. Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. J Vet Med Sci. 2003;65(4):545-548. doi:10.1292/jvms.65.545.
20. Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. J Vet Med Sci. 2008;70(11):1247-1252. doi:10.1292/jvms.70.1247.
21. Xu Z, Chen X, Zhong Z, Chen L, Wang Y. Ganoderma lucidum polysaccharides: immunomodulation and potential anti-tumor activities. Am J Chin Med. 2011;39(1):15-27.
22. Lima CUJO, Cordova COA, Nóbrega OT, Funghetto SS, Karnikowski MGO. Does the Agaricus blazei Murill mushroom have properties that affect the immune system? An integrative review. J Med Food. 2011;14(1-2):2-8.
23. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human health. Foods. 2017;6(10):92.
24. Aucoin M, Cardozo V, McLaren MD, *et al.* A systematic review on the effects of Echinacea supplementation on cytokine levels. Metabol Open. 2021;11:100115.