



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo y evolución de la dermatitis atópica canina

Influence of genetic and environmental factors in the development and evolution of canine atopic dermatitis

Autor/es

Javier Angulo de Luna

Director/es

Carmelo Ortega Rodríguez y Héctor Asiain Fraguas

Facultad de Veterinaria

2019

Índice

1. Resumen.....	3
2. Summary.....	3
3. Introducción	4
3.1. Etiopatogenia	5
3.2. Diagnóstico.....	6
4. Justificación y objetivos.....	7
4.1. Objetivo general.....	7
4.2. Objetivos específicos.....	8
5. Metodología	8
5.1. Revisión bibliográfica	8
5.2. Análisis de datos.....	9
5.3. Creación del modelo	10
6. Resultados y discusión	11
6.1. Nodos de riesgo (grupos de factores) considerados.....	11
6.2. Modelo semicualitativo de riesgos	13
6.3. Interpretación del modelo	15
6.4. Discusión	16
7. Conclusiones.....	18
8. Conclusions	18
9. Valoración personal.....	19
10. Bibliografía	20
11. Resultados: Anexo i.....	24
11.1. Tabla i	24
11.2. Tabla ii	31
11.3. Tabla iii	35

1. Resumen

La dermatitis atópica canina (DAC) es una patología crónica que se presenta con una elevada prevalencia en la especie canina y cuya patogenia presenta un carácter multifactorial lo que en muchas ocasiones dificulta su correcto diagnóstico y hace muy complejo el tratamiento. Su desarrollo y evolución están condicionados por diferentes factores tanto intrínsecos como extrínsecos que dificultan la realización de un diagnóstico rápido lo que supone que se deje al paciente bajo tratamientos paliativos a espera de diagnóstico definitivo. Dentro de ese carácter multifactorial, el componente genético así como el propio entorno parecen elementos clave en la aparición y evolución clínica de la DAC, lo que genera una gran variabilidad de presentaciones clínicas posibles y supone que el veterinario se vea obligado a actuar de forma empírica con resultados claramente inciertos. Partiendo de esta premisa, el presente trabajo plantea la identificación de los factores, tanto genéticos como ambientales, de mayor peso en el desarrollo y evolución de DAC así como la implementación una aproximación a un modelo semicualitativo que, en función de la intervención de los factores identificados, contribuya en la predicción de forma precoz de la patología pudiendo resultar de vital interés en el desarrollo diario de la labor clínica, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la evolución de la patología en cuestión.

2. Summary

Canine atopic dermatitis (CAD) is a chronic pathology that occurs with a high prevalence in the canine species and whose pathogenesis has a multifactorial character, which in many cases hinders its correct diagnosis and makes treatment very complex. Its development and evolution are conditioned by different factors, both intrinsic and extrinsic, making difficult to carry out a rapid diagnosis, which implies that the patient is subjected to palliative treatments awaiting a definitive diagnosis. Within this multifactorial character, the genetic component as well as the environment itself seem to be key elements in the appearance and clinical evolution of CAD, which generates a great variability of possible clinical presentations and supposes that the veterinarian is obliged to act empirically with clearly uncertain results. Based on this premise, the present work proposes the identification of factors, both genetic and environmental, of greater weight in the development and evolution of CAD and implement an approximation to a semi-qualitative model that, depending on the intervention of the identified factors, contributes in the early prediction of the pathology, being able to be of vital interest in the daily development of clinical work, both in the diagnosis and in the follow-up of the evolution of the pathology.

3. Introducción

El American College of Veterinary Dermatology Task Force, en su revisión de 2006 sobre la dermatitis atópica canina (DAC, en inglés CAD), la define como una patología genética que predispone a la inflamación de la piel y el prurito y que más comúnmente se dirige contra alérgenos ambientales ⁽¹⁾. Esta definición trata de expresar el hecho de que, si bien existe una predisposición genética consolidada, son realmente factores alérgicos ambientales los que desencadenan su aparición y, en combinación con los factores genéticos, condicionan su evolución. La DAC constituye una patología en la que intervienen múltiples factores de diversa naturaleza, tanto genéticos, como ambientales y de manejo, inclusive comportamentales del propio animal ⁽²⁾. Dado este carácter multifactorial, y sumando a ello la gran variabilidad de respuesta que puede presentar el organismo canino frente al presente proceso, resulta de suma complejidad la identificación etiopatogénica, por no mencionar la dificultad en muchas ocasiones de realizar un diagnóstico fiable ya que los síntomas clínicos suelen ser indistinguibles con respecto a la dermatitis inducida por alergias alimentarias ⁽³⁾ (CAFR, del inglés Canine Adverse Food Reaction) u otros procesos similares como las foliculitis bacteriana asociada con *Staphylococcus pseudintermedius* y dermatitis causadas por *Malassezia spp*, que no trataremos aquí.^(4, 5)

Uno de los elementos ampliamente estudiado en DAC es la elevación de la concentración sérica de IgE, ^(3, 6, 7, 8, 9) en torno al cual pesa una considerable sugerencia sobre la predisposición genética a la elevación del citado parámetro en torno a razas específicas que han sido objeto de cruces endogámicos junto con otros factores predisponentes a la DAC donde se plantea su utilidad predictiva de posterior desarrollo de atopia en animales prepúberes.

Por otra parte, se han estudiado con bastante nivel de detalle los diferentes alérgenos a los que puede estar expuesto un can y puedan generar una respuesta inmunitaria de tipo alérgico existiendo una variabilidad sumamente grande entre la reactividad que puedan presentar distintos individuos frente al mismo alérgeno, así como el mismo individuo al mismo alérgeno en momentos distintos de su vida. Semejantes hallazgos dejan entrever el gran papel que juegan los alérgenos ambientales sobre la DAC, dejando una gran incertidumbre sobre la importancia específica de cada alérgeno o el papel de la posible combinación de varios agentes alérgicos incluyéndose la reacción alérgica producida por artrópodos ^(10, 11).

De igual manera, su tratamiento no siempre resulta satisfactorio, viéndose abocado el veterinario clínico a la terapia paliativa y/o de sostén cuyos resultados suelen estar condicionados a una suma de factores externos que comúnmente quedan sin abordar, dándose así en un proceso tedioso e insatisfactorio tanto para el veterinario clínico como para el

propietario del animal. Aproximadamente la DAC afecta en torno a un 10% de los individuos y suele ser diagnosticada entorno a los 2 años de vida del canino. Múltiples estudios han tratado de identificar y analizar los distintos factores que influyen sobre el desarrollo y la evolución de esta patología, resultando de gran interés a la hora de validar los posibles mecanismos etiopatogénicos de la DAC.

3.1. Etiopatogenia

Los mecanismo por los que se establece la DAC resultan aún desconocidos en su totalidad, siendo su amplio carácter multifactorial uno de sus mayores retos. Ha sido estudiada ampliamente la relevancia de la base genética en la DAC ⁽¹²⁾, resultando uno de los grupos de factores más influyentes en esta patología, pero no se consideran como los desencadenantes de la misma. Se cree que son los factores ambientales, externos al individuo los que desencadenan un proceso patológico cuya base ya se encontraba definida en su genética.

Se trata por lo tanto de una patología donde no existe un desencadenante concreto, pudiendo desarrollarse por una conjunción precisa de diferentes factores en diferentes individuos. En este sentido la etiopatogenia de la DAC hasta el momento carece de una respuesta concreta sino más bien de múltiples definiciones de posibles vías por las que un individuo puede ser más o menos susceptible de desarrollar DAC.

Factores de base genética:

Con respecto a la genética implicada en el proceso, existen referencias sobre la implicación de múltiples genes asociados el desarrollo de DAC ^(13, 14), los cuales influyen en la probabilidad de desarrollo de esta patología mediante múltiples mecanismos como los inflamatorios ⁽¹⁵⁾, de transporte y regulación, factores de transcripción y de control translacional. Dos grupos de mecanismos son considerados especialmente importantes en esta patología, los relativos a ciclos celulares, reparación y formación de barrera epidérmica, siendo este último uno de los más controvertidos y ampliamente estudiados ^(13, 16, 17, 18). De igual manera la presencia de ácaros puede influir sobre la expresión génica relativa a los mecanismos de formación de barrera. ⁽¹²⁾ Son varios también los genes cuya expresión se relaciona con el conocido índice CADESI-03 ⁽¹⁹⁾ que trata de medir de forma normalizada la extensión y severidad de la patología.

Componentes del entorno:

Existen numerosos factores que intervienen en el establecimiento de la patología y la aparición de los primeros signos clínicos, siendo los grupos más conocidos aquellos con capacidad

inmunogénica como la presencia de polen o de ácaros. A su vez, la presencia de alergias, de origen alimentario o no, resultan no solo en un factor predisponente sino que su aparición puede suponer el desencadenamiento de la DAC ^(3, 20).

Junto a aquellos componentes algunos factores asociados con el manejo y que no parecen tan evidentes, pueden resultar de gran importancia para el establecimiento del proceso, puesto que existen numerosos componentes del entorno del perro que son susceptibles de influir tanto en el estado higiénico de la piel o su grado de inflamación (rascados, caricias, juegos), como en el nivel de estrés del propio animal, lo cual supone un aspecto a estudiar dada la gran relación de esta patología con el estrés.

Resulta difícil poder llegar a identificar como desencadenante alguno de estos factores ya que su influencia parece estar condicionada por la base genética del individuo. En función de ese componente genético, serán necesarios unos u otros factores para desencadenar el proceso, siendo que existe una gran variabilidad entre los diferentes mecanismos por los que la DAC puede establecerse.

3.2. Diagnóstico

La DAC no es una patología de fácil diagnóstico puesto que, además de carecer de signos o síntomas patognomónicos ⁽²⁾, este se realiza generalmente mediante protocolos de descarte como son los criterios de Griffin ⁽²¹⁾ cuya estructura va progresando desde criterios “sugestivos” a “compatibles” y “provisionales” para llegar a “definitivos”.

No es viable por lo tanto establecer un diagnóstico definitivo a través de una entrevista con el propietario o un examen clínico. Por el contrario se trata de un diagnóstico que suele hacerse de manera presuntiva ⁽²²⁾ y que en muchas ocasiones no llega a establecerse como diagnóstico definitivo, o incluso se da un diagnóstico erróneo ⁽²³⁾.

Se debe tener en cuenta la gran variedad de signos clínicos que puede conllevar el desarrollo de DAC. Son dos los autores, Willemse y Prélaud, que han llegado a definir criterios mayores y menores que se deben cumplir (de diferente forma en cada modelo) para que se considere un diagnóstico de DAC ^(21, 24). A pesar de ser criterios aceptados por unanimidad, existe cierta controversia por la inexactitud de los mismos, dado el grado de conocimiento inexacto a cerca de la DAC ⁽²¹⁾. Sin embargo existen bastantes puntos comunes entre los criterios mayores de estos dos autores: la presencia de prurito, la implicación de áreas faciales y de áreas podales.

Tanto el proceso de instauración de la patología como su evolución en el tiempo, van ligados frecuentemente con patologías secundarias al proceso como la hipotricosis por rascado excesivo o las infecciones causadas por la flora oportunista.

Siendo la mayoría síntomas de carácter inespecífico, no existiendo un cuadro clínico fijo y viéndose la frecuente combinación de síntomas primarios y secundarios al proceso, así como la falta de pruebas específicas que permitan un diagnóstico certero, resulta una patología cuyo diagnóstico queda a expensas de la experiencia y el ojo clínico del veterinario.

Por estos motivos es frecuente la instauración de un tratamiento presuntivo con objetivo de evaluar la respuesta del animal y al mismo tiempo acotar las sospechas diagnósticas.

4. Justificación y objetivos

Siendo la DAC una patología de carácter multifactorial que dificulta las posibilidades de un diagnóstico precoz presenta mucho interés la predicción de su posible aparición antes de que esto ocurra, para lo cual, la identificación correcta de los distintos factores de riesgo implicados tanto en el desencadenamiento como la evolución de la patología, así como las interrelaciones entre los mismos, con el fin de actuar corrigiendo la exposición a los mismos desde una perspectiva preventiva es clave.

Si bien existe una relación significativa entre la presencia de determinados alelos implicados en la formación de la barrera epitelial y enzimas encargadas del mantenimiento de la homeostasis, que dificultan el desarrollo normal de las funciones de aislamiento y protección asociadas a la piel, no se puede afirmar que la presencia de estos genes se traduzca en la aparición de DAC, sino más bien que la presencia de estos factores supone una alteración de su fisiología habitual y, por lo tanto, que se presentará una respuesta atípica frente a la presencia de factores alérgicos que puede, o no, desencadenar una reacción atópica.

Por ello, resulta de gran interés la identificación de los factores que introducen un posible riesgo de DAC para, a partir de ahí, desarrollar una herramienta de apoyo para el establecimiento de un diagnóstico precoz y fiable y que a su vez permita adelantarse a la aparición de los signos clínicos con la instauración de acciones correctoras de la exposición a los factores y tratamientos preventivos.

Esta herramienta pretende ser la versión preliminar, de momento como simple aproximación, de un modelo teórico de la enfermedad y así constituir a un apoyo tanto para el diagnóstico (precoz o no) de la DAC como para el tratamiento de esta patología a nivel clínico. El modelo deberá ser testado posteriormente para validar su eficacia.

4.1. Objetivo general

Crear un modelo predictivo de la DAC a partir de un análisis de riesgos semicualitativo que identifique el papel de los principales grupos de factores asociados a la enfermedad e identificar

y caracterizar los principales factores de riesgo potencialmente implicados en el desarrollo y evolución de la DAC generando por medio de un análisis de riesgos semicualitativo que genere un modelo predictivo para la enfermedad un modelo predictivo a través de la aproximación a un análisis de riesgo semicualitativo.

4.2. Objetivos específicos

1. Identificación de factores de riesgo asociados al desarrollo de DAC, a partir de un meta análisis tomando como referencia los resultados de estudios previos. Creación de nodos (grupos de factores) de riesgo.
2. Evaluación del papel potencial de cada factor y de los nodos de factores identificados como elementos de riesgo en el desarrollo de DAC, contrastando para ello los resultados de aquellos estudios previos.
3. Diseño del modelo predictivo de riesgo de DAC basado en una clasificación de los grupos de factores identificados como de riesgo en la etapa anterior, todo ello siguiendo una estructura multifactorial.

5. Metodología

5.1. Revisión bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de documentación sobre la DAC que constituyese la base para la revisión bibliográfica. Los motores de búsqueda han sido: Alcorze, PubMed, Science Direct, ResearchGate y Google Académico. También se ha trabajado con Revistas de difusión, y libros especializados en dermatología canina y DAC. Los criterios de selección han sido: año de publicación entre 2001 y 2017 y las palabras clave: “canine atopic dermatitis”, “allergens in atopic dermatitis”, “genetic atopic dermatitis”, “environment atopic dermatitis”. Fueron finalmente excluidos aquellos artículos dedicados al tratamiento de la patología así como a las diferentes farmacoterapias.

Una vez recopilada la información, la hemos organizado asignando cada contenido a uno de los bloques en que se estructuraba el trabajo. La bibliografía se ha organizado y referenciado según el método de Vancouver ⁽²⁵⁾.

Revisión de la patología:

Para la revisión de la patología se seleccionó el conjunto de artículos que constituyen la revisión sobre la patología por “The American College of Veterinary Dermatology Task Force on Canine

Atopic Dermatitis” realizada en 2001. Se incluyó también para este objeto una única publicación de AVEPA de 2005⁽²¹⁾.

Recopilación de factores de riesgo:

Para la recopilación de los factores de riesgo, se realizó un filtrado de la bibliografía encontrada con objeto de extraer aquellos artículos cuyo trabajo arroja información estadística sobre los factores involucrados en el desarrollo y evolución de DAC. Fueron encontrados 4 artículos de interés:

- I. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis ⁽²⁾.
- II. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis ⁽¹³⁾.
- III. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population ⁽⁶⁾.
- IV. Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: detection of canine allergen-specific IgE ⁽²⁶⁾.

5.2. Análisis de datos

Organización de los datos:

A partir de los 4 artículos que se han seleccionado se han extraído los diferentes factores considerados.

Tomando los factores estudiados por los autores, así como sus resultados, datos estadísticos e interpretación realizada por ellos, se llevó a cabo la implementación de una base de datos orientada a la realización de un análisis estadístico propio consistente en:

- a) Un meta-análisis.
- b) La creación de nodos de riesgo.

A- Meta-análisis:

La información extraída de las publicaciones y una vez trasladada y organizada en la base de datos de Excel®, se hizo patente el primer problema que supone la imposibilidad de realización de ese meta-análisis dada la ausencia de variables comunes en los trabajos consultados, ya que

cada artículo consultado estudia la patología y sus factores por bloques temáticos diferentes, resultando imposible su análisis conjunto.

Por ello la base de datos fue adaptada para realizar una tabla común con los resultados de los diferentes estudios seleccionados (anexo i, tabla i) que sirvió para llevar a cabo la interpretación de los factores de riesgo y de su papel en el desarrollo de la DAC basándonos en los resultados del análisis estadístico realizado por los diferentes autores.

B- Nodos de riesgo y asignación de niveles de riesgo

- 1- A partir de la base de datos se organizan los nodos de riesgo.
- 2- Para cada nodo se organizara una sub-tabla donde se contemple el número, lista y nivel de significación estadística de factores presentes y que integraran cada nodo.
- 3- Consideraciones y uso del nivel de significación estadística según autores: La interpretación se llevó a cabo utilizando como criterio de significación los valores del estadístico p iguales o inferiores a 0,05 obtenidos por los autores en sus correspondientes trabajos. A ese criterio se añadió un segundo elemento de selección en el caso del nodo de factores alérgicos, contar con porcentajes de presentación iguales o superiores al 50% para aquellos considerados significativos. A su vez se han excluido aquellas variables que, aun siendo significativas presentaban un alto número de casos perdidos y los que se decidieron agrupar en variables más globales.

5.3. Creación del modelo

Asignación de niveles de riesgo para el modelo

Con esos datos extraídos, se creó una tabla final (anexo i, tabla ii) que recoge aquellos factores que se han considerado representativos agrupados por nodos en: factores generales, ambientales, genéticos, tratamientos, signos clínicos y otros.

Posteriormente, se determinó el papel de cada uno de los nodos de factores en nuestro modelo tomando los datos del análisis de los autores. Esa información se transformó en un criterio de 4 niveles según el protocolo de análisis de riesgos cualitativo para movimientos de población de la OIE ⁽²⁷⁾. Los 4 niveles de riesgo utilizados fueron: inapreciable, posible, moderado y elevado, con los respectivos valores: 1, 2, 3 y 4. Las equivalencias de cada uno de esos valores se explican como resultados en el punto 5 página 12.

Para calcular el riesgo final de DAC, se cruzaban los niveles de riesgo de cada nodo siguiendo los criterios propuestos por de Zepeda⁽²⁸⁾ (anexo i, tabla iii).

Para completar el modelo desde una perspectiva más visual, se organizó una representación gráfica de tipo radial con el programa informático Excel®. Con ello se pretende realizar una aproximación al riesgo que visualmente represente el carácter multifactorial de la enfermedad y, utilizado en cada caso ponga en evidencia la importancia de cada nodo de factores en el caso concreto.

6. Resultados y discusión

6.1. Nodos de riesgo (grupos de factores) considerados

Doscientos cuarenta y nueve factores extraídos de las referencias bibliográficas fueron incluidos inicialmente en el estudio.

Inicialmente se consideraron independientemente como elementos de riesgo, pero pronto se comprobó que se agrupan en patrones concretos por lo que en una segunda etapa se unificaron en seis nodos de factores según su momento o mecanismo de actuación, nodos que denominamos nodos de riesgo y que eran: nodo de factores generales, ambientales, genéticos (fenotípicos), estacionales, tratamientos, signos clínicos, de manejo, de expresión génica y alérgicos. Finalmente, para los factores incluidos en cada nodo se valoró el resultado del análisis estadístico realizado por los correspondientes autores (debido a la imposibilidad de ejecutar nuestro propio análisis estadístico en el meta-análisis propuesto inicialmente). Así, tras filtrar esa lista de factores en función de la significación estadística, se determinó la exclusión de diversos factores por no ser suficientemente significativos. Quedaron seleccionados para el futuro modelo un total de ciento trece factores distribuidos en seis nodos diferentes. Para cada nodo de riesgo se establece un máximo posible de factores presentes siendo que, para los nodos general, de factores ambientales y de tratamientos, esta cifra es menor que el número de factores dándose que algunos de ellos son excluyentes entre sí. En estos casos se considera como número máximo de factores presentes los abarcados en la combinación más numerosa, resultando un máximo global de factores presentes de ciento uno.

Nodo de factores generales

Este nodo, si bien se compone de únicamente seis factores, estos son altamente representativos por referenciar, de forma común a la edad del animal, el momento de aparición de la patología. También se incluyen en este nodo la predisposición racial, un factor relativo a la presencia de

más del 50% de color blanco en la capa y un factor que representa el nacimiento durante el invierno cuyo valor estadístico es el segundo más importante del nodo.

Nodo de factores ambientales

En este nodo se encuentran quince factores altamente relacionados con las condiciones de que definen el entorno del animal. Tres factores de este nodo recogen la información relativa a la frecuencia con la que el animal está en interiores o exteriores. Otros tres factores son definidos de forma que reflejan si la vivienda donde reside el animal está aislada o no (adosados, pisos, chalets individuales) al mismo tiempo que identifica si la vivienda aislada es o no de madera. El nivel de limpieza de la vivienda, la convivencia con otros perros o animales y la disposición de terrenos abiertos frente jaulas son los factores más interesantes de este nodo. Se relaciona íntimamente con la respuesta inmunitaria del individuo a la exposición de los elementos del ambiente capaces de influir sobre el desarrollo de la DAC. Cabe destacar la gran significación de un factor concreto de este nodo que hace referencia al grado de limpieza extremo del hogar donde el perro reside, reforzando la idea sobre la influencia de la no exposición a elementos ambientales inmunoestimulantes.

Nodo de tratamientos

Son cuarenta y ocho los factores que inicialmente formaban este nodo, número que se redujo a cinco únicos factores que evalúan la calidad de la respuesta del individuo a tratamientos farmacológicos asociados a la DAC. Supone un nodo altamente representativo. Cabe destacar la alta representatividad de este nodo dado que cuatro de los cinco factores presentan un valor estadístico altamente significativo, así como por la relación que presentan con la patogenia de la patología en cuestión por hacer referencia a la calidad de la respuesta frente a tratamientos antifúngico , antibióticos y la respuesta al prurito tras el tratamiento con corticoesteroides.

Nodo de signos clínicos

Este nodo ha sido reducido de cincuenta y tres a veintisiete factores. En él se encuentran múltiples criterios que son conocidos indicadores de la DAC como son los criterios mayores de Willemse anteriormente citados. Supone el nodo con mayor valor predictivo dada la alta correlación detectada con el desarrollo de la patología. Los factores aquí encontrados referencian la mayoría a signos dermatológicos relativamente inespecíficos cuya interpretación clínica resulta sencilla y práctica como la presencia de áreas con afección dermatológica, procesos infecciosos, inflamatorios locales y/o gastroentéricos crónicos o recurrentes así como

resultados de pruebas de intradermoreacción y serología. Cabe destacar que casi el 63% de los factores de este nodo presentan un valor estadístico altamente significativo.

Nodo de factores de expresión génica

Este supone el nodo mayoritario en número de factores con cincuenta y cuatro significativos frente a los ciento dos iniciales. Cada factor hace referencia la variación en la medición de ADN mensajero mediante distintas técnicas, realizándose sobre tejido lesional y no lesional de animales con DAC presente. En este nodo se hace patente la gran complejidad en la influencia de los mecanismos genéticos en el desarrollo de la DAC, existiendo una gran variabilidad en la significación estadística de cada factor del nodo.

Nodo de factores alérgicos

Este nodo se conforma por los siete alérgenos principales cuya correlación detectada con la DAC fue mayor del 50%, englobado tanto alérgenos de tipo alimentario (pollo y pavo) como ambiental (polvo, ácaros del polvo, salvia, sorgo de Alepo y plátano). Supone un nodo minoritario numéricamente a pesar de su influencia sobre el desarrollo de esta patología.

6.2. Modelo semicualitativo de riesgos

El modelo actual consiste en un archivo Excel® donde se calcula de forma dinámica el riesgo de desarrollo de DAC por nodos de factores en función de los factores marcados como presentes. Está diseñado para ser rellenado por el veterinario clínico durante la anamnesis y tras los resultados de pruebas diagnósticas.

1. Como primer paso se establece el valor porcentual de factores presentes respecto del total de factores incluidos en cada nodo. Este valor porcentual es posteriormente convertido a un valor cualitativo de riesgo según los niveles definidos en el protocolo de análisis de riesgos cualitativo de la OIE tal y como se aprecia en de la tabla 2.

RIESGO	% DE FACTORES PRESENTES
<i>INAPRECIABLE</i>	0% - 25%
<i>POSIBLE</i>	25% - 50 %
<i>MODERADO</i>	50% - 75 %
<i>ELEVADO</i>	75% - 100%

Tabla 1: Equivalencias entre porcentaje de factores presentes de un nodo y sus respectivos valores cualitativos.

2. Seguidamente se calcula la media del estadístico de cada nodo, según los valores estadísticos proporcionados por los autores, para los factores presentes en los mismos. A este valor medio se le atribuye una categoría según el protocolo de análisis de riesgos cualitativo de la OIE de la tabla 3 que representan los cuartiles. El nodo de tratamientos, debido a su reducido número de factores y a la baja variabilidad de sus valores p se decidió realizar la evaluación de riesgo atribuyendo los valores de riesgo presentados en la tabla 1.3.

RIESGO \ ESTADISTICO DEL NODO	NODO GENERAL	NODO DE FACTORES AMBIENTALES	DE NODO SIGNOS CLINICOS	DE NODO EXPRESION GENICA	DE NODO DE FACTORES ALERGICOS
	VALOR P	VALOR P	VALOR P	TFR*	%
<i>INAPRECIABLE</i>	0.0012	0.0395	0.0009	1.545	53.1
<i>POSIBLE</i>	0.0010	0.01	0.0001	1.825	57.3
<i>MODERADO</i>	0.0009	0.001	0.0001	2.78	58.85
<i>ELEVADO</i>	0.0001	0.0001	0.0001	22.81	61.4

Tabla 2- Equivalencias entre los diferentes valores estadísticos medios de cada nodo y sus respectivos valores cualitativos. *El estadístico True Fold Ratio (TFR) hace referencia a la variación percibida en la expresión del gen estudiado.

NODO DE TRATAMIENTOS

FACTOR DE RIESGO	P VALUE	RIESGO	VALOR ATRIBUIDO
<i>Corticosteroid-responsive pruritus</i>	0.0001	ELEVADO	1 (presente), 0(ausente)
<i>Efficacy of previous antibiotics poor</i>	0.0001	ELEVADO	0
<i>Efficacy of previous antibiotics good</i>	0.0001	ELEVADO	1
<i>Efficacy of previous antifungals poor</i>	0.0052	INAPRECIABLE	0
<i>Efficacy of previous antifungals good</i>	0.0001	ELEVADO	1

Tabla 3: Equivalencias entre los diferentes valores estadísticos para el nodo de tratamientos y sus respectivos valores semicualitativos.

3. Finalmente se obtiene un riesgo global para cada nodo para lo cual se realiza un cruce según el criterio de Zepeda entre el valor porcentual y el estadístico medio para tener el riesgo

de cada nodo. Estos datos son reflejados simultáneamente en un gráfico radial para su fácil visualización e interpretación de forma multifactorial.

NODO	MAX	PRESENTES	%	% RIESGO	SIGNIFICACIÓN	SIGNIFICACIÓN RIESGO	RIESGO FINAL
GENERALES	5	2	40%	POSIBLE	0.0006	ELEVADO	MODERADO
AMBIENTALES	8	5	63%	MODERADO	0.0256	POSIBLE	MODERADO
ALERGÉNICOS	7	2	29%	POSIBLE	54.15	POSIBLE	POSIBLE
SIGNOS CLINICOS	27	2	7%	INAPRECIABLE	0.0001	ELEVADO	MODERADO
EXPRESIÓN GÉNICA	54	4	7%	INAPRECIABLE	2.08125	MODERADO	POSIBLE
TRATAMIENTOS	3	2	67%	MODERADO	1	POSIBLE	MODERADO
GLOBAL	101	15					

Tabla 4: Ejemplificación del modelo de riesgo con sus diferentes pasos (de izquierda a derecha) y representación del riesgo final segmentado por nodos de riesgo.

6.3. Interpretación del modelo

Bajo esta clasificación se buscó dar una ponderación de cada elemento en función de su propio valor P (excepto el nodo de factores de expresión génica donde se tomaron los valores de True Fold Ratio, que hace referencia a la variación percibida en la expresión del gen estudiado, y el nodo de factores alérgicos en el cual se utilizó únicamente su porcentaje) y el peso propio de su nodo basado en el número de factores de cada nodo y el peso individual de cada factor. De esta manera se definió un gráfico radial donde se representa la probabilidad de presencia y desarrollo de DAC en función de cada nodo, tomando las equivalencias de la tabla 5.

RIESGO	VALOR
INAPRECIABLE	1
MODERADO	2
PRESENTE	3
ELEVADO	4

Tabla 5: Equivalencias entre valores cualitativos de riesgo y valores cuantitativos para su representación gráfica.

En el gráfico radial se pueden apreciar 3 hexágonos concéntricos. Los dos hexágonos regulares representan, en color rojo y con mayor radio, una referencia estática para el máximo nivel de riesgo para el modelo (con valor 4 de riesgo), mientras que en color naranja y con menor radio, representa una referencia estática del riesgo medio (con valor 2,5 de riesgo). Finalmente en azul

y con forma irregular se aprecia el nivel de riesgo calculado por el modelo para los factores seleccionados como presentes en este ejemplo. Cabe destacar que el ordenamiento de cada nodo en cada vértice del hexágono se decidió para la mejor visualización de las figuras resultantes, dejando en vértices opuestos los nodos menos relacionados.

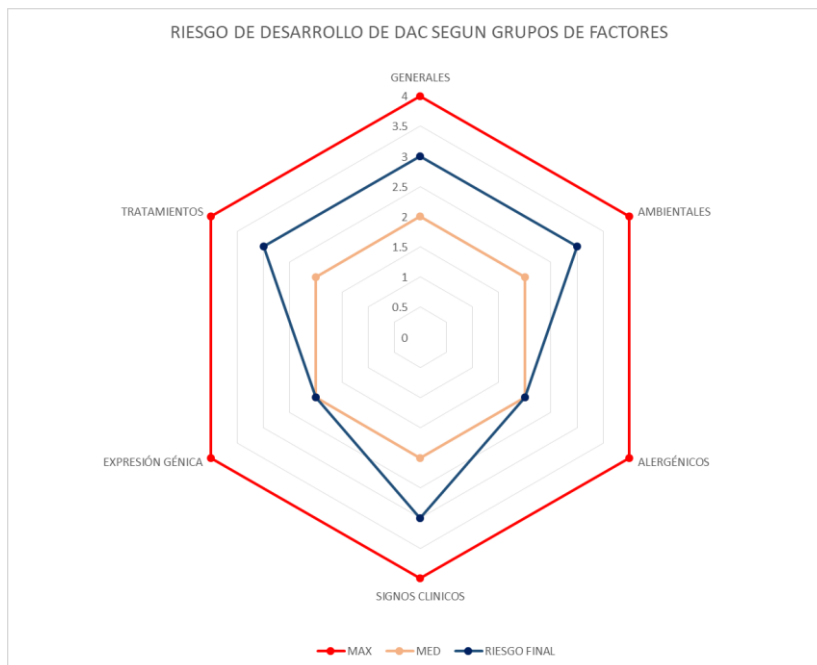


Gráfico 1: Ejemplificación de los resultados del modelo representado por el hexágono azul.

6.4. Discusión

Resulta imprescindible destacar la gran dificultad presentada en la recopilación de factores asociados a la presencia y al desarrollo de la DAC, lo cual se pone en evidencia en este trabajo habiendo sido descartada la posibilidad de conjugación de datos mediante meta-análisis. Una de las apreciaciones más importante es el hecho de que, a pesar de existir múltiples estudios realizados sobre la identificación de los factores asociados al desarrollo y evolución de DAC, existe una gran disparidad en la consideración de esos factores, siendo que diferentes autores pueden orientarse por ejemplo hacia los factores ambientales pero cada uno considerando variables diferentes o interpretándolas bajo perspectivas distintas. “Sin embargo, los resultados son a veces difíciles de comparar con los nuestros debido a los diferentes diseños de estudio o grupos de estudio. Esto podría explicar algunas de las discrepancias observadas.”⁽²⁾. Este es el principal motivo por el que la normalización de los datos, necesaria para la elaboración de un meta-análisis resulta imposible o sumamente dificultosa bajo riesgo de sesgo.

Por otro lado, el estudio individual de cada uno de los factores tratados evidencia el gran desconocimiento presente sobre la etiopatogenia de esta patología y sobre la influencia de

determinados factores de riesgo en el desarrollo de la misma, siendo de gran importancia el análisis conjunto de los diferentes grupos de factores potencialmente influyentes en el desarrollo de DAC, “una pregunta importante para estudios futuros es la contribución relativa de la genética, los factores dietéticos y otros factores ambientales que tienen sobre el riesgo de la DAC.”⁽⁶⁾. Una de las grandes deficiencias de este trabajo es la ausencia total de correlaciones conocidas entre los diferentes factores y nodos dada la complejidad fisiológica de los mecanismos implicados así como la gran cantidad de interrelaciones susceptibles de modificar positiva o negativamente el peso individual de otros factores. Es sabido que, por ejemplo, algunos genes de la familia GOLGA4 presentan funciones asociadas al mantenimiento de la permeabilidad de la piel^(29, 30), reduciendo así la pérdida de agua transepidérmica. En el caso de verse afectada la expresión génica sobre esta familia esto perfectamente podría suponer un incremento en la capacidad de penetración de ciertos agentes predisponentes como son el nodo de factores alergénicos ambientales. Este tipo de relaciones requieren de estudios cruzados que evalúen la correlación de algunos factores que pudieran sacar a la luz relaciones aún no identificadas que contribuyan potencialmente a la correcta identificación de los mecanismos subyacentes al desarrollo de la DAC y permitiendo así el diseño de herramientas mucho más específicas con un valor predictivo realista. Dada la complejidad de los mecanismos genéticos implicados “se requiere una mayor confirmación e investigación de los genes objetivo identificados en este estudio mediante PCR cuantitativa e inmunohistoquímica. Se espera que la investigación sobre la base genética de la DAC mejore nuestra comprensión de la enfermedad y permita el desarrollo de mejores opciones de diagnóstico y manejo”⁽¹³⁾.

Con respecto a la identificación de factores de riesgo y la determinación de su implicación en el proceso de desarrollo de DAC, se pone en evidencia la necesidad de revisión de algunos de los criterios ampliamente aceptados; “Es interesante observar que la sensibilidad de los criterios de Willemse fue solo cercana al 50%, lo que indica que estos criterios llevaron a un diagnóstico erróneo en un número sustancial de casos”⁽²⁾.

Por otro lado resulta ineficiente la utilización de un único modelo independientemente del estado de desarrollo de la patología ya que existen factores de expresión génica representativos en animales que ya presentan lesiones cuyo valor estadístico difiere en los casos en que el animal aún no ha presentado lesiones. De esta manera se sugiere la posibilidad de división del modelo en función del caso objetivo, pudiéndose lograr una aproximación más precisa con un valor predictivo más realista.

7. Conclusiones

1. El análisis de riesgos ha permitido identificar y caracterizar 6 nodos o grupos de factores de riesgo de la DAC de los cuales el nodo expresión génica tiene un papel preponderante.
2. Factores concretos como la respuesta positiva al tratamiento con corticosteroides o los criterio mayor 3 de Willemse han resultado determinantes en este estudio.
3. El modelo de predicción elaborado a partir del análisis de riesgos desarrollado y basado en los datos de los autores de referencia, permite realizar una aproximación al riesgo de desarrollo de la DAC desde una perspectiva cualitativa.
4. Los resultados evidencian cierta falta de conocimiento acerca de las relaciones potencialmente existentes entre los diferentes mecanismos etiopatogénicos, así como la ausencia de datos correlacionados sobre dichos factores desde una perspectiva multifactorial.
5. Es necesario testar el modelo sobre situaciones reales y perfeccionarlo partiendo de la premisa de que son necesarios estudios complementarios capaces de recoger información más normalizada acerca de los diferentes factores de riesgo asociados a la DAC, de forma que sea factible su comparación y cruzamiento para generar modelos multifactoriales más realistas.

8. Conclusions

1. The risk analysis has allowed to identify and characterize 6 nodes or groups of risk factors of the CAD of which the gene expression node has a preponderant role.
2. Concrete factors such as the positive response to corticosteroids treatment or the third major criteria of Willemse have been decisive in this study.
3. The prediction model developed from the risk analysis and based on the data of the referenced authors, allows an approximation to the risk of development of the CAD from a qualitative perspective.
4. The results evidence a certain lack of knowledge about the potentially existing relationships between the different etiopathogenic mechanisms, as well as the absence of correlated data on these factors from a multifactorial perspective.
5. It is necessary to test the model on real situations and to perfect it based on the premise that complementary studies are needed capable of collecting more standardized information about the different risk factors associated with the DAC, so that it is feasible to compare and cross to generate more realistic multifactor models.

9. Valoración personal

El presente trabajo supone una estimulante conjugación entre la bioestadística y la fisiopatología, campos fundamentales en el entendimiento y la comprensión de la aparición, desarrollo y evolución de cualquier patología. En este sentido resulta un auténtico reto la multidisciplinaridad requerida para el presente trabajo, dada la necesidad de uso de diferentes conceptos y técnicas vistas a lo largo de las distintas asignaturas del Grado en Veterinaria.

Junto con el incremento notable acontecido en las últimas décadas en la capacidad para la recopilación y análisis de datos, gracias a numerosos avances en tecnología de sensores, redes, computación y programación, se presenta un panorama en el que el aprovechamiento de estas técnicas puede aportar una solución efectiva a la dificultad mencionada a lo largo del presente trabajo respecto de la recopilación y análisis de datos de forma normalizada y cruzada.

El estudio conjunto de los diferentes factores influyentes en el desarrollo y evolución de diferentes patologías junto con el seguimiento exhaustivo de pacientes y la recopilación normalizada y cruzada de sus variables asociadas podrían permitir la creación de modelos que supongan un auténtico avance tanto al entendimiento de los diferentes mecanismos etioatogénicos como en la evaluación individual de los pacientes y su correcta profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

10. Bibliografía

- 1 William H. Miller, Jr., Craig E. Griffin. Karen L. Cmapbell. *Small Animal Dermatology*. 7ª Edición. W.B. SAUNDERS COMPANY 2012. Página 365. Hypersensibility Disorders.
- 2 Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*. 2010;21(1):23-31.
- 3 Suto A, Suto Y, Onohara N, Tomizawa Y, Yamamoto-Sugawara Y, Okayama T, et al. Food allergens inducing a lymphocyte-mediated immunological reaction in canine atopic-like dermatitis. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2015;77(2):251–254.
- 4 Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Mistic AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1182-90.
- 5 Meason-Smith C, Diesel A, Patterson AP, Older CE, Mansell JM, Suchodolski JS, et al. What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. Marchesi J, editor. *FEMS Microbiology Ecology*. 2015;91(12):fiv139.
- 6 Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm-Björkman A. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. Simon M, editor. *PLOS ONE*.2017;12(6):e0178771.
- 7 Annelin A Bjelland, Frederik L Dolva, Ane Nødtvedt and Bente K Sævik. Prevalence of and risk factors for increased serum levels of allergen-specific IgE in a population of Norwegian dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2014, 56:81.
- 8 Halliwell REW, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001;81(3-4):159–167.
- 9 Peter B. Hill, Andrew Hillier, Thierry Olivry. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001;81(3-4):199–204.

- 10 Schamber P, Schwab-Richards R, Bauersachs S, Mueller RS. Gene Expression in the Skin of Dogs Sensitized to the House Dust Mite *Dermatophagoides farinae*. *Genes|Genomes|Genetics*. 2014;4(10):1787-95.
- 11 Sousa CA, Halliwell RE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XI): the relationship between arthropod hypersensitivity and atopic dermatitis in the dog. *Veterinary Immunology and immunopathology*. 2001;81(3-4):233–237.
- 12 Petra Bizikova, Cherie M. Pucheu-Haston, Melissa N. C. Eisenschenk, Rosanna Marsella, Tim Nuttall and Domenico Santoro. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 95–e26.
- 13 Merryman-Simpson AE, Wood SH, Fretwell N, Jones PG, McLaren WM, McEwan NA, et al. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*. 2008;19(2):59-66.
- 14 Wood SH, Ke X, Nuttall T, McEwan N, Ollier WE, Carter SD. Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. *Immunogenetics*. 2009;61(11-12):765-72.
- 15 Majewska A, Gajewska M, Dembele K, Maciejewski H, Prostek A, Jank M. Lymphocytic, cytokine and transcriptomic profiles in peripheral blood of dogs with atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research* [Internet]. 2016 [citado 23 de abril de 2018];12(1). Disponible en: <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0805-6>
- 16 Mandy Angelbeck-Schulze, Reinhard Mischke, Karl Rohn , Marion Hewicker-Trautwein , Hassan Y Naim and Wolfgang Bäumer. Canine epidermal lipid sampling by skin scrub revealed variations between different body sites and normal and atopic dogs. *BMC Veterinary Research* 2014, 10:152.
- 17 Abramo et al. Increased levels of palmitoylethanolamide and other bioactive lipid mediators and enhanced local mast cell proliferation in canine atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research* 2014, 10:21.
- 18 Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001;81(3-4):215–218.

- 19 Zajac M, Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek Łukasz R., Pomorski ZJ, Sitkowski W, et al. Assessment of a correlation between Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI-03) and selected biophysical skin measures (skin hydration, pH, and erythema intensity) in dogs with naturally occurring atopic dermatitis. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2015;79(2):136–140.
- 20 Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary immunology and immunopathology*. 2001;81(3-4):227–231.
- 21 D.N. Carlott. Dermatitis atópica canina: Nuevos Conceptos *Clin. Vet. Peq. Anim.*, 25(1), 43-47, 2005.
- 22 Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2001;81(3-4):255–269.
- 23 Nødtvedt A, Bergvall K, Emanuelson U, Egenvall A. Canine atopic dermatitis: validation of recorded diagnosis against practice records in 335 insured Swedish dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2006;48(1):8.
- 24 DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2001;81(3-4):271–276.
- 25 Vancouver Citing & Referencing style. Monash university Library. Disponible en: https://guides.lib.monash.edu/ld.php?content_id=14570618
- 26 Min-Hee Kang, Ha-Jung Kim, Hye-Jin Jang, Hee-Myung Park. Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: detection of canine allergen-specific IgE. *J. Vet. Sci.* (2014), 15(4), 545-550.
- 27 Guideon Brückner et. al, *Handbook_on_Import_Risk_Analysis*, OIE, Volume I.
- 28 Cristóbal Zepeda Sein. El análisis de riesgos: instrumento de ayuda en la toma de decisiones para controlar y prevenir las enfermedades animales. *Conf. OIE 2002*, 265-271.
- 29 Lukasz Japtok, Wolfgang Bäumer, Burkhard Kleuser. Sphingosine-1-phosphate as signaling molecule in the skin Relevance in atopic dermatitis. *Allergo J Int* 2014; 23: 54–9.

- 30 Giussani P, Maceyka M, Le S et al. Sphingosine-1-phosphate phosphohydrolase regulates endoplasmic reticulum-to-golgi trafficking of ceramide. *Molecular and Cellular Biology* 2006; 26: 5055–69.

11. Resultados: Anexo i

11.1. Tabla i

<i>Criterion</i>	<i>Correlation</i>	<i>P value</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>Estudio</i>
<i>Age at onset less than 2 years</i>	0.097	0.0013	-	-	0.522	0.593	a
<i>Age at onset less than 3 years</i>	0.158	< 0.0001	-	-	0.686	0.494	a
<i>21. Age</i>	-	<0.001	1.05	1.03±1.07	-	-	B

FACTORES AMBIENTALES

<i>Criterion</i>	<i>Correlation</i>	<i>P value</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>Estudio</i>
<i>Mostly indoor</i>	0.186	< 0.0001	-	-	0.837	0.34	a
<i>Mostly outdoor</i>	-0.118	0.0008	-	-	0.91	0.178	a
<i>Indoor and outdoor</i>	-0.121	0.0009	-	-	0.934	0.146	a
<i>Urban environment</i>	-0.054	0.075	-	-	0.605	0.458	a
<i>Rural environment</i>	0.053	0.0712	-	-	0.285	0.771	a
<i>2. a) Heating system (reference: central heating) Wood-®red heating</i>	-	0.009	0.82	0.70±0.95	-	-	B
<i>b) Wood-®red heating system (reference: no)</i>	-	0.016	0.83	0.72±0.97	-	-	B
<i>3. Type of house the dog has previously lived in (reference: apartment) Detached house (wood)</i>	-	<0.001	0.72	0.62±0.84	-	-	B
<i>3. Type of house the dog has previously lived in (reference: apartment) Detached house (not wood)</i>	-	0.001	0.70	0.57±0.87	-	-	B
<i>4. Type of house at the moment (reference: apartment) Row house</i>	-	0.095*	0.88	0.76±1.02	-	-	B
<i>4. Type of house at the moment (reference: apartment) Detached house (wood)</i>	-	<0.001	0.76	0.66±0.87	-	-	B
<i>4. Type of house at the moment (reference: apartment) Detached house (not wood)</i>	-	0.010	0.78	0.64±0.94	-	-	B
<i>5. a) Tidiness of the household (reference: extremely clean) Very clean</i>	-	0.099*	0.72	0.48±1.07	-	-	B

5. a) Tidiness of the household (reference: extremely clean) Normally clean	-	0.025	0.66	0.46±0.95	-	-	B
5. a) Tidiness of the household (reference: extremely clean) Not that clean	-	0.015	0.62	0.42±0.91	-	-	B
b) Extremely clean household (reference: all others)	-	0.025	1.51	1.05±2.15	-	-	B
12. Born in owner family (reference: no)	-	<0.001	0.33	0.24±0.47	-	-	B
13. Living with other dogs (reference: no)	-	<0.001	0.71	0.64±0.79	-	-	B
14. Living with other animals (reference: no)	-	0.028	0.88	0.78±0.99	-	-	B
16. Does the dog have a yard (reference: no) Yes a yard where the dog can be loose	-	0.051*	0.88	0.78±1.00	-	-	B
16. Does the dog have a yard (reference: no) Yes an outside kennel where the dog can be loose	-	<0.001	0.67	0.55±0.81	-	-	B

FACTORES GENETICOS

Criterion	Correlation	P value	OR	95% CI	Sensitivity	Specificity	Estudio
Breed predisposition	0.069	0.0215	-	-	0.509	0.573	a
11. a) Colour of the coat (reference: very little/not at all white) 90±100% white	-	0.028	1.24	1.02±1.50	-	-	B
11. a) Colour of the coat (reference: very little/not at all white) 50±89%white	-	0.012	1.25	1.05±1.48	-	-	B
b) Over 50% of white colour in the coat (reference: no)	-	<0.001	1.28	1.13±1.47	-	-	B

ESTACIONALES

Criterion	Correlation	P value	Sensitivity	Specificity	Estudio
Seasonality winter	0.074	0.0008	0.045	0.988	a

TRATAMIENTOS

Criterion	Correlation	P value	Sensitivity	Specificity	Estudio
Corticosteroid-responsive pruritus	0.343	< 0.0001	0.782	0.593	a
Efficacy of previous antibiotics poor	-0.135	< 0.0001	0.8	0.336	a
Efficacy of previous antibiotics good	0.192	< 0.0001	0.483	0.743	a
Efficacy of previous antifungals poor	-0.098	0.0052	0.928	0.138	a
Efficacy of previous antifungals good	0.143	< 0.0001	0.181	0.941	a

SIGNOS CLINICOS

Criterion	Correlation	P value	Sensitivity	Specificity	Estudio
<i>Pruritus sine materia at onset</i>	0.174	< 0.0001	0.609	0.597	a
<i>Dry skin/seborrhea sicca</i>	-0.098	0.0027	0.814	0.281	a
<i>Chronic or recurrent bacterial infections</i>	0.073	0.0179	0.664	0.419	a
<i>Chronic or recurrent yeast infections</i>	0.181	< 0.0001	0.327	0.866	a
<i>Chronic or recurrent otitis externa</i>	0.208	< 0.0001	0.502	0.743	a
<i>Otitis externa, first episode before other signs</i>	0.082	0.003	0.216	0.862	a
<i>Otitis externa, first episode concomitant or after</i>	0.149	< 0.0001	0.237	0.905	a
<i>Spring/summer conjunctivitis</i>	0.133	< 0.0001	0.209	0.913	a
<i>Spring/summer sneezing/rhinitis</i>	0.078	0.001	0.066	0.976	a
<i>Previous episodes hot spots</i>	-0.059	0.0762	0.911	0.13	a
<i>Chronic diarrhoea/vomiting</i>	0.093	0.0003	0.134	0.937	a
<i>Hyperhidrosis</i>	0.13	< 0.0001	0.126	0.968	a
<i>Affected front feet</i>	0.273	< 0.0001	0.791	0.498	a
<i>Affected hind feet</i>	0.268	< 0.0001	0.747	0.549	a
<i>Affected elbows</i>	-0.119	0.0003	0.802	0.316	a
<i>Affected axillae</i>	0.157	< 0.0001	0.619	0.565	a
<i>Flexural dermatitis</i>	0.111	< 0.0001	0.375	0.751	a
<i>Affected ear pinnae</i>	0.231	< 0.0001	0.579	0.696	a
<i>Affected ear margins</i>	-0.223	< 0.0001	0.919	0.253	a
<i>Affected lips</i>	0.119	< 0.0001	0.418	0.719	a
<i>Affected genitalia/ventral tail</i>	0.053	0.073	0.434	0.628	a
<i>Affected lateral thorax or flanks</i>	-0.109	0.0008	0.779	0.332	a
<i>Affected dorso lumbar</i>	-0.376	< 0.0001	0.815	0.585	a
<i>Positive intradermal test</i>	0.199	< 0.0001	0.346	0.87	a
<i>Positive serology</i>	0.271	< 0.0001	0.349	0.941	a
<i>Willemse major criterion 3: affected members or face</i>	0.208	< 0.0001	0.945	0.194	a
<i>Willemse major criterion 4: breed or familial disposition</i>	0.08	0.0076	0.53	0.565	a

FACTORES DE MANEJO

Criterion	Correlation	P value	OR	95% CI	Estudio
<i>18. Outside under 2 months of age (reference: not at all) Few days a week</i>	-	0.018	0.70	0.52±0.94	B
<i>18. Outside under 2 months of age (reference: not at all) Once a day</i>	-	0.016	0.71	0.53±0.94	B
<i>18. Outside under 2 months of age (reference: not at all) Several times a day</i>	-	<0.001	0.61	0.48±0.78	B

19. Walking outside when 5 months old (reference: under 30 min) Over 2 hours per day	-	0.012	0.63	0.44±0.90	B
--	---	-------	-------------	-----------	---

FACTORES DE EXPRESIÓN GENICA

Criterion	Lesional	Nonlesional	Estudio
	TFR	TFR	
Inflammation/immunology			
LOC490461 (S100A8)‡ // XP_547583.1	22.81		C
LOC 485209 (INPPL1) // NP_001558.2	7.49		C
LOC483954 (SCCA-2) // XP_541074.1	3.11		C
LOC480749 (SAA3) // XP_537868.1	3.07		C
Serum amyloid A protein (Canis familiaris) – no records // AAA62765.1	2.91		C
LOC403816 (TIMP1) // BAA32393.1	2.72		C
LOC751814 (SAA) // AAA62762.1	2.67		C
C10orf118 [CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) tumour antigen L14-2] // AAM44457.1		2.16	C
IL1RAPL1 (interleukin 1 receptor accessory protein-like 1) // NP_001009038.1		-1.24	C
LOC488898 (ARTS-1) // XP_546015.1	-1.60	-3.4	C
Cell cycle/apoptosis/repair/lesion formation			
LOC477298 (POSTN) // XP_534490.1	4.52	2.85	C
LOC478537 (down-regulated in ovarian cancer 1 isoform 2) // XP_535715.2	2.53	3.07	C
LOC474674 (similar to RAD50 homologue isoform 1) // XP_531901.1	2.00		C
LOC484662 (CIDE-3) // XP_541777.1	-1.99		C
LOC482986 (SYND1) // XP_540099.1		-1.13	C
LOC489256 (Cadherin-14) // XP_546374.1		-1.54	C
LOC8451 (Cullin 4A) // AAR13072.1		-1.60	C
Translational control			
LOC474556 (eIF-5B) // XP_531784.1	3.36	3.03	C
Transport/regulation			
LOC480332 (kinectin 1) // XP_537455.1	2.19	1.66	C
LOC478312 (Myosin Va) // XP_535487.1	2.05	1.98	C
LOC475224 (A-kinase anchor protein 9 isoform 2) // XP_532456.1	1.65	1.61	C
Canis familiaris ret proto-oncogene (RET) // XP_543915.1	-2.31	-5.3	C
LOC480623 [sperm-associated antigen 5 (Astrin)] // XP_537743.1	1.56		C
LOC480045 (Nucleoprotein TPR) // XP_537167.1		2.21	C
LOC479689 (potassium channel tetramerization) // XP_536820.2		-1.18	C
LOC486205 (FERM, RhoGEF and pleckstrin domain protein 2) // XP_543330.1		-1.26	C
LOC487294 (ATP-binding cassette C12e) // XP_544420.1		-1.58	C
TJP3 (tight junction protein 3) // NP_001003202.1		-1.63	C
LOC486657 (phospholipase C, zeta 1) // XP_543784.1		-1.65	C

Barrier formation			
GOLGA4 subfamily a, 5 // CAA54261.1	2.09	2.19	C
GOLGA4 subfamily a, 4 // AAC51791.1	1.41	1.39	C
GOLGA4 subfamily a, 5 // NP_002069.2	1.41	1.85	C
LOC143662 (Mucin-15) // AAH20912.2	1.29		C
LOC483653 (Mucin-2) // XP_540774.1		-1.47	C
Transcription factor			
LOC481111 (STAT2) // XP_538232.1		-1.21	C
CGGBP1(CGG triplet repeat binding protein 1) // AAD04161.1		-1.70	C
LOC485022 (FUSE binding protein 2) // XP_542140.1		-1.44	C
FOXO4 (foxhead box) // XP_549066.1		-1.66	C
Miscellaneous			
LOC475424 (EEA1) // XP_532649.1	2.42	2.23	C
LOC610752 (CG15747-PA) // XP_868363.1	2.02	1.54	C
C6orf142 (chromosome 6 open reading frame 142) // NP_612636.1	-2.28	-5.4	C
LOC492014 (sushi-repeat-) // XP_549134.1	-2.50	-6.8	C
Hypothetical protein LOC55086 // AAH70110.1	-2.70	-8.5	C
LOC477332 (RING-H2 protein) // XP_534526.1		2.49	C
LOC480963 (ATRX1) // XP_538084.1		1.83	C
C1orf163 (hypothetical protein LOC65260) // AAH15313.1		-1.47	C
LOC 465184 (FBXL10) // XP_520652.2		-1.50	C
LOC2346 (FOLH1) // AAC83972.1		-1.51	C
LOC491989 (S6K-alpha 6) // XP_549109.1		-3.71	C
LOC476102 (mSin3A-associated protein 130) // XP_533311.1		-1.66	C
LOC489724 (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase-like) // XP_546844.1		-1.72	C
LOC488148 (similar to ecotropic viral integration site 1) // XP_545272.1		-1.82	C
LOC50525 (Spag6) // NP_056588.1		-3.94	C
LOC477037 (hypoxia-induced gene 1) // XP_534235.1	1.42		C

FACTORES ALERGÉNICOS

Criterion	% casos	Estudio
Allergens		
House dust	55.2	D
House dust mite	61.4	D
Grasses		
Johnson grass	51	D
Bermuda	46.5	D
Orchard	44.6	D
Common reed	39.6	D

<i>Velvet</i>	35.6	D
<i>Sweet vernal</i>	28.1	D
<i>Ryegrass</i>	26.7	D
<i>Timothy</i>	24.8	D
<i>Bluegrass</i>	18.8	D
<i>Reed/Canary grass</i>	15.8	D
Trees		
<i>Ash</i>	63.5	D
<i>Mulberry</i>	49.5	D
<i>Willow/Sycamore</i>	45.8	D
<i>Olive</i>	37.5	D
<i>Alder</i>	37.5	D
<i>Oak</i>	29.7	D
<i>Japanese privet</i>	29.2	D
<i>White birth</i>	25	D
<i>Cypress</i>	22.9	D
<i>Beech</i>	20.8	D
<i>Japanese cedar</i>	19.8	D
<i>Juniper</i>	17.8	D
<i>Japanese pine</i>	11.5	D
Indoor		
<i>Orris root</i>	38.5	D
<i>Tobacco smoke</i>	31.3	D
<i>Cotton</i>	24	D
<i>Wool</i>	22.9	D
<i>Jute/Sisal</i>	8.3	D
<i>Kapok</i>	7.9	D
<i>Orlon/Nylon/Rayon</i>	0	D
Insects		
<i>House fly</i>	22.9	D
<i>Cockroach</i>	15.6	D
<i>Mosquito</i>	9.4	D
<i>Flea</i>	7.9	D
Weeds		
<i>Sage</i>	57.3	D
<i>Plantain</i>	51	D
<i>Pigweed</i>	45.5	D
<i>Lamb's quarters</i>	35.6	D
<i>Goldenrod</i>	30.2	D
<i>Ragweed</i>	22.8	D
<i>Marsh elder</i>	18.8	D

<i>Thistle</i>	17.7	D
<i>Dock/Sorrel</i>	10.9	D
Molds		
<i>Pullularia</i>	44.8	D
<i>Alternaria</i>	39.6	D
<i>Curvularia</i>	38.5	D
<i>Hormodendrum</i>	35.4	D
<i>Stemphylium</i>	35.4	D
<i>Penicillium</i>	36.6	D
<i>Heminthosporidium</i>	33.3	D
<i>Candida Albicans</i>	33.3	D
<i>Fusarium</i>	29.2	D
<i>Aspergillus</i>	19.8	D
<i>Rhizopus</i>	15.8	D
Epidermals		
<i>Mixed feathers</i>	25.7	D
<i>Mouse epithelia</i>	22.9	D
<i>Cat epithelia</i>	9.9	D
<i>Dog epithelia</i>	0	D
Staphylococcus		
<i>Staphylococcus</i>	19.8	D
Malassezia		
<i>Malassezia</i>	21.9	D
Food		
<i>Chicken</i>	60.4	D
<i>Turkey</i>	57.3	D
<i>Brewer's yeast</i>	41.7	D
<i>Soybean</i>	36.6	D
<i>Corn</i>	32.7	D
<i>Rice</i>	32.7	D
<i>Barley</i>	30.2	D
<i>Eggs</i>	28.7	D
<i>Peas</i>	28.1	D
<i>Milk</i>	27.7	D
<i>Oatmeal</i>	26	D
<i>Wheat</i>	25.7	D
<i>Tomato pomace</i>	25	D
<i>Carrots</i>	24	D
<i>Kelp</i>	16	D
<i>Lamb</i>	13.5	D
<i>Sorghum</i>	13.5	D

Pork	12.9	D
Beef	10.9	D
White potato	10.4	D
Rabbit	6.3	D
Venison	5	D

Tabla i: Factores de riesgo iniciales considerados en el estudio, segmentados según grupos de riesgo y sus respectivos valores estadísticos.

11.2. Tabla ii

FACTORES GENERALES

Criterion	Correlation	P value	OR	95% CI	Sensitivity	Specificity	Estudio
Age at onset less than 2 years	0.097	0.0013	-	-	0.522	0.593	a
Age at onset less than 3 years	0.158	0.0001	-	-	0.686	0.494	a
21. Age	-	0.001	1.05	1.03±1.07	-	-	B
Breed predisposition	0.069	0.0215	-	-	0.509	0.573	a
b) Over 50% of white colour in the coat (reference: no)	-	0.001	1.28	1.13±1.47	-	-	B
Seasonality winter	0.074	0.0008	-	-	0.045	0.988	a

FACTORES AMBIENTALES

Criterion	Correlation	P value	OR	95% CI	Sensitivity	Specificity	Estudio
Mostly indoor	0.186	0.0001	-	-	0.837	0.34	a
Mostly outdoor	-0.118	0.0008	-	-	0.91	0.178	a
Indoor and outdoor	-0.121	0.0009	-	-	0.934	0.146	a
Urban environment	-0.054	0.075	-	-	0.605	0.458	a
Rural environment	0.053	0.0712	-	-	0.285	0.771	a
b) Wood-®red heating system (reference: no)	-	0.016	0.83	0.72±0.97	-	-	B
4. Type of house at the moment (reference: apartment) Row house	-	0.095	0.88	0.76±1.02	-	-	B
4. Type of house at the moment (reference: apartment) Detached house (wood)	-	0.001	0.76	0.66±0.87	-	-	B
4. Type of house at the moment (reference: apartment) Detached house (not wood)	-	0.010	0.78	0.64±0.94	-	-	B

<i>b) Extremely clean household (reference: all others)</i>	-	0.025	1.51	1.05±2.15	-	-	B
<i>12. Born in owner family (reference: no)</i>	-	0.001	0.33	0.24±0.47	-	-	B
<i>13. Living with other dogs (reference: no)</i>	-	0.001	0.71	0.64±0.79	-	-	B
<i>14. Living with other animals (reference: no)</i>	-	0.028	0.88	0.78±0.99	-	-	B
<i>16. Does the dog have a yard (reference: no) Yes a yard where the dog can be loose</i>	-	0.051	0.88	0.78±1.00	-	-	B
<i>16. Does the dog have a yard (reference: no) Yes an outside kennel where the dog can be loose</i>	-	0.001	0.67	0.55±0.81	-	-	B
<i>Seasonality winter</i>	0.074	0.0008	-	-	0.045	0.988	a

TRATAMIENTOS

Criterion	Correlation	P value	Sensitivity	Specificity	Estudio
<i>Corticosteroid-responsive pruritus</i>	0.343	0.0001	0.782	0.593	a
<i>Efficacy of previous antibiotics poor</i>	-0.135	0.0001	0.8	0.336	a
<i>Efficacy of previous antibiotics good</i>	0.192	0.0001	0.483	0.743	a
<i>Efficacy of previous antifungals poor</i>	-0.098	0.0052	0.928	0.138	a
<i>Efficacy of previous antifungals good</i>	0.143	0.0001	0.181	0.941	a

SIGNOS CLINICOS

Criterion	Correlation	P value	Sensitivity	Specificity	Estudio
<i>Pruritus sine materia at onset</i>	0.174	< 0.0001	0.609	0.597	a
<i>Dry skin/seborrhea sicca</i>	-0.098	0.0027	0.814	0.281	a
<i>Chronic or recurrent bacterial infections</i>	0.073	0.0179	0.664	0.419	a
<i>Chronic or recurrent yeast infections</i>	0.181	< 0.0001	0.327	0.866	a
<i>Chronic or recurrent otitis externa</i>	0.208	< 0.0001	0.502	0.743	a
<i>Otitis externa, first episode before other signs</i>	0.082	0.003	0.216	0.862	a
<i>Otitis externa, first episode concomitant or after</i>	0.149	< 0.0001	0.237	0.905	a
<i>Spring/summer conjunctivitis</i>	0.133	< 0.0001	0.209	0.913	a
<i>Spring/summer sneezing/rhinitis</i>	0.078	0.001	0.066	0.976	a
<i>Previous episodes hot spots</i>	-0.059	0.0762	0.911	0.13	a
<i>Chronic diarrhoea/vomiting</i>	0.093	0.0003	0.134	0.937	a
<i>Hyperhidrosis</i>	0.13	< 0.0001	0.126	0.968	a
<i>Affected front feet</i>	0.273	< 0.0001	0.791	0.498	a
<i>Affected hind feet</i>	0.268	< 0.0001	0.747	0.549	a
<i>Affected elbows</i>	-0.119	0.0003	0.802	0.316	a

<i>Affected axillae</i>	0.157	< 0.0001	0.619	0.565	a
<i>Flexural dermatitis</i>	0.111	<0.0001	0.375	0.751	a
<i>Affected ear pinnae</i>	0.231	< 0.0001	0.579	0.696	a
<i>Affected ear margins</i>	-0.223	< 0.0001	0.919	0.253	a
<i>Affected lips</i>	0.119	< 0.0001	0.418	0.719	a
<i>Affected genitalia/ventral tail</i>	0.053	0.073	0.434	0.628	a
<i>Affected lateral thorax or flanks</i>	-0.109	0.0008	0.779	0.332	a
<i>Affected dorso lumbar</i>	-0.376	< 0.0001	0.815	0.585	a
<i>Positive intradermal test</i>	0.199	< 0.0001	0.346	0.87	a
<i>Positive serology</i>	0.271	< 0.0001	0.349	0.941	a
<i>Willemse major criterion 3: affected members or face</i>	0.208	< 0.0001	0.945	0.194	a
<i>Willemse major criterion 4: breed or familial disposition</i>	0.08	0.0076	0.53	0.565	a

FACTORES DE EXPRESIÓN GENICA

<i>Criterion</i>	Lesional TFR	Nonlesional TFR	Estudio
Inflammation/immunology			
<i>LOC490461 (S100A8)‡ // XP_547583.1</i>	22.81		C
<i>LOC 485209 (INPPL1) // NP_001558.2</i>	7.49		C
<i>LOC483954 (SCCA-2) // XP_541074.1</i>	3.11		C
<i>LOC480749 (SAA3) // XP_537868.1</i>	3.07		C
<i>Serum amyloid A protein (Canis familiaris) – no records // AAA62765.1</i>	2.91		C
<i>LOC403816 (TIMP1) // BAA32393.1</i>	2.72		C
<i>LOC751814 (SAA) // AAA62762.1</i>	2.67		C
<i>C10orf118 [CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) tumour antigen L14-2] // AAM44457.1</i>		2.16	C
<i>IL1RAPL1 (interleukin 1 receptor accessory protein-like 1) // NP_001009038.1</i>		-1.24	C
<i>LOC488898 (ARTS-1) // XP_546015.1</i>	-1.60	-3.4	C
Cell cycle/apoptosis/repair/lesion formation			
<i>LOC477298 (POSTN) // XP_534490.1</i>	4.52	2.85	C
<i>LOC478537 (down-regulated in ovarian cancer 1 isoform 2) // XP_535715.2</i>	2.53	3.07	C
<i>LOC474674 (similar to RAD50 homologue isoform 1) // XP_531901.1</i>	2.00		C
<i>LOC484662 (CIDE-3) // XP_541777.1</i>	-1.99		C
<i>LOC482986 (SYND1) // XP_540099.1</i>		-1.13	C
<i>LOC489256 (Cadherin-14) // XP_546374.1</i>		-1.54	C
<i>LOC8451 (Cullin 4A) // AAR13072.1</i>		-1.60	C
Translational control			
<i>LOC474556 (eIF-5B) // XP_531784.1</i>	3.36	3.03	C

Transport/regulation			
<i>LOC480332 (kinectin 1) // XP_537455.1</i>	2.19	1.66	C
<i>LOC478312 (Myosin Va) // XP_535487.1</i>	2.05	1.98	C
<i>LOC475224 (A-kinase anchor protein 9 isoform 2) // XP_532456.1</i>	1.65	1.61	C
<i>Canis familiaris ret proto-oncogene (RET) // XP_543915.1</i>	-2.31	-5.3	C
<i>LOC480623 [sperm-associated antigen 5 (Astrin)] // XP_537743.1</i>	1.56		C
<i>LOC480045 (Nucleoprotein TPR) // XP_537167.1</i>		2.21	C
<i>LOC479689 (potassium channel tetramerization) // XP_536820.2</i>		-1.18	C
<i>LOC486205 (FERM, RhoGEF and pleckstrin domain protein 2) // XP_543330.1</i>		-1.26	C
<i>LOC487294 (ATP-binding cassette C12e) // XP_544420.1</i>		-1.58	C
<i>TJP3 (tight junction protein 3) // NP_001003202.1</i>		-1.63	C
<i>LOC486657 (phospholipase C, zeta 1) // XP_543784.1</i>		-1.65	C
Barrier formation			
<i>GOLGA4 subfamily a, 5 // CAA54261.1</i>	2.09	2.19	C
<i>GOLGA4 subfamily a, 4 // AAC51791.1</i>	1.41	1.39	C
<i>GOLGA4 subfamily a, 5 // NP_002069.2</i>	1.41	1.85	C
<i>LOC143662 (Mucin-15) // AAH20912.2</i>	1.29		C
<i>LOC483653 (Mucin-2) // XP_540774.1</i>		-1.47	C
Transcription factor			
<i>LOC481111 (STAT2) // XP_538232.1</i>		-1.21	C
<i>CGGBP1(CGG triplet repeat binding protein 1) // AAD04161.1</i>		-1.70	C
<i>LOC485022 (FUSE binding protein 2) // XP_542140.1</i>		-1.44	C
<i>FOXO4 (foxhead box) // XP_549066.1</i>		-1.66	C
Miscellaneous			
<i>LOC475424 (EEA1) // XP_532649.1</i>	2.42	2.23	C
<i>LOC610752 (CG15747-PA) // XP_868363.1</i>	2.02	1.54	C
<i>C6orf142 (chromosome 6 open reading frame 142) // NP_612636.1</i>	-2.28	-5.4	C
<i>LOC492014 (sushi-repeat-) // XP_549134.1</i>	-2.50	-6.8	C
<i>Hypothetical protein LOC55086 // AAH70110.1</i>	-2.70	-8.5	C
<i>LOC477332 (RING-H2 protein) // XP_534526.1</i>		2.49	C
<i>LOC480963 (ATRX1) // XP_538084.1</i>		1.83	C
<i>C1orf163 (hypothetical protein LOC65260) // AAH15313.1</i>		-1.47	C
<i>LOC465184 (FBXL10) // XP_520652.2</i>		-1.50	C
<i>LOC2346 (FOLH1) // AAC83972.1</i>		-1.51	C
<i>LOC491989 (S6K-alpha 6) // XP_549109.1</i>		-3.71	C
<i>LOC476102 (mSin3A-associated protein 130) // XP_533311.1</i>		-1.66	C
<i>LOC489724 (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase-like) // XP_546844.1</i>		-1.72	C
<i>LOC488148 (similar to ecotropic viral integration site 1) // XP_545272.1</i>		-1.82	C
<i>LOC50525 (Spag6) // NP_056588.1</i>		-3.94	C
<i>LOC477037 (hypoxia-induced gene 1) // XP_534235.1</i>	1.42		C

FACTORES ALERGÉNICOS

<i>Criterion</i>	<i>% casos</i>	<i>Estudio</i>
Allergens		
<i>House dust</i>	55.2	D
<i>House dust mite</i>	61.4	D
Grasses		
<i>Johnson grass</i>	51	D
Weeds		
<i>Sage</i>	57.3	D
<i>Plantain</i>	51	D
Food		
<i>Chicken</i>	60.4	D
<i>Turkey</i>	57.3	D

Tabla ii: Factores de riesgo finales incluidos en el modelo, segmentados según nodos de riesgo y sus respectivos valores estadísticos.

11.3. Tabla iii

RIESGO	INAPRECIABLE	POSIBLE	MODERADO	ELEVADO
INAPRECIABLE	INAPRECIABLE	POSIBLE	POSIBLE	MODERADO
POSIBLE	POSIBLE	POSIBLE	MODERADO	MODERADO
MODERADO	POSIBLE	MODERADO	MODERADO	ELEVADO
ELEVADO	MODERADO	MODERADO	ELEVADO	ELEVADO

Tabla iii: Cruzamientos según Zepeda.