



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

ENFERMEDADES GENÉTICAS EN LA ESPECIE CANINA

CANINE GENETIC DISEASES

Autor/es

Miriam Micó Ceballos

Director/es

Inmaculada Martín Burriel
Adelaida Hernaiz Martorell

Facultad de Veterinaria

2022-2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	5
5. METODOLOGÍA	6
5.1. Bases de datos:	6
5.2. Términos de búsqueda:	6
5.3. Justificación de las patologías elegidas:	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
6.1. HIPERURICOSURIA E HIPERURICEMIA:	7
6.1.1. Raza afectada y razas predispuestas:	7
6.1.2. Patogenia:	8
6.1.3. Base genética de la enfermedad:	9
6.1.4. Cuadro Clínico:	10
6.1.5. Diagnóstico:	10
6.1.6. Tratamiento:	11
6.1.7. Método genético de control:	11
6.2. TOXICOSIS POR LACTONAS MACROCÍCLICAS Y OTRAS DROGAS:	12
6.2.1. Raza afectada y razas predispuestas:	12
6.2.2. Patogenia	12
6.2.3. Base genética:	13
6.2.4. Cuadro Clínico:	14
6.2.5. Diagnóstico:	14
6.2.6. Tratamiento:	14
6.2.7. Método genético de control:	15
6.3. ICTIOSIS:	15
6.3.1. Raza afectada y razas predispuestas:	15
6.3.2. Patogenia:	15
6.3.3. Base genética:	16

6.3.4.	Cuadro Clínico:	17
6.3.5.	Diagnóstico:	18
6.3.6.	Tratamiento:	18
6.3.7.	Método de control genético:	19
6.4.	MIELOPATÍA DEGENERATIVA	19
6.4.1.	Raza afectada y razas predispuestas:	19
6.4.2.	Patogenia:	20
6.4.3.	Base genética:	20
6.4.4.	Cuadro Clínico:	21
6.4.5.	Diagnóstico:	21
6.4.6.	Tratamiento:	21
6.4.7.	Método de control genético:	21
7.	CONCLUSIONES	22
8.	CONCLUSIONS	23
9.	VALORACIÓN PERSONAL	23
10.	BIBLIOGRAFÍA	24

1. RESUMEN

Las razas caninas comenzaron a crearse hace 300 años. El término de "raza" se define como: Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia. En los animales, una raza canina es un grupo de perros que tienen características muy similares o casi idénticas en su aspecto o comportamiento o generalmente en ambos, sobre todo porque vienen de un sistema selecto de antepasados que tenían las mismas características. Desde entonces, la población humana ha creado cientos de razas, según las características fenotípicas deseadas. En la actualidad, existen aproximadamente 400 razas caninas. Sin embargo, esta selección artificial ha hecho perpetuar líneas genéticas que albergan genes que poseen ciertas mutaciones. La variabilidad genética ha disminuido y ello conlleva que algunas enfermedades de carácter autosómico recesivo se pongan de manifiesto ya que, el aumento de la endogamia hace que un alto porcentaje de individuos sean portadores de las dos copias mutadas del gen. Algunas de las patologías más prevalentes e importantes son: Hiperuricosuria e Hiperuricemia, Resistencia a Lactonas Macrocíclicas, Ictiosis y Mielopatía Degenerativa, entre otras. La concienciación de la población sobre los problemas asociados a las prácticas inadecuadas de reproducción y cría es fundamental, y los profesionales veterinarios tenemos el compromiso de proporcionar información sobre las buenas prácticas en este ámbito, velando por la salud y la calidad de vida de nuestros animales. Es de vital importancia el conocimiento de las consecuencias que puede acarrear a largo plazo la disminución y pérdida de variabilidad genética en la especie canina, y los recursos que tenemos a nuestra disposición para evitar que eso suceda.

2. ABSTRACT

Dog breeds began to be created 300 years ago. The term "race" is defined as: Each of the groups into which some biological species are subdivided and whose differential characters are perpetuated by inheritance. In animals, a dog breed is a group of dogs that have very similar or nearly identical characteristics in their appearance or behaviour or generally in both, especially because they come from a select system of ancestors who had the same characteristics. Since then, the human population has created hundreds of races, according to the desired phenotypic characteristics. At present, there are approximately 400 dog breeds. However, this artificial selection has perpetuated genetic lines that harbour genes that possess certain mutations. Genetic variability has decreased and this means that some autosomal recessive diseases become apparent, since the increase in inbreeding causes a high percentage of individuals being carriers of the two mutated copies of the gene. Some of the most prevalent and important pathologies are: Hyperuricosuria and Hyperuricemia, Resistance to

Macrocyclic Lactones, Ichthyosis and Degenerative Myelopathy, among others. Raising public awareness of the problems associated with inappropriate practices of reproduction and breeding is essential, and veterinary professionals are committed to provide information in this area, ensuring the health and quality of life of our animals. The knowledge of the long-term consequences of decreasing and losing genetic variability in the canine species, along with the resources we have at our disposal to prevent that from happening, are of the utmost importance.

3. INTRODUCCIÓN

Hace 300 años que la población humana trabaja en la creación de las razas caninas con el fin de obtener un animal que posea habilidades específicas. Durante el proceso de creación de estas razas, se dieron cuenta de que, realizando cruzamientos entre determinados individuos, podían obtener una descendencia en la que dichas habilidades se vieran potenciadas. En un principio, se buscaba obtener animales de trabajo que tuvieran buenas cualidades para ser guardianes, cazadores, recolectores de presas acuáticas, sabuesos, etc. Sin embargo, con el paso de los años se ha producido un cambio de mentalidad en la sociedad, y en la actualidad existe un porcentaje mayor de perros que se tienen como animal de compañía en los hogares.

Esto ha hecho que las razas evolucionen hacia distintos objetivos, siendo seleccionadas en mayor medida por su aspecto que por sus competencias y cualidades relativas al trabajo. El ser humano se ve atraído por animales que poseen rasgos exóticos y exacerbados, por ello la selección ha ido dirigida a establecer el tamaño del cuerpo, el tipo de pelaje, el color, o la forma del cráneo.

Como consecuencia, se han establecido las razas miniatura, braquiocefálicas, con orejas muy grandes, extremidades muy cortas, o colores de pelaje concretos. Para conseguir esto, se realizaron cruzamientos entre individuos muy similares entre sí, pertenecientes a pequeños grupos o líneas. Todo ello lleva consigo un aumento de la consanguinidad y la endogamia, ya que se produce un descenso en la variabilidad genética, y la creación de un cuello de botella en la población. Al mismo tiempo que se heredan alelos que producen determinados rasgos fenotípicos, diferentes alelos deletéreos se han podido distribuir dentro de una raza, teniendo una influencia desproporcionada en posteriores generaciones. (Sevane N, Dunner N, Laboratorio de Genética. Dpto. de Producción Animal. Facultad de Veterinaria, UCM. 2014)

Las prácticas inadecuadas de cruce y la insuficiente presión selectiva hacia caracteres de salud y bienestar, ha convertido a ciertas razas en especialmente susceptibles a un gran número de

desórdenes. (Sevane N, Dunner N, Laboratorio de Genética. Dpto. de Producción Animal. Facultad de Veterinaria, UCM. 2014)

Estos desórdenes vienen determinados por la condición genética del individuo, que ha sufrido alguna mutación en un determinado momento, y en algunos casos producen patologías que pueden ser más o menos graves. Algunas patologías de origen genético son de carácter monogénico, ya que sólo es necesaria la implicación de un gen para su manifestación. Por otro lado, existen las de carácter poligénico, en las que están implicados varios genes del genoma de un individuo. (Beuk, S. et al, 2013)

La forma de herencia más frecuente es la autosómica recesiva, en la que es necesaria la mutación de ambos alelos de un mismo gen para desarrollar la enfermedad. Aunque también existe la forma autosómica dominante, en la que sólo es precisa la herencia de un alelo mutado para su manifestación. (Genética clásica y genética molecular, Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. 2009).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En este trabajo, se pretende recopilar y actualizar la información disponible hasta el momento sobre ciertas patologías con base genética que se producen como consecuencia de la consanguinidad, con el objetivo de que dicha información pueda servir de apoyo para el seguimiento de estas patologías. De entre todas las patologías genéticas existentes, se han seleccionado algunas de las más prevalentes, incluyendo la definición de cada enfermedad, su etiología y diagnóstico genético, el cuadro clínico, y el tratamiento (en su caso).

Dentro de este objetivo general, se incluyen los siguientes objetivos específicos:

- Actualizar los conocimientos existentes sobre enfermedades hereditarias en la especie canina.
- Proporcionar información que sirva de apoyo diagnóstico a profesionales veterinarios dedicados a pequeños animales.
- Dar a conocer la importancia de establecer unos programas de cría responsables y las consecuencias de las prácticas irresponsables de cría.
- Profundizar en los mecanismos genéticos y fisiopatológicos producidos en las diferentes enfermedades.

5. METODOLOGÍA

5.1. Bases de datos:

Las bases de datos utilizadas para recopilar la información plasmada en este trabajo han sido las siguientes:

- DVM 360
- OMIA
- Pubmed
- American Kennel Club
- SCOPUS
- Genómica BMC.

5.2. Términos de búsqueda:

La búsqueda bibliográfica ha sido realizada con los siguientes términos: *hereditary diseases prevalent in dogs, genetic disorders in dog, prevalence of specific diseases within a breed, canine genetic disease, genetic traits in dogs, breed evolution over the years, dog evolution, the dog genome, molecular diagnostic techniques in dogs y genetic methods for the control of hereditary canine disease, multidrug resistance, ABCB1 gene in dogs, hyperuricosuria and hyperuricemia in dogs, PNPLA1 gene, methods of prevention of hereditary diseases in the dog breed, SP110 gene, SOD1 gene, ichthyosis in dogs, treatment, diagnosis, canine MDR1 gene, degenerative myelopathy in dogs, gen SLC2A9 in dogs.*

La información relativa a las enfermedades la he seleccionado en función de su fecha de publicación, eligiendo los artículos escritos en los últimos 7 años. Para información general, me he basado únicamente en que esté contrastada y revisada por pares.

5.3. Justificación de las patologías elegidas:

Un estudio realizado por Jonas Donner et al., publicado en la revista Plos Genetics en el año 2018, ha determinado las enfermedades de carácter genético con más importancia en la actualidad, ya que han comprobado la frecuencia en la que se encuentra el alelo que produce la enfermedad en la muestra de población estudiada (Tabla 1). Por ello, este artículo ha servido de referencia para seleccionar las enfermedades descritas en este trabajo. La información obtenida y sintetizada se detalla en el apartado siguiente.

Tabla 1. Frecuencia y distribución de 152 variantes de enfermedades genéticas en más de 100.000 perros de pura raza y mestizos (Donner J. et al, 2018. *Plos Genetics*).

Tested disease variant	OMIA ^a entry	Breed(s) variant was previously characterized in	Mixed breed dogs		Combined purebred study sample	
			Rank	Disease allele frequency [%]	Rank	Disease allele frequency [%]
Degenerative Myelopathy (DM)	000263–9615	>120 breeds	1	7.771	1	5.414
Cone-Rod Dystrophy (cord1-PRA/crd4) ^b	001432–9615	>5 breeds	2	3.664	3	1.519
Progressive Rod-Cone Degeneration (<i>prcd</i> -PRA)	001298–9615	>30 breeds	3	3.418	2	1.746
Hyperuricosuria (HUU)	001033–9615	>30 breeds	4	2.155	5	1.319
Collie Eye Anomaly (CEA)	000218–9615	>10 breeds	5	1.600	6	1.080
Exercise-Induced Collapse (EIC)	001466–9615	>10 breeds	6	1.131	7	1.005
Multidrug Resistance 1 (<i>MDR1</i> gene variant)	001402–9615	>15 breeds	7	1.046	8	0.989
von Willebrand's Disease Type 1 (vWD 1)	001057–9615	>20 breeds	8	0.768	4	1.460
Golden Retriever Ichthyosis	001588–9615	Golden Retriever	9	0.710	12	0.699
Primary Lens Luxation (PLL)	000588–9615	>20 breeds	10	0.613	9	0.771

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. HIPURURICOSURIA E HIPURURICEMIA:

6.1.1. Raza afectada y razas predispuestas:

Raza afectada: Dálmata. El 100 % de los individuos son hiperuricosúricos, los machos tienen 16,4 veces más probabilidades que las hembras de verse afectados por urolitos de urato y aproximadamente el 35 % de ellos presentan síntomas de urolitiasis por urato en algún momento de sus vidas. (Karmi N. et al, 2010).

Razas predispuestas y frecuencias alélicas: Bulldogs (0,16), Terrier Russo Negro (0,51), American Staffordshire Terrier (0,02), Aus-Pastor australiano (0,03), Pastor alemán (0,02), Schnauzer gigante (0,05), Parson (Jack) Russell Terrier (0,03), Labrador Retriever (< 0,01), Munsterlander (0,14), Pomerania (0,01), Sudafricana Boerboel (0,11) y Weimaraner (0,15) (Figura 2) (Karmi N. et al, 2010).

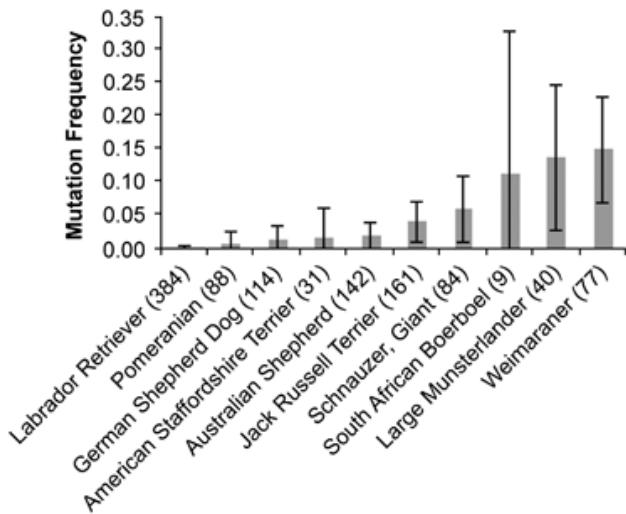


Figura 2. Frecuencia de alelos mutantes dentro de las razas (Karmi N. et al, 2010).

El porcentaje estimado (esperado) de perros afectados en la raza Bulldog fue del 3 %, y se estimó que el 27 % de la población eran portadores. Para la raza BRT, se estimó que el 27 % estaban afectados y el 50 % eran portadores.(Karmi N. et al, 2010).

6.1.2. Patogenia:

El ácido úrico es un producto intermedio del metabolismo de las proteínas y los nucleótidos. Este compuesto se transforma en alantoína, que puede ser excretada por los riñones ya que es más soluble en agua. Un exceso de su excreción en orina por errores en su proceso metabólico es lo que se conoce como hiperuricosuria, la cual constituye un factor predisponente de la formación de cálculos de urato. (karmi N. et al, 2010)

Esta patología se caracteriza por un defecto en el transporte de ácido úrico tanto en el hígado como en los túbulos proximales del riñón, que conduce a la acumulación de este ácido tanto en sangre como en orina, lo que se denomina hiperuricosuria e hiperuricemia relativa, respectivamente.

La mayoría de los mamíferos, en la metabolización de las purinas (bases nitrogenadas sintetizadas por el propio organismo o que están presentes en algunos alimentos) excretan alantoína como producto de desecho en la orina debido a su degradación. (Karmi N. et al, 2010)

Los humanos, los grandes simios y los perros de raza dálmata producen un producto de degradación diferente, el ácido úrico. Esto conduce a niveles elevados de ácido úrico en la sangre y la orina que pueden provocar enfermedades importantes, como es la formación de urolitos compuestos por urato. A diferencia de muchos otros mamíferos, experimentan un transporte bidireccional de urato a lo largo de la nefrona, lo que resulta en una reabsorción neta de urato del filtrado glomerular. En los dálmatas,

la reabsorción se pierde por completo y la excreción de uratos iguala o supera la tasa de filtración glomerular.

Esta patología no es exclusiva de este desorden genético, sino que también puede deberse a problemas hepáticos, como shunt portosistémico (en Yorkshire Terrier o Schnauzer miniatura), microdisplasia vascular hepática (en Bichón Maltés) o enfermedad hepática crónica (en Cocker Spaniel), por una reducción en la transformación de amonio a urea o de ácido úrico a alantoína. Hay que destacar que en los Dálmatas a pesar de demostrarse la causa genética, se sabe que existen otros desórdenes tanto en hígado como a nivel renal que favorecen también el exceso de ácido úrico en la orina. (karmi N. et al, 2010).

6.1.3. Base genética de la enfermedad:

Un estudio constata la implicación del gen *SLC2A9*, que se encuentra en el cromosoma 3, y que esta enfermedad se hereda como un rasgo autosómico recesivo simple. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.).

Se comprueba que la mutación responsable es una sustitución nucleotídica, (concretamente, existe un cambio del aminoácido cisteína a fenilalanina) provocando una modificación en la proteína codificada por el gen *SLC2A9*, un transportador de urato. (Danika B. et al.,2008).

SLC2A9 se clasifica como parte de la gran familia de transportadores de glucosa. El cambio de aminoácido Cys188Phe ocurre dentro de un residuo altamente conservado ubicado dentro del quinto dominio transmembrana de la proteína. Aunque no se espera que un cambio de aminoácido de cisteína a fenilalanina interrumpa la localización de la hélice alfa en la transmembrana, este cambio podría interrumpir la función adecuada de la proteína al alterar el poro. (Danika B. et al.,2008).

Todos los perros dálmatas son homocigotos para este gen. La mutación identificada también está presente en otras razas de perro, muchas de ellas sin relación filogenética reciente con el dálmata, lo que indica que esta mutación ha debido estar presente en un ancestro común a todas esas razas. (Danika B. et al.,2008).

Este rasgo probablemente se fijó en la raza a través de la selección de un patrón de manchas más distintivo. El patrón del pelaje dálmata implica mutaciones en varios genes que parecen estar estrechamente ligados con el gen *SLC2A9*. (Danika B. et al.,2008).

La teoría actual es que las manchas dálmatas son el resultado de la capa blanca extrema, producida por el gen *MITF* (Factor de transcripción inductor de melanocitos), superpuestas con manchas creadas por la interacción del alelo dominante Roaning, con el alelo recesivo Flecking. (Danika B. et al.,2008).

“La producción alta de ácido úrico es causada por una mutación recesiva en el gen *SLC2A9*, el cual está ligado genéticamente al gen *Flecking*. Es probable que, en el desarrollo de la raza dálmata, la selección de manchas debido al gen *Flecking* se seleccionó inadvertidamente para una producción alta de ácido úrico. Por lo tanto, era imposible alejarse de la alta producción de ácido úrico seleccionando dálmatas con bajo ácido úrico, porque no había ninguno.” (American Kennel Club, 2022).

Se ha demostrado que las razas American Staffordshire Terrier, Aus-Pastor australiano, Pastor alemán, Schnauzer gigante, Parson (Jack) Russell Terrier, Labrador Retriever, Munsterlander, Pomerania, Sudafricana Boerboel y Weimaraner comparten el mismo haplotipo que los perros dálmatas, lo que proporciona evidencia convincente de que este es el gen responsable. Este resultado fue algo inesperado porque *SLC2A9* se clasificó como un miembro de la gran familia de transportadores de glucosa y no tenía una función asignada con respecto al transporte de urato hasta hace poco. (Danika B. et al., 2008).

6.1.4. Cuadro Clínico:

Los síntomas de la hiperuricosuria pueden ser muy dolorosos e incómodos, los principales son:

- Dificultad y dolor al orinar (estranguria).
- Micción frecuente, pero en cantidades pequeñas (polaquiuria).
- Sangre en la orina (hematuria).
- Orinar en lugares inusuales.
- Incontinencia.
- Obstrucción uretral.

Esta condición puede producir infecciones secundarias concomitantes de vías urinarias.

(Barrera & Duque, s. f., Bartges & Callens, 2015).

6.1.5. Diagnóstico:

La hiperuricosuria en el dálmata es relativamente fácil de identificar ya que la orina del dálmata forma un precipitado cristalizado cuando se enfriá.

El diagnóstico se realiza mediante la evaluación de la concentración de ácido úrico en sangre y en orina a nivel laboratorial, y además se pueden evaluar la presencia de cristales o cálculos de urato en orina, que puede ser indicativo de hiperuricosuria.

Además, en las razas predispuestas puede llevarse a cabo la realización de un test genético para confirmar la mutación, y de esta forma los veterinarios podrán conocer el origen de la patología para así seleccionar el tratamiento adecuado. (Barrera & Duque, s. f., Bartges & Callens, 2015)

6.1.6. Tratamiento:

El tratamiento va encaminado a la prevención, disolución o extracción de la urolitiasis. El primer paso será realizar un manejo nutricional correcto, que tiene como objetivo incrementar el pH urinario y reducir las concentraciones de ácido úrico, amonio o iones hidrógeno.

Para ello, se debe reducir el consumo de purinas, esto se consigue mediante una alimentación restringida en proteínas. En algunos pacientes será necesaria la administración de citrato potásico (40-90 mg/kg cada 12-24 horas) como agente alcalinizante. Estas dosis se modificarán acorde a cada individuo para mantener el pH de la orina en torno a 7. (Suárez et al., 2013).

Además, se administrará Alopurinol, que ayuda a disminuir la producción de ácido úrico, a dosis de 7-10 mg/kg cada 12-24 horas por vía oral para su prevención, o a dosis de 15 mg/kg cada 12 por vía oral para su disolución. Es importante conocer el origen de la patología, ya que el alopurinol no es efectivo en pacientes con shunt porto-sistémico y además puede producir efectos indeseables.

En caso de cálculos de gran tamaño el tratamiento es quirúrgico, extrayéndose mediante cistostomía. El tiempo necesario para la disolución es variable (1 a 18 meses) con una media de 3,5 meses. Durante el tratamiento de disolución los pacientes serán monitorizados frecuentemente mediante:

- Técnicas de imagen (considerar ecografía como primera elección) que nos indiquen la reducción en el tamaño y número de urolitos.
- Examen de orina: mantener el pH próximo a 7, la densidad urinaria idealmente inferior a 1,020g/ml y ausencia de cristales.
- Determinación del BUN (nitrógeno ureico en sangre) idealmente valores inferiores a 10 mg/dl.

(Suárez et al., 2013)

6.1.7. Método genético de control:

Aunque los dálmatas están predispuestos a la hiperuricosuria, esto no ocurre con las otras razas, por lo tanto, la forma de reintroducir el gen normal es cruzar un dálmata de raza pura con otra raza. Las pruebas genéticas y la selección en esas razas pueden eliminar la enfermedad. Dentro de la raza dálmata, existe la posibilidad de corregir este defecto mediante la introducción de perros cruzados Dálmata x Pointer no afectados en el acervo genético de raza pura.

El alelo de la enfermedad probablemente se volvió homocigoto en los dálmatas modernos a través de la selección de manchas más distintivas. Sin embargo, la mayoría de los perros cruzados con baja excreción de ácido úrico tienen manchas de tamaño aceptable (de acuerdo con el estándar de la raza), lo que permite a los criadores la oportunidad única de corregir un defecto genético fijo, que hará que

mejore el bienestar de los ejemplares mientras se mantiene la característica de la raza que, en última instancia, puede ser responsable de su fijación. (Bannasch, D. et al, 2008).

6.2. TOXICOSIS POR LACTONAS MACROCÍCLICAS Y OTRAS DROGAS:

6.2.1. Raza afectada y razas predisponentes:

La enfermedad afecta al linaje Collie y Lebreles. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.). La mutación causante de esta enfermedad se encuentra en diferentes frecuencias en las distintas razas caninas, que pueden observarse en la *Tabla 2*. Entre estas, en Collie Rough se observa con una prevalencia del 70 %, en Border Collie se encuentra en un porcentaje menor al 5%; mientras que en el grupo de los lebreles, en Silken Windhound se encuentra en un 30 % y en Whippet de pelo largo 65 %. Estas frecuencias fueron observadas en los Estados Unidos (Pelaez de Luca 2011; Neff et al., 2004, Lerdkrai & Phungphosop, 2021).

Tabla 2. Razas más afectadas por la mutación del gen MDR-1. (Pelaez de Luca 2011; Neff et al., 2004).

Razas más afectadas por la mutación del gen MDR-1	
	Frecuencia
Pastor Australiano	50%
Pastor Australiano miniatura	50%
Border Collie	< 5%
Collie	70%
Pastor Inglés	15%
Pastor Alemán	10%
Whippet de pelo largo	65%
McNab	30%
Antiguo Pastor Inglés	5%
Razas mixtas	5%

6.2.2. Patogenia

El gen *MDR1* codifica para una proteína de membrana, denominada glucoproteína-P, que presenta una estructura que se asemeja a la de la superfamilia de proteínas transportadoras tipo ABC (Juliano y Ling, 1976). La función de esta proteína consiste en eliminar distintos tipos de sustancias, entre ellas Lactonas Macrocíclicas, del espacio intracelular impidiendo que las mismas alcancen niveles tóxicos en diferentes tejidos corporales. La alteración de este gen tiene como consecuencia la pérdida de su

función y, por consiguiente, el animal que esté en contacto con determinados fármacos sufrirá una intoxicación aguda que le afectará al tejido digestivo, renal, hepático y al sistema nervioso central. En la Tabla 3 se muestran los fármacos que no deben administrarse en animales que presentan la mutación (Llácer Campos, C. 2022).

Tabla 3: Fármacos que no deben emplearse en animales que presentan la mutación (Llácer Campos, C. 2022)

ANTIPARASITARIOS	Avermectinas	Ivermectina, doramectina, abamectina, milbemicina, Moxidectina y Selamectina
	Otros	Emodepside y levamisol.
ANTIDIARREICOS	Loperamida	
ANTIEMÉTICOS	Metoclopramida	
AGENTES PREANESTÉSICOS	Acepromacina y butorfanol	
ANTIBIÓTICOS	Eritromicina, rafloxacina, esparfloxacina y rifampicina.	
AGENTES CITOTÓXICOS	Vincristina, doxorubicina y vinblastina.	
ANTIFÚNGICOS	Ketoconazol e itraconazol.	
OTROS	Digoxina y domperidona.	

6.2.3. Base genética:

La causa de esta dolencia es la pérdida de cuatro pares de bases (deleción) en el exón 4 (nt230 (del4)) del gen *ABCB1* (ATP-binding cassette, sub-family B), también denominado *MDR1* (Multidrug resistance 1). Se localiza en el cromosoma 14. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.). Este gen codifica una glicoproteína-P, una proteína transportadora, cuya función es la de eliminar determinados compuestos del cuerpo. La alteración de esta proteína puede producir una intoxicación más o menos grave, ya que el organismo no es capaz de metabolizar distintos fármacos y se produce una sobredosificación.

El animal homocigoto para la mutación (tiene dos copias del alelo mutado) es sensible a la ivermectina, no detectándose esto en el heterocigoto (una sola copia del alelo mutado), determinándose así un modelo de herencia autosómica recesiva (Marelli et al., 2020, Mealey et al., 2001; Roulet et al., 2003, Firdova et al., 2016).

6.2.4. Cuadro Clínico:

Los primeros síntomas tras la administración de Ivermectina son salivación, vómitos y leve ataxia. A las pocas horas, puede observarse un aumento de la frecuencia respiratoria (taquipnea) y cardiaca (taquicardia), disnea, anorexia, vómitos intensos, inapetencia, parálisis y rigidez muscular, palidez de mucosas, ataxia, temblores, pérdida de equilibrio, postración, coma y muerte a los 2-5 días. (Carmen B. Gallo et al, 1994).

6.2.5. Diagnóstico:

Se diagnostica frecuentemente posterior a una posible exposición con la ivermectina, determinación de la raza y los signos clínicos compatibles con intoxicación.

Puede realizarse una prueba de ADN para saber si el animal tiene o no la mutación. (Beckers et al., 2022, Firdova et al., 2016).

6.2.6. Tratamiento:

El tratamiento dependerá de si la vía de administración del fármaco ha sido oral o parenteral.

Si ha sido ingerido en las últimas dos horas, el primer paso será inducir el vómito del paciente. Para ello se puede utilizar:

- Apomorfina.
- Peróxido de hidrógeno.
- Carbón activo.

Si han transcurrido más de dos horas desde la ingestión, el paciente tiene compromiso respiratorio, o bien el fármaco ha sido administrado vía parenteral, el tratamiento tendrá como objetivo la estabilización del animal hasta que el tóxico se haya eliminado o inactivado, mediante tratamiento sintomático. Para ello, el protocolo de actuación sería el siguiente:

- Colocación de una vía y administración de fluidos intravenosos cristaloides.
- Emulsión de lípidos intravenosos.
- Ventilación manual en caso necesario.
- Anticonvulsivos como el fenobarbital o tiopental.
- Simpáticomiméticos o parasimpaticolíticos en caso de bradicardia persistente.
- Monitorización de electrolitos, suplementando en caso necesario.

- Protectores hepáticos y renales.
- Vitaminas del grupo B.

(Correa & Bugarin, s.f.).

6.2.7. Método genético de control:

Como hemos mencionado en el apartado “Base genética”, el modo de herencia es autosómico recesivo, y podemos encontrar individuos libres del gen mutado, heterocigotos (sólo poseen un alelo alterado) y homocigotos (poseen los dos alelos mutados). (Beckers et al., 2022).

Al igual que la enfermedad descrita en el apartado anterior, el método de control consiste en no cruzar a dos individuos homocigotos, y para ello es necesario realizar previamente un testaje, genotipando a cada reproductor. (Beckers et al., 2022).

Lo ideal sería excluir de los programas de reproducción a todos los individuos portadores (heterocigotos para el alelo mutado), pero debido a la alta frecuencia de la mutación presente en algunas razas, se trata de algo inviable. (Collie Club España, 2015).

6.3. ICTIOSIS:

6.3.1. Raza afectada y razas predispuestas:

Las razas que pueden verse afectadas por esta enfermedad son Golden Retriever, West Highland White Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Pinscher, Jack Russell Terrier y Yorkshire Terrier. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.).

Los Golden Retriever son la raza más predispuesta a la ictiosis y, por lo tanto, pueden transmitir el gen a su descendencia, incluso si estos últimos son una raza mixta. Alrededor del 50 % de los Golden Retriever en Europa son portadores de esta mutación genética. (Maki, S. et al, 2022)

6.3.2. Patogenia:

Las ictiosis comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de la cornificación caracterizados por una piel seca y escamosa generalizada.

La capa más externa de la epidermis es el estrato córneo, y sirve como primera línea de defensa entre estos peligros ambientales y el propio cuerpo. En veterinaria, el término ictiosis se ha limitado a trastornos congénitos o hereditarios raros que se cree que se deben a defectos primarios en la formación del estrato córneo. (Kiener et al., 2021).

Las ictiosis se clasifican en epidermolíticas y no epidermolíticas. Esta diferenciación se basa en microscopía óptica. El nombre “epidermolítico” se basa en un defecto en la formación de queratina (es decir, formación del núcleo de corneocitos) y en los hallazgos microscópicos de vacuolas y lisis de queratinocitos dentro de las capas de células granulares y espinosas, que ocurren junto con hipergranulosis e hiperqueratosis a nivel estructural, produciéndose la formación de pequeñas ampollas intraepidérmicas. (Kiener et al., 2021).

Las formas no epidermolíticas de ictiosis, no producen lisis celular ni la formación de vacuolas. Estas se han asociado en perros a una mutación genética, con forma de herencia autosómica recesiva, por ello nos centraremos en ellas en este apartado. (Petak et al, 2022).

6.3.3. Base genética:

Hace años se descubrió que una mutación del gen *PNPLA1*, que desempeña un papel en la organización y el metabolismo de los lípidos dentro de la epidermis externa, estaba implicada en el desarrollo de esta patología, heredándose de forma autosómica recesiva. Este gen se encuentra en el cromosoma 12. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.).

En el año 2021, se publicó el artículo “*Ichthyosis in Dogs-Congenital Dermatologic Disorder*” en el cual se estudió la prevalencia de esta mutación en cachorros de Golden Retriever, obteniendo el siguiente resultado: 19 % de los cachorros presentaban los dos alelos de tipo salvaje (no mutados), el 53 % de ellos eran heterocigotos para el gen mutado y 28 % homocigotos. (Malinovská & Čonková, 2021).

Posteriormente, en el año 2021, se publicó el artículo “*ABHD5 frameshift deletion in Golden Retrievers with ichthyosis*”, en el cual se realizó un estudio prospectivo, en el que se investigaron 14 Golden Retriever con signos clínicos e histopatológicos de ictiosis no epidermolítica. A pesar de la similitud fenotípica con la ictiosis relacionada con *PNPLA1*, ninguno de estos perros portaba el alelo *PNPLA1* mutante en un estado homocigoto. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue caracterizar esta presuntamente nueva forma de ictiosis hereditaria y desentrañar la variante genética causante. Tras analizar el genoma completo de los individuos y de sus parientes ascendentes, concluyeron que hay un segundo gen que interviene, produciendo un cuadro clínico muy similar. El nombre de este gen es *ABHD5*. Aunque prácticamente se trate de la misma patología, al tener etiología genética diferente, los investigadores la denominaron ictiosis tipo 2. El pedigree mostró múltiples bucles de endogamia y fue fuertemente sugestivo de una herencia autosómica recesiva monogénica. (Kiener et al., 2021).

Hay otros tipos de ictiosis producidas por defectos genéticos, pero no son tan prevalentes como la que se produce en la raza Golden Retriever. (Kiener et al., 2021, Mauldin & Elias, 2021)

El defecto genético subyacente en el primer gen citado es una variante homocigota de inserción-deleción (indel) en *PNPLA1* que codifica la proteína con dominio fosfolipasa similar a patatina 1. La proteína juega un papel clave en la organización de los lípidos y el metabolismo de la barrera epidérmica y la proteína defectuosa en los Golden Retriever afectados causa malformación de la capa lipídica del estrato córneo intercelular y descamación anormal.(Kiener et al., 2021, Mauldin & Elias, 2021)

Por otro lado, respecto al gen *ABHD5*, se ha demostrado que la alteración corresponde a una delección de 14 pares de bases, lo que lleva a un cambio de marco de lectura y altera los últimos 14 codones. El gen *ABHD5* codifica una aciltransferasa necesaria para el metabolismo de los lípidos. (Kiener et al., 2021, Mauldin & Elias, 2021).

6.3.4. Cuadro Clínico:

Los signos y síntomas en animales homocigotos para el gen mutado suelen aparecer antes del año de edad y son los siguientes:

- Presencia de escamas (exfoliación de la piel) adherentes, de tamaño variable, de color blanco a gris y en ocasiones negro, localizadas principalmente en axilas, tórax, región inguinal y flancos. No suelen producir prurito.
- Piel engrosada (específicamente, la capa granular epidérmica).
- Hiperpigmentación de la piel (sobre todo en la zona del vientre).
- Hiperqueratosis de la almohadilla de la pata.
- Hiperqueratosis de la zona nasal.
- Aumento de la producción de grasa de la piel (seborrea).
- Onicogrifosis (aumento del crecimiento de la uña).
- Infecciones secundarias (oportunistas) por la levadura *Malassezia* o bacterias como *Staphylococcus aureus* o *pseudintermedius*.

Las lesiones en la piel suelen ser simétricas y normalmente no producen prurito, a no ser que se produzcan infecciones secundarias. (Tamamoto-Mochizuki et al., 2016).

La enfermedad puede aumentar y disminuir con episodios periódicos de exacerbación y remisión.

Las lesiones pueden conducir a confusión clínica por el parecido con la dermatitis alérgica.

Histológicamente, los perros afectados presentan lesiones típicas de la ictiosis no epidermolítica, como son hiperqueratosis ortoqueratósica lamelar difusa en ausencia de hiperplasia epidérmica e inflamación dérmica. (MantPress, 2021).

6.3.5. Diagnóstico:

Puede realizarse un análisis genético mediante PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), para determinar si el animal es homocigoto para alguna de las mutaciones, o bien el método de diagnóstico clínico. En primer lugar, habrá que realizar un diagnóstico diferencial para excluir el resto de enfermedades cutáneas compatibles (dermatitis por demodicosis, dermatitis atópica, adenitis sebácea o enfermedades metabólicas y hormonales). (Malinovská & Čonková, 2021). Tras descartar las causas anteriores, será necesario realizar las siguientes pruebas:

- Citología: se observarán las lesiones y se realizará una citología para su visualización al microscopio. Algunos cachorros pueden desarrollar costras, seborrea e hiperqueratosis en la piel en los días posteriores al nacimiento.
- Biopsia: se debe analizar por completo la lesión, tomando una muestra del tejido cutáneo afectado para ser examinada por un profesional dermatopatólogo. La histología es la única prueba que puede confirmar que el animal presenta ictiosis.

6.3.6. Tratamiento:

Hasta la fecha, no existe tratamiento para esta patología. El objetivo de la terapia es restaurar o mejorar la función de barrera del estrato córneo para disminuir las respuestas adaptativas (hiperplasia, hiperqueratosis, inflamación) y evitar lo máximo posible la pérdida de agua. De esta forma se consigue disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida del paciente. (Tamamoto-Mochizuki et al., 2016)

La terapia tópica sigue siendo el tratamiento de elección para todas las formas de ictiosis. El tratamiento tópico puede incluir:

- Agentes queratolíticos para eliminar las incrustaciones excesivas.
- Champús o lociones humectantes/emolientes para restaurar la barrera de la piel (prevenir la pérdida de agua) a base de ceramidas y ácidos grasos. Un ejemplo serían las cremas tópicas a base de aceite y fitoestefingosina al 1%.
- Champús o lociones antimicrobianas (con clorhexidina y miconazol) para infecciones bacterianas o por levaduras secundarias.

(Tamamoto-Mochizuki et al., 2016).

En el estudio *“Topical polyhydroxy acid treatment for autosomal recessive congenital ichthyosis in the golden retriever: a prospective pilot study”*, realizado en 2018, se ha comprobado la eficacia del tratamiento con champú y una loción que contenían gluconolactona y otros ácidos hidroxilados.

“Los tratamientos se administraron inicialmente dos veces por semana durante dos semanas, luego una vez por semana durante dos semanas y finalmente una vez al mes. La extensión y el tamaño de las escamas se redujeron en un 60 % y un 75 % después de 14 y 30 días de tratamiento, respectivamente. En el 20 % de los perros, ya no se observó descamación después de los primeros 30 días de tratamiento. No se observaron otras lesiones cutáneas ni prurito en ningún perro. Las biopsias posteriores al tratamiento mostraron una normalización de la morfología del estrato córneo y una reducción de la hiperpigmentación”. (Puigdemont et al., 2018).

- Los corticosteroides pueden disminuir temporalmente la formación de escamas asociadas con los trastornos ictiosiformes, pero desafortunadamente, los esteroides dificultarán aún más la función de barrera de la piel, ya que ralentizan la cicatrización.
- Una mezcla de 2 % de azufre y ácido salicílico ayudarán a suavizar las escamas y romper las escamas de queratina. El champú siempre debe ir seguido de una buena crema hidratante.
- La suplementación con ácidos grasos omega-3 y omega-6 orales son muy beneficiosos. También existen piensos que los incluyen.

El régimen tópico se adapta al grado del cuadro clínico y luego se reduce en función de la respuesta clínica. Normalmente los baños y aplicación de lociones se deben hacer dos veces por semana durante las dos primeras semanas, luego una vez por semana durante dos semanas y finalmente una vez al mes. (Tamamoto-Mochizuki et al., 2016).

6.3.7. Método de control genético:

Al tratarse de una enfermedad hereditaria y congénita, la mejor forma de prevenirla en la descendencia es evitar la reproducción de perros portadores, al igual que en las enfermedades descritas en apartados anteriores. Si se reconoce la enfermedad o se genotipa un animal y se comprueba que posee los genes mutados, la mejor opción es la esterilización.

6.4. MIELOPATÍA DEGENERATIVA

6.4.1. Raza afectada y razas predisponentes:

Las razas que presentan este cuadro son: Perro de trineo de Alaska, Perro Esquimal Americano, Pastor Belga, Boyero de Berna, Bóxer, Pastor de Brie, Corgi galés de Cardigan, Retriever de bahía de Chesapeake, Dálmata, Pastor Alemán, Golden Retriever, Montaña del Pirineo, Hovawart, Setter Irlandés, Kerry Blue Terrier, Caniche Miniatura, Corgi galés de Pembroke, Carlino, Crestado Rodesiano,

Samoyedo, Husky Siberian, Irish Soft Coated Wheaten Terrier, Caniche Gigante, Weimaraner, Fox Terrier de pelo duro. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.).

6.4.2. Patogenia:

La Mielopatía Degenerativa es una enfermedad que suele aparecer espontáneamente en animales de edad media y avanzada, en la que se degenera la médula espinal de forma progresiva y crónica. Se produce una parálisis progresiva de la neurona motora, en la que los miembros pélicos son los que se afectan en primer lugar, produciendo paresia espástica y ataxia propioceptiva general. Se produce una acumulación de la enzima Super Óxido Dismutasa 1 (SOD1) en neuronas espinales y astrocitos. Los mecanismos fisiopatológicos se desconocen en gran medida hasta la fecha. (Yokota et al., 2018, Maki et al., 2022).

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que sirve como modelo natural único para la realización de estudios sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en medicina humana, por su similitud clínica, ya que también está asociada a una agregación de SOD1 (Super Óxido Dismutasa 1), La SOD1 humana y canina poseen un 80% de similitud estructural. (Wakayama et al., 2022).

Un reciente estudio realizado por Yokota et al, en 2018, ha demostrado que el estrés del retículo endoplásmico de las células neuronales interviene en la patogénesis de la Mielopatía Degenerativa, al igual que se produce en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, como ya se conocía. El estrés se debe a una acumulación de proteínas que se encuentran mal plegadas dentro de la luz del retículo endoplásmico. La célula, para intentar mantener la homeostasis del medio, produce lo que se conoce en inglés como “*Unfolded Protein Response*” (UPR), que genera la activación de la apoptosis de las neuronas motoras. (Yokota et al, 2018)., Aragón, T., s.f.)

6.4.3. Base genética:

Intervienen dos genes:

- *SOD1*. Superóxido dismutasa 1. En el cromosoma 31. Se produce una sustitución de un solo nucleótido que provoca una sustitución de un aminoácido. Se ha determinado que la mutación en este gen es la causante de la enfermedad. (Maki et al., 2022). Este gen codifica a una proteína con función enzimática, que protege a las células nerviosas de los efectos del estrés oxidativo. La mutación se produce en el residuo E40 (Ácido Glutámico), desestabilizando su estructura nativa y por consiguiente su función. (Wakayama et al., 2022).

- *SP110*. Proteína del cuerpo nuclear. En el cromosoma 25. (*OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*, s. f.). Tiene la capacidad de acelerar o retrasar la evolución de esta patología. (Maki et al., 2022).

Un estudio realizado por Maki et al. en 2022, constató que el alelo mutante se encontraba en una frecuencia de 0,22 en una muestra de población de Perros Pastores Alemanes de Japón. (Maki et al., 2022). Se ha determinado que esta patología tiene un mecanismo de herencia autosómico recesivo, y también, que no todos los animales que poseen ambos alelos mutados la desarrollan. (Nomura et al., 2022).

A diferencia de las enfermedades descritas en los apartados anteriores, un animal heterocigoto para el gen mutado también puede desarrollar la enfermedad. (Yokota et al., 2018)

6.4.4. Cuadro Clínico:

La Mielopatía Degenerativa comienza a afectar a los perros aproximadamente a los 8 años de edad. Los signos clínicos en el inicio de la enfermedad son debilidad del tercio posterior e incoordinación, ya que se produce paraparesia progresiva y asimétrica de las extremidades pélvicas. Más tarde progresa a ataxia propioceptiva generalizada, falta de hiperestesia paraespinal y atrofia muscular. Estos signos terminan produciendo paraplejia y dificultad respiratoria grave, requiriendo la eutanasia del animal. (Maki et al., Nomura et al., 2022).

6.4.5. Diagnóstico:

El diagnóstico genético se puede realizar, pero lo ideal es que se realice en combinación con un análisis histopatológico de la médula espinal, de las zonas donde existe degeneración. En ella se puede observar dentro del citoplasma de las células neuronales una acumulación de la proteína Superóxido Dismutasa 1 (SOD1). (Nomura et al., 2022).

6.4.6. Tratamiento:

Esta patología no tiene tratamiento y en la mayor parte de los casos es necesaria la eutanasia ya que los signos clínicos conllevan una pérdida progresiva de la calidad de vida de los animales. En casos leves, al comienzo de la enfermedad, el tratamiento paliativo consiste en proporcionar oxígeno inhalado y dar suplementos a base de cúrcuma. (Maki et al., 2022).

6.4.7. Método de control genético:

Debido a la alta prevalencia de esta enfermedad en algunas razas, resulta inviable evitar por completo la reproducción de portadores de la mutación, que sería lo ideal. Los cruces deberían realizarse entre

animales homocigotos para el gen sin mutación y animales heterocigotos para el gen mutado (portadores). De esta forma disminuirá de forma progresiva la prevalencia. Para ello, es necesario que los criadores de las razas predispuestas, anteriormente citadas, realicen un testaje de los reproductores. (Maki et al., 2022).

7. CONCLUSIONES

Después de realizar esta revisión bibliográfica, he obtenido las siguientes conclusiones:

- En la especie canina la diversidad genética ha disminuido considerablemente en los últimos años.
- El número de enfermedades genéticas hereditarias es muy elevado, y en algunas razas la prevalencia es mayor al 50 %.
- Es muy importante establecer programas responsables de reproducción y cría en determinadas razas caninas.
- Cada vez existe más conocimiento sobre el gen causante de una patología y existen diversos medios a nuestra disposición para reducir su prevalencia.
- Todos los desórdenes de origen genético pueden disminuir en la población si se utilizan las pautas indicadas para ello.
- La genética canina es objeto de estudio y cada día se tiene más conocimiento y se estudia en más profundidad.
- Algunas patologías de tipo hereditario en perros pueden utilizarse como modelos naturales que sirven de estudio en enfermedades humanas, ya que tienen mecanismos fisiopatológicos similares.

8. CONCLUSIONS

After conducting this literature review, I have obtained the following conclusions:

- In the canine species, genetic diversity has decreased considerably in recent years.
- El número de enfermedades genéticas hereditarias es muy elevado, y en algunas razas la prevalencia es mayor al 50 %.
- It is very important to establish responsible breeding and breeding programs in certain dog breeds.
- There is more and more knowledge about the gene that causes pathology and there are various means at our disposal to reduce its prevalence.
- All genetic disorders can decrease in the population if the indicated guidelines are used.
- Canine genetics is the object of study and every day we have more knowledge and study in more depth.
- Some hereditary pathologies in dogs can be used as natural models that serve as a study in human diseases, as they have similar pathophysiological mechanisms.

9. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me interesaba personalmente, ya que quería aprender e investigar más sobre el mecanismo fisiopatológico y características genéticas que intervienen en el desarrollo de patologías de tipo hereditario. La asignatura de Genética que realicé en segundo curso del Grado despertó en mí el interés por esta rama, y quería tener más conocimientos sobre ello. Además, considero que este aprendizaje servirá para mi futuro profesional, ya que mi intención es dedicarme a la clínica de pequeños animales. A mi parecer, las patologías de carácter hereditario son un gran problema que puede ser evitado en gran medida, siempre y cuando la sociedad esté concienciada y posea conocimientos y recursos para ello. Considero, que nosotros como profesionales veterinarios tenemos la obligación y el compromiso de proporcionar esa información a nuestro entorno más cercano, así como a nuestros futuros clientes, con el objetivo de cuidar el bienestar de los animales y preservar esta parte de la naturaleza, como es la variabilidad genética.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aragón, T. (s. f.). *Respuesta al estrés del retículo endoplásmico en enfermedades neurodegenerativas: «Estudiamos la relevancia del factor XBP1s en la fisiopatología hepática y en la enfermedad de parkinson»*. CIMA Universidad de Navarra. Recuperado 1 de enero de 2023, de <https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapia-genica/grupo-investigacion-respuesta-estres-reticulo-endoplasmico-enfermedades-neurodegenerativas>
2. Bannasch, D., Safra, N., Young, A., Karmi, N., Schaible, R. S., & Ling, G. V. (2008). Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS genetics*, 4(11), e1000246. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000246>
3. Barrera, R. & Duque, F. J. (s. f.). Patología médica veterinaria: Enfermedades del aparato urinario en perros y gatos. Recuperado 1 de enero de 2023, de <https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/12795/1/978-84-09-30812-5.pdf>
4. Bartges, J. W., & Callens, A. J. (2015). Urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(4), 747-768. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.03.001>
5. Beckers, E., Casselman, I., Soudant, E., Daminet, S., Paepe, D., Peelman, L., & Broeckx, B. J. G. (2022). The prevalence of the ABCB1-1 Δ variant in a clinical veterinary setting: The risk of not genotyping. *PLOS ONE*, 17(8), e0273706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273706>
6. Beuk, S., Melero, S., & Sastre, M. (2013). El secreto del Pedigrí. Universidad Autónoma de Barcelona. Recuperado 1 de enero de 2023, de <https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2013/115235/secped.pdf>
7. Coile, C., PhD. (2022, 4 noviembre). What Makes Dalmatian Spots? The Science Behind the Spotted Pattern. American Kennel Club. <https://www.akc.org/expert-advice/dog-breeding/what-makes-dalmatian-spots/>
8. Donner J, Anderson H, Davison S, Hughes AM, Bouirmane J, et al. (2019) Corrección: frecuencia y distribución de 152 variantes de enfermedades genéticas en más de 100 000 perros de raza mixta y pura. *PLOS Genética* 15(1): e1007938. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007938>

9. Firdova Z., Turnova E., Bielikova M., Turna J., Dudas A. 2016. The prevalence of ABCB1:c.227_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. *Research in Veterinary Science*. 106, 89-92.
10. Genética clásica y genética molecular. (s. f.). Khan Academy. <https://es.khanacademy.org/science/biology/classical-genetics>
11. Genetic Alliance, & The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. (2009). Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio[Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professional]. Genetic Alliance.
12. Intoxicación por Ivermectina “¿Qué debemos saber? ” - Mederi Lab. (2017, 25 julio). Mederi Lab - Laboratorio de Salud Animal en México. Recuperado 1 de enero de 2023, de <https://mederilab.com/intoxicacion-por-ivermectina-que-debemos-saber/>
13. Karmi, N., Brown, E. A., Hughes, S. S., McLaughlin, B., Mellersh, C. S., Biourge, V., & Bannasch, D. L. (2010). Estimated frequency of the canine hyperuricosuria mutation in different dog breeds. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(6), 1337–1342. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0631.x>
14. Karmi, N., Safra, N., Young, A., & Bannasch, D. L. (2010). Validation of a urine test and characterization of the putative genetic mutation for hyperuricosuria in Bulldogs and Black Russian Terriers. *American journal of veterinary research*, 71(8), 909–914. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.8.909>
15. Kiener, S., Wiener, D. J., Hopke, K., Diesel, A. B., Jagannathan, V., Mauldin, E. A., Casal, M. L., Leeb, T. (2022). ABHD5 frameshift deletion in Golden Retrievers with ichthyosis. *G3 (Bethesda, Md.)*, 12(2), jkab397. <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkab397>
16. Lerdkrai, C., & Phungphosop, N. (2021). Prevalence of the MDR1 gene mutation in herding dog breeds and Thai Ridgebacks in Thailand. *Veterinary world*, 14(11), 3015–3020. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.3015-3020>
17. Llácer Campos, C. (2022). ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN nt230(del4) DEL GEN ABCB1 EN PERROS. Universidad Católica de Valencia. Recuperado 11 de enero de 2023, de <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/2643/An%C3%A1lisis%20de%20la%20>

mutaci%c3%b3n%20nt230%28del4%29%20del%20gen%20ABCB1%20en%20perros-
CRISTINA%20LLaCER.pdf?sequence=1&isAllowed=y

18. Maki, S., Islam, M. S., Itoh, T., Nurimoto, M., Yabuki, A., Furusawa, Y., Kamishina, H., Kobatake, Y., Rakib, T. M., Tacharina, M. R., & Yamato, O. (2022). Molecular Epidemiological Survey for Degenerative Myelopathy in German Shepherd Dogs in Japan: Allele Frequency and Clinical Progression Rate. *Animals*, 12(13), 1647. <https://doi.org/10.3390/ani12131647>
19. Malinovská, Z., & Čonková, E. (2021). Ichthyosis in Dogs—Congenital Dermatologic Disorder. *Folia Veterinaria*, 65(3), 22-29. <https://doi.org/10.2478/fv-2021-0024>
20. MantPress. (2021, 28 diciembre). Ictiosis en perros: sus síntomas y tratamiento. Hospital Veterinario Glòries. <https://www.hospitalveterinarioglories.com/ictiosis-perros-sintomas-tratamiento/>
21. Marelli, S. P., Polli, M., Frattini, S., Cortellari, M., Rizzi, R., & Crepaldi, P. (2020). Genotypic and allelic frequencies of *MDR1* gene in dogs in Italy. *Veterinary record open*, 7(1), e000375. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2019-000375>
22. Mauldin, E. A., & Elias, P. M. (2021). Ichthyosis and hereditary cornification disorders in dogs. *Veterinary Dermatology*, 32(6), 567. <https://doi.org/10.1111/vde.13033>
23. Nomura, S., Kobatake, Y., Takashima, S., Kamishina, H., Urushitani, M., & Nishii, N. (2022). The inhibitory effects of MIF on accumulation of canine degenerative myelopathy-associated mutant SOD1 aggregation. *Research in Veterinary Science*, 147, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.03.013>
24. OMIA - *Online Mendelian Inheritance in Animals*. (s. f.). <https://www.omia.org/home/>
25. Petak, A., Šoštarić-Zuckermann, I. C., Hohšteter, M., & Lemo, N. (2022). Isotretinoin Treatment for Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in a Golden Retriever. *Veterinary Sciences*, 9(3), 97. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030097>
26. Puigdemont, A., Furiani, N., De Lucia, M., Carrasco, I., Ordeix, L., Fondevila, D., Ramió-Lluch, L., & Brazis, P. (2018). Topical polyhydroxy acid treatment for autosomal recessive congenital ichthyosis in the golden retriever: a prospective pilot study. *Veterinary Dermatology*, 29(4), 323-e113. <https://doi.org/10.1111/vde.12654>

27. Servicio de Genética UCM. (s. f.). Patologías hereditarias en la especie canina. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/genetvet/patologias-hereditarias-en-la-especie-canina>
28. Suarez, M., Bertolani, C., Abellaneda, A., & Tabar, M. D. (2013). *Las vías urinarias «"Tan sencillas como complejas"»*. AVEPA. Recuperado 1 de noviembre de 2022, de https://avepa.org/pdf/proceedings/URINARIO_PROCEEDING2013.pdf
29. Switonski M. (2014). Dog as a model in studies on human hereditary diseases and their gene therapy. *Reproductive biology*, 14(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.12.007>
30. Tamamoto-Mochizuki, C., Banovic, F., Bizikova, P., Laprais, A., Linder, K. E., & Olivry, T. (2016). Autosomal recessive congenital ichthyosis due to PNPLA1 mutation in a golden retriever-poodle cross-bred dog and the effect of topical therapy. *Veterinary Dermatology*, 27(4), 306-e75. <https://doi.org/10.1111/vde.12323>
31. Wakayama, K., Kimura, S., Kobatake, Y., Kamishina, H., Nishii, N., Takashima, S., Honda, R., & Kamatari, Y. O. (2022). Molecular Mechanisms of Aggregation of Canine SOD1 E40K Amyloidogenic Mutant Protein. *Molecules*, 28(1), 156. <https://doi.org/10.3390/molecules28010156>
32. Yokota, S., Kobatake, Y., Noda, Y., Nakata, K., Yamato, O., Hara, H., Sakai, H., Nishida, H., Maeda, S., & Kamishina, H. (2018). Activation of the unfolded protein response in canine degenerative myelopathy. *Neuroscience Letters*, 687, 216-222. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.040>