



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Veterinaria

COMPARATIVA DE MÉTODOS GENÉTICOS DE CONTROL
DE LA DISPLASIA DE CADERA HEREDITARIA CANINA

COMPARISON OF GENETIC METHODS FOR THE CONTROL
OF HEREDITARY CANINE HIP DYSPLASIA

Autor:

CARMEN ANDREA BLANCO REDONDO

Director:

LUIS VICENTE MONTEAGUDO IBAÑEZ

Facultad de Veterinaria

2015 - 2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS	7
1. ANATOMÍA DE LA CADERA CANINA	7
2. DISPLASIA DE CADERA	8
2.1. DEFINICIÓN	8
2.2. DESARROLLO	9
2.3. SIGNOS CLÍNICOS	9
2.4. FACTORES IMPLICADOS	10
2.4.1.GENÉTICOS	10
2.4.2.AMBIENTALES	10
3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS CLÁSICOS	11
3.1. TEST DE ORTOLANI	11
3.2. MÉTODO DE LA PRUEBA DE BARDEN	11
4. MÉTODOS DIAGNOSTICOS Y DE CONTROL GENÉTICO	11
4.1. MÉTODOS RADIOLÓGICOS	11
4.1.1.BASADO EN LA POSICIÓN DECÚBITO SUPINO EN EXTENSIÓN	11
4.1.1.1. MULTIUMBRALES	12
4.1.1.1.1. OFA	13
4.1.1.1.2. FCI	15
4.1.1.1.3. SV	15
4.1.1.1.4. AVEPA	15
4.1.1.2. CON VALORACIÓN NUMÉRICA	16
4.1.1.2.1. BVA	16
4.1.1.2.2. MÉTODO SUIZO	17
4.1.2.BASADOS EN LA POSICIÓN DE DISTRACCIÓN	20
4.1.2.1. PENNHIP	20
4.1.2.2. MÉTODO DE LA SUBLUXACIÓN DORSOLATERAL (DLS) COMO OTRO MÉTODO RADIOLÓGICO DE DISTRACCIÓN	22
4.2. MÉTODOS GENÓMICOS	22

4.2.1. ANÁLISIS GENÉTICO (GWAS)	22
4.2.1.1. EJEMPLO GWAS: DYSGEN	24
4.3. NORMATIVA ESPAÑOLA (REAL SOCIEDAD CANINA ESPAÑOLA)	25
CONCLUSIONES	26
VALORACIÓN PERSONAL	27
24 BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

La displasia de cadera canina es una enfermedad ósea, hereditaria y crónica que consiste en un desarrollo defectuoso de la articulación coxofemoral. Se empieza a desarrollar a los cuatro-cinco meses de edad, con una remodelación de las cabezas femorales y la cavidad acetabular que componen la articulación y producen una enfermedad degenerativa de la misma. En la aparición de la enfermedad influyen factores ambientales y genéticos, por lo que se define como una enfermedad multifactorial. Su prevalencia llega hasta el 70% en algunas razas.

Una de las misiones de los veterinarios es evitar la transmisión de factores genéticos de riesgo a las nuevas generaciones. Con un diagnóstico precoz junto con un manejo óptimo, podemos conseguir controlar ambientalmente la enfermedad en el caso de perros afectados, así como su erradicación en las poblaciones, logrando la reducción de la frecuencia de las variantes genéticas involucradas (control genético).

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica sobre los métodos de control genético de la displasia de cadera canina, comenzando por los basados en métodos radiológicos clásicos desarrollados por ejemplo por la Orthopedic Foundation for Animals (OFA), la Federación Cinológica Internacional (FCI), la British Veterinary Association (BVA), pasando a los nuevos enfoques como el sistema PennHip (método de exploración radiográfica multifacética para la evaluación de la cadera), hasta llegar a los análisis genómicos como el que se comercializa bajo el nombre de Dysgen en el caso del Labrador Retriever y que cuenta con un 95% de fiabilidad realizando un análisis de sangre a las pocas semanas de vida (o incluso en recién nacidos).

El estudio comparativo de estos métodos puede ser útil para tomar las decisiones adecuadas en el control genético y ambiental de la displasia de cadera, además de facilitar el tratamiento temprano de los afectados.

SUMMARY : COMPARISON OF GENETIC METHODS FOR THE CONTROL OF HEREDITARY CANINE HIP DISPLASIA

Canine hip dysplasia is a bone, hereditary and chronic disease that involves a defective development of the hip joint. Its development begins when patients are four to five months old. The remodelling of the joint between the femoral head and the acetabular cavity of the joint leads to a degenerative disease. Both genetic and environmental factors are involved in the onset of hip dysplasia, which is therefore considered to be a multifactorial disease. Its prevalence reaches 70% in some breeds.

One of the missions of veterinarians is to prevent the transmission of genetic risk factors to

new animal generations. Early diagnosis and optimal management allow us to provide efficient environmental cares to affected dogs, and to develop eradication programs based up on the reduction in the frequency of the genetic variants causing it (genetic control).

The objective of this Final Project is to produce a literature review on the methods of genetic control of canine hip dysplasia, starting by the classical radiological methods developed by the Orthopedic Foundation for Animals (OFA), the International Canine Federation (FCI) or the British Veterinary Association (BVA) among others. New radiological approaches, like the PennHip system (a multifaceted procedure for the evaluation of the hip), will also be analysed. Finally, genomic analysis such as the one commercialized under the name “Dysgen” for Labrador Retriever, based up in a blood test at early ages (even for new-borns) and having a 95% reliability .

A comparative study of these methods may be useful to take the correct decisions in the genetic and environmental control of canine hip dysplasia decisions, besides allowing the early treatment of the affected individuals.

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos disponibles sobre la genética del perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) son mucho más limitados que en la especie humana. Sin embargo, la veterinaria ha avanzado notablemente durante los últimos años y la mejora genética canina, basada fundamentalmente en la selección de individuos reproductores en función de su valor genético predictivo, no podía ser una excepción. Cuanto más exacto sea el proceso de la predicción más rápido será el progreso genético alcanzado. Tradicionalmente se ha aplicado en el perro la selección masal, tomando medidas fenotípicas a una edad temprana (Sánchez-Molano et al., 2014).

La especie canina es de particular interés a nivel genético ya que proporciona una importante diversidad fenotípica, fisiológica y de características de comportamiento, junto con una serie de enfermedades hereditarias, como es el caso de la displasia de cadera (Lindblad-Toh K et al., 2005).

Un avance muy importante se produjo al presentarse el proyecto de secuencia del genoma de alta densidad del perro doméstico, junto con un mapa denso de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en un grupo de 11 razas (Lindblad-Toh K et al., 2005). De esta publicación surgieron datos muy interesantes para la investigación: el mapa de SNP hizo posible que a través de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se identificaran los genes responsables de enfermedades y características externas, con importantes consecuencias para la salud (Lindblad-Toh K et al., 2005).

La displasia de cadera canina (CHD según sus siglas en inglés) es una de las enfermedades ortopédicas de mayor prevalencia en perros en todo el mundo, superando el 70% de los perros calificados en algunas razas (Ofa.org, 2016). Es una severa enfermedad genética de heredabilidad moderada, multifactorial, que se caracteriza por un desarrollo o crecimiento anormal de la articulación de la cadera (articulación coxo-femoral), normalmente de presentación bilateral. Siendo uno de los problemas que presentan mayor prevalencia en la cadera canina, es la causa más importante de osteoartrosis (Sánchez et al., 2015), que en última instancia conduce a osteoartritis secundaria (OA), convirtiéndose en una enfermedad degenerativa que provoca dolor y debilidad a nivel de la cadera alterando sustancialmente el bienestar animal (Bartolomé et al., 2015).

Sus causas son hereditarias y ambientales, iniciándose en una mala congruencia de la cavidad acetabular (cadera) con las cabezas femorales, que pueden aparecer luxadas o sub luxadas, que conduce a artritis. El cartílago se daña debido a la mala biomecánica de la articulación de la cadera, y se liberan enzimas de degradación que destruyen las moléculas llamadas glicosaminoglicanos y hialuronato, que son precursores de los proteoglicanos (moléculas importantes que construyen el cartílago hialino). Los desechos originados por esta degradación se acumulan en la sinovia. A causa de este proceso, la capacidad de la articulación para lubricarse y para bloquear las células inflamatorias se pierde, y el líquido sinovial es incapaz de nutrir al cartílago. El daño se extiende a la membrana sinovial, que recubre la capsula articular, produciendo una degradación en el flujo articular. El cartílago, que normalmente debería ser liso y cubrir los extremos de los huesos opuestos, se desgasta, permitiendo el contacto de terminaciones nerviosas con el hueso subcondral con resultado de dolor. La cápsula articular también se inflama y se engrosa (Ofa.org, 2016).

Es por esto que el animal intenta mantener posturas y movimientos de marcha antiálgicos, que acaban dañando el espesor de la superficie articular, los ligamento y las inserciones musculares (Fries y Remedios, 1995).

La preocupación por el bienestar de los perros de raza ha llevado a la implantación de programas de erradicación de las enfermedades hereditarias (Sanchez-Molano et al., 2014). En el caso de la displasia de cadera, desde hace más de 40 años, dichos programas se han basado en todo el mundo en la evaluación de las irregularidades de la articulación de la cadera a través de la radiografía, en posición de decúbito supino con la articulación extendida, con proyección ventro-dorsal bajo la supervisión de entidades como la OFA o la FCI entre otras. Desafortunadamente, el éxito de los programas de erradicación contra esta enfermedad basado en este diagnóstico radiográfico ha sido muy limitado en la mayoría de las razas. Se ha demostrado que, aplicando el método radiográfico tradicional, en muchos casos, perros en

riesgo de desarrollar displasia de cadera y osteoartritis se consideraron sanos, dado el limitado Valor Predictivo Negativo de la prueba (Bartolomé et al., 2015).

Este relativo fracaso ha llevado a la utilización búsqueda de nuevas herramientas para el diagnóstico (como las que más adelante comentaremos), con objeto de alcanzar un control genético eficaz a través de modelos que en la mayoría de los casos se pueden considerar más precisos, con mayor sensibilidad de detección. Podrá conseguirse así un mejor control del desarrollo de la enfermedad y una menor transmisión a la descendencia, logrando una más eficaz erradicación de la enfermedad (Soo y Worth, 2015).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo general la explicación y evaluación de los métodos de control genéticos de la displasia de cadera canina, desde los métodos clásicos basados en la radiografía en posición de extensión hasta los más actuales basados en análisis genómicos. Teniendo en cuenta la poca eficacia que los procedimientos tradicionales han demostrado en el control genético de esta enfermedad en numerosas razas caninas, queda clara la necesidad de actualizar y mejorar dichos procedimientos.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica, identificación e síntesis de los artículos más relevantes en la genética de la displasia de cadera, una vez identificados y sintetizados hacer la selección de los más importantes y evaluar los métodos para una posterior discusión. Para su localización se han utilizado varias fuentes documentales, como: PubMed (Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica), Google Academic (base de artículos y libros con información sobre la displasia de cadera), Science Direct (Portal virtual que ofrece artículos y libros de rigor científico), NewStat (Portal de noticias veterinarias creado por *American Animal Hospital Association*). También se ha accedido a diferentes portales de internet como: El sitio oficial de la OFA (*Orthopedic Foundation for Animals* donde se explica el enfoque más clásico), el sitio oficial de PennHIP (*Hip Improvement Program*, de la Universidad de Pennsylvania que propone una modificación de los procedimientos radiológicos diagnósticos de la displasia de cadera) y el sitio web dedicado al procedimiento de Genome-scan y a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) por la Universidad de Leiden entre otras. Todas ellas proporcionan artículos, estudios, informes y guías de gran interés para veterinarios clínicos e investigadores.

Estudio detallado, selectivo, comparativo y crítico de los diferentes métodos de control

genético de la displasia de cadera. Se encontraron 600 artículos sobre la Displasia de Cadera Canina en PubMed y unos 77.000 enlaces en el buscador de Google. Una vez analizado todo el material obtenido y seleccionado en los sitios mencionados con anterioridad se ha comparado las diferentes opciones de control genético de la displasia de cadera en función de su sensibilidad, de su coste económico, de su facilidad para realizar la prueba y sobre todo de su VPN y su heredabilidad.

Identificación de los puntos fuertes y débiles de cada uno con objetivo de poder decidir y recomendar un método u otro. Se realiza también una crítica sobre todos los métodos y las contradicciones entre diferentes estudios.

Palabras claves: Hip/ Cadera, Dysplasia/ Displasia, Canine/ Canino, Dog/ Perro, Dislocation/ Dislocación, Genome Wide Association Study (GWAS)/ Estudio de asociación del genoma completo.

RESULTADOS

1. Anatomía de la cadera canina

En este apartado hablaremos sobre los principios básicos de la anatomía de la cadera a través de la radiografía, para entender los posteriores estudios y métodos de diagnóstico genéticos que usan esta técnica para su estudio o para contrarrestarlo.

La cadera canina, anatómicamente, se divide en: la articulación sacroilíaca, articulación lumbosacra, acetábulo, cabeza del fémur, articulación sacrococcígea y la sínfisis del pubis. La pelvis se divide en diferentes regiones: el ilion (ala y cuerpo), el acetábulo y el isquion (Ficus et al., 1991).

En este trabajo damos importancia a la articulación coxo-femoral que

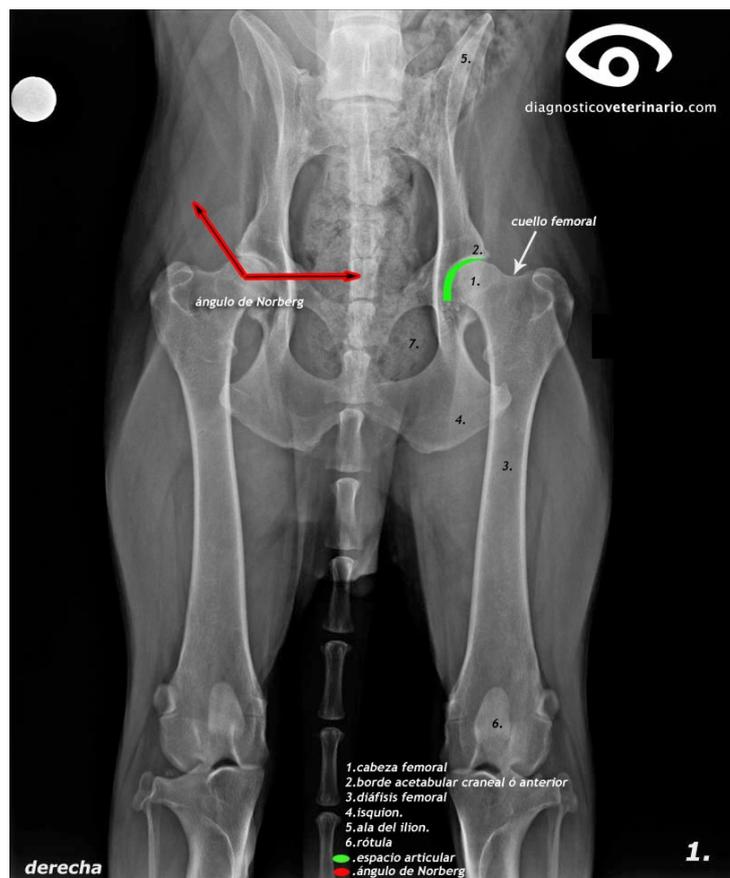


Figura 1: “Estructuras de cadera y pelvis”. Tomada de Diagnosticoveterinario.com, 2016.

une el fémur al hueso coxal. Las superficies articulares comprenden el acetábulo y la cabeza femoral. La cabeza femoral está asentada profunda y firmemente en el acetábulo. La articulación coxofemoral del perro es una articulación de tres ejes que permite un movimiento relativamente libre en todas las direcciones del espacio. La cabeza del fémur está unida al acetábulo por un ligamento, pero lo que garantiza la conexión es el tono de los músculos y de las adherencias de las superficies articulares bañadas por la sinovia (Ficus et al., 1991). En la figura número 1 se presenta la anatomía de la cadera canina. Se trata de un ejemplar sano donde podemos observar: **la cabeza femoral, borde acetabular craneal o anterior, diáfisis femoral, isquion, ala del ilion, rótula, en verde el espacio articular y en rojo el ángulo de Norberg**

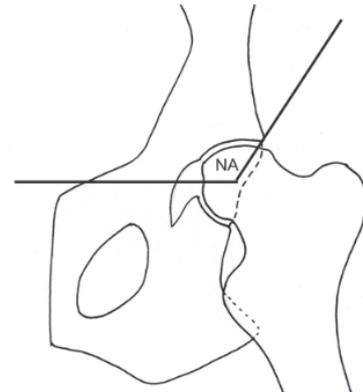


Figura 2: “Diagrama de la cadera canina, con un ángulo de Norberg (NA) de 105°”. Tomada de Ruth Dennis, 2012.

(Diagnosticoveterinario.com, 2016). El ángulo de Norberg (al que se ha dado gran importancia en el diagnóstico de esta enfermedad) es aceptado como un valor constante y válido (Ficus et al., 1991). Este ángulo se obtiene de las radiografías hechas con las extremidades extendidas dorso ventralmente y rotación interna de las rotulas paralelamente a la placa radiológica. El ángulo de Norberg es una medida que da dos parámetros de la cadera: La gravedad de cualquier subluxación y la profundidad del acetábulo. Se mide en la radiografía usando un ángulo cerrado de medición ortopédico o un goniómetro (específicamente un Müller ischiometer) que se coloca encima de la radiografía, encima del centro de la cabeza femoral, para medir el ángulo. En una cadera considerada como buena, el ángulo de Norberg es de 105 grados o mayor. En una cadera en la que la subluxación está presente en la radiografía pero es moderada o en los que el acetábulo es poco profundo, el ángulo se reduce siendo de 100 a 105 grados, cuando la cadera está en estado grave el ángulo va de 90 a 100 grados (Ruth Dennis, 2012).

2. Displasia De Cadera

2.1 Definición

El término de displasia procede del griego “dys” dificultad y “plasso” formas, por esto entendemos como displasia la dificultad en formarse bien (Pennhip.org, 2016). En 1935 Schnelle (citado por Morgan et al., 2000) hace la primera definición de displasia de cadera. El mismo autor clasifica los grados de la displasia de cadera según su gravedad en 1954. A finales de los años cincuenta se halla que esta enfermedad se debe a causas genéticas. En los años

sesenta se implantan los primeros programas de erradicación de la displasia de cadera (De la Fuente et al., 1997). En 1966 se define como una enfermedad del desarrollo no congénita, puesto que las anomalías aparecen durante el crecimiento (Morgan et al., 2000). Desde el principio se ha asociado a un problema relacionado con un rápido crecimiento, más serio en razas de medianas y grandes, y en cachorros sometidos a dietas de un gran aporte calórico (Pennhip.org, 2016).

Actualmente la OFA define la displasia de cadera canina como *“enfermedad genética terrible causada por varios grados de artritis (también llamada enfermedad articular degenerativa, artrosis, osteoartrosis) que con el tiempo puede llegar a producir debilitamiento y dolor”* (Offa.org, 2016).

2.2 Desarrollo

Los cachorros genéticamente predispuestos a la displasia de cadera son clínicamente normales al nacimiento, el recién nacido no tiene aún formación ósea en todas sus partes, sino que en muchas zonas los huesos son cartilagosos (Ficus et al., 1991); es posteriormente (entre los 6 meses y los 2 años), cuando se observa un trastorno en la articulación coxo-femoral, en la cápsula y el ligamento de la cabeza femoral (Fries y Remedios, 1995).

El desarrollo se iniciaría en la mala orientación espacial, bien del acetábulo o bien del fémur proximal, y en la inestabilidad articular (Ficus et al., 1991). El dolor aparecerá con el fenómeno inflamatorio y posterior destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral junto con el engrosamiento de la cápsula articular, la elongación y engrosamiento del ligamento de la cabeza femoral que puede llevar a su rotura (De la Fuente et al., 1997). Muchos receptores de dolor se hallan en la cápsula articular y en el periostio, aunque es de señalar que cada ejemplar reacciona de forma diferente a los dolores, sobre todo si se agravan lentamente y son de larga duración (Ficus et al., 1991). Secundariamente, la falta de movilidad asociada al dolor conduce a atrofia muscular (De la Fuente et al., 1997).

2.3 Signos Clínicos

El síntoma esencial es la cojera en las extremidades posteriores, con intensidad muy variable, desde leves alteraciones en la deambulación hasta cojeras muy dolorosas, sin apoyo de peso en el tercio posterior. Un síntoma típico de la displasia de cadera en los cachorros son los “saltos de conejo” al correr. Generalmente hay dolor cuando se hace una extensión completa de las articulaciones. No se puede predecir con seguridad, en qué momento la gravedad de los síntomas clínicos de un animal concreto coincidirá con alteraciones radiológicas perceptibles (Morgan et al., 2000).

2.4 Factores implicados

2.4.1 Genéticos

En 2005 se puso a disposición pública el primero borrador de alta calidad de la secuencia de genoma del perro y se definió a la displasia de cadera canina como una enfermedad de carácter multigénico, es decir, son varios los genes implicados en su aparición y desarrollo (Lindblad-Toh K et al., 2005).

Concretamente, en esta enfermedad participan loci de rasgos cuantitativos, los llamados QTL, que son regiones cromosómicas que contienen un gen o grupo de genes con influencia en la expresión fenotípica de la enfermedad (Janutta y Distl, 2006).

En 2009 fueron identificados los QTL implicados en la displasia de cadera del Retriever. Esto permitió el mapeo y la evaluación de los genes candidatos (marcadores genéticos) y el desarrollo posterior de pruebas de cribado genético (Sánchez-Molano et al., 2015).

Hoy en día se continúa investigando los genes implicados como los genes GDF15, COMP y CLIP2 como posibles candidatos. También se ha identificado y validado el QTL implicado en la displasia de cadera del Pastor Alemán (Fels y Distl, 2014).

En 2015 se desarrolló una prueba de pronóstico genético para el diagnóstico precoz de la displasia de cadera en el Labrador Retriever. Con GWAS y una estrategia de genes candidatos utilizando SNPs permitió un estudio de asociación población de casos y controles (Bartolomé et al., 2015).

2.4.2 Ambientales

Entre otros, los siguientes factores ambientales (no genéticos) favorecen la aparición de caderas displásicas, al provocar procesos degenerativos y desgastes prematuros, dando lugar a procesos artrósicos:

- El ejercicio intenso: al hacer un trabajo corporal excesivo con movimientos y esfuerzos en las articulaciones de la cadera, por largas marchas o cuando hay entrenamientos intensivos (Smith et al., 2001).
- La sobrealimentación: alimentación alta en proteínas y en energía, también puede darse por una alimentación deficitaria de baja calidad (Morgan et al., 2000).
- Administración incontrolada de calcio en los cachorros (Morgan et al., 2000).
- Un desarrollo muy rápido y el sobrepeso (que pueden ir unidos o no) son factores que inciden en el desarrollo o agravamiento de los síntomas de la displasia de cadera (Morgan et al., 2000).
- Musculatura flácida: por falta de movimiento. También los alojamientos inadecuados como suelos resbaladizos (Krontvet et al., 2012).

-En julio de 2014 un grupo de investigación de California ha determinado una correlación entre la edad de castración de los cachorros y la displasia de cadera (Hart et al., 2014).

3. Métodos diagnósticos clínicos clásicos

3.1 Test De Ortolani

Es un diagnóstico precoz, basado en provocar presiones en distintas zonas de la cadera y patas para detectar posibles anomalías. Se coloca el perro en decúbito lateral, con el fémur perpendicular a la pelvis y paralelo a la mesa. Con una mano sobre la articulación coxofemoral, se toma la rodilla con la otra mano y se empuja el fémur contra el acetábulo manteniendo la presión. En caso de existir laxitud articular se apreciará la cabeza del fémur ligeramente subluxada apoyada en el borde acetabular dorsal. A continuación se realiza una abducción lenta del fémur, hasta escuchar cómo la cabeza del fémur se aloja en el acetábulo con una crepitación. En tal caso. El resultado del test de Ortolani es positivo. Este test puede dar falsos negativos y no tiene tanta fiabilidad como otros al ser un método subjetivo (Gausche-Hill et al., 2004).

3.2 La Prueba de Barden

También llamada la prueba del pulgar, sirve para valorar la relación anatómica normal entre la tuberosidad isquiática y el trocánter mayor del fémur. Se posiciona en decúbito lateral al animal y el veterinario se sitúa de pie detrás del perro, colocando el dedo pulgar sobre el trocánter mayor y utilizando el resto de la mano para estabilizar la pelvis. Con la otra mano se sujeta la parte posterior del fémur, que estará paralelo a la mesa, y se aplica una presión lateral. Si hay laxitud el trocánter se moverá lateralmente y se desviará, por lo que diremos que es positivo al método de Barden (Bojrab, Waldron and Toombs, 2014). Este método es muy subjetivo y no tiene una buena precisión, ya que, depende de la apreciación de cada veterinario (Morgan et al., 2000).

4. Métodos diagnósticos y de control genético

4.1 Método radiológicos

4.1.1 Basado en la posición decúbito supino en extensión

En este apartado hablaremos sobre los métodos radiológicos de diagnósticos y control de la displasia de cadera canina. El diagnóstico se hará mediante una radiografía especial de cadera, con el animal bajo anestesia general o sedación profunda.

La radiografía debe cumplir los requisitos especificados para que pueda ser correctamente interpretada. Debe ser una radiografía de alta calidad, bien contrastada y perfectamente

simétrica. Si la radiografía no cumple estos requisitos de forma y postura no se emitirá el certificado. En la radiografía convencional se usará una placa de 30x40 cm y en la radiografía digital en formato Dicom 3 (Fci.be, 2016).

El perro debe estar en la mesa en posición ventro-dorsal. En la radiografía es necesario que se vean las rótulas y crestas ilíacas y ser totalmente simétrica. Hay que tener en cuenta varios puntos; los huesos de la cadera deben tener el mismo ancho, los agujeros obturadores serán del mismo diámetro, las rótulas tienen que estar centradas y los fémures deben ser paralelos. El tiempo máximo admitido desde que se realiza la radiografía hasta su lectura será de 6 meses (Rsce.es, 2016).

El perro debe estar identificado por un sistema reconocido y permanente que funciona por medio de un microchip (Fci.be, 2016).

Sólo se aceptarán para su lectura, las radiografías con la identificación, realizada a través de letras o cintas de plomo, que identifiquen la radiografía en el momento del disparo, y no a posteriori. Los datos que figurarán son: Identificación del perro (microchip o tatuaje), nombre del perro (El que figura en el pedigree), fecha de nacimiento del perro, primer apellido del propietario y la fecha del día en el que se hace la radiografía. Deben aparecer en el margen superior derecho de la radiografía, y no puede entorpecer la visión de las estructuras de la cadera. Los datos deberán ser completamente legibles (Rsce.es, 2016).

La firma del veterinario irá estampada con rotulador permanente en la zona superior-central de la radiografía. Como norma general se realizarán radiografías en perros mayores de 1 año hasta 18 en caso de razas grandes (Avepa.org, 2016).

El perro tendrá que estar sedado o anestesiado profundamente para asegurar una completa relajación de los músculos y colocado en una cuña para garantizar un posicionamiento ventro dorsal correcto (Fci.be, 2016).

Es de señalar que son varios los sistemas de evaluación de estas radiografías establecidos por diferentes organismos nacionales e Internacionales. A continuación analizaremos alguno de los más extendidos.

4.1.1.1 Multiumbral

En el pasado la displasia de cadera en perros fue atribuido por algunos autores a un gen autosómico recesivo. Actualmente se cree que la diferencia en propensión podría deberse a la acción de alelos de otros loci, que de diversas maneras contribuyen a determinar la forma en que se desarrolla la articulación de la cadera. También podría deberse al efecto combinado de varios factores ambientales y otros genes, que es la explicación más probable. Por tanto, decimos que la CHD se debe a la homocigosidad para un gen recesivo (*aa*) de un determinado locus, pero que los individuos que son

homocigotos (*aa*) para este gen no tienen todos la misma propensión a la CHD; existen diferencias en propensión entre los individuos *aa* debidas al efecto combinado de varios factores ambientales y alelos en otros loci. Cuando una característica está determinada por el efecto de varios factores, tanto ambientales como genéticos, se dice que es multifactorial. Un modelo multi-umbral es un análisis de datos procedentes de valoraciones subjetivas. El modelo asume una escala observable diferente para cada evaluador o grupo de evaluadores, y una escala subyacente común (Nicholas, 1987).

4.1.1.1.1 OFA

Como método clásico nos centraremos en la evaluación mediante radiografía en la posición decúbito supino en extensión. La *Orthopedic Foundation for Animals (OFA)*, desde 1966 ha desarrollado un sistema de evaluación estandarizada con pruebas radiográficas. La misión de la OFA es promover la salud y el bienestar de los animales de compañía a través de la reducción en la incidencias de las enfermedades genéticas. El método utilizado por la OFA es el método oficial para el diagnóstico de displasia de cadera canina con una base de datos de registro multirracial de problemas de cadera y realiza una valoración subjetiva (por tanto sujeta a variabilidad) de las cadera, centrada en la conformación anatómica (OFA.org, 2016). Esta técnica nos permite valorar los signos radiográficos de osteoartrosis ya existentes (OFA.org, 2016).

Según el sitio oficial de la OFA la evaluación fenotípica de la cadera, realizada por la Fundación Ortopédica para los Animales, se clasifica en 7 categorías diferentes. Estas categorías son:

- **Normal**, dentro de esta categoría se puede subdividir en 3:
 - Excelente → es la conformación claramente superior en comparación con otros animales de la misma edad y raza. La cabeza femoral encaja perfectamente en el acetábulo con un espacio articular mínimo. Hay una cobertura casi completa (OFA.org, 2016).
 - Bueno → se clasifica como bueno las radiografías un poco menos que superiores, se visualiza una articulación de cadera congruente y bien formada, la bola se adapta bien y hay una buena cobertura (OFA.org, 2016).
 - Suficiente → Se asigna a aquellas radiografías donde se aprecian irregularidades menores en la



Figura 3, 4 y 5: "Radiografías de los distintos niveles de Displasia de cadera, clasificada como sana en perro". Tomadas de OFA.org, 2016.

articulación de cadera, la articulación es más ancha de lo normal provocado un grado menor de incongruencia auricular (Offa.org, 2016).

- **Borderline (Límite)**, en este grado transicional la cabeza femoral y el acetábulo son ligeramente incongruentes y el ángulo de Norberg es 105°. Hay veces que el ángulo de Norberg es menor pero por lo general hay más incongruencia presente que en la categoría regular, pero no hay cambios artríticos presentes que puedan diagnosticar definitivamente la articulación de la cadera siendo displásica (Offa.org, 2016).

- **Displásico**, dentro de esta categoría se puede dividir en:

○ Leve → Existe una importante subluxación donde la bola del fémur está prácticamente fuera provocando un aumento en el espacio de la articulación, es decir, la cabeza y el acetábulo son incongruentes (no encajan). El ángulo de Norberg es superior a 100° y puede haber un aplanamiento del borde craneolateral. Generalmente no hay cambios artríticos en esta clasificación. Pero como es una enfermedad crónica progresiva, en futuros controles puede aparecer una progresión y llegar a tener problemas artríticos (Offa.org, 2016).

○ Moderado → Existe una significativa y clara subluxación, donde la bola del fémur apenas se asienta en la cavidad, causando una incongruencia articular. El ángulo de Norberg es superior a 90°. Hay cambios artríticos secundarios del hueso, por lo general, a lo largo del cuello y cabeza del fémur. También hay cambios en el borde acetabular (osteofitos) y diversos grados de cambios en las trabéculas (patrón del hueso), que llamamos esclerosis. Se ve una clara malformación articulación en general (Offa.org, 2016).

○ Severo → Se asigna cuando existe evidencia radiográfica de displasia de cadera muy marcada. Existe una significativa subluxación presente donde la cabeza femoral, se encuentra parcial o completamente fuera de la cavidad. También hay una cantidad de cambios

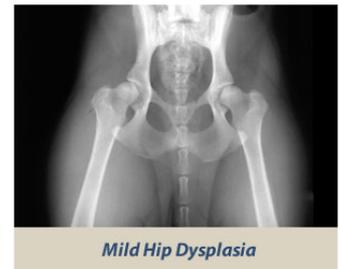


Figura 6: “Radiografía ventro-dorsal de Displasia de Cadera leve de perro”. Tomada de Offa.org, 2016.

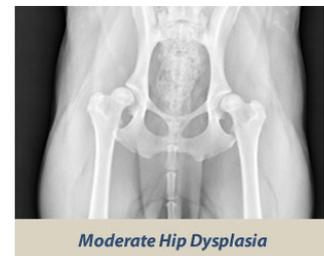


Figura 7: “Radiografía ventro-dorsal de Displasia de Cadera moderada de perro.” Tomada de Offa.org, 2016.

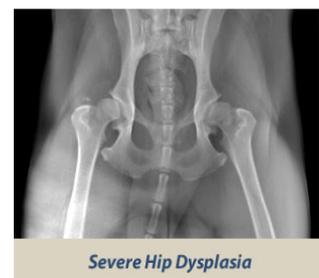


Figura 8: “Radiografía ventro-dorsal de Displasia de Cadera severa de perro”. Tomada de Offa.org, 2016.

artríticos secundarios en el cuello del hueso largo de fémur y un deformación de la cabeza. Hay grandes cantidades de cambios anormales en el patrón del hueso(Offa.org, 2016).

4.1.1.1.2 FCI

Encontramos otros métodos de diagnóstico clásicos como la Fédération Cinológica International (FCI) que es la Organización Canina Mundial. Consta de 91 miembros y socios. Cada sociedad tienen sus propios pedigrees y forman a sus propios jueces (Fci.be, 2016).

La FCI clasifica en los siguientes 5 grados, a nivel Internacional, la displasia de cadera: **A** (Ausencia de signos radiográficos de displasia de cadera), **B** (Similar a la anterior, pero con pequeños matices), **C** (Signos leves de displasia), **D** (Signos moderados de displasia), **E** (Signos graves de displasia). La edad mínima para las radiografías oficiales es de 1 año para la mayoría de las razas de perros y de 18 meses para las razas grandes y gigantes (Fci.be, 2016).

4.1.1.1.3 SV

En Alemania, y en los clubes afiliados a la SV (La Verein für Deutsche Schäferhunde), se utiliza la clasificación de la displasia coxofemoral según el ángulo de Norberg (mientras más laxa es la cadera menor es el ángulo). El método Norberg considera que una cadera perfecta sin laxitud es aquella que presenta un ángulo de 105° o más.

Para que un Pastor Alemán obtenga su certificado de libre de displasia por la SV, el ángulo acetabular debe tener los siguientes grados: Igual o superior a 105 grados es **“a” normal** (libre de displasia), de 100 a 105 grados es **“a” fast normal** (casi normal), de 90 a 100 grados es **“a” noch zugelassen** (permitido, pero con una subluxación ya marcada) y cuando el animal muestra signos radiográficos se clasifica en: **Mittiere** (moderada) y **Schwere** (grave) (Schaeferhunde.de, 2016).

4.1.1.1.4 AVEPA

En España el grupo de ortopedia de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA) realiza las radiografías para detectar la displasia de cadera canina. Se efectuará una radiografía por un especialista (preventiva a los 6 meses y definitiva a los 12 en la mayoría de razas). Si deseamos una certificación oficial, debemos homologarlo en AVEPA que será el organismo que nos dará los siguientes resultados (Iguales que el FCI): **A** - Normal; **B** - Casi normal; **C** - Leve; **D** - Media; **E** – Grave (Avepa.org, 2016).

4.1.1.2 Con valoración numérica

4.1.1.2.1 BVA

La British Veterinary Association (BVA) en UK/Australia, efectúa una valoración conjunta, puntuando las anomalías de los dos lados de la cadera (se evalúan 9 parámetros diferentes), ocho de los parámetros de la puntuación puede ser de 0 a 6, y para uno puede ser de 0 a 5. La puntuación total de cada cadera se calcula entonces (rango de 0 a 53) (Dennis, 2012). Como resultando da una puntuación que oscila entre 0 y 106 (53 puntos para cada lado de la cadera, es mayor el grado de displasia cuanto mayor es el número) se consideran libres de displasia de cadera que corresponden a los perros con un máximo de 50 puntos obtenidos en conjunto (25 por cada cadera) (Bva.co.uk, 2016).

Por consiguiente, este esquema permite detectar una amplia gama de anormalidad, que quedarán reflejado en la prueba, a diferencia de algunos otros métodos radiográficos de la displasia de cadera canina (Dennis, 2012).

Existen nueve categorías, cada una de ella pertenece a una características anatómica evaluada en el método de BVA / KC. En la siguiente tabla se muestran las 9 categorías :

Table 1: Criteria used as a guide by BVA/KC Hip Dysplasia Scheme scrutineers for scoring nine radiographic hip features

Score	Norberg angle (°)*	Subluxation	Cranial acetabular edge	Dorsal acetabular edge	Cranial effective acetabular rim
0	+15 and over	Femoral head is well centred in the acetabulum	Even curve, parallel to the femoral head throughout	Slight curve	Sharp, clean cut junction of the DAE and CrAE
1	+10 to +14	Femoral head centre lies medial to the DAE. The lateral or medial joint space is increased slightly	Lateral or medial quarter of the edge is flat and the lateral or medial joint spaces diverge slightly	Loss of S curve only in the presence of other dysplastic change	Indistinct junction of the DAE and CrAE
2	+5 to +9	Femoral head centre is superimposed on the DAE. There is an obvious increase in the medial joint space	Flat throughout most of its length	Very small exostosis cranially	Very small exostosis or very small facet
3	0 to +4	Femoral head centre is just lateral to the DAE. Half of the femoral head is within the acetabulum	Slight bilabiation	Obvious exostosis, especially cranially, and/or minor 'loss of edge'	Facet and/or small exostosis and/or slight bilabiation
4	-1 to -5	Femoral head centre is clearly lateral to the DAE. A quarter of the femoral head is within the acetabulum	Moderate bilabiation	Exostosis well lateral to the edge and/or moderate 'loss of edge'	Obvious facet and/or obvious exostosis and/or moderate bilabiation
5	-6 to -10	Femoral head centre is well lateral to, and just touches, the DAE	Gross bilabiation	Marked exostosis all along the edge and/or gross 'loss of edge'	Gross exostosis and/or facet and/or gross bilabiation
6	-11 and over	Complete pathological dislocation	Entire edge slopes cranially	Massive exostosis from the cranial to caudal edge	Complete remodelling. Massive exostosis and/or gross facet

Acetabular fossa	Caudal acetabular edge	Femoral head and neck exostoses	Femoral head recontouring
Fine bone line curves medial and caudal from the caudal end of the CrAE	Clean line	Smooth, rounded profile	Nil
Slight increase in medial bone density. The 'fine line' is hazy or lost	Small exostosis at the lateral edge	Slight exostosis in 'ring form' and/or dense vertical line adjacent to the trochanteric fossa ('Morgan line')	Femoral head does not fit in a circle due to exostosis or bone loss
'Fine line' is lost and the ventral AE is hazy due to new bone. The notch at the CaAE is clear	Small exostosis at the lateral and medial edge	Slight exostosis visible on the skyline and/or density on the medial femoral head	Some bone loss and/or femoral head/neck ring of exostosis
Incomplete remodelling of the acetabulum, with the medial face lateral to the AF. The ventral AE is lost, the AF is hazy and the notch is irregular	Large exostosis and narrow notch	Distinct exostosis in 'ring form'	Obvious bone loss and distinct exostosis giving a slight conical appearance
Marked remodelling. The medial face of the acetabulum is clearly lateral to the AF. The ventral AE is lost and the notch is partly closed	Marked exostosis and 'hooking' of the lateral end	Obvious complete collar of exostosis	Gross remodelling. There is obvious bone loss and exostosis gives a mushroom-like appearance
Gross remodelling, with dense new bone throughout the acetabulum. The CaAE notch is lost and the AF is obscured	Gross distortion due to mass of new bone in the acetabulum. The notch is lost completely	Massive exostosis giving a mushroom-like appearance	Very gross remodelling with marked bone loss and much new bone
Complete remodelling and new articular surface, well lateral to the AF. The notch is lost	Void	Massive exostosis and infill of the trochanteric fossa and below the femoral head	Femoral head is improperly shaped due to maldevelopment of the femoral head centre

Tabla 1: Guía de criterios utilizados por BVA/ KC en la displasia de cadera canina. Tomada de Dennis, 2012.

4.1.1.2.1 MÉTODO SUIZO

En Suiza, tienen un comité de la displasia de cadera canina en la Universidad de Zúrich. Tienen una puntuación numérica propia, que no es liberada al público. Para el propietario de la puntuación se transforma en un grado FCI (Flückiger, 2007).

FCI (Europe)	OFA (N. America)	UK (1 hip)	GERMANY	SWITZERLAND
A Normal hip	Excellent	0	A1	0
	Good	1-3	A2	1-2
B Borderline	Fair	4-6	B1	3-4
	Borderline	7-8	B2	5-6
C Mild HD	Mild	9-12	C1	7-9
	Mild	13-18	C2	10-12
D Moderate HD	Moderate	19-30	D1	13-15
	Moderate		D2	16-18
E Severe HD	Severe	>30	E1	19-21
	Severe		E2	22-44

Tabla 2: "Comparativa de valoraciones clásicas de radiografía en extensión. Tomada de Flückiger, 2007.

Puntos clave del método clásico:

Los modelos clásicos han presentado un limitado valor predictivo negativo (VPN) ya que perros que se diagnostican como libres en displasia de cadera a edades tempranas, posteriormente presentan la enfermedad (Bartolomé et al., 2015).

Este bajo porcentaje, ha hecho aconsejable elevar las edades mínimas para obtener

radiografías válidas. Por ejemplo, la OFA ha elevado a 2 años la edad, si bien, pueden obtenerse certificados “preliminares” al año de edad, que deberán posteriormente contrarrestarse (Offa.org, 2016). Esto causa notables rechazos en los criadores, especialmente si se tiene en cuenta las restricciones de la FCI a la reproducción: está prohibida la crianza reiterada con un mismo ejemplar y las cruza con un alto grado de consanguinidad. Además, ningún perro debería tener una descendencia mayor al 5% de la cantidad de cachorros registrados en la población de una raza durante un período de cinco años; se limita a 6 el número de camadas a lo largo de la vida de la perra (hay excepciones de clubs que lo limitan a 4) (Fci.be, 2016).

Cada perro recibe un evaluación fenotípica que los propietarios tienden a confundir con una evaluación genotípica, pese a que la OFFA (por ejemplo), recomienda insistentemente que se haga un estudio en profundidad del pedigree; es decir, de los parientes cercanos de cada ejemplar que han sido evaluados (Offa.org, 2016). Es decir, un buen resultado individual no asegura que el perro no transmita propensión genética a la descendencia. La finalidad del Pedigree es preservar y certificar la pureza de la raza, pero en ocasiones como en la displasia de cadera, nos pueden dar más información y seleccionaremos los animales en función de sus ancestros, como vemos en la figura 9b. En cambio en el 9a, el perro descrito, no se puede predecir sus fenotipos por el pedigree, ya que no tiene ni ascendencia ni descendencia.

RAMBO BONEHEAD WOLFE subject "FAIR" Offspring(0)	<u>sire</u> (?)	<u>paternal grandsire</u> (?)
		<u>paternal granddam</u> (?)
	<u>dam</u> (?)	<u>maternal grandsire</u> (?)
		<u>maternal granddam</u> (?)

Figura 9a: Análisis en profundidad del Pedigree en relación a la displasia de cadera. Sin ascendencia ni descendencia conocida Tomada de Offa.org, 2016.

HAWKEYE'S VIKING subject "GOOD" Sibs(24) <i>EXCELLENT</i> (12) <i>GOOD</i> (10) <i>FAIR</i> (1) { <i>MILD UNILATERAL RIGHT</i> (1)} Offspring(186) <i>EXCELLENT</i> (63) <i>GOOD</i> (113) <i>PRELIMINARY GOOD</i> (1) <i>FAIR</i> (7) { <i>MILD UNILATERAL RIGHT</i> (1)} { <i>MODERATE UNILATERAL RIGHT</i> (1)}	EBONSTAR LEAN MAC <u>sire</u> "GOOD" Sibs(3) <i>EXCELLENT</i> (2) <i>GOOD</i> (1)	WALDORF-S HIGH TECH <u>paternal grandsire</u> "GOOD" EBONACEAE PRINCESS <u>paternal granddam</u> "EXCELLENT" CANDLEWOODS RAISA RUCKUS <u>maternal grandsire</u> "EXCELLENT" Sibs(0)
	STARLAB MADD DASH KATE <u>dam</u> "EXCELLENT" Sibs(1) <i>GOOD</i> (1)	STAR LABS SHE'S A REAL DANDY <u>maternal granddam</u> "GOOD" Sibs(0)

Figura 9b: Análisis en profundidad del Pedigree en relación a la displasia de cadera. Con ascendencia y extensa descendencia evaluadas. Tomada de Offa.org, 2016.

En el caso de la OFA, su política de publicación de resultado exige una autorización expresa de los propietarios para exponer los perros cuya evaluación sea desfavorable (por debajo de “Suficiente”). Este hecho ha sido objeto de controversia entre los profesionales veterinarios, puesto que impide un acceso total a la profundidad del pedigree y reduce la eficacia del modelo de erradicación. Sin embargo, los criadores ven en este punto una ventaja y el procedimiento se ha mantenido así desde hace décadas.

Aunque probablemente, la mayor desventaja del método clásico, es la baja heredabilidad de la evaluación radiológica presenta una baja heredabilidad, tal y como se puede medir en función del progreso genético. De hecho la erradicación de la displasia de cadera ha tenido poco éxito (Pennhip.org, 2016), como podemos ver en la tabla 3 elaborada con información de la OFA, donde queda plasmado la prevalencia de la displasia de cadera canina no se ha reducido sustancialmente en muchas de las razas más afectadas, habiendo incluso aumentado en otras. Se han realizado miles de evaluaciones, con una gran exigencia, que en muchas razas, como el Pastor Alemán, sólo han conducido a una leve mejoría. Por esto decimos que el método es poco eficaz y tras años de selección los resultados no son los deseados en muchas razas (Pennhip.org, 2016).

Breeds having at least 100 evaluations January 1974 through December 2015

Breed	Rank	All Data			Born 2011-2015		
		Number of Evaluations	Percent Excellent	Percent Dysplastic	Number Evaluations	Percent Excellent	Percent Dysplastic
BULLDOG	1	764	.3	73.4	126	.0	69.8
PUG	2	623	.0	69.7	61	.0	73.8
DOGUE DE BORDEAUX	3	556	.9	57.6	67	.0	55.2
NEAPOLITAN MASTIFF	4	189	2.6	51.3	9	11.1	44.4
OTTERHOUND	5	452	.9	50.0	35	8.6	37.1
ST. BERNARD	6	2341	4.1	49.2	67	9.0	41.8
BOERBOEL	7	192	7.8	43.8	47	12.8	31.9
CLUMBER SPANIEL	8	1012	3.1	43.1	89	4.5	25.8
BLACK RUSSIAN TERRIER	9	690	3.6	42.6	147	3.4	39.5
SUSSEX SPANIEL	10	294	1.7	41.2	20	.0	40.0
CANE CORSO	11	1168	6.6	40.1	267	7.5	39.3
BASSET HOUND	12	222	.0	39.6	6	.0	33.3
FILA BRASILEIRO	13	722	6.2	37.8	1	.0	.0
ARGENTINE DOGO	14	238	2.9	37.0	23	4.3	26.1
PERRO DE PRESA CANARIO	15	218	4.6	36.7	11	9.1	45.5
AMERICAN BULLDOG	16	2098	4.4	36.6	74	4.1	24.3
NORFOLK TERRIER	17	325	.0	34.8	21	.0	47.6
MAINE COON CAT	18	1391	3.5	34.1	42	4.8	26.2
BOYKIN SPANIEL	19	3716	3.0	31.4	458	6.8	18.3
FRENCH BULLDOG	20	1464	2.3	29.7	272	4.4	27.2
GLEN OF IMAAL TERRIER	21	203	1.0	28.6	29	3.4	24.1
SPANISH WATER DOG	22	148	6.1	27.0	30	6.7	20.0
LAGOTTO ROMAGNOLO	23	235	6.8	26.8	97	6.2	23.7
AMERICAN STAFFORDSHIRE TERRIER	24	3287	2.4	26.4	201	3.5	23.4

Tabla 3: “Razas que tienen al menos 100 evaluaciones de enero de 1974 hasta diciembre de el año 2015. Toma de Offa.org, 2016

Como ventajas tenemos que es un método económicamente aceptable para el propietario y para los criadores, y que en la mayoría de casos no necesita anestesia aunque sí una buena relajación muscular. Este método permite además una clasificación en grados de la displasia de cadera del perro estudiado (Offa.org, 2016).

4.1.2 Basados En La Posición De Distracción

4.1.2.1 PennHip

El método PennHip (Pennsylvania Hip Improvement Program) se propuso por el Doctor Gail Smith, de la Universidad de Pennsylvania en 1983, como método radiológico alternativo de evaluación de la displasia de cadera (Pennhip.org, 2016). Es un método de exploración radiográfica multifacética para evaluar la cadera. Consta de 3 radiografías con el perro profundamente sedado o anestesiado: La primera radiografía es la ventrodorsal estándar, que permitirá hacer la valoración subjetiva de la presencia de osteoartrosis en el momento que se toma la radiografía y la severidad de la misma (similar al método clásico como la OFA o FCI). Una radiografía de compresión, que se hará en una posición neutra y dónde las cabezas femorales deben estar firmes y asentadas en la cavidad acetabular. Y la última radiografía que será de distracción, también en posición neutra como la anterior pero esta vez con las cabezas femorales en posición de máximo desplazamiento lateral, lo que nombramos laxitud pasiva máxima, para cuya obtención se aplica un distractor homologado de forma estandarizada (Pennhip.org, 2016).

De esta forma, con el resultado de las 3 radiografías se establece una correlación entre laxitud articular pasiva y la susceptibilidad al desarrollo de osteoartritis. También se mide la congruencia articular y el Índice de compresión (IC) (Pennhip.org, 2016).

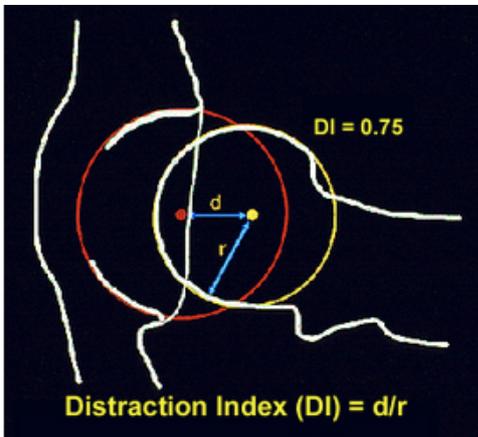


Figura 10: "Índice de distracción. Tomada de Pennhip.org, 2016"

El **índice de distracción (ID)** es un valor numérico entre 0 y 1, donde el 1 es la luxación completa (considerando generalmente según la raza entre 0,3-0,7 como normal). El método PennHIP debe realizarse entre las 12- 16 semanas, por lo que constituye el método más precoz para el diagnóstico de displasia (Pennhip.org, 2016).

Todos los datos obtenidos se registran en una Base de Datos centralizada para su tratamiento informático. De cada caso enviado a la Base de Datos se hace un informe de cada perro que se

envía al veterinario y al propietario, donde se incluye una valoración subjetiva de la cadera indicando la presencia y severidad de osteoartrosis, a nivel objetivo el índice de compresión (IC) e índice de distracción (ID), el valor de laxitud articular y esto es comparado con el valor de el resto de perros de su raza, dando un número de laxitud de la cadera. Este ranking es el que posteriormente establece el programa de selección de las distintas razas. Cada raza tiene

distintos valores estadísticos de la laxitud articular, la media aritmética y la mediana de la raza. En general, aunque cada organismo pueda definir la presión de selección que crea oportuna, serán aptos para la reproducción los perros que su laxitud entre dentro del 40% mejor de la raza (Pennhip.org, 2016).

Puntos clave del método: Este método permite diagnosticar a los 4 meses de edad del animal (16 semanas de edad mínima). Por esto puede ser de gran utilidad para la crianza selectiva de perros de raza o de trabajo. Este método presenta gran repetibilidad, ya que se realiza en la misma posición y con el mismo instrumental. La universidad de Pennsylvania mantiene y amplía las bases de datos de cada raza, lo que permite clasificar cada ejemplar en comparación con los de su propia raza. El ID presenta una alta heredabilidad ($h^2=0,9$ a los 4 meses) y facilita un elevado VPN en los diagnósticos. Se ha demostrado que perros juzgados como normales fenotípicamente, a nivel de displasia de cadera, por la OFA, muestran importantes signos de laxitud en la articulación de la cadera a través de la radiografía de distracción. Por eso se considera que en comparación con PennHIP, la evaluación OFA subestima la incidencia de esta patología siendo PennHIP más fiable en el diagnóstico y en la erradicación de la displasia de cadera a través de la cría (Powers et al., 2010).



Figura 11: De izquierda a derecha; radiografía de extensión, compresión y distracción de un mismo ejemplar. Tomada de Pennhip.org, 2016.

En la figura número 11, se observan tres radiografías del mismo animal, pero en posiciones diferentes (extensión, compresión y distracción). Esta imagen demuestra que un perro diagnosticado como excelente en el método clásico, se clasificara como perro displásico en la radiografía de distracción ($ID > 0,8$).

El principal inconveniente del método es que, por el momento pocos veterinarios están cualificados para hacer este tipo de radiografías, aunque se ha creado una red de veterinarios especializados, entrenados y certificados que permiten mantener el nivel científico de la técnica; el Centro de Análisis, situado en Filadelfia, es el único centro que supervisa la calidad de la radiografías tomadas por otros veterinarios (Pennhip.org, 2016).

A su vez esto es una ventaja ya que garantiza la correcta lectura de las radiografías y se

gestiona la base de datos a nivel mundial (Pennhip.org, 2016).

4.1.2.2 Método de la Subluxación Dorsolateral (DLS) como otro método radiológico de distracción

Se cree que en el sistema DLS se obtiene una laxitud de cadera pasiva (aplicando fuerza) que en comparación con PennHIP (laxitud pasiva de la cadera). Para determinar la DLS, el perro debe estar anestesiado y se coloca se en posición ventral, en un bloque de espuma (hecho expresamente para el método) con las patas flexionadas en la

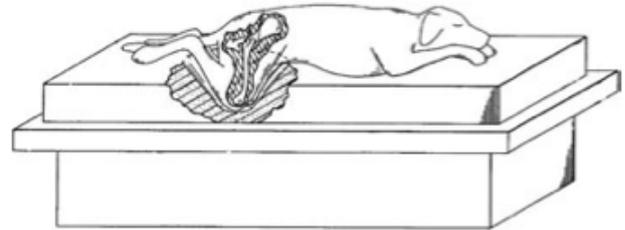


Figura 12: “Posición del método de la subluxación dorsolateral (DLS)”. Tomada de Verhoeven et al., 2011

espuma. La articulación de la cadera se coloca de manera caudal introducida en la depresión de la espuma, para evitar la superposición radiográfica. Ambos fémures son perpendiculares a la superficie de la mesa y reciben el peso de compresión del animal, haciendo hincapié en la articulación coxofemoral. Los perros con puntuaciones DLS > 55% es poco probable el desarrollo de la displasia de cadera canina, mientras que los perros con una puntuación DLS < 45% tienen una mayor probabilidad de desarrollar CHD (Verhoeven et al., 2011).

4.2 Métodos genómicos

4.2.1 Análisis genético (GWAS)

El perro doméstico se está convirtiendo en cada vez una especie más valiosa como modelo en genética médica. En los últimos 5 años se han dado a conocer diversos estudios, que han cambiado el panorama genético de la displasia de cadera canina.

En 2010, Zhou et al. localizan 6 polimorfismos de nucleótido único asociados a una mayor predisposición a la displasia de cadera, señalando su ligamiento a los posibles genes candidatos, de los cuales 3 ya habían sido señalados en la especie humana: Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor Type D (PTPRD), Partitioning defective 3 homolog B (PARD3B) and Collagen Type XV Alpha 1 (COL15A1).

En 2011, Friedenberget et al. demostraban en 8 razas que una delección en el exón 30 del gen de la Fibrilina 2 (FBN2) causaba resultados radiográficos significativamente peores en relación a la displasia de cadera en 8 razas diferentes.

En 1.179 perros de raza Labrador Retriever del reino Unido se identificaron SNP's asociados a diferentes rasgos utilizados en la evaluación de la displasia de cadera por el sistema BVA (hip score) señalando que ninguno de los cromosomas que los portan explica un porcentaje elevado de la varianza genética (Sánchez-Molano et al., 2014). Es decir, que la arquitectura

genética de la CHD parece basarse en muchos genes con efecto pequeño o moderado, por lo que proponen que la selección genómica, en lugar de la selección asistida por marcadores podría ser una buena estrategia para reducir la enfermedad (Sánchez-Molano et al., 2014). Lo que contradice parcialmente las conclusiones de Friedenber et al. (2011).

El mismo equipo analiza más adelante el rendimiento esperable en caso de aplicarse la selección genómica y lo compara con procedimientos tradicionales diferentes. El estudio muestra que incluso con tamaños reducidos de población (940 animales), la precisión de predicción de métodos genómicos sería mayor para casi todos los rasgos asociados a la displasia de cadera canina. Además se indica que el modelo GBLUP (*Genomic best linear unbiased prediction*) se podría ampliar para utilizar no sólo los datos genómicos disponibles, sino también los datos de los perros fenotipados pero no genotipados. Esto hará que aumente la precisión y será importante en las etapas iniciales de la ejecución, lo que permite el uso de toda la información fenotípica, mientras que se van registrando series genotípicas y el registro va creciendo (Sánchez-Molano et al., 2015).

Un artículo de gran interés para la comprensión de la actual investigación genómica sobre la displasia de cadera canina fue el publicado por Bartolomé et al. en 2015. Aborda un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) canino que ha llevado en la actualidad a la comercialización de un test diagnóstico. Se analizaron más de 22000 SNPs en 775 perros de la raza Labrador Retriever, lo que permitió al equipo detectar alelos de efecto significativo. El resultado final fue la identificación de 7 SNPs asociados a la enfermedad. Tres de estos 7 SNP se sitúan dentro o a distancia de ligamiento muy estrecha de genes implicados en el metabolismo de la matriz extracelular que ya habían demostrado en la especie humana su efecto en displasias de articulaciones.

Uno de los últimos trabajos publicados sobre la genómica de enfermedades complejas caninas aborda la displasia de cadera a través de GWAS (Hayward et al., 2016). Se detecta la asociación entre el ángulo de Norberg y el gen C-Terminal Binding Protein 2 (CTBP2) situado en el cromosoma 28. CTBP2 juega un papel importante en la regulación de la remodelación del hueso. Es importante destacar que esta asociación se da en la raza Golden Retriever y Labrador pero no en el Pastor Alemán. Precisamente el trabajo de Fels y Distl (2014) señala SNP's asociados a la displasia de cadera del Pastor Alemán que no son totalmente coincidentes con los hallados en Labrador y Retriever. Este detalle refleja la necesidad de abordar el análisis GWAS en cada raza en la que se deseen implantar en el futuro procedimientos genómicos.

Hay otros estudios que comparan la prevalencia y la independencia entre dos enfermedades, como la aparición de la vértebra transicional lumbosacra que se produce con frecuencia en Pastores Alemanes y la displasia de cadera canina, la incidencia de la displasia de cadera fue de

12% en perros de trabajo y 33% en perros de compañía y se demostró que los perros con vértebras de transición lumbosacras tienen una mayor frecuencia de Displasia de cadera grave, entonces podemos decir que las dos enfermedades pueden compartir las mismas causas genéticas y gracias a esta detección se pueden proponer nuevas estrategias de diagnóstico (Komsta et al., 2015). Esta correlación también se observa con la displasia de codo (Lewis et al., 2011). Los genes implicados en el metabolismo general de la matriz extracelular, proteínas de transmembrana etc.. hasta ahora identificados en la displasia de cadera, podrían tener efectos similares en otras grandes articulaciones, abriendo una vía de investigación esperanzadora.

Puntos clave del método: Estos diferentes métodos genéticos podrían suponer un avance drástico en el futuro, si se perfecciona la detección de genes implicados en la displasia de cadera canina en las distintas razas. Complementarían los estudios radiológicos, permitiendo el diagnóstico muy temprano de la enfermedad y la eliminación de portadores en los programas de cría. La eficacia de la erradicación de esta patología alcanzaría cotas hasta ahora impensables.

Pero tiene ciertos inconvenientes: todavía no disponemos de un modelo definitivo que podamos aplicar en cada raza, puesto que los resultados del análisis GWAS no son coincidentes en todas. Además el coste de este procedimiento sigue siendo relativamente elevado. En estos momentos no se ha generalizado a nivel del veterinario y criadores salvo en el caso que a continuación se detalla.

4.2.1.1 Ejemplo de GWAS: el test DYSGEN

El test DYSGEN se basa en el anteriormente citado trabajo de Bartolomé et al. (2015). Se trata de una prueba de pronóstico genético precoz de la displasia de cadera en el Labrador Retriever comercializada por Bioiberica S.A. Parte de una muestra de sangre, que una vez remitida a dicha empresa es analizada mediante un chip líquido de ADN que detecta simultáneamente los 7 marcadores SNP asociados a la enfermedad. Determina la predisposición genética de un Labrador Retriever de pura raza a desarrollar esta enfermedad con una fiabilidad del 85-95% (Martí et al., 2012).

Este método puede aplicarse desde el nacimiento del perro y por lo tanto antes que cualquier otro método que necesita la aparición de signos radiológicos. La información que nos proporciona el chip se puede aplicar inmediatamente a la selección genética de futuros reproductores. Además la detección precoz de los cachorros que podrán sufrir displasia permite la implantación temprana de medidas preventivas incluso antes de sufran los síntomas de la displasia de cadera. El informe de Dysgen se basa en indicar si un perro es portador de la variante de riesgo para cada uno de los 7 marcadores; posteriormente el

modelo matemático predictivo clasifica al animal en un los cuatro grupos diferenciados: predisposición genética mínima, predisposición genética baja, predisposición genética media o predisposición genética alta (Martí et al., 2012).

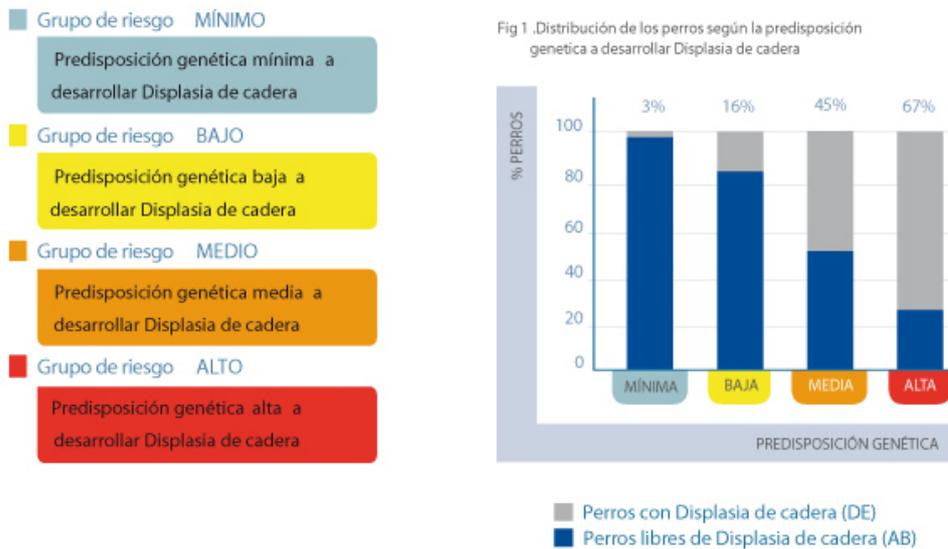


Figura 11: “Grupos de riesgo según DYSGEN”. Tomada de Bioiberica.com, 2016.

Puntos claves del método: Evidentemente, la precocidad del diagnóstico es el punto más fuerte de este método, ya que permite descartar como reproductores desde edades muy tempranas a los ejemplares cuyos genotipos no son deseables.

Además del diagnóstico precoz, una gran ventaja de DYSGEN es la posibilidad de emparejar ejemplares portadores de diferentes SNP asociados a la enfermedad y clasificados como de riesgo medio o alto, con la intención de que la segregación meiótica y la posterior fecundación produzcan cachorros que podrían entrar en grupos de riesgo mínimo o bajo.

Gracias a este método los veterinarios podrán también controlar cada ejemplar para minimizar desde el principio las causas ambientales y aportar suplementos nutricionales, controlar el dolor y mejorar sustancialmente el bienestar animal.

Uno posible puntos en contra de Dysgen es su precio, unos 200€. Además, en el caso de animales de riesgo elevado, será necesario mantener un seguimiento .

4.3 Normativa Española (Real Sociedad Canina Española)

El Pedigree es un documento que acredita la longevidad de una generación de perros, es decir, el árbol genealógico de un perro donde se informa toda su ascendencia. El documento lo tramita la Real Sociedad Canina Española, en el caso de los perros. En este figura el árbol genealógico del perro, con información de la ascendencia como: fechas de nacimiento, de fallecimiento, etc. En la reunión del 16 de Junio del 2014, el comité de Dirección de la RSCE

aprobó la Normativa para la valoración de la Displasia de Cadera canina, las pruebas radiográficas son transmitidas a través de la Real Sociedad Canina de España (Rsce.es, 2016). Se adjuntará la radiografía y el documento de certificación pertinente firmado por un veterinario al pedigree. De esta manera en el caso de los criadores, si se usa un semental que no sea de su propiedad, puede conocer los riesgos a los que se expone.

Inconvenientes de la normativa: no todos los perros tienen pedigree y, de estos, no todos tienen la ascendencia suficiente como para valorar si el perro tiene probabilidad o no a sufrir la displasia de cadera canina. Es muy difícil comprobar la limpieza del Pedigree, al no estar todos los perros con Displasia de Cadera Canina registrados.

CONCLUSIONES

De toda revisión bibliográfica, el análisis y la síntesis que se ha realizado en este Trabajo Fin de Grado, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

- La displasia de cadera canina es una de las enfermedades ortopédicas de mayor prevalencia en perros en todo el mundo. Puede llegar hasta el 70% de prevalencia en ciertas razas.
- La displasia de cadera canina es una enfermedad ósea, hereditaria, crónica, de heredabilidad moderada y multifactorial.
- Las causas de la displasia de cadera canina son genéticas y ambientales.
- El éxito de los métodos de erradicación radiográficos basados en radiografía de extensión como la OFA, FCI, SV y BVA ha sido muy escaso, a causa de su bajo valor predictivo negativo (VPN) y de las limitaciones de los procedimientos multiumbrales (baja heredabilidad etc).
- Esto ha conducido a la investigación y desarrollo de nuevos métodos.
- La técnica radiológica PennHip es más sensible a la hora de detectar displasia de cadera en comparación con las aplicadas por OFA, FCI, SV y BVA entre otros. Su heredabilidad y su VPN son también superiores.
- Diferentes estudios de GWAS (Asociación del Genoma Completo) están actualmente identificando los genes implicados en la herencia de la displasia de cadera canina en distintas razas. En la actualidad se comercializa ya un procedimiento genómico para el diagnóstico en la raza Labrador Retriever, basado en 7 marcadores, que permite evaluar el riesgo de padecer la enfermedad desde los primeros días de vida.

CONCLUSIONS

The following conclusions are obtained from the review, analysis and synthesis of literature performed in this Final Project:

- The hip dysplasia is one of the most prevalent orthopedic diseases in dogs worldwide. Up to 70% prevalence is observed in certain breeds.
- The canine hip dysplasia is a multifactorial hereditary chronic bone disease. Its heritability is moderate.
- The causes of canine hip dysplasia are both genetic and environmental.
- The success of the eradications methods based up on extension radiographs (as those extensively developed by OFA, FCI, SV and BVA) has been very limited. Low negative predictive value (NPV) and the limitations inherent to multi-threshold procedures (low heritability etc).
- This has led to research and development of new methods.
- The PennHip radiological procedure is more sensitive than those applied by OFA, FCI, BVA SV and others. Its heritability and NVP are also higher.
- Different GWAS (genome-wide association study) have nowadays identified genes involved in the inheritance of canine hip dysplasia in different breeds. A genomic diagnostic (based up on 7 markers) procedure is currently commercialized for the Labrador Retriever breed. It evaluates the risk of the disease since the first days of life.

VALORACIÓN PERSONAL

Con este trabajo he logrado ampliar los conocimientos sobre el diagnóstico genético en enfermedades hereditarias y lo importante que es la formación de buenos profesionales para poder aplicar los métodos diagnósticos e investigar sobre las enfermedades. He logrado conocer las causas y probabilidades que tiene un perro a padecer la Displasia de Cadera Canina y gracias al tiempo invertido en los métodos diagnósticos radiográficos me ha ayudado a formarme sobre radiografías de cadera y el diagnóstico por imagen; puedo detectar una displasia de cadera a nivel radiográfico y esto me ayudara en mi futuro como veterinaria. Donde he invertido más tiempo ha sido en la selección genética y marcadores, ya que era un tema, que en mi caso, conocía poco. Este estudio me ha permitido adentrarme más en el mundo de la genética y lograr conocimientos de una rama profesional veterinaria difícil pero a la vez muy interesante. Uno de los retos a los que me he enfrentado en este trabajo ha sido la búsqueda de documentos con información fiable y compararla con otras fuentes. La búsqueda de artículos científicos específicos sobre un tema en concreto, nunca lo había llevado a cabo

con tanta profundidad. Después de realizar este Trabajo de Fin de Grado conozco las herramientas para encontrar, de forma segura y fiable, artículos de investigación sobre el tema que me interesa. Esto me servirá, en un futuro cercano, si me quiero dedicar al mundo de la investigación, ya que la búsqueda de estos artículos me permitirá conocer los avances en la medicina veterinaria y la posibilidad de formarme día a día fuera de la universidad. Con este Trabajo de Fin de Grado me he enfrentado por primera vez a la utilización de fuentes en otro idioma, sobre todo en la lengua inglesa, esto me ha hecho buscar y perfeccionar mi vocabulario médico en inglés e intentar entender bien los artículos a nivel de comprensión lectora.

Por último me gustaría agradecer a mi tutor Luis Vicente Monteagudo, por la información y la ayuda proporcionada, para buscar y seleccionar los sitios de interés en el diagnóstico de la Displasia de Cadera Canina, la orientación proporcionada sobre el tema genético y sobre todo por la paciencia y las ganas que ha invertido en mi trabajo intentando sacarlo adelante. También desearía agradecer a mi hermana Beatriz Blanco que me ha guiado siempre en el terreno de la ciencia, aprender a trabajar en un laboratorio y a considerar la investigación como una salida profesional de la veterinaria, a mi pareja Álvaro de Andrés por todo los días que ha pasado escuchándome y haciendo más llevadero el trabajo y sobretodo a mi familia por el apoyo incondicional proporcionado durante toda la carrera y para la realización de esta investigación y su constante ánimo y cariño.

BIBLIOGRAFÍA

- Avepa.org. (2016). *Asociación De Veterinarios Españoles Especialistas En Pequeños Animales*. [online] Disponible en: <http://avepa.org> [Acceso 13 Septiembre 2016].
- Bartolomé, N., Segarra, S., Artieda, M., Francino, O., Sánchez, E., Szczypiorska, M., Casellas, J., Tejedor, D., Cerdeira, J., Martínez, A., Velasco, A. and Sánchez, A. (2015). A Genetic Predictive Model for Canine Hip Dysplasia: Integration of Genome Wide Association Study (GWAS) and Candidate Gene Approaches. *PLOS ONE*, 10(4), p.e0122558.
- Bioiberica.com. (2016) *Bioibérica S.A.*. [online] Disponible en: <http://Bioiberica.com> [Acceso 25 Agosto. 2016].
- Bojrab, M., Waldron, D. and Toombs, J. (2014). *Current techniques in small animal surgery*. Jackson: Teton NewMedia.
- Bva.co.uk. (2016). *BVA-British Veterinary Association*. [online] En: <https://www.bva.co.uk/> [Acceso 13 Septiembre 2016].
- De la Fuente, J., Garcia, F., Prandi, D., Franch, J. and Peña, T. Displasia de cadera en el perro. Estado actual. *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa)* Vol.17. nº2, 1997.
- Dennis, R. (2012). Interpretation and use of BVA/KC hip scores in dogs. *In Practice*, 34(4), pp.178-194.
- Diagnosticoveterinario.com. (2016). *Radiografía cadera perro. Descripción | Diagnóstico Veterinario*. [online] en: <http://www.diagnosticoveterinario.com/radiografia-cadera-perro-descripcion/2792> [Acceso 7 Agosto 2016].
- Fci.be. (2016). Fédération Cynologique Internationale. [online] En: <http://fci.be> [Acceso 17 Agosto 2016].
- Fels, L. and Distl, O. (2014). Identification and Validation of Quantitative Trait Loci (QTL) for Canine Hip Dysplasia (CHD) in German Shepherd Dogs. *PLoS ONE*, 9(5), p.e96618. Ficus H, Loeffler K, Schneider-Haiss M, Stur I. *Displasia de cadera del perro*. Barcelona: Grass Ediciones (1991).
- Flückiger, M. (2007). Scoring radiographs for canine Hip Dysplasia-The big three organisations in the world. *EJCAP - Vol. 17*. 12:47:50
- Friedenbergl, S., Zhu, L., Zhang, Z., Foels, W., Schweitzer, P., Wang, W., Fisher, P., Dykes, N., Corey, E., Vernier-Singer, M., Jung, S., Sheng, X., Hunter, L., McDonough, S., Lust, G., Bliss, S., Krotscheck, U., Gunn, T. and Todhunter, R. (2011). Evaluation of a fibrillin 2

gene haplotype associated with hip dysplasia and incipient osteoarthritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(4), pp.530-540.

- Fries, C. and Remedios, A. (1995). The pathogenesis and diagnosis of canine hip dysplasia: a review. 36(8):494-502.
- Gausche-Hill, M., Fuchs, S., Strange, G. and Yamamoto, L. (2004). *APLS*. [Elk Grove Village, Ill.]: American Academy of Pediatrics. Página 412.
- Hart, B., Hart, L., Thigpen, A. and Willits, N. (2014). Long-Term Health Effects of Neutering Dogs: Comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE*, 9(7), p.e102241.
- Hayward, J., Castelhana, M., Oliveira, K., Corey, E., Balkman, C., Baxter, T., Casal, M., Center, S., Fang, M., Garrison, S., Kalla, S., Korniliev, P., Kotlikoff, M., Moise, N., Shannon, L., Simpson, K., Sutter, N., Todhunter, R. and Boyko, A. (2016). Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. *Nature Communications*, 7, p.10460.
- Janutta, V. and Distl, O. (2006). Inheritance of canine hip dysplasia: review of estimation methods and of heritability estimates and prospects on further developments. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 113(1):6-12.
- Komsta, R., Łojarczyk-Szczepaniak, A. and Dębiak, P. (2015). Lumbosacral Transitional Vertebrae, Canine Hip Dysplasia, and Sacroiliac Joint Degenerative Changes on Ventrodorsal Radiographs of the Pelvis in Police Working German Shepherd Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 30(1), pp.10-15.
- Krontveit, R., Nødtvedt, A., Sævik, B., Ropstad, E. and Trangerud, C. (2012). Housing- and exercise-related risk factors associated with the development of hip dysplasia as determined by radiographic evaluation in a prospective cohort of Newfoundlands, Labrador Retrievers, Leonbergers, and Irish Wolfhounds in Norway. *American Journal of Veterinary Research*, 73(6), pp.838-846.
- Lavrijsen, I., Leegwater, P., Martin, A., Harris, S., Tryfonidou, M., Heuven, H. and Hazewinkel, H. (2014). Genome Wide Analysis Indicates Genes for Basement Membrane and Cartilage Matrix Proteins as Candidates for Hip Dysplasia in Labrador Retrievers. *PLoS ONE*, 9(1), p.e87735.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C., Mikkelsen, T., Karlsson, E., Jaffe, D., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J., Kulbokas, E., Zody, M., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R., Ostrander, E., Ponting, C., Galibert, F., Smith, D. et al. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438(7069), pp.803-819.

- Martí, J., Sánchez-carmona, A., Del Pueyo, G. and Cerdeira, J. (2012). Guía de recomendaciones clínicas en función de los resultados obtenidos con Dysgen en cachorros de Labrador Retriever. Documento de expertos, Aplicación clínica de Dysgen.
- Nicholas, F. (1987). *Genética Veterinary*. Oxford: Acribia, S.A. Zaragoza
- Offa.org. (2016). *Orthopedic Foundation for Animals*. Disponible en: <http://www.offa.org> [Acceso 30 Agosto 2016].
- Pennhip.org. (2016). En: <http://www.pennhip.org> [Acceso 15 Agosto 2016]
- Powers, M., Karbe, G., Gregor, T., McKelvie, P., Culp, W., Fordyce, H. and Smith, G. (2010). Evaluation of the relationship between Orthopedic Foundation for Animals' hip joint scores and PennHIP distraction index values in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(5), pp.532-541.
- Rsce.es. (2016). *REAL SOCIEDAD CANINA ESPAÑA*. [online] en: <http://rsce.es> [Acceso 28 Agosto 2016].
- Sánchez Alonso, C., García Luque, A., Chamorro Sancho, M., Arias Sanz, P., De Vega Terán, P. and Crespo Castejón, F. (2015). El Pennhip modificado y la sinfisiodesis juvenil pubiana como prevención de displasia de cadera canina en las Fuerzas Armadas. *Sanid. Mil.*, 71(3), pp.146-157.
- Sánchez-Molano, E., Pong-Wong, R., Clements, D., Blott, S., Wiener, P. and Woolliams, J. (2015). Genomic prediction of traits related to canine hip dysplasia. *Front. Genet.*, 6.
- Sánchez-Molano, E., Woolliams, J., Pong-Wong, R., Clements, D., Blott, S. and Wiener, P. (2014). Quantitative trait loci mapping for canine hip dysplasia and its related traits in UK Labrador Retrievers. *BMC Genomics*, 15(1), p.833.
- Schaeferhunde.de. (2016). [online] Disponible en: <http://schaeferhunde.de> [Acceso 13 Septiembre 2016].
- Smith, G., Mayhew, P., Kapatkin, A., McKelvie, P., Shofer, F. and Gregor, T. (2001). Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(12), pp.1719-1724.
- Soo, M. and Worth, A. (2014). Canine hip dysplasia: phenotypic scoring and the role of estimated breeding value analysis. *New Zealand Veterinary Journal*, 63(2), pp.69-78.
- Verhoeven, G., Fortrie, R., Van Ryssen, B. and Coopman, F. (2012). Worldwide Screening for Canine Hip Dysplasia: Where Are We Now?. *Veterinary Surgery*, 41(1), pp.10-19.
- Zhou, Z., Sheng, X., Zhang, Z., Zhao, K., Zhu, L., Guo, G., Friedenber, S., Hunter, L., Vandenberg-Foels, W., Hornbuckle, W., Krotscheck, U., Corey, E., Moise, N., Dykes, N.,

Li, J., Xu, S., Du, L., Wang, Y., Sandler, J., Acland, G., Lust, G. and Todhunter, R. (2010). Differential Genetic Regulation of Canine Hip Dysplasia and Osteoarthritis. *PLoS ONE*, 5(10), p.e13219.