



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**Programa de Posgrados**

**ESTUDIO DE UNA DELECCIÓN EN EL GEN POMC ASOCIADO A LA  
OBESIDAD EN CANINOS DE URUGUAY**

**Dra. Stephanie Lachs Bouza.**

**TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL**

**URUGUAY**

**AÑO 2026**





UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**Programa de Posgrados**

**ESTUDIO DE UNA DELECIÓN EN EL GEN POMC ASOCIADO A LA  
OBESIDAD EN CANINOS DE URUGUAY**

**Dra. Stephanie Lachs Bouza.**

---

**Lic. Msc. Nariné Balemian**  
**Directora de Tesis**

---

**Lic. Msc. María Montenegro**  
**Co-directora**

**AÑO 2026**

**INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE  
DEFENSA DE TESIS**

**Adrián Carzoli; DCV, MsC, PhD  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República - Uruguay**

**Carlos Escande; Lic. en Ciencias Biológicas, MsC, PhD  
Laboratorio de Patologías del Metabolismo y el Envejecimiento  
Institut Pasteur de Montevideo – Uruguay**

**Florencia Moquillo; Lic. en Bioquímica, MsC, PhD  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República - Uruguay**

**AÑO 2026**



## ACTA DE DEFENSA DE TESIS DE MAESTRIA

Materia: 10002 TESIS DE MAESTRIA	Orientación: Salud Animal.	
Período: 2026	Hora: 10:00	Lugar: Salón 101
Fecha evaluación: 12/03/2026		

Tribunal:

Presidente: Adrián Carzoli

2° Integrante: Carlos Escande

3er Integrante: Florencia Mosquillo

C.I.	Nombre	Concepto	Nota
4029605 - 7	LACHS BOUZA, STEPHANIE	E	Excelente

Nota: La calificación mínima para aprobar la defensa es Aceptable (A)

  
Adrián  
Carzoli

  
Florencia Mosquillo.

TRIBUNAL

  
CARLOS ESCANDE

FIRMA



*Dedicada a la  
Dra. Rosa Gagliardi.*

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia. A mi compañero y mi hija, Allegra, por acompañar mis desafíos, que llegó durante este proceso y cuya existencia ilumina mis días y da sentido a cada uno de mis logros; su curiosidad y ternura han sido motor y refugio en los momentos más exigentes de este camino. A mi madre, por su amor incondicional, por ser sostén en cada etapa de mi vida académica y personal; y a mis amigos, por celebrar mis avances y acompañarme en este proceso. Sin su presencia, esta meta no habría sido posible.

Quiero dedicar un reconocimiento especial a la Dra. Rosa Gagliardi, cuya labor, dedicación y calidad humana dejaron una huella profunda en mi formación y en mi vida. Su fallecimiento representó una pérdida significativa, pero su influencia continúa presente en mi manera de trabajar y comprender la investigación científica, y sobre todo su empatía con el otro. Por ser la mejor y gran compañera, prestar la escucha y hasta el abrazo cuando más lo necesite. Nos quedaron pendientes tantas cosas, sé que hubieses amado a Allegra e imagino la felicidad que hubieras tenido al enterarte y al escuchar su nombre, y así siempre te recuerdo con tu enorme y bella sonrisa hacia todas y todos.

Agradezco sinceramente a mis tutoras, Lic. Narine Balemian y Lic. María Montenegro, por su orientación cercana, claridad académica y compromiso constante con el desarrollo de este trabajo. Su acompañamiento profesional y humano fue esencial para la concreción de esta tesis.

Extiendo mi agradecimiento a la Unidad de Genética y a la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República, por proporcionar el espacio institucional, los recursos y el respaldo necesario para la ejecución de este estudio. Asimismo, reconozco la colaboración de los colegas que participaron, de los tutores que brindaron acceso a los animales y de los perros incluidos en el trabajo, sin los cuales esta investigación no hubiera sido posible.

Finalmente, agradezco a la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) por el apoyo financiero otorgado a través de la beca de maestría, así como por el acompañamiento continuo durante este proceso formativo y por su compromiso con la promoción y fortalecimiento de la investigación científica en Uruguay. Su aporte hizo posible la realización y continuidad de este proyecto.

A todas las personas e instituciones que hicieron posible esta investigación, muchas gracias.

## TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS .....	i
TABLA DE CONTENIDOS .....	ii
LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS .....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	v
RESUMEN .....	1
SUMMARY .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
Definición de obesidad.....	5
Prevalencia e incidencia.....	5
Factores predisponentes al sobrepeso y obesidad.....	6
<i>Heredabilidad y genética de la obesidad canina</i> .....	7
<i>Edad</i> .....	9
<i>Sexo y estado de castración</i> .....	9
<i>Nutrición</i> .....	10
<i>Ambiente, ejercicio físico y relación con los tutores</i> .....	11
<i>Enfermedades asociadas a la obesidad canina</i> .....	13
Fisiopatología de la obesidad canina.....	14
<i>Mecanismos moleculares subyacentes</i> .....	14
<i>Gen POMC</i> .....	16
Diagnóstico de la obesidad en perros.....	19
<i>Métodos de evaluación de la condición corporal</i> .....	19
<i>Métodos físicos para determinar la CC</i> .....	20
<i>Peso corporal y estándares de raza</i> .....	20
<i>Puntuación de condición corporal</i> .....	20
<i>Análisis morfométrico</i> .....	23
<i>Absorciometría dual de rayos X (DEXA)</i> .....	24
<i>Bioimpedancia eléctrica</i> .....	25
<i>Dilución de isótopos de óxido de deuterio (D2O)</i> .....	25
<i>Métodos bioquímicos para determinar la CC</i> .....	25
<i>Biomarcadores séricos y evaluación metabólica</i> .....	25
Estrategia clínica integral.....	26
HIPOTESIS.....	27
OBJETIVOS.....	27
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos.....	27
MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	43

CONCLUSIONES.....	48
PERSPECTIVAS.....	49
BIBLIOGRAFÍA .....	50

## LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1. Ruta de Señalización de la Leptina-Melanocortina.....	8
Figura 2. Procesamiento de POMC en las neuronas.....	15
Figura 3. Diagrama esquemático de POMC que muestra el pro-péptido y los productos de clivaje.....	17
Figura 4. Guía para Score de Condición Corporal (BCS).....	22
Figura 5. Electroforesis en gel de agarosa.....	37
Figura 6. Resultado del análisis BLAST,,,,.....	38
Figura 7. Alineamientos de las secuencias estudiadas en BIOEDIT.....	39
Figura 8a. Cromatograma de Labrador normopeso sin la delección y un genotipo WT/WT genotipo homocigoto de tipo salvaje.....	39
Figura 8b. Cromatograma de Labrador Retriever homocigota para la delección de 14 pb en el exón 3 del <i>gen POMC</i> .....	40
Tabla 1. Métodos de análisis de composición corporal en perros y gatos.....	19
Tabla 2. Sistemas de evaluación corporal de 5 y 9 puntos en perros.....	21
Tabla 3. Descripción de la población estudiada.....	33
Tabla 4. Distribución de la población canina según raza y condición corporal.....	36
Tabla 5. Distribución de Labradores según color de capa, genotipo POMC y condición corporal.....	42

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ARC:** Núcleo arcuato del hipotálamo.

**BCS:** Índice de condición corporal (Body Condition Score)

**CART** Transcriptor Regulado por Cocaína Anfetamina

**CC:** Condición corporal

**DEXA:** Absorciometría dual de rayos X

**JAK:** Janus Quinasa

**LepR:** Receptor de leptina.

**MC4R:** Receptor melanocortínico tipo 4.

**MSH:** Hormona Estimulante de los Melanocitos

**pb:** Pares de Bases

**PC:** Peso Corporal

**PCC:** Puntuación de la Condición Corporal

**POMC:** Proopiomelanocortina

**PVN:** Núcleo paraventricular del hipotálamo.

**%GC:** Porcentaje de grasa corporal

**SNP:** Polimorfismo de Nucleótido Único (Single Nucleotide Polymorphism)

**WSAVA:** World small animal veterinary association



## RESUMEN

La obesidad canina se reconoce actualmente como una de las enfermedades nutricionales más prevalentes en medicina veterinaria, con impacto significativo sobre la salud y la longevidad de los animales de compañía. Diversos estudios han demostrado la influencia de factores genéticos en su etiología, particularmente en razas con predisposición como el Labrador Retriever. En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo identificar la delección de 14 pares de bases (pb) en el gen de la *proopiomelanocortina* (*POMC*), previamente asociada con obesidad y comportamiento alimentario hiperfágico, en una muestra poblacional de caninos de Uruguay.

Se analizaron individuos de las razas Labrador Retriever, Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo. La condición corporal se evaluó mediante la escala de 9 puntos propuesta por la WSAVA. Se extrajo ADN a partir de sangre periférica y se amplificó un fragmento de 520 pb del exón 3 del *gen POMC* por PCR, seguido de secuenciación Sanger. Los alineamientos de secuencias se realizaron utilizando el software BioEdit y la referencia genómica *Canis lupus familiaris* (Ensembl, ROS\_Cfam\_1.0).

Los resultados evidenciaron la presencia de la delección de 14 pb (posición 17:19431807–19431821) en Labradores Retriever uruguayos, en estado homocigoto, y su ausencia en las demás razas. También, se detectó la presencia de SNP específicos en las regiones flanqueantes. Los individuos que presentaron la delección mostraron valores de CC promedio de  $5,75 \pm 1,5$ , superior a la observada en Labradores sin la mutación ( $5,0 \pm 0,0$ ).

Este estudio constituye la primera descripción molecular de la delección Del-14 del *gen POMC* en Uruguay, aportando evidencia sobre la existencia de un posible haplotipo regional y abriendo nuevas perspectivas para la investigación de la obesidad canina desde un enfoque de genética poblacional y medicina de precisión.

**Palabras clave:** obesidad canina, POMC, delección de 14 pb, genética molecular, Labrador Retriever.

## SUMMARY

Canine obesity is currently recognized as one of the most prevalent nutritional diseases in veterinary medicine, with a significant impact on the health and longevity of companion animals. Several studies have demonstrated the influence of genetic factors in its etiology, particularly in predisposed breeds such as the Labrador Retriever. In this context, the aim of the present study was to identify the 14-base pair (bp) deletion in the proopiomelanocortin (POMC) gene, previously associated with obesity and hyperphagic behavior, in a population sample of dogs from Uruguay.

Individuals from the Labrador Retriever, French Bulldog, and Uruguayan Cimarron breeds were analyzed. Body condition was assessed using the 9-point scale proposed by the WSAVA. DNA was extracted from peripheral blood, and a 520 bp fragment of exon 3 of the POMC gene was amplified by PCR, followed by Sanger sequencing. Sequence alignments were performed using BioEdit software and the *Canis lupus familiaris* genomic reference (Ensembl, ROS\_Cfam\_1.0).

The results revealed the presence of the 14 bp deletion (position 17:19431807–19431821) in Uruguayan Labrador Retrievers in a homozygous state, and its absence in the other breeds. Additionally, specific SNPs were identified in the flanking regions. Individuals carrying the deletion showed a mean body condition score (BCS) of  $5.75 \pm 1.5$ , higher than that observed in Labradors without the mutation ( $5.0 \pm 0.0$ ).

This study represents the first molecular description of the POMC Del-14 deletion in Uruguay, providing evidence of a potential regional haplotype and opening new perspectives for the study of canine obesity from a population genetics and precision medicine approach.

**Keywords:** canine obesity, POMC, 14 bp deletion, molecular genetics, Labrador Retriever.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema en ascenso en la salud mundial, con una tendencia creciente en los últimos años, tanto en humanos como en los animales domésticos (Pike et al., 2024). Tal es así que actualmente ha cobrado carácter de epidemia, siendo la enfermedad no infecciosa de mayor prevalencia.

En los últimos años se ha reportado un aumento alarmante en la incidencia de la obesidad en pequeños animales (Chandler et al., 2017). La misma se ha asociado al incremento de esta enfermedad en la población humana (Downes et al., 2017), a pesar de los esfuerzos para controlar el problema. Actualmente la obesidad en perros es la enfermedad nutricional más importante. De acuerdo con datos de la *Association for Pet Obesity Prevention (APOP)* de los Estados Unidos, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en caninos en el año 2023 fue del 59%, 6,4% por encima de lo que se registró en 2013 (APOP, 2025).

La obesidad canina es una enfermedad crónica y multifactorial, determinada por la dieta, actividad física, alteraciones endocrinas y factores hereditarios (Marques-Lopes et al., 2004), viéndose influenciada por el género y la edad (Zoran, 2010). Esta se puede definir como un trastorno metabólico que surge debido a la deposición anormal y frecuentemente ectópica de tejido adiposo blanco, como consecuencia de un equilibrio alterado entre la ingesta y el consumo de energía (Cortese et al., 2019).

La obesidad en perros conlleva a una disminución marcada de la esperanza de vida, relacionada al incremento en la presentación de comorbilidades como diabetes mellitus, osteoartritis, neoplasias, hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, dermatopatías y disminución de la fertilidad (Raffan, 2013, Raffan et al., 2016, Penell et al., 2019, Maranesi et al., 2020).

A pesar de la importancia de la enfermedad, el aumento de caninos que la padecen y sus repercusiones en medicina veterinaria, el conocimiento y estudios que relacionan los efectos de esta condición con los factores genéticos, son escasos y limitados (Raffan et al., 2016, Penell et al., 2019, Maranesi et al., 2020, Friedenberget al., 2021, Wallis et al., 2024).

Internacionalmente se han realizado diferentes trabajos con el fin de identificar genes responsables de esta condición en caninos (Raffan et al., 2016, Penell et al., 2019, Friedenberget al., 2021, Wallis et al., 2024). En trabajos realizados en Reino Unido, a partir de la secuenciación de genes potencialmente implicados en el desarrollo de la obesidad, se identificó en caninos de la raza Labradores Retrievers una delección de 14 pares de bases (pb) en el gen de la *propiomelanocortina (POMC)*. Esta delección interrumpe la producción de los péptidos neuroactivos  $\beta$ -hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y  $\beta$ -endorfina asociados al incremento de peso, de tejido adiposo y aumento de

apetito en perros obesos o con sobrepeso y disminución de la saciedad (Raffan, 2013, Raffan et al., 2016, Mankowska et al., 2017).

La situación en nuestro país no es ajena al fenómeno mundial, observándose el aumento de pacientes caninos con sobrepeso y obesidad que se presentan en la clínica de pequeños animales. Como lo antes dicho, a pesar de existir conocimiento sobre la enfermedad, existe un vacío de información en lo que respecta a otros factores intrínsecos implicados en la misma. La literatura disponible en este campo utiliza mayoritariamente extrapolaciones de los resultados obtenidos en otras especies. Por ende, son necesarias las investigaciones específicas en caninos, con el fin de profundizar en el conocimiento de factores genéticos implicados y así mejorar el entendimiento y la prevención de esta enfermedad. Sumado a esto, en Uruguay no se ha documentado bibliografía sobre la identificación de marcadores genéticos relacionados a la obesidad en caninos. Es por ello, que nace la necesidad de estudiar dicha relación en tres razas caninas diferentes.

El presente estudio tuvo como objetivo la identificación de la delección de 14pb en el gen de la *propiomelanocortina (POMC)* en las razas caninas Labrador Retriever, Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo. Estas razas fueron seleccionadas por tres motivos principales: el Labrador Retriever es la raza canina con mayor número de estudios internacionales sobre esta delección (Raffan et al., 2016, Mankowska et al., 2017); el Bulldog Francés ha experimentado un crecimiento poblacional exponencial reciente (O'Neill et al., 2021); y el Cimarrón Uruguayo representa la única raza canina autóctona (Llambí Dellacasa, & Gagliardi., 2013).

A todo lo ya mencionado cabe agregar que, en la actualidad, los perros no solo comparten el mismo ambiente y estilo de vida que los humanos, sino también enfermedades emergentes como es la obesidad. Las similitudes entre ambas especies hacen de los caninos un importante modelo animal para la investigación y estudio de la obesidad. Todo esto lleva a que el trabajo planteado sea parte de lo que desde hace aproximadamente una década se conoce como "UNA SOLA SALUD" (Mankowska et al., 2017, Penell et al., 2019, Friedenberget al., 2021).

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Obesidad

#### ***Definición***

La obesidad se define como el depósito excesivo de la grasa corporal, y es el trastorno nutricional más común en animales de compañía. La misma suele ser el resultado de un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía utilizada; el cual es favorecido por factores ambientales, alteraciones neuroendocrinas, factores hereditarios (Jericó et al., 2015) y otras influencias externas que juegan un papel importante en el desarrollo del sobrepeso y obesidad (Zoran, 2010).

Su importancia radica en el papel que ejerce en la patogenia de diversas enfermedades y la capacidad para exacerbar otras, dado que este exceso de grasa corporal ha comprobado actuar en detrimento del estado de salud de los pacientes que lo padecen (Laflamme, 2012). Esto predispone la aparición de patologías que afectan al organismo en varios niveles, lo que se traduce en una merma en la esperanza y calidad de vida del paciente (German et al., 2010).

Existen varios trabajos que establecen un porcentaje de tejido adiposo para definir el grado de sobrepeso u obesidad. En términos generales se considera que un individuo con condición corporal ideal posee una masa adiposa comprendida entre un 15-20% de su peso corporal (Pérez-Sánchez et al., 2015). Según el consenso de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA) se establece como definición general que, aquellos perros o gatos con una masa adiposa comprendida entre 20-40 % por encima de su peso corporal tendrán la condición de sobrepeso. Por otra parte, se consideran obesos los animales que presenten una masa adiposa por encima del 40% de su peso ideal (Kipperman & German, 2018). Sin embargo, esta definición tiene como debilidad que debe basarse en un peso estandarizado acorde a la raza, excluyendo a los animales mestizos (Tvarijonaviciute et al., 2008). Existen otros criterios para estimar la obesidad con un enfoque aplicado a la clínica como el método de Escore de Condición Corporal (BCS) (German et al., 2009).

Los animales de compañía que sufren esta condición muchas veces acaban teniendo que someterse a tratamientos de esta patología crónica, debido a que la obesidad y el sobrepeso tienden a influir en la calidad y esperanza de vida de las mascotas (Mínguez, 2019).

#### ***Prevalencia e incidencia***

La obesidad es un problema sanitario importante y preocupante tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, siendo considerada la alteración nutricional más común en la población canina occidental (Zoran, 2010).

Se estima que sólo en los Estados Unidos la prevalencia de caninos con sobrepeso oscila entre un 34 y 59%, siendo obesos entre un 5 a 20% de ellos (Switonski & Mankowska, 2013). Otros autores como Choudhary et al. (2007) describen que la incidencia del sobrepeso se encuentra alrededor del 44% en caninos y del 40% en felinos. Jericó et al. (2015) indican que en relevamientos realizados en Europa se reportaron una incidencia de sobrepeso en la población canina de entre 24 y 44%; mientras que estudios realizados en Australia y Brasil mostraron una incidencia de animales obesos de un 41% y 16,5% respectivamente. A su vez, Chandler et al. (2017) estiman la prevalencia de sobrepeso y obesidad para la especie canina en 19,7% a 59,3%, mencionando que un estudio realizado en Estados Unidos evidenció un aumento del 37% en sobrepeso y obesidad en el período comprendido entre los años 2007 y 2011. Esto evidencia que casi 2 de cada 5 perros en edades comprendidas entre los 4-11 años padecen obesidad (Minguez, 2019). El incremento en la prevalencia de la obesidad en caninos es semejante al aumento del sobrepeso y obesidad en la especie humana, ya que existen fuertes evidencias de una correlación positiva entre el grado de obesidad del propietario y su mascota como consecuencia de hábitos y estilos de vida compartidos (Downes et al., 2017).

En Uruguay, según el último informe de las Naciones Unidas, la obesidad pasó de afectar al 20,6% de la población en el año 2000 a ser un problema de salud para el 27,9% de las personas en 2020. Según *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF) en el año 2023, Uruguay es el noveno país de América Latina de 33 con un grado de obesidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años de 13,8%. Entre el año 2000 y 2016, las cifras de sobrepeso y obesidad se duplicaron (UNICEF, 2024).

Esta relación interespecie postula a la obesidad como un problema para abordar con el enfoque de One Health “Una Sola Salud”, ya que el riesgo de padecerla es compartido entre el animal y su tutor (Chandler et al., 2017). Se deben plantear estrategias interdisciplinarias que permitan mejorar la prevención y el control de la enfermedad tanto en humanos como en perros (Piantedosi et al., 2020).

### ***Factores predisponentes al sobrepeso y obesidad***

Existen numerosos factores que afectan la probabilidad de presentación de sobrepeso y obesidad en caninos. Si bien durante décadas predominó una visión reduccionista centrada en el control ambiental, particularmente la sobrealimentación y el sedentarismo, en los últimos años ha cobrado relevancia el estudio de los factores biológicos intrínsecos, entre los que destacan la genética y la raza, como determinantes del riesgo de obesidad (Wallis et al., 2023). La comprensión de estos es necesaria y debe ser tenida en cuenta para el diagnóstico, prevención, tratamiento y evolución del paciente.

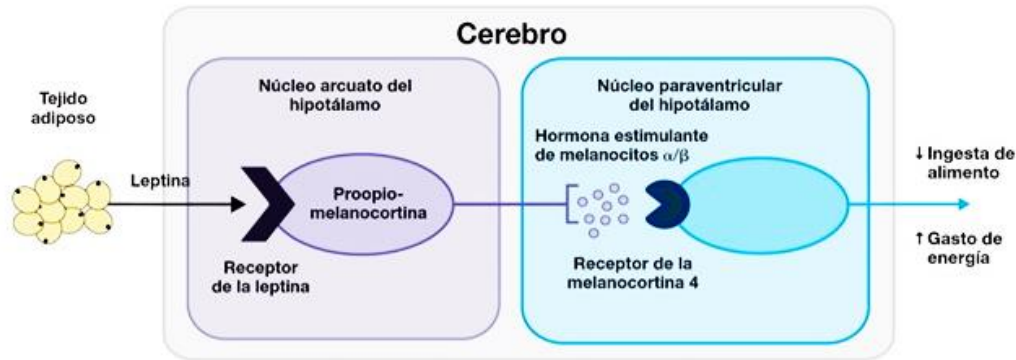
### Heredabilidad y genética de la obesidad canina

Los estudios en humanos y modelos animales han demostrado consistentemente una alta heredabilidad de la obesidad (Chandler et al., 2017). Se estima que entre el 40 y el 70% de la variación fenotípica asociada a la obesidad tiene un componente hereditario (Marques-Lopes et al., 2004). En humanos, las estimaciones superan el 70% (Wallis & Raffan, 2020). La obesidad es un desorden poligénico, con genes relevantes que interactúan con el medio ambiente. En medicina humana se ha demostrado la existencia de mutaciones genéticas en la expresión de los receptores para melanocortina 4 (MC4R), para el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPARG) y para la proteína asociada a la obesidad y la masa grasa (FTO). Si bien en perros también se ha identificado la presencia de alteraciones a nivel de estos genes, no se comprobó cómo esto repercute en la manifestación de la obesidad canina (Hamper, 2016).

En humanos existe un factor individual de resistencia a la obesidad compuesto por influencias medioambientales y genéticas, estando la última relacionada a la termogénesis no inducida por el ejercicio la cual presenta un componente hereditario (Kotz et al., 2012). En el mismo sentido, Marques-Lopes et al. (2004) señalan que existe una base genética transmisible que se encarga de mantener el peso corporal. Estos genes actúan a nivel central controlando los mediadores implicados en la regulación del apetito; regulando el metabolismo basal, el efecto termogénico de los alimentos y la actividad física espontánea; y por último regulando la utilización de los nutrientes.

En perros, aunque la investigación aún es incipiente, se han identificado mutaciones y polimorfismos en genes claves relacionados con el control del apetito, la homeostasis energética y la inflamación, lo que aporta evidencia de una base genética significativa.

Uno de los hallazgos más sólidos en este campo ha sido la identificación de una delección de 14 pb en el gen de la *propiomelanocortina* (*POMC*) en perros de la raza Labrador Retrievers, descrita por Raffan et al. (2016). Esta delección afecta la codificación de los péptidos  $\beta$ -MSH y  $\beta$ -endorfina, esenciales en la vía leptina melanocortina (Figura 1), implicada en la regulación hipotalámica del apetito y el metabolismo, lo que reduce la percepción de saciedad y favorece un aumento sostenido del apetito (Raffan, 2017). Esta alteración causa una menor producción de  $\beta$ -MSH y de  $\beta$ -endorfina. La primera de ellas tiene efectos anorexigénicos ya que disminuye el consumo de alimento al participar del control neuroendocrino del apetito y saciedad (Minguez, 2019). La delección se ha correlacionado con un fenotipo de hipermotivación alimentaria, mayor adiposidad y sobrepeso, tanto en Labradores como en Flat-Coated Retrievers (Raffan et al., 2016; Mankowska et al., 2017).



**Figura 1. Ruta de señalización de la leptina-melanocortina.** La mutación del *gen POMC* que presenta el Labrador altera la señalización en esta ruta aumentando la ingesta de alimentos. Fuente: Raffan, 2017.

Asimismo, otros genes candidatos han sido estudiados. En particular, Mankowska et al. (2015) demostraron que polimorfismos en las regiones reguladoras del gen de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citoquina proinflamatoria, se asociaban significativamente con la condición corporal en los Labradores. Estos hallazgos se alinean con el concepto emergente de la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado, mediado por la acción de adipocinas (Arriola et al., 2017). Por otro lado, variantes en los genes receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), leptina (*LEP*), receptor de leptina (*LEPR*), interleucina 6 (*IL6*) y receptor acoplado a proteínas G120 (*GPR120*) también han sido implicadas en la obesidad canina, aunque con resultados más variables y dependientes de la raza (Van Den Berg et al., 2010; Miyabe et al., 2015).

#### *Influencia racial en la predisposición a la obesidad*

A pesar de que los individuos de cualquier raza pueden desarrollar obesidad, parte del efecto genético se evidencia en la predisposición de ciertas razas a manifestarlo (German, 2006). El efecto de la raza como factor predisponente ha sido documentado en múltiples estudios poblacionales. Algunas razas, como el Labrador Retriever, Golden Retriever, Beagle y Cocker Spaniel, presentan prevalencias notablemente elevadas de obesidad, incluso en entornos controlados (Lund et al., 2006; Mankowska et al., 2015). Esta variación inter-racial sugiere diferencias en la arquitectura genética subyacente y en la expresión de genes asociados a la regulación energética.

En el caso del Labrador Retriever, además de la mutación en *POMC*, estudios recientes han identificado factores fenotípicos asociados al sobrepeso, como el color de pelaje. Wallis et al. (2023) encontraron que los Labradores de color chocolate presentan un riesgo incrementado de obesidad, lo cual podría deberse a un acoplamiento genético (linkage disequilibrium) entre loci de color y genes de metabolismo.

Es importante destacar que las diferencias de riesgo no solo se manifiestan entre razas, sino también dentro de una misma raza en función del sexo, estado de castración y edad. En Labradores, por ejemplo, la castración aumenta el riesgo de obesidad en machos, pero no en hembras, mientras que el envejecimiento parece tener un efecto más marcado en las hembras (Wallis et al., 2023).

### Edad

Mao et al. (2013) realizaron un relevamiento en hospitales veterinarios de la ciudad de Beijing del cual se desprende que la obesidad en caninos tiende a presentarse con mayor frecuencia en animales de entre 7 y 8 años de edad. En la misma línea, varios autores reportaron una mayor prevalencia de obesidad en caninos de edad intermedia (German, 2006; Lund et al., 2006; Braos et al., 2009; Chandler et al., 2017). Teniendo en cuenta que la mayor prevalencia se encuentra entre los 5 y 10 años de edad, aproximadamente el 50% de los perros en esta franja etaria padecerán obesidad (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011). Este suceso se debe a que, con el envejecimiento, los perros experimentan una disminución progresiva del metabolismo basal, reducción de la masa muscular magra, menor gasto energético en reposo y una disminución general de la actividad física espontánea (Wallis & Raffan, 2020). Estos cambios contribuyen a un desbalance energético positivo que favorece la acumulación de grasa corporal, especialmente si no se ajusta la ingesta calórica de forma proporcional.

Por otro lado, los mecanismos de saciedad pueden volverse menos eficientes con la edad. En modelos experimentales, se ha observado una reducción en la sensibilidad a señales anorexigénicas como la leptina e insulina, con una respuesta atenuada en las vías hipotalámicas de regulación del apetito (Arriola et al., 2017). Esta alteración en la homeostasis energética puede facilitar un aumento de peso incluso en ausencia de cambios significativos en la dieta. Además, se ha propuesto que los efectos de la edad sobre la adiposidad pueden variar en función de la raza, debido a diferencias en la composición corporal, el metabolismo y la longevidad. Por ejemplo, en razas de talla grande como el Labrador Retriever o el Golden Retriever, la transición de la adultez temprana a la mediana edad (3–6 años) suele coincidir con el inicio del aumento de peso, mientras que en razas pequeñas este patrón puede desplazarse hacia edades más avanzadas (Mankowska et al., 2015).

### Sexo y estado de castración

Las hembras caninas presentan mayor prevalencia de obesidad que los machos (Choudhary et al., 2007; Braos et al., 2009; Mao et al., 2013; Jericó et al., 2015; Chandler et al., 2017), teniendo 2,17 veces más chance de padecerla (Sallander et al., 2010).

Diversas investigaciones han demostrado que tanto el sexo biológico como la castración quirúrgica (ovariorrectomía u orquiectomía) constituyen factores

determinantes en la susceptibilidad al desarrollo de obesidad, con patrones de riesgo que varían según la raza y la etapa de vida del animal (German, 2006; Wallis et al., 2023). En general, los machos presentan una mayor masa muscular y un metabolismo basal más elevado, mientras que las hembras tienden a acumular más grasa subcutánea, especialmente en la región abdominal, lo que puede incrementar el riesgo de obesidad con el envejecimiento (Wallis & Raffan, 2020). Además, se han documentado diferencias en la motivación alimentaria y la respuesta a estímulos de recompensa. Por ejemplo, en estudios de comportamiento alimentario, algunas razas muestran mayor impulsividad o búsqueda activa de alimento en hembras que en machos, aunque estos patrones pueden variar según el contexto reproductivo y el entrenamiento recibido (Wallis et al., 2023).

La castración es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en medicina veterinaria preventiva, y su relación con la obesidad ha sido ampliamente documentada. Tras la castración, se produce una disminución de hormonas sexuales (estrógenos o testosterona), lo que conlleva alteraciones en la tasa metabólica, cambios en la señalización del apetito y una disminución de la actividad física espontánea (German, 2006). Este conjunto de cambios favorece el balance energético positivo y la acumulación de grasa corporal, especialmente si no se ajusta la dieta ni se incrementa la actividad física postquirúrgica. En un estudio reciente de Wallis et al. (2023), se observó una interacción significativa entre sexo y castración en una población de Labrador Retriever. La castración se asoció con un incremento en el índice de condición corporal (BCS) en machos ( $p < 0.001$ ), pero no en hembras ( $p = 0.37$ ). Este hallazgo sugiere una posible diferencia en la sensibilidad metabólica a la pérdida hormonal entre sexos, o bien una variación en el manejo postoperatorio según el sexo del animal.

La literatura previa ha sido en parte contradictoria, lo cual puede deberse al uso de poblaciones heterogéneas o a diferencias en los métodos de evaluación de la obesidad (German, 2006; Lund et al., 2006). Sin embargo, estudios más recientes con control de variables genéticas y ambientales han confirmado que la castración, especialmente en edades tempranas, representa un riesgo significativo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad, y que su efecto es particularmente marcado en determinadas razas como Labrador y Golden Retriever (Wallis & Raffan, 2020).

### Nutrición

La alimentación es el factor predisponente más importante para la obesidad tanto en caninos como en humanos (Chandler et al., 2017). En este sentido, el tipo, la cantidad y la calidad del alimento ofrecido, así como la conducta alimentaria inducida o facilitada por los tutores, constituyen determinantes centrales en el

desarrollo del sobrepeso en perros. Uno de los principales factores alimentarios asociados a la obesidad es la densidad energética de la dieta. Los alimentos comerciales con alto contenido de grasas y carbohidratos simples frecuentemente formulados para ser más palatables aportan más energía por unidad de volumen, lo que puede conducir a un consumo energético excesivo incluso con volúmenes moderados (German, 2006; Chandler, 2017). Del mismo modo, dietas caseras mal equilibradas o el uso indiscriminado de premios y restos de comida humana suele incrementar el riesgo calórico sin un adecuado aporte de fibra o micronutrientes. Estudios recientes destacan también el rol de la composición nutricional en la saciedad y el control del apetito. Dietas ricas en proteínas y fibra dietética inducen una mayor sensación de saciedad, lo cual puede contribuir a la reducción espontánea de la ingesta (Arriola et al., 2017). Sin embargo, estos efectos se ven limitados cuando el animal presenta alteraciones genéticas en los circuitos de recompensa o en los sistemas hormonales de regulación del apetito, como ocurre en perros con la presencia de la delección del *gen POMC* (Raffan et al., 2016).

Además de la calidad de los alimentos, las prácticas de alimentación adoptadas por los cuidadores influyen significativamente en el riesgo de obesidad. En muchos casos, el refuerzo afectivo a través del alimento (premios constantes, restos de comida, duplicación de raciones) constituye un patrón común en hogares donde el perro es antropomorfizado o considerado parte del núcleo familiar. Estas prácticas, si no están acompañadas de una adecuada regulación energética, pueden inducir un consumo calórico excesivo crónico (Wallis et al., 2023). Asimismo, el libre acceso al alimento (free feeding) se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad en comparación con la alimentación racionada. La falta de control de porciones, sumada a una baja conciencia del tutor sobre el estado corporal ideal del animal, constituye una barrera para la prevención (German, 2006; Wallis & Raffan, 2020).

El apetito es considerado un factor predisponente importante, ya que el mismo se correlaciona positivamente con la condición corporal (Aptekmann et al., 2014); y los caninos que presentan apetito voraz tienen 3,42 veces más probabilidad de desarrollar obesidad que los caninos con apetito normal (Sallander et al., 2010). La motivación alimentaria, entendida como el impulso o deseo por obtener alimento, es un rasgo conductual que puede estar modulado genéticamente. En los Labradores y Flat-Coated Retrievers, la delección en el *gen POMC* ha sido asociada con una mayor sensibilidad a los estímulos de recompensa relacionados con la comida, lo que se traduce en una mayor persistencia, ansiedad y atención hacia el alimento (Raffan et al., 2016). En relación con eso, el estudio de Wallis et al. (2023), mediante la aplicación de un cuestionario validado de comportamiento alimentario (DORA), evidenció que los perros con puntuaciones altas en motivación alimentaria tenían significativamente mayor BCS (Body Condition Score), independiente del sexo, edad o estado de

castración. Esto es consistente con el fenotipo obesogénico descrito para individuos con presencia de la delección *POMC*. Este hallazgo confirma que las diferencias individuales en conducta pueden determinar el riesgo de obesidad, incluso bajo regímenes alimentarios similares.

#### Ambiente, ejercicio físico y relación con los tutores

La urbanización creciente ha modificado radicalmente el estilo de vida de los animales de compañía. Los perros que evolucionaron para desempeñar tareas de pastoreo, caza o vigilancia, hoy viven mayormente en espacios reducidos, con escaso estímulo ambiental y tiempo limitado de actividad física (Ferreira, 2017; Wallis & Raffan, 2020). La falta de patios, la escasez de paseos diarios o la ausencia de interacción con otros perros limitan el gasto calórico diario. Además, los espacios urbanos implican mayor exposición a estímulos estresantes (ruido, tránsito, personas), lo que puede condicionar la calidad del sueño, el comportamiento alimentario y los niveles de ansiedad. En algunos casos, el estrés crónico puede inducir comportamientos compulsivos como la hiperfagia (ingesta excesiva de alimento), vinculada con la búsqueda de confort o atención (German, 2006). En muchos casos los animales comparten el estilo de vida poco saludable de sus tutores, caracterizado por inactividad física y fácil acceso a dietas hipercalóricas (Barbosa, et al., 2019).

La interacción entre el perro y su tutor cumple un rol central en la aparición de obesidad, particularmente cuando el alimento es utilizado como vía principal de comunicación o afecto (Kipperman & German, 2018). Los propietarios tienden a ignorar las necesidades básicas del animal, ya sea como actividades lúdicas, ejercicio y una dieta acorde a su especie. Cada vez que el animal busca comunicarse existe una mala interpretación por parte del tutor de la mascota, que asume que el animal está hambriento, por lo que le proporciona alimento (Cline & Murphy, 2019). El refuerzo positivo a través de golosinas o restos de comida, en respuesta a conductas de solicitud o como sustituto de la atención directa, genera un patrón de hiperfagia aprendida. Además, el vínculo emocional entre el tutor y el animal puede inducir una resistencia a restringir el alimento, ya que se percibe como una forma de “castigo” o privación afectiva (Wallis et al., 2023). Este fenómeno, ampliamente documentado en estudios sobre parentalidad y obesidad infantil, encuentra un correlato directo en la relación humano–animal. Los tutores que perciben a su perro como “miembro de la familia” tienden a compartir alimentos humanos y a ofrecer snacks sin límites claros, especialmente en razas con alta motivación alimentaria. A su vez, el desconocimiento o la negación del sobrepeso por parte del tutor dificulta la instauración de planes de reducción calórica (German, 2006). En un estudio realizado por Aptekmann et al. (2014) se concluyó que existe una diferencia entre la condición corporal evaluada por el encuestador y la evaluada por el propietario, tendiendo el último a subestimarla. Según German (2006), hasta un

80% de los tutores subestiman la condición corporal de sus perros, lo que retrasa la identificación del sobrepeso y su intervención.

### Obesidad canina como causa de otras enfermedades

La obesidad canina se asocia a una amplia gama de comorbilidades clínicas, siendo una de las condiciones con mayor impacto en la práctica veterinaria actual. Las principales repercusiones se observan sobre los sistemas metabólico, endocrino, osteoarticular, cardio respiratorio, genitourinario y neoplásico, afectando la salud y reduciendo la longevidad del paciente (German, 2006; Chandler et al., 2017).

Entre las alteraciones metabólicas y endocrinas, destacan la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y síndrome metabólico, además de endocrinopatías como hiperadrenocorticismos, hipotiroidismo, diabetes mellitus e insulinoma (Zoran, 2010; Wallis et al., 2023). Estas disfunciones se relacionan con el exceso de grasa corporal y la secreción alterada de adipoquinas que modifican la respuesta hormonal y el equilibrio energético.

En el aparato musculoesquelético, la obesidad incrementa la carga articular, favoreciendo la aparición de osteoartritis, displasia de cadera, ruptura de ligamento cruzado y enfermedad del disco intervertebral, condiciones que generan dolor crónico y pérdida de movilidad (Brunetto et al., 2011). A nivel cardiorrespiratorio, se asocia a hipertensión arterial sistémica, colapso traqueal, parálisis laríngea y exacerbación del síndrome braquicefálico, provocando intolerancia al ejercicio y menor capacidad ventilatoria (Chandler et al., 2017).

Las alteraciones genitourinarias incluyen mayor predisposición a urolitiasis, infecciones urinarias recurrentes, distocias y carcinoma de células transicionales, mientras que en el ámbito reproductivo y mamario se ha comprobado una mayor incidencia de neoplasias, asociadas al exceso de grasa y a la hiperleptinemia post-castración (Lim et al., 2015).

Además, los pacientes obesos presentan mayor riesgo anestésico, intolerancia térmica e inmunosupresión (German et al., 2010; Wallis et al., 2023).

Debido a las variadas comorbilidades que acompañan a la obesidad canina, la misma se asocia con una disminución de la calidad de vida y la longevidad de los individuos que la padecen (Barbosa et al., 2019). Esta calidad de vida alterada se puede ver reflejada en el hecho que los perros con sobrepeso y obesidad ven disminuida su capacidad para jugar y realizar actividades no esenciales, en conjunto con una reducción de su movilidad voluntaria. Todo esto se asocia principalmente al dolor articular y alteraciones mecánicas que empeoran con el exceso del peso (Yam et al., 2016). Se pudo constatar que la obesidad actúa en detrimento de la longevidad en un estudio con labradores, donde una reducción de las necesidades energéticas diarias aumentó la

esperanza de vida en 1,8 años con respecto a los caninos que no fueron sometidos a la restricción dietética (German, 2006; Mínguez, 2019).

## **Fisiopatología de la obesidad en caninos**

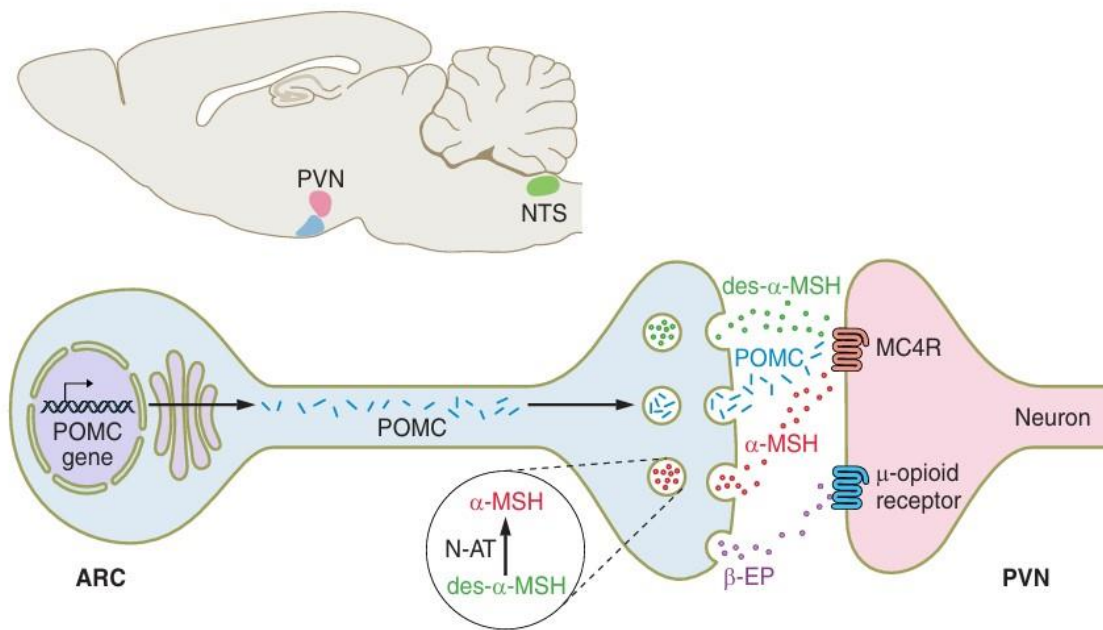
### *Mecanismos moleculares subyacentes*

En términos fisiopatológicos, el control del peso corporal es el resultado de una red neuroendocrina altamente sofisticada que integra señales periféricas y centrales.

El peso corporal es regulado por circuitos hipotalámicos especializados que integran señales de origen periférico como leptina, insulina y ghrelina con neurotransmisores y neuropéptidos centrales. El núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo es el principal centro sensor de nutrientes, donde coexisten dos poblaciones neuronales antagónicas: neuronas de la proopiomelanocortina (POMC) y neuronas del transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART), que promueven saciedad y aumentan el gasto energético; y neuronas del neuropéptido Y (NPY), y las neuronas de la proteína relacionada con el agutí (AgRP), que estimulan el apetito y reducen la termogénesis (Harno et al., 2018). Estas neuronas reciben leptina secretada por el tejido adiposo en proporción al contenido energético corporal. La leptina se une a su receptor LEPR, activando vías de señalización intracelular como la vía de la Janus quinasa 2 (JAK2) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), que modulan la transcripción de genes anorexigénicos y reprimen las señales orexigénicas. Las proyecciones del ARC convergen en el núcleo paraventricular (PVN), que actúa como centro integrador para coordinar respuestas autonómicas, endocrinas y conductuales, ajustando la ingesta de alimentos y el gasto calórico (Harno et al., 2018, Sainsbury & Zhang, 2023).

### *Proopiomelanocortina (POMC)*

La POMC es una prohormona precursora de múltiples péptidos bioactivos. Es codificada por un gen altamente conservado que se expresa principalmente en neuronas del ARC y en la pars intermedia de la hipófisis (Harno et al., 2018). Su procesamiento ocurre en vesículas secretoras mediante la acción secuencial de convertasas específicas: Prohormona convertasa 1/3 (PC1/3) escinde POMC en hormona adrenocorticotropa (ACTH) y  $\beta$ -lipotrópica. Y la prohormona convertasa 2 (PC2) produce  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH y  $\gamma$ -MSH, así como  $\beta$ -endorfinas. Ligandos de alta afinidad con MC3R Y MC4R, receptores melanocortínicos sobre los que van actuar. La activación de estos receptores en neuronas de segundo orden del núcleo paraventricular (PVN) induce una señal de saciedad disminuyendo la ingesta calórica y promueve el incremento del gasto energético, modulando la termogénesis y el tono simpático (Figura 2) (Harno et al., 2018).



**Figura 2. Procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC) en las neuronas.** El procesamiento de la POMC comienza en la red trans-Golgi (TGN), ubicada en el cuerpo celular dentro del núcleo arcuato (ARC). Se conoce muy poco sobre los sitios exactos de procesamiento a medida que los péptidos se trasladan hacia las terminales neuronales en el núcleo paraventricular (PVN). Existe cierta evidencia de que la N-acetiltransferasa (N-AT) convierte la des-acetil- $\alpha$ -MSH (des- $\alpha$ -MSH) en  $\alpha$ -MSH en la terminal neuronal, de modo que esta última se libera para activar el receptor melanocortínico 4 (MC4R) y disminuir la ingesta alimentaria. La POMC también puede procesarse en el núcleo del tracto solitario (NTS), aunque se conoce aún menos sobre este mecanismo. En esta región, los péptidos predominantes generados son des-acetil- $\alpha$ -MSH y la  $\beta$ -endorfina acetilada ( $\beta$ -EP). Fuente: Harno et al., 2018.

Este sistema no solo regula la homeostasis energética de manera estricta, sino que también interactúa con circuitos de recompensa. Las  $\beta$ -endorfinas sintetizadas, interactúan con receptores opioides que modulan la respuesta hedónica del consumo y la motivación de la ingesta de alimentos, sobre todo de aquellos altamente palatables (alto en grasas y azúcares). Esto añade una dimensión conductual al control del peso y vincula las vías metabólicas con los sistemas de recompensa dopaminérgicos. Esta compleja red hipotalámica conecta señales hormonales periféricas (como insulina y leptina) con circuitos cerebrales que regulan recompensa, apetito y metabolismo (Dittmann et al., 2024). El procesamiento de POMC es altamente regulado. Las mutaciones que afecten su expresión o clivaje pueden provocar hiperfagia severa y obesidad precoz, evidenciando su papel central en la homeostasis energética (figura 3).

*Eje leptina–melanocortina: núcleo de la fisiopatología de la obesidad*

La vía leptina–melanocortina constituye el principal eje de regulación del apetito y el balance energético tanto en humanos como en caninos. Esta integra la

señalización endocrina del tejido adiposo con el control hipotalámico del metabolismo. La leptina, al unirse a LEPR en neuronas POMC, activa las cascadas de señalización intracelular que incrementan la síntesis de  $\alpha$ -MSH y  $\beta$ -MSH (Figura 1 y 2). Estos péptidos actúan sobre MC4R en el PVN, reduciendo la ingesta alimentaria y aumentando la termogénesis a través del sistema nervioso simpático (Wallis & Raffan, 2020).

Esta dualidad de control homeostático y modulación hedónica resalta el papel integrador del eje leptina–melanocortina, cuyo desbalance se asocia con obesidad monogénica y síndromes de hiperfagia en humanos y animales. Mutaciones o disfunciones en cualquiera de los componentes de esta vía alteran el balance energético y favorecen la ganancia de peso. Ejemplo de ello son las mutaciones en genes clave, como LEP y LEPR, que producen hiperfagia extrema desde la infancia en humanos, donde la terapia de reemplazo con leptina ha demostrado revertir el fenotipo de manera exitosa (Wallis & Raffan, 2020). Mutaciones en MC4R, por su parte, son la causa más frecuente de obesidad monogénica y resaltan el papel de este receptor como punto final crítico de la vía (Wallis & Raffan, 2020).

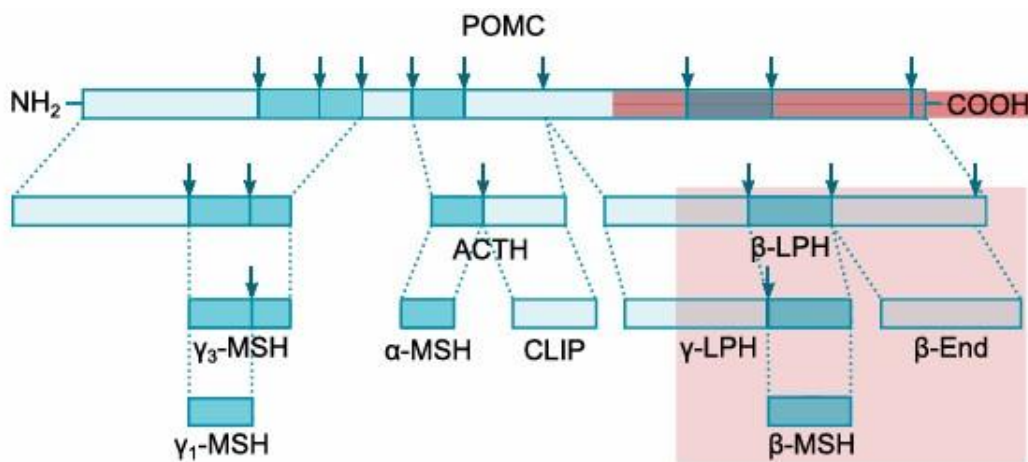
### ***Gen POMC***

Los estudios moleculares de la obesidad en animales de compañía, especialmente en perros, han aportado información valiosa.

Los primeros estudios de secuenciación de genes candidatos en Labradores identificaron una delección de 14 pb en el exón 3 del POMC (posición cromosómica CanFam3.1: chr17:19431807). El segmento eliminado corresponde a la secuencia GCGCCGGCCCGGGA, lo que ocasiona un cambio de lectura (frameshift) a nivel de la prolina 187 (P187fs) (figura 3). (Raffan et al., 2016).

A nivel molecular, esta delección interrumpe la lectura del marco codificante y provoca la pérdida de dos péptidos:  $\beta$ -MSH, un agonista del receptor MC4R con efecto anorexigénico, y  $\beta$ -endorfina, modulador opioide de la conducta alimentaria y el sistema de recompensa (Mankowska et al., 2017). Esto resulta

en mayor apetito, adiposidad y una marcada motivación por la comida (Raffan et al., 2016; Wallis & Raffan, 2020).



**Figura 3. Diagrama esquemático de POMC que muestra el pro-péptido y los productos de clivaje.** Las flechas señalan los sitios de clivaje dibásicos. El péptido mutante está indicado por la posición de la línea roja y provoca la pérdida de homología de secuencia a partir del aminoácido 187 del POMC canino de tipo salvaje, generando un pro-péptido 52 aminoácidos más largo. El recuadro rosa indica los productos aguas abajo que no se producen como consecuencia de la mutación. Fuente: Raffan et al., 2016.

La delección presenta una frecuencia alélica de aproximadamente 12% en Labradores y también se observa en Flat-Coated Retrievers, pero no en la mayoría de las demás razas analizadas (Raffan et al., 2016). Estudios posteriores confirmaron que este alelo tiene un efecto aditivo sobre el peso corporal, estimado en aproximadamente 0,3 desviaciones estándar por copia (Mankowska et al., 2017), y que su frecuencia es significativamente mayor en Labradores seleccionados para programas de asistencia, sugiriendo que el rasgo de “alta motivación alimentaria” pudo haber sido inadvertidamente favorecido en procesos de cría (Raffan et al., 2016).

Investigaciones funcionales recientes han permitido profundizar en el rol fisiológico de estos péptidos. Dittmann et al. (2024) demostraron que perros con la presencia de la delección presentan una tasa metabólica basal reducida y mayor respuesta motivacional a estímulos alimentarios, sin alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ni en la función tiroidea. Esto evidencia que  $\beta$ -MSH y  $\beta$ -endorfinas cumplen funciones complementarias e independientes de  $\alpha$ -MSH en la regulación del hambre y del gasto energético, consolidando al perro como un modelo intermedio más representativo para el estudio de la obesidad que el ratón, especie que no produce  $\beta$ -MSH de manera natural. Las mutaciones en *POMC* y *MC4R* demuestran que incluso pequeñas alteraciones en la señalización hipotalámica pueden generar fenotipos de obesidad severa, lo que subraya la relevancia de esta red neuroendocrina.

El descubrimiento de esta mutación constituye un ejemplo paradigmático de cómo una variante puntual puede tener efectos de gran magnitud en fenotipos complejos como obesidad y conducta.

Segun Wallis & Raffan, (2020) su estudio ha permitido desarrollar herramientas de diagnóstico molecular aplicables en práctica clínica que permiten:

- A. Reconocer la interacción entre genética y selección artificial en la propagación de alelos deletéreos.
- B. Ofrecer un modelo comparativo para comprender la obesidad en humanos, donde mutaciones homólogas en *POMC* también conducen a obesidad monogénica severa.

## DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD EN PERROS

El reconocimiento temprano de la obesidad y el sobrepeso es esencial para implementar estrategias de manejo dietético, ejercicio y modificación de conducta que mejoren el bienestar animal.

### ***Métodos de evaluación de la condición corporal***

El diagnóstico de obesidad en perros se fundamenta en métodos clínicos no invasivos que permiten estimar la proporción de masa grasa y músculo, así como en parámetros antropométricos y escalas estandarizadas de puntuación.

Existen numerosos métodos para la cuantificación de la composición corporal (CC) y la masa grasa corporal en los animales de compañía. En un entorno clínico, el método para la evaluación de la CC más aceptada y practicada es la de puntuación de la CC mediante la evaluación visual y palpación (Burkholder y Toll, 2000; Osto et al., 2015).

Para medir el grado de obesidad, se han descrito muchos métodos que pueden ser divididos en dos grupos: físicos y bioquímicos (Tabla 1). Dentro de los métodos físicos se estudia el peso corporal, las medidas antropométricas, escalas morfológicas, absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) y dilución de isótopos de óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O).

Por otra parte, dentro de los métodos bioquímicos los que podrían ser utilizados como biomarcadores de obesidad son la medición de Leptina y Adiponectina (Tvarijonaviciute et al., 2012).

**Tabla 1. Métodos de análisis de composición corporal en perros y gatos.**

Fuente: German et al., 2006 b

<b>Categoría</b>	<b>Métodos</b>
<b>Métodos físicos</b>	<b>Peso corporal:</b> medición directa. <b>Medidas antropométricas:</b> perímetros, pliegues, índice de masa corporal. <b>Escalas morfológicas:</b> puntuación de condición corporal (BCS) y de masa muscular (MMS).
<b>Métodos químicos</b>	<b>Leptina:</b> biomarcador sérico de adiposidad. <b>Adiponectina:</b> indicador metabólico inversamente relacionado con el tejido graso.
<b>Métodos de imagen</b>	<b>Absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA):</b> cuantificación precisa de masa magra y grasa. <b>Dilución de isótopos de óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O):</b> cálculo de agua corporal total y masa grasa.

## Métodos físicos para determinar la CC

### ***Peso corporal y estándares de raza.***

El peso corporal es una referencia inicial que debe interpretarse en el contexto de la raza, sexo y etapa de vida del animal. Este parámetro se compara con el peso óptimo de la raza y se calcula el porcentaje de aumento o descenso respecto al peso del animal. Se considera sobrepeso cuando el perro excede en un 15 % su peso óptimo estimado, y obesidad cuando supera el 30 % (Burkholder & Toll, 2000; Laflamme, 2001). Sin embargo, estos criterios presentan limitaciones para perros mestizos o razas con amplia variabilidad fenotípica, lo que hace necesario complementar el análisis con medidas de composición corporal (German, 2006).

Actualmente se recomienda que no se utilice el peso corporal en solitario, ya que al no diferenciar entre tejido adiposo y tejido muscular es prudente asociarlo a la condición corporal y muscular. Esta indicación no se suele cumplir ya que la condición muscular, en la mayoría de los casos, no suele ser usada como una herramienta en el control de peso por parte de los veterinarios (Santarossa et al., 2018).

### ***Puntuación de condición corporal (BCS).***

La puntuación de condición corporal (*Body Condition Score*, BCS) es el método más ampliamente utilizado y validado para la evaluación clínica del estado nutricional en perros. Este sistema combina evaluación visual y palpación para estimar la proporción de tejido adiposo subcutáneo y depósitos grasos corporales. Está basada en la palpación de costillas, prominencias óseas y depósitos de grasa, así como en la observación de la silueta y el pliegue abdominal (Laflamme, 1997; WSAVA, 2012). Su popularidad se debe a su facilidad de uso, costo cero y alta correlación de la masa grasa estimada con métodos de referencia. La WSAVA ha estandarizado guías ilustradas para perros y gatos que facilitan la comunicación entre profesionales y tutores (WSAVA, 2012) (figura 4).

Existen varios sistemas de evaluación de condición corporal que difieren en la cantidad de categorías (Tabla 2), pero el más aceptado es el sistema de 9 puntos, el cual se demostró que se correlaciona bien con la grasa corporal medida por absorciometría dual de rayos X (DEXA) (German, 2006). Junto con el peso corporal es el parámetro más utilizado en la profesión veterinaria, aunque la escala más utilizada es la de 5 puntos, la cual no ha sido validada y correlacionada con la DEXA (Santarossa et al., 2018).

*Principales escalas de BCS.*

Escala de 5 puntos: Desarrollada inicialmente por Burkholder & Toll (2000), clasifica a los perros de 1 (caquéctico) a 5 (obeso). Su simplicidad la hace útil en contextos de enseñanza y para propietarios, pero presenta menor sensibilidad para detectar sobrepeso moderado (tabla 2).

**Tabla 2. Sistemas de evaluación corporal de cinco y nueve puntos en perros.** Fuente: Tams 2003.

Rasgos	Descripción	5 puntos	9 puntos
<b>Caquéctico</b>	Las costillas se palpan con facilidad, sin cobertura grasa; las estructuras óseas son prominentes y de fácil identificación, tono y masa muscular a menudo deprimidos; poco o nada de grasa subcutánea, mano pilosa de mala calidad, abdomen muy recogido.	1	1
<b>Subpeso</b>	Las costillas se palpan con facilidad con escasa cobertura grasa; abdomen recogido; estructuras óseas palpables, pero no prominentes; manto piloso de mala calidad; tono y masa muscular normales o algo deprimidos.	2	3
<b>Ideal</b>	Las costillas se palpan con facilidad, pero hay cobertura grasa; forma de reloj de arena y abdomen recogido visibles; masa muscular buena; leve grasa subcutánea, pero sin grandes acumulaciones; estructuras óseas no prominentes; manto piloso de buena calidad.	3	5
<b>Sobrepeso</b>	Las costillas se palpan con dificultad debido a la grasa subcutánea; forma de reloj de arena menos evidente; abdomen no recogido; grasa palpable en región lumbar y base de la cola; acumulación moderada de grasa abdominal; masa muscular conservada; manto piloso de buena calidad.	4	7
<b>Obeso</b>	Las costillas son imposibles de palpar debido a la grasa superpuesta; falta la forma de reloj de arena; abdomen prominente; gran acumulación de grasa subcutánea en el cuello, dorso y base de la cola; masa muscular reducida; movilidad alterada; la calidad del manto piloso puede estar deprimida.	5	9

Escala de 7 puntos (S.H.A.P.E.) (Size, Health and Physical Evaluation): Algoritmo basado en preguntas secuenciales que guían al usuario en la evaluación de costillas, grasa abdominal y cintura. Reduce la variabilidad entre evaluadores y está diseñada para tutores no entrenados (German et al., 2006b).

Escala de 9 puntos considerada el estándar de oro en práctica clínica. Cada incremento en el puntaje equivale aproximadamente a un aumento del 10 % en grasa corporal, lo que indica que un canino con una condición corporal de 7 pesa entre un 20 a 30% más que su peso ideal (Laflamme, 2006) (figura 4 y tabla 2).

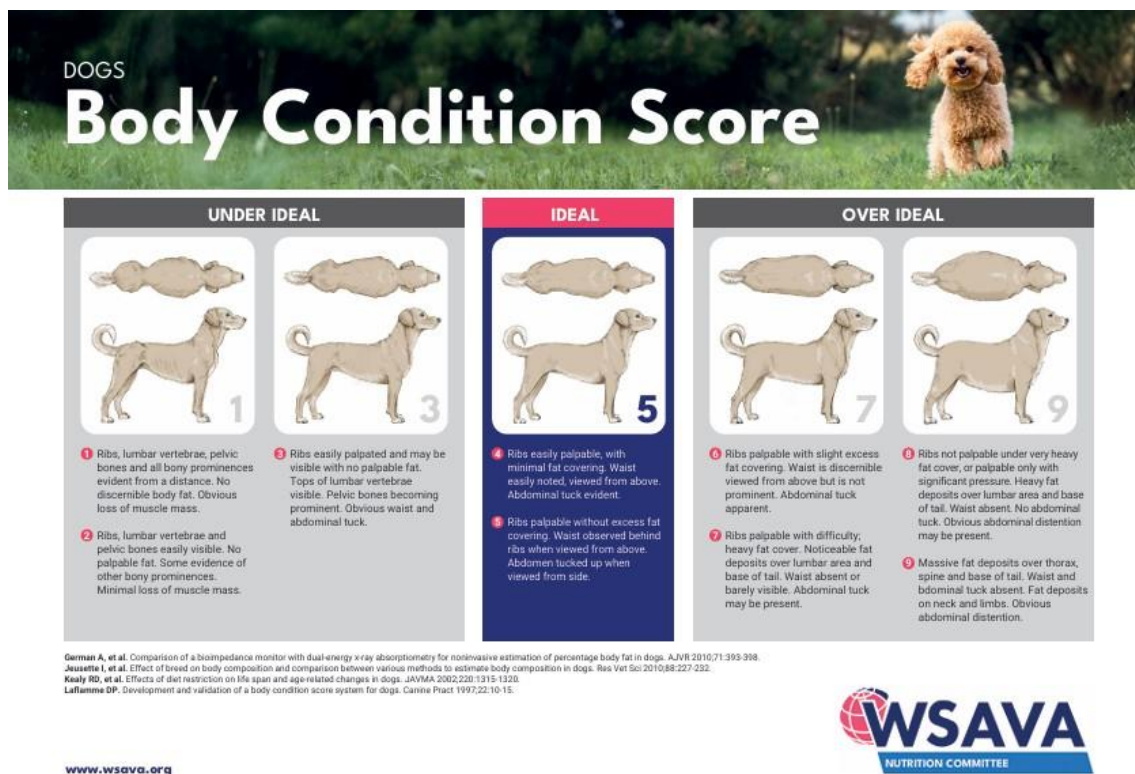
Esta escala permite clasificar:

1–3: Bajo peso.

4–5: Condición óptima.

6–9: Sobrepeso u obesidad.

El sistema de 9 puntos es recomendado por la WSAVA y organizaciones de nutrición veterinaria, gracias a su precisión y consistencia (WSAVA, 2012).



**Figura 4. Guía para Score de Condición Corporal (BCS).** Fuente: WSAVA Global Nutrition Comitee, Nutritional Guidelines (2025).

*Validación científica y correlación con composición corporal.*

Estudios con DEXA han demostrado correlaciones fuertes entre BCS y porcentaje de grasa corporal. Por ejemplo, un perro con BCS 5/9 presenta aproximadamente un 15–20 % de grasa corporal, mientras que valores de BCS 8–9/9 superan el 35 % (Mawby et al., 2004). El sistema también ha sido validado

en diferentes razas y tamaños corporales, lo que facilita su aplicación universal. Además, se ha encontrado alta concordancia Inter observador entre veterinarios entrenados, aunque la experiencia es un factor clave; de ahí que guías ilustradas y diagramas corporales aumentan la precisión, especialmente entre tutores (Figura 4) (German et al., 2006b; WSAVA, 2012).

#### *Criterios de evaluación en BCS.*

Los puntos anatómicos clave incluyen:

- Costillas: Evaluación mediante palpación; la cobertura grasa es el indicador principal.
- Columna lumbar y cadera: Prominencias óseas visibles en bajo peso; depósitos grasos en sobrepeso.
- Base de la cola: Grasa palpable en casos de obesidad.
- Cintura: Visibilidad dorsal del estrechamiento entre tórax y abdomen.
- Pliegue abdominal: Presente en condición ideal; ausente en obesidad.

El uso combinado de palpación y observación permite minimizar errores debidos a pelaje, raza o conformación corporal.

#### *Aplicaciones clínicas del BCS.*

El BCS es una herramienta de gran valor para:

- Monitoreo de tratamientos nutricionales: Cambios de un punto en la escala de 9 puntos corresponden a cambios clínicamente significativos en grasa corporal.
- Prevención y manejo de enfermedades crónicas: Se ha demostrado que mantener perros en BCS 4–5/9 aumenta la expectativa de vida y reduce enfermedades articulares (Kealy et al., 2002).
- Educación del tutor: La participación activa del propietario en la evaluación del BCS mejora la adherencia a programas de pérdida de peso.

Si bien es práctico y robusto, el BCS es un método semicuantitativo que depende de la experiencia del evaluador. La variabilidad aumenta en razas braquicéfalas o de pelaje abundante. Por este motivo, en investigación o casos clínicos complejos, se recomienda combinar el BCS con métodos objetivos como DEXA, impedancia bioeléctrica (BIA) o tomografía computarizada (Suárez Ramírez, 2015).

#### **Análisis morfométrico**

El análisis morfométrico puede ser definido como la relación existente entre medidas de forma corporal y la estimación de la composición corporal; evaluando pliegues cutáneos, dimensiones y peso (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011).

Comprende distintas medidas corporales, entre las cuales se encuentran la circunferencia pélvica (CP), la distancia entre el ligamento patelar medio y la tuberosidad del calcáneo (CL) y el peso corporal (PC). A partir de estas medidas se calculará posteriormente el porcentaje de grasa corporal mediante la siguiente fórmula (Jericó et al., 2015):

$$\%GC = -0,0034 \times (CL)^2 + 0,0027 \times (CP)^2 - 1,9 / PC$$

Por otro lado, Tvarijonaviciute et al. (2008) plantean otras ecuaciones que incluyen la medida desde la protuberancia occipital hasta la base de la cola y la altura del perro al nivel del hombro con el objetivo de calcular el índice de masa corporal adaptado a caninos (IMCC) y el %GC según el sexo:

IMCC= PC / (altura x longitud desde la protuberancia occipital a la base de la cola).

$$\%GC_{\text{machos}} = -1.4 \times CL + 0,77 \times CP + 4$$

$$\%GC_{\text{hembras}} = -1.7 \times CL + 0,93 \times CP + 5$$

En medicina humana el análisis antropométrico es de las herramientas más utilizadas para determinar sobrepeso y obesidad, siendo el índice de masa corporal el parámetro más utilizado (Marrodán et al., 2013). Gama et al. (2016) plantean que el IMCC, al ser un método cuantitativo y no solo tener en cuenta el tejido adiposo, no posee el factor subjetivo que posee la evaluación del estado corporal. Sin embargo, en la medicina veterinaria las medidas morfométricas poseen un punto débil originado en la gran variedad de tamaños y formas existentes en la especie canina, lo que dificulta la estandarización de una ecuación predictiva de la composición corporal (Tvarijonaviciute et al., 2008).

### ***Absorciometría dual de rayos X (DEXA)***

La DEXA es una técnica de imagenología, de referencia al momento de validar métodos y ecuaciones de predicción de la composición corporal (Jericó et al., 2015), obteniéndose mediciones cuantitativas de masa corporal magra, masa adiposa, y masa ósea mineral (Rae et al., 2016).

Se caracteriza por utilizar fotones en dos niveles de energía (70 y 140 kVp, para diferenciar el tipo y cantidad de cada tejido en la parte de cuerpo escaneado teniendo que utilizar algoritmos para calcular la cantidad y tipo de tejido en cada píxel (Jericó et al., 2015).

El uso de DEXA en perros ha sido validado por Lauten et al. (2001) apreciando una buena correlación entre los datos obtenidos por esta técnica y los niveles de grasa corporal obtenidos durante la necropsia. Tiene como desventaja que requiere de equipamiento costoso el cual no se encuentra en todos los hospitales de referencia y que el animal debe ser anestesiado durante aproximadamente

20 minutos para poder realizar el procedimiento. Esto lo convierte en una herramienta difícil de utilizar en la clínica diaria (Rae et al., 2016).

### ***Bioimpedancia eléctrica***

El análisis de impedancia bioeléctrica es un método eléctrico de evaluación de la composición corporal que permite cuantificar el Agua Corporal Total, Agua Extracelular, Agua Intracelular, Masa Celular Corporal, Masa Libre Grasa y Masa Grasa (Jericó et al., 2015); siendo una técnica objetiva que se correlaciona positivamente con la masa corporal libre de grasa (Rae et al., 2016). Se basa en que los líquidos y los electrolitos son los responsables de la transmisión eléctrica; y en que el tejido adiposo posee menos hidratación que la masa magra, siendo el volumen de conductividad inversamente proporcional a la cantidad de grasa corporal (Jericó et al., 2015).

Según Rae et al. (2016), la técnica de impedancia es una técnica segura, poco invasiva, portátil y de bajo costo capaz de proveer una medida objetiva de la grasa corporal a la práctica veterinaria; sin embargo, la cuantificación de la masa adiposa no es tan exacta como la medición de la masa libre de grasa debido al fundamento de la técnica basado en el contenido hídrico del tejido. Por otro lado, Gama et al. (2016) y Santarossa et al. (2018) describen que es una técnica costosa y difícil de aplicar en la clínica veterinaria estando reservada principalmente a centros de investigación.

### ***Dilución de isótopos de óxido de deuterio***

La evaluación indirecta de la composición corporal mediante la cuantificación del agua en los tejidos a través de técnicas de dilución de isótopos es extensamente utilizada en medicina (Ferrier et al., 2002). Se fundamenta en que el agua corporal se asocia a los tejidos no grasos del organismo, permitiendo determinar indirectamente la grasa corporal evaluando la masa del agua corporal presente en los tejidos magros (Tvarijonaviciute et al., 2008). Se realiza mediante el enriquecimiento del agua corporal con deuterio para luego determinar en suero sanguíneo mediante espectrometría de masa de relación isotópica (Zanghi et al., 2013), técnica que resulta costosa y requiere de tiempo y personal altamente especializado (Ferrier et al., 2002).

## **Métodos bioquímicos para determinar la CC**

### ***Biomarcadores séricos y evaluación metabólica***

La obesidad en perros se asocia con alteraciones endocrinas y metabólicas, incluyendo hiperleptinemia, resistencia a la insulina y dislipidemia (Tvarijonaviciute et al., 2012). Los niveles de adiponectina tienden a ser más bajos en animales obesos, reflejando una disfunción del tejido adiposo. Aunque estos biomarcadores aún no son de uso rutinario en la clínica diaria, ofrecen

información relevante sobre el riesgo cardiometabólico y la fisiopatología subyacente.

### ***Estrategia clínica integral***

La evaluación clínica de obesidad debe integrar:

1. Historia clínica completa: dieta, frecuencia de alimentación, actividad física, antecedentes médicos.
2. Examen físico detallado: palpación, BCS, medidas corporales y peso.
3. Pruebas complementarias: perfil bioquímico, perfil tiroideo, cortisol, biomarcadores adipocitarios.
4. Registro longitudinal: gráficos de peso y BCS para seguimiento.

El enfoque integral permite diseñar planes de manejo basados en evidencia, incluyendo dietas terapéuticas formuladas para pérdida de grasa preservando masa magra (Raffan & Morros-Nuevo, 2021) y programas de ejercicio progresivo.

En la actualidad no existe un método para el diagnóstico precoz, objetivo y no invasivo de la obesidad aplicable en la clínica veterinaria. Por lo tanto, la finalidad de este trabajo es identificar la presencia de la delección del *gen POMC* en una población de caninos en Uruguay, relacionada con el desarrollo de obesidad en perros. De este modo, se pretende aportar un enfoque preventivo que permita la intervención temprana, antes de que el animal desarrolle la enfermedad, y que contribuya a un manejo estratégico.

## HIPÓTESIS

La deleción de 14 pb en el gen de la proopiomelanocortina (POMC) en caninos de la raza Labrador se asocia al aumento de sobrepeso y obesidad en perros de dicha raza.

## OBJETIVOS

### Objetivo General:

- Identificar la presencia de la deleción de 14 pb en el *gen POMC* en caninos con sobrepeso y normopeso de Uruguay.

### Objetivos Específicos:

- Caracterizar a la población en estudio en cuanto a la condición corporal (BCS).
- Determinar la presencia o ausencia de la deleción del *gen POMC* en caninos de Condición Corporal mayor a 5 (sobrepesos y obesos) y caninos control (normopeso), mediante el estudio de las secuencias obtenidas por PCR de los grupos muestreados.
- Determinar la frecuencia alélica de la deleción entre animales con y sin sobrepeso dentro de cada grupo.
- Contribuir al banco de ADN de caninos en Uruguay.
- Contribuir al desarrollo y mejora de capacidades médicas en la evaluación clínica de la obesidad canina y el uso de escalas de condición corporal (BCS).
- Contribuir al conocimiento de la variación genética local y a la comprensión de los mecanismos moleculares vinculados al desarrollo de la obesidad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y analítico, de tipo transversal, llevado a cabo sobre un grupo de perros provenientes de diferentes clínicas privadas de Uruguay, seleccionados según los criterios de inclusión.

El enfoque descriptivo se aplicó para caracterizar la población estudiada en términos de raza, edad, sexo y condición corporal, mientras que el enfoque analítico se utilizó para evaluar la presencia o ausencia de la delección de 14 pares de bases en el *gen POMC* y su asociación con el estado nutricional de los individuos.

### **2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En el presente trabajo participaron 25 (n= 25) perros de entre 1 a 12 años, de ambos sexos, de las razas Labrador Retriever, Cimarrón Uruguayo y Bulldog Francés; los cuales procedían de clínicas veterinarias privadas distribuidas en distintas regiones del país. La metodología experimental fue aprobada por el comité de ética (CEUA) de la Facultad de Veterinaria (n°de expediente 1675/23).

Los sujetos de estudio que fueron incluidos debieron cumplir con las siguientes condiciones: a) pertenecer a las razas en estudio Labrador Retriever, Bulldog Francés o Cimarrón Uruguayo, b) presentar una puntuación de condición corporal de 5 o mayor en la escala de 9 puntos c) al momento del estudio no estar con tratamiento farmacológico que induzca el aumento de apetito o peso (e.j. corticosteroides) ni presentar patologías asociadas al incremento de peso Diabetes, hipotiroidismo o hiperadrenocorticismos.

De la muestra de 25 caninos incluidos en el estudio, 11 eran caninos de la raza Labrador Retriever (6 normopeso / 5 sobrepeso obeso), 3 caninos de la raza Cimarrón Uruguayo (1 normopeso y 2 sobrepeso obeso) y 11 caninos de la raza Bulldog francés (5 normopeso y 6 sobrepeso obeso).

### **3. MÉTODO DE ESTUDIO**

La evaluación clínica de los individuos en estudio se realizó en clínicas veterinarias privadas, por la autora del presente trabajo en conjunto con médicos veterinarios tratantes. La condición corporal fue determinada mediante la escala de 9 puntos recomendada por la WSAVA.

La extracción de ADN y Reacciones en Cadena de la Polimerasa (PCR) se llevaron a cabo en el Laboratorio de la Unidad de Genética de la Facultad de Veterinaria (FVet), en Montevideo, Uruguay. La secuenciación se realizó en el laboratorio privado Genexa (Montevideo, Uruguay).

#### **4. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE DATOS**

La recopilación de datos de los perros incluidos en el estudio se llevó a cabo durante sus consultas en clínicas veterinarias. Previamente, se explicó a los tutores el objetivo del trabajo y se les proporcionó un consentimiento informado, mediante el cual confirmaron su participación voluntaria y autorizaron el uso de la información obtenida para fines de investigación.

En todos los casos, los perros fueron sometidos a una anamnesis completa, se realizó examen clínico físico, objetivo general, nutricional e historia de comportamiento alimenticio. Los datos quedaron agrupados en la ficha clínica de cada uno de los perros. Los tutores estuvieron en todo momento presentes mientras se tomaban las muestras sanguíneas y peso al perro. Antes de comenzar el estudio con cada paciente, se dejó un tiempo entre 5-10 minutos para que el perro se familiarizara con el entorno y se relajara.

Para la determinación del peso canino se utilizó una balanza digitalizada seca 606 (900X75X600). La CC de los animales se evaluó mediante la escala de Laflamme (Laflamme, 1997), sistema internacionalmente validado para determinar la CC del perro. La puntuación que emplea va en escala del 1 al 9, basados en la observación y palpación de los depósitos adiposos a nivel de costillas, cintura, abdomen, lumbares, base de la cola y cuello. Se considero que a un perro que se le asigna una CC 4-5 durante la exploración clínica presenta un peso ideal. Aquellos perros que se les clasifico con una  $CC \geq 6$ , se consideró obeso.

#### *Toma de muestras sanguíneas, extracción de ADN y realización de PCR.*

##### *Toma de muestras*

Para la toma de muestras sanguíneas se utilizaron tubos con anticoagulante sal potásica de EDTA ya que tiene buena solubilidad en sangre, evita la aglomeración plaquetaria y respeta la morfología celular (Willard & Tvedten, 2003). Para la punción venosa se utilizaron agujas de 21 y 23 gauge de acuerdo al tamaño del paciente y al diámetro del vaso sanguíneo, las cuales se encontrarán conectadas a jeringas descartables de 2 ml (Orpet & Welsh, 2011). La vena de elección para la punción venosa es la cefálica (Orpet & Welsh, 2011). Previo a la extracción se realizó la preparación aséptica de la zona con una tricotomía y aplicación de alcohol etílico al 70%. Se aplicó un torniquete para ingurgitar el vaso, el cual se retira luego de la canalización venosa (Vives Corrons & Aguilar Bascompte, 2014). Luego de la punción se aplica presión sobre la zona para evitar la formación de un hematoma. Al transferir la sangre al tubo se extrae previamente la aguja de la jeringa y, una vez destapado el tubo, se introduce la punta de la jeringa apoyándola sobre la pared interna del tubo y, mediante una ligera presión sobre el émbolo, se deja que la sangre resbale con suavidad a lo largo de la superficie interna hasta completar la cantidad estipulada para el tubo

en cuestión. Una vez depositada la muestra en el tubo se procedió a inclinar gentilmente el tubo para permitir que se homogenice correctamente con el anticoagulante (Sirois, 2020).

Las muestras fueron transportadas hacia el laboratorio de Genética de la Unidad de Genética de la FVet, refrigeradas a 4°C y contenidas en un recipiente secundario, a parte del recipiente externo, con el objetivo de que la muestra no entre en contacto directo con los refrigerantes. Cada muestra fue remitida junto a la ficha de cada individuo.

Al ingresar al laboratorio se corroboró que las muestras se encuentren en las condiciones adecuadas, para posteriormente registrarlas y efectuar la extracción de ADN correspondiente.

#### *Extracción de ADN*

La extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica de los caninos muestreados se realizó con un Kit de extracción rápida de ADN (*Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit, ZYMO RESEARCH*), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las muestras obtenidas fueron evaluadas en cuanto a concentración y pureza (absorbancia 260/280 nm) mediante espectrofotometría (Espectrofotómetro DeNovix DS-11®).

#### *Amplificación con PCR*

Posteriormente, se llevó a cabo la amplificación de la región de interés del *gen POMC* mediante la técnica de PCR a tiempo final, en un termociclador Thermal Cycler Labnet Multigene 2®. Empleando ADN polimerasa InMIX (Inbio Highway). La mezcla de la reacción incluyó el ADN molde y un par de primers específicos para la región del exón 3 del *gen POMC*, citados en la bibliografía correspondiente.

El programa de amplificación empleado incluyó las siguientes etapas:

1. **Desnaturalización inicial:** [5´/95°C].
2. **Ciclos de amplificación (n = 35)**
  - Desnaturalización: [30´/95°C].
  - Alineamiento (annealing): [30´/54°C].
  - Extensión: [1´/72°C].
3. **Extensión final:** [7´/72 °].

El juego de *primers* utilizados se detallan a continuación y fueron obtenidos de la bibliografía (Davison et al., 2017).

Forward: 5'-AAGTACGTCATGGGCCACTT-3'
Reverse: 5'-TTTTGAACAGCGTCACCAGG-3'

Los primers se utilizaron a una concentración de trabajo de 300 pmol/μl, a partir de soluciones stock de 100 pmol/μl, ajustándose el volumen final de reacción según el protocolo establecido

Los amplicones resultantes de las reacciones de PCR fueron verificados mediante electroforesis en gel de agarosa al 1%, utilizando como buffer de corrida TBE 1X y marcador de peso molecular AccuRuler 100pb ADN Maestrogen Cat.02001-500. Los resultados fueron observados bajo luz ultravioleta en un equipo de visualización de geles BIOSENS SC-805.

#### Secuenciación y análisis

Los productos amplificados junto con los primers que se emplearon, obtenidos de la bibliografía, fueron enviados a la empresa Genexa® (Montevideo) para su secuenciación mediante la técnica de Sanger.

Una vez obtenidas las secuencias de interés, se utilizó el programa de distribución libre BIOEDIT® (Hall, 1999) con el fin de visualizarlas, alinearlas y compararlas entre los distintos caninos analizados. En este análisis se incluyó la secuencia de referencia del *gen POMC* obtenida *Canis lupus familiaris* (Ensembl, ROS\_Cfam\_1.0) obtenida de Ensembl

([https://www.ensembl.org/Canis\\_lupus\\_familiaris](https://www.ensembl.org/Canis_lupus_familiaris)).

#### **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron organizados y procesados en planillas de cálculo (Microsoft Excel®).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en estudio, expresando la condición corporal (Body Condition Score, BCS) como media ± desviación estándar (DE). Para las variables categóricas, como la presencia de la delección del *gen POMC*, la raza y el color de capa, se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Con el objetivo de evaluar posibles diferencias en la condición corporal, se comparó el BCS promedio entre Labradores Retriever con presencia de la delección del *gen POMC* y aquellos de tipo salvaje (WT). Para ello, se utilizó la

prueba t de Student para muestras independientes, bajo el supuesto de independencia entre grupos.

Previamente a su aplicación, se consideraron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Dado el tamaño muestral reducido, estos supuestos fueron evaluados de forma exploratoria mediante inspección de la distribución de los datos. El nivel de significancia estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

Las variables analizadas incluyeron:

- presencia o ausencia de la delección en el *gen POMC*
- condición corporal (BCS)
- raza
- color de capa (evaluado de forma exploratoria en Labradores Retriever)

Debido al tamaño muestral limitado, los resultados fueron interpretados con un enfoque descriptivo y exploratorio, evitando extrapolaciones poblacionales. En este sentido, los hallazgos obtenidos deben considerarse como preliminares y constituyen una base para futuros estudios con mayor poder estadístico.

## RESULTADOS

**Tabla 3. Descripción de la población estudiada: distribución por raza, características clínicas (sexo, edad, capa, esterilizado o no, peso), escore de condición corporal y presencia de la delección del *gen POMC*.**

Raza	Nº de muestra	Sexo	Edad (años)	Color capa	Grupo / Condición corporal	Peso (kg)	Condición corporal (escala)	Delección	Esterilizado
Labrador	18	Macho	8	Chocolate	Obeso	41	8	Sí	SI
Labrador	21	Hembra	6	Negro	Normopeso	32	5	Sí	SI
Labrador	25	Macho	2	Negro	Normopeso	33	5	Sí	NO
Labrador	28	Macho	7	Dorado	Normopeso	33	5	Sí	SI
Labrador	5	Macho	11	Dorado	Obeso	42	7	No	SI
Labrador	7	Hembra	7	Negro	Obeso	45	7	No	SI
Labrador	9	Hembra	5	Dorado	Normopeso	31	5	No	SI
Labrador	10	Hembra	9	Dorado	Normopeso	30	5	No	NO
Labrador	24	Hembra	4	Chocolate	Normopeso	32	5	No	NO
Labrador	26	Hembra	9	Negro	Obeso	39	6	No	SI
Labrador	27	Macho	4	Negro	Obeso	41	7	NO	NO

Bulldog Francés	2	Hembra	4	Fawn	Obeso	15	6	No	NO
Bulldog Francés	11	Hembra	2	Vaquita	Obeso	13	6	No	NO
Bulldog Francés	12	Hembra	2	Blanca	Normopeso	9	5	No	NO
Bulldog Francés	13	Hembra	2	Atigrada	Normopeso	10	5	No	NO
Bulldog Francés	14	Macho	3	Vaquita	Obeso	13	-6	No	NO
Bulldog Francés	15	Hembra	5	Atigrada	Normopeso	7	5	No	NO
Bulldog Francés	17	Hembra	3	Blanco/Negro	Obeso	12	6	No	NO
Bulldog Francés	29	Hembra	5	Negro	Obeso	14	7	No	SI
Bulldog Francés	30	Macho	6	Blanco	Normopeso	11	5	No	SI
Bulldog Francés	31	Hembra	8	Bayo	Obeso	13	6	No	SI
Bulldog Francés	34	Macho	4	Negro	Normopeso	12	5	No	NO
Cimarrón Uruguayo	1	Hembra	8	Atigrada	Obeso	37	6	No	NO
Cimarrón Uruguayo	32	Hembra	10	Bayo	Obeso	39	7	No	SI
Cimarrón Uruguayo	35	Macho	6	Atigrada	Normopeso	38	5	No	NO

### ***Caracterización de la población en estudio***

Se analizaron un total de 25 caninos, distribuidos en tres razas: Labrador Retriever (n = 11; 44%), Bulldog Francés (n = 11; 44%) y Cimarrón Uruguayo (n = 3; 12%) (Tabla 3)

#### ***Distribución por sexo***

En relación con el sexo, la población presentó un predominio de hembras, que representaron el 64% (16/25) del total, mientras que los machos correspondieron al 36% (9/25) (Tabla 3).

#### ***Distribución por edad***

La edad de los animales osciló entre 2 y 11 años, abarcando principalmente individuos adultos (Tabla 3).

#### ***Distribución por condición corporal***

La evaluación de la condición corporal, determinada mediante la escala de Laflamme de 9 puntos (BCS), mostró que el 48% (12/25) de los animales se encontraban en condición corporal normal (BCS = 5), mientras que el 52% (13/25) presentaban sobrepeso u obesidad (BCS  $\geq$  6) (Tabla 3 y 4).

#### ***Distribución por condición corporal y raza***

Al analizar la condición corporal según la raza, se observó que en Labrador Retriever el 54,5% (6/11) de los individuos se encontraban en normopeso, mientras que el 45,5% (5/11) presentaban sobrepeso u obesidad. En Bulldog Francés, el 45,5% (5/11) correspondía a animales normopeso, mientras que el 54,5% (6/11) presentaban exceso de peso. En el caso del Cimarrón Uruguayo, 1 de los 3 individuos (33,3%) se encontraba en condición corporal normal, mientras que los 2 restantes (66,7%) presentaban sobrepeso u obesidad (Tabla 3 y 4).

#### ***Distribución por peso corporal***

El peso corporal mostró variaciones acordes a la raza, con valores comprendidos entre 30-45 kg en Labrador Retriever, entre 7-15 kg en Bulldog Francés, y entre 37-39 kg en Cimarrón Uruguayo (Tabla 3).

#### ***Distribución por color de capa en Labrador Retriever***

En los Labradores Retriever, se registraron tres fenotipos de color de capa: negro (n = 5), dorado (n = 4) y chocolate (n = 2) (Tabla 3).

#### ***Distribución por estado de esterilización***

Se observó un predominio de animales esterilizados en la población estudiada frente a los no esterilizados (Tabla 3).

### ***Distribución según presencia de la delección del gen POMC***

En relación con la delección del *gen POMC*, esta fue identificada exclusivamente en individuos de la raza Labrador Retriever, detectándose en el 36,4% (4/11) de los animales analizados, mientras que el 63,6% (7/11) no presentaron la delección (WT). No se detectó la delección en ninguna de las otras razas evaluadas, incluyendo Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo (Tabla 3 y 4).

*Distribución de la condición corporal según la presencia de la delección en Labrador Retriever.*

Al analizar la condición corporal en función de la presencia de la delección en Labradores Retriever, se observó que entre los individuos que presentaron la delección el 75% (3/4) presentaban condición corporal normal y el 25% (1/4) sobrepeso u obesidad. En contraste, entre los individuos que no presentaron la delección, el 42,9% (3/7) se encontraban en normopeso, mientras que el 57,1% (4/7) presentaban exceso de peso (Tabla 3).

**Tabla 4. Distribución de la población canina según raza y condición corporal.** (Evaluación con escala de Laflamme 1–9; se considera sobrepeso/obesidad a CC  $\geq$  6)

RAZA	N (TOTAL)	NORMOPESO	SOBREPESO/OBESIDAD
Labrador Retriever	11	6	5
Bulldog Francés	11	5	6
Cimarrón Uruguayo	3	1	2
Total	25	12	13

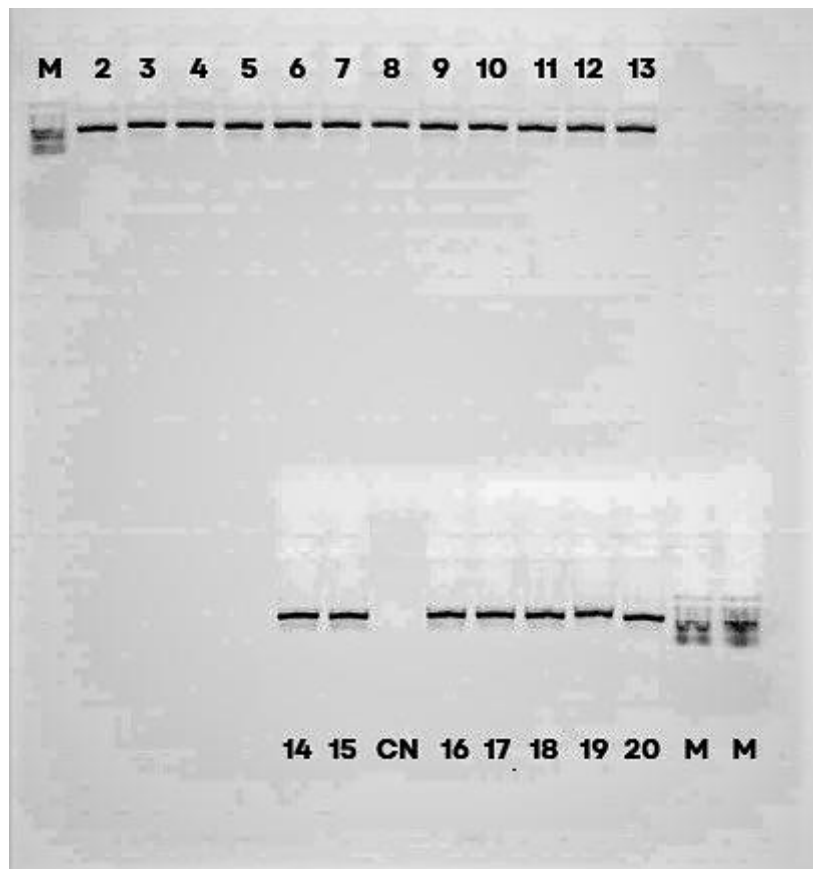
**Muestras de ADN obtenidas**

Los valores de absorbancia y las relaciones de pureza (260/280 nm) se encontraron dentro de los rangos óptimos, confirmando la calidad del ADN para su uso en análisis moleculares. Específicamente, las muestras presentaron valores cercanos a 2,00 de absorbancia A260/A280, y una concentración de 49  $\mu\text{g/mL}$  en promedio.

Con estas muestras se conformó el banco de ADN de los caninos en estudio, que servirá como base para futuras investigaciones en obesidad canina y genética poblacional.

**DetECCIÓN DE LA DELECCIÓN EN EL EXÓN 3 DE POMC**  
*Amplificación*

Se optimizó la técnica de PCR para la región en estudio del *gen POMC*, generando un amplicón del tamaño esperado ( $\approx 520\text{bp}$ ). Esto se confirmó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 % (Figura 5).



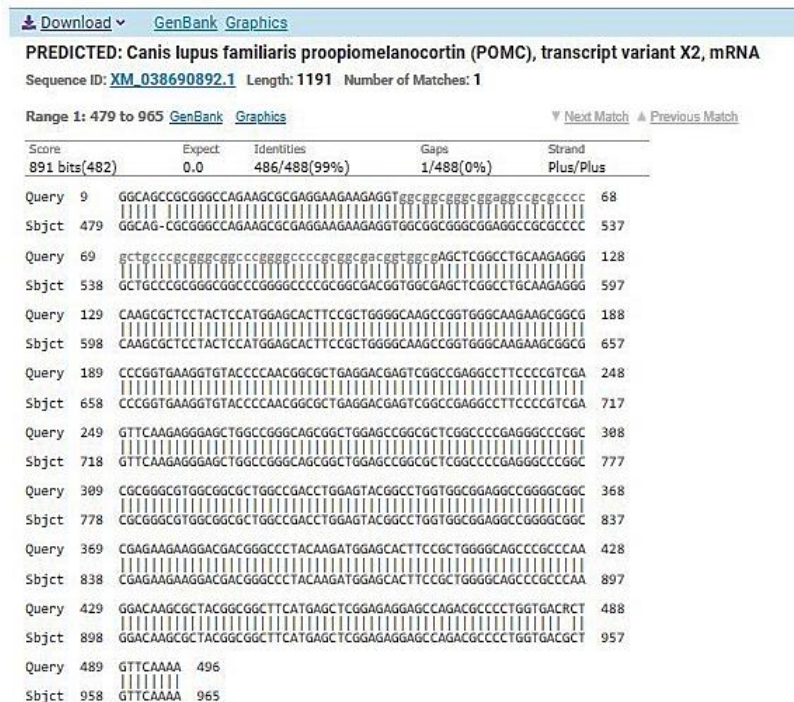
**Figura 5. Electroforesis en gel de agarosa al 1% de los productos de PCR del *gen POMC*.** 19 muestras y un control negativo. M: marcador molecular. CN: control negativo (agua). Carril Superior: Muestras en estudio (2-13). Carril inferior: Muestras control (14-20).

### **Verificación y Alineamiento**

#### *Verificación de la identidad de la secuencia obtenida mediante BLAST*

Con el objetivo de confirmar la identidad de la secuencia, se seleccionó una de las secuencias obtenidas y fue analizada mediante la herramienta BLAST (Basic Local Alignment Search Tool).

El alineamiento mostró una coincidencia significativa y específica con la secuencia de referencia de *Canis lupus familiaris*, correspondiente al transcrito *POMC variant X2, mRNA (XM\_038690892.1)*. Corroborando que la secuencia obtenida pertenece al *gen POMC* canino (Figura 6).

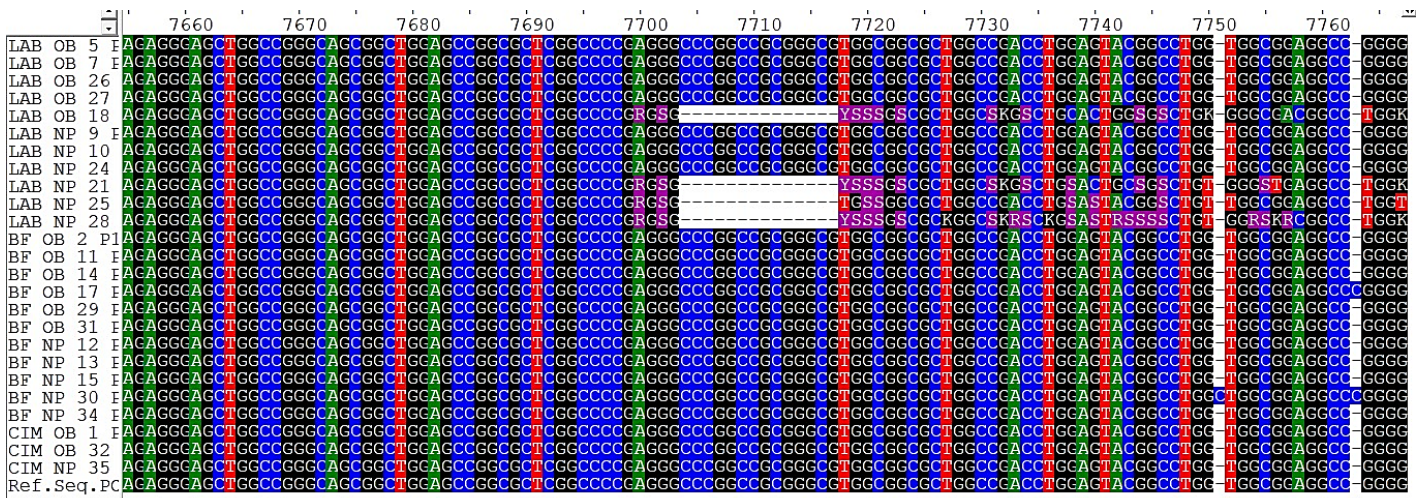


**Figura 6. Análisis en BLAST de la secuencia correspondiente de una de las muestras obtenidas.**

### Alineamiento

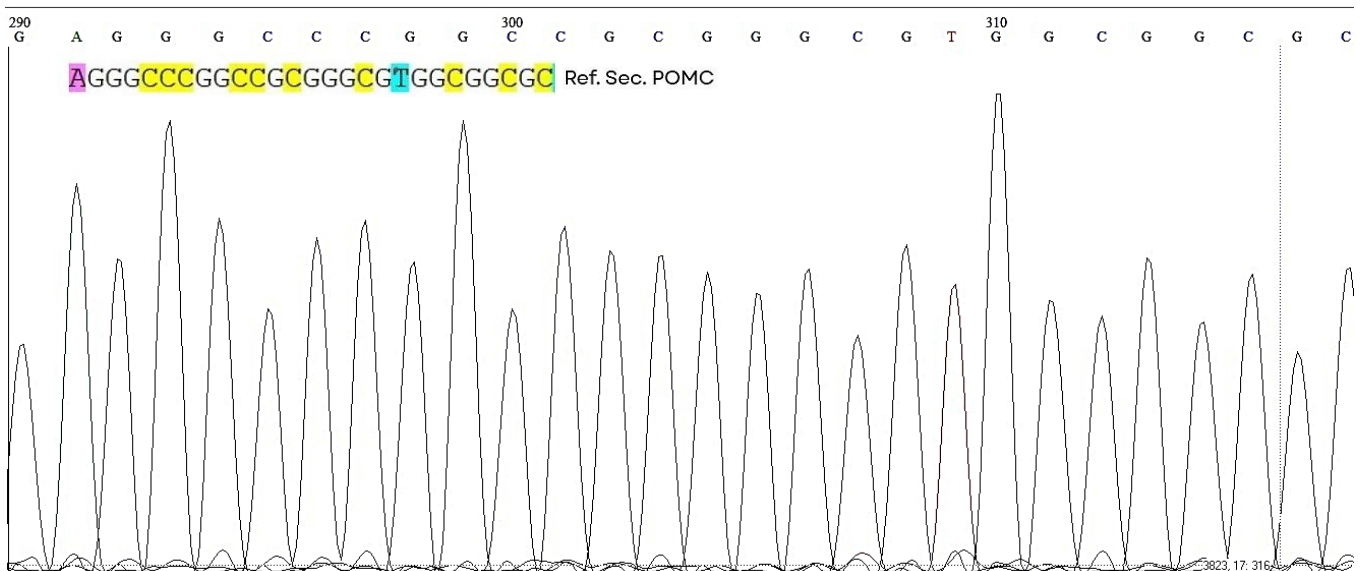
Las secuencias obtenidas fueron alineadas con el gen de referencia canina CanFam3.1 (<https://www.ensembl.org>) utilizando el programa BIOEDIT®, lo que permitió identificar una delección de 14 pb (posición cromosómica 17:19431807–19431821) en varios individuos de la población analizada (Figura 7).

En la figura 7 se presentan los alineamientos de las secuencias obtenidas mediante BioEdit® comparadas con la secuencia de referencia canina (ROS\_Cfam\_1.0). Estos alineamientos ilustran la zona del exón 3 del *gen POMC* donde se ubica la delección de 14 pb.

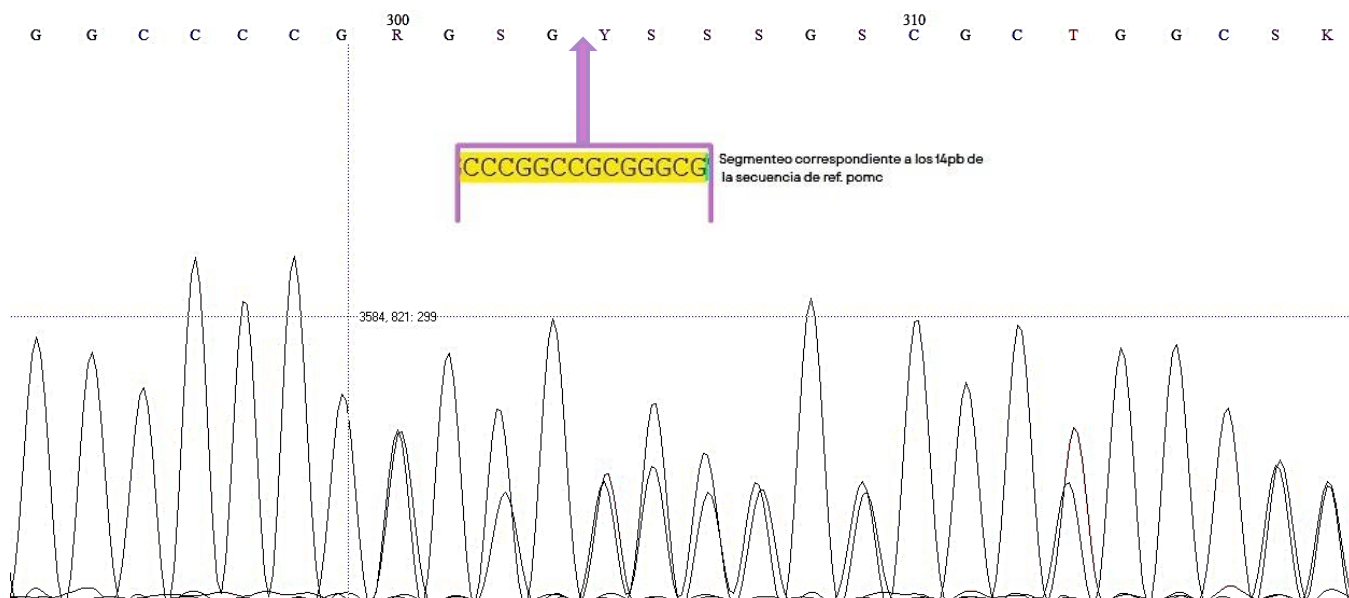


**Figura 7. Alineamientos de las secuencias estudiadas en Bioedit.** Líneas 1-5 secuencias de Labradores Obesos (LAB OB), líneas 6-11 Secuencias de Labradores normopesos (LAB NP). Líneas 12-17 Secuencias de Bulldog Frances obesos (BF OB), líneas 18-22 Bulldog Frances normopesos (BF NP). Líneas 23-24 Cimarrones obesos (CIM OB), línea 35 cimarrón normopeso (CIM NP). Línea 36 (Ref. Sec.POMC) Secuencia de referencia del gen POMC.

Además, se presentan dos cromatogramas de individuos del estudio. El primero correspondiente a un canino de raza Labrador con identidad completa respecto a la secuencia de referencia y sin la presencia de la deleción (Homocigota de tipo salvaje) (Figura 8a). Y el otro cromatograma corresponde a un canino de raza Labrador con presencia de la deleción de 14 pb en el exón 3 del *gen POMC* (Homocigota) (Figura 8b).



**Figura 8a. Cromatograma de Labrador normopeso sin la deleción y un genotipo WT/WT genotipo homocigoto de tipo salvaje (muestra n<sup>09</sup>).** En colores aparece la secuencia de referencia del *gen POMC*.



**Figura 8b. Cromatograma de Labrador Retriever homocigota para la delección de 14 pb en el exón 3 del *gen POMC*.** En este individuo (Labrador Retriever con  $CC \geq 6$ ), el cromatograma corrobora la presencia de la delección (Muestra n°18). Estado detectado: homocigoto.

### **Ausencia del segmento de 14 pb**

En los individuos con presencia de la delección (homocigotos) se observa un “gap” en la secuencia, faltando exactamente 14 pb respecto de la secuencia de referencia del *gen POMC* (Figura 7 y 8b).

La delección solo se detectó en caninos de la raza Labrador Retriever. Ningún Bulldog Francés ni Cimarrón uruguayo la presentó (Figura 7).

### **Regiones flanqueantes**

En los individuos sin delección, las regiones que flanquean inmediatamente el sitio de la misma presentaron identidad completa con la secuencia de referencia del *gen POMC*, sin detectarse variaciones nucleotídicas (Figura 7 y 8a).

En contraste, los individuos con la presencia de la delección presentaron, además de la pérdida de los 14 pares de bases, la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en regiones flanqueantes al sitio de la delección. En conjunto, estos resultados indican que la principal diferencia estructural entre los alelos corresponde a la delección de 14 pb, mientras que las variantes puntuales detectadas podrían estar asociadas al alelo delecionado.

Dicha delección genera un desplazamiento del marco de lectura (*frameshift p. P187fs*) que implica la pérdida funcional de los péptidos  $\beta$ -MSH y  $\beta$ -endorfina, en concordancia con lo descrito por Raffan et al. (2016) para Labradores británicos.

### **Análisis de SNPs**

El análisis de las secuencias obtenidas permitió identificar, además de la delección de 14 pb en el exón 3 del *gen POMC*, la presencia de SNPs en las

regiones flanqueantes a la delección. Todos los individuos con delección presentan las mismas variantes (figura 7 y 8b):

-SNP R (A/G): en la posición 7701 en BIOEDIT respecto de la secuencia de referencia POMC.

-SNP S (C/G): en la posición 7703, 7720, 7721, 7722, 7724 en BIOEDIT respecto de la secuencia de referencia POMC.

-SNP Y (T/C): en la posición 7719 en BIOEDIT respecto de la secuencia de referencia POMC.

Los análisis de los SNPs complementan los hallazgos con el alineamiento obtenido en BIOEDIT, y confirman que la delección detectada en Labradores uruguayos es similar a la descrita por Raffan et al. (2016).

### **Genotipificación**

El análisis de las secuencias permitió clasificar a los Labradores en dos grupos:

- Homocigotos silvestres (WT/WT)
- Homocigotos para la delección (DEL/DEL)

En los individuos de las razas Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo se observa una conservación de la secuencia, no evidenciaron delecciones ni sustituciones puntuales en la región del *POMC*.

Desde una perspectiva poblacional, la frecuencia alélica de la delección *POMC* observada en esta muestra de Labradores uruguayos fue de 36,4 %, mayor a la descrita por Raffan et al. (2016) en poblaciones británicas (~12 %).

Este resultado indica que la variante está presente en la población estudiada; sin embargo, debido al bajo número de animales analizados, no es posible establecer con certeza su magnitud poblacional ni extraer conclusiones definitivas sobre la variabilidad del locus en Labradores uruguayos.

### **Asociación con la condición corporal**

Los Labradores homocigotos para la delección 14pb del *gen POMC* presentaron *CC promedio* de  $5,75 \pm 1,5$ , superior a la observada en Labradores sin la delección ( $5,0 \pm 0,0$ ) (Tabla 5).

Aunque los individuos que presentaron la delección *POMC* tendieron a mostrar valores mayores de condición corporal, el reducido tamaño muestral limita la interpretación estadística de esta diferencia.

No obstante, esta tendencia es consistente con lo reportado previamente por Raffan et al. (2016), quienes demostraron que la delección 14pb del *gen POMC* se asocia con mayor peso corporal y mayor motivación alimentaria en Labradores.

En las otras razas analizadas, Bulldog Francés y Cimarrón uruguayo, no se detectó la presencia de la delección, incluso en individuos con condición corporal elevada.

**Tabla 5. Distribución de Labradores según color de capa, genotipo POMC y condición corporal.** ( $n = 11$ ; CC = condición corporal, escala de Laflamme 1–9).

Color De Capa	Nº De Perros	Homocigotos con presencia de delección POMC	Silvestres (Wt)	Frecuencia Alélica De La Delección	Promedio CC
Negro	5	2	3	40 %	6,2
Dorado	4	1	3	25 %	5,5
Chocolate	2	1	1	50 %	6,5
Total	11	4	7	36.36%	—

La frecuencia alélica se calculó como el número de alelos mutantes detectados sobre el total de alelos analizados en cada subgrupo de color, asumiendo dos alelos por individuo.

Asimismo, el promedio de condición corporal (CC) corresponde a la media de los valores obtenidos en la escala de Laflamme (1–9) para los individuos incluidos en cada categoría.

La organización conjunta de ambas variables permite visualizar de manera inmediata las diferencias entre colores de pelaje, evidenciando que los Labradores de capa chocolate presentan la frecuencia alélica más alta para la delección analizada, junto con los mayores puntajes promedio de CC, en comparación con los subgrupos negro y amarillo, a pesar del tamaño de la muestra.

## DISCUSIÓN

La identificación de la delección de 14 pb en el exón 3 del *gen POMC* en Labradores Retriever de Uruguay constituye, hasta donde llega nuestro conocimiento, el primer reporte nacional de esta variante, previamente descrita en el Reino Unido por Raffan et al. (2016). Dicha delección provoca una alteración en el marco de lectura *frameshift* (p. P187fs) que interrumpe la síntesis de los péptidos  $\beta$ -MSH y  $\beta$ -endorfina, fundamentales en la regulación del apetito, el gasto energético y el refuerzo hedónico de la alimentación. La pérdida de  $\beta$ -MSH limita la activación de los receptores MC3R/MC4R, nodos críticos en la vía leptina–melanocortina, mientras que la reducción de  $\beta$ -endorfina altera la percepción de saciedad y el componente gratificante de la ingesta (Van der Klaauw & Farooqi, 2015).

### *Comparación internacional y particularidades locales*

Los resultados de este estudio representan un avance sustancial en la comprensión de la obesidad canina en Uruguay y en América Latina. La confirmación de la delección de 14 pb en el exón 3 del *gen POMC* en Labradores Retriever nacionales no sólo valida los reportes de poblaciones europeas (Strandberg, et al. 2023), sino que también demuestra la diseminación global de una variante genética con fuerte impacto fenotípico. La frecuencia observada de la delección en la población estudiada fue de 36,4%, valor superior al reportado por Raffan et al. (2016) en poblaciones británicas (~12%). Este hallazgo indica que la variante se encuentra presente en Labradores Retriever de Uruguay; sin embargo, debido al tamaño muestral reducido, no es posible establecer con certeza su frecuencia poblacional ni extraer conclusiones definitivas sobre la variabilidad del locus POMC en esta población.

No obstante, la detección de esta mutación en individuos locales es consistente con la hipótesis de que los procesos de expansión internacional de la raza, junto con la selección de características conductuales como la cooperación y la motivación alimentaria, podrían haber favorecido la persistencia de esta variante en distintas poblaciones a nivel global.

En relación con la condición corporal, los Labradores con presencia de la delección presentaron, en promedio, una mayor CC en comparación con los individuos que no la presentaban, en concordancia con lo descrito en la literatura, donde se ha reportado un aumento de aproximadamente 1,9 kg por alelo asociado a esta mutación.

Cabe destacar que los SNPs detectados en las regiones adyacentes a la delección POMC de 14pb, ausentes en los genotipos de tipo silvestre, podrían representar variantes asociadas al alelo deleccionado por desequilibrio de ligamiento, o bien formar parte de un haplotipo específico. Si bien estos polimorfismos no fueron objeto de análisis funcional en el presente estudio, su presencia recurrente en individuos con presencia de la delección sugiere que

podrían resultar de utilidad como marcadores de asociación para el rastreo indirecto de dicha variante en poblaciones de Labradores Retriever de origen sudamericano.

Estos podrían encontrarse en desequilibrio de ligamiento con la deleción principal, reflejando un origen común del alelo mutante.

Este patrón es compatible con una variante que no estaría sometida a una fuerte selección purificadora, ya que su presencia no parece comprometer de forma significativa la supervivencia ni la capacidad reproductiva de los individuos con la presencia de la deleción. En este contexto, es probable que la deleción derive de un antepasado fundador compartido dentro de líneas de Labradores Retriever de origen británico, y que posteriormente se haya difundido hacia otras regiones geográficas a través de la expansión global de la raza (Kojima et al., 2022).

Los SNPs identificados en las regiones flanqueantes podrían constituir marcadores útiles para la trazabilidad molecular del alelo con deleción, en tanto su presencia permitiría inferir la existencia de la deleción sin necesidad de secuenciar directamente el fragmento completo del *gen POMC*. Este enfoque de detección indirecta resulta particularmente relevante en estudios genéticos poblacionales o en programas de selección reproductiva, donde se analizan grandes números de individuos. A futuro, la aplicación de métodos modernos de genotipificación podría facilitar un cribado rápido y de bajo costo, contribuyendo a evaluar la distribución geográfica y las posibles asociaciones fenotípicas del genotipo POMC- $\Delta$ 14pb en diferentes poblaciones caninas de América Latina.

La ausencia de la deleción en Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo respalda su especificidad de raza, coincidente con observaciones de que la mutación se concentra en Labradores y Flat-coated Retrievers (Raffan et al., 2016). Esto podría estar relacionado con el estrechamiento genético derivado de procesos de selección artificial (en el caso del Bulldog) o de aislamiento poblacional histórico (en el Cimarrón Uruguayo), lo cual limita la incorporación de nueva variabilidad genética a la población.

La obesidad observada en Bulldogs y Cimarrones probablemente responda a factores ambientales o poligénicos diferentes, como desbalances hormonales, variaciones en genes de leptina o MC4R, o patrones de alimentación y sedentarismo (Chandler et al., 2017). Esto refuerza la idea de que la obesidad es un fenotipo convergente donde distintas vías biológicas y ambientales pueden llevar a un mismo resultado clínico sin compartir una mutación puntual.

Aunque el tamaño muestral de nuestro estudio fue limitado, la ausencia de la deleción en las otras razas es coherente con estudios de mayor escala en Europa y América del Norte (Raffan et al., 2016; Pegram et al., 2021). Aun así,

ampliar el muestreo, particularmente en poblaciones latinoamericanas, podría confirmar de manera más robusta la inexistencia de la variante en estos linajes.

El hallazgo adquiere especial relevancia en Labradores, al confirmar la asociación entre capa de color chocolate, mayor apetito y BCS elevado, concordando con lo descrito por Wallis et al. (2023). En nuestra muestra, los Labradores de pelaje chocolate presentaron mayor apetito y condición corporal que los negros o amarillos, y exhibieron una frecuencia alélica de la delección levemente superior. Esta convergencia de factores genéticos y fenotípicos sugiere que la selección por rasgos estéticos, como el color de pelaje, puede haber arrastrado variantes que aumentan la propensión a la obesidad, ya sea por ligamiento génico o por sesgos de crianza, hipótesis que requiere confirmación mediante estudios de asociación genómica. Se trata de un ejemplo paradigmático de cómo la selección artificial aplicada por criadores y tutores puede influir en la salud poblacional de una raza.

*Variabilidad fenotípica: normopesos con presencia de la delección y obesos sin delección*

Un aspecto particularmente ilustrativo de la complejidad etiológica de la obesidad en perros es la presencia de la delección POMC en individuos con condición corporal normal (CC=5), así como la ausencia de la delección en varios ejemplares con sobrepeso u obesidad. Este hallazgo, también reportado por Raffan et al. (2016) en poblaciones británicas, demuestra que la delección confiere susceptibilidad, pero no determina de manera lineal el fenotipo.

Desde una perspectiva genética, la delección de 14 pb en el exón 3 del POMC actúa como factor de riesgo, incrementando el apetito y la ganancia de peso en promedio  $\approx 1,9$  kg por alelo (Raffan et al., 2016). Sin embargo, su penetrancia está modulada por múltiples variables:

- Ambiente y manejo: la densidad energética de la dieta, el acceso a premios, la actividad física y el uso de alimento como refuerzo conductual influyen decisivamente en la expresión clínica. Un canino con la delección que recibe raciones estrictamente controladas, alimentación fraccionada y enriquecimiento ambiental puede mantener un BCS ideal.
- Otros genes y variación poligénica: la obesidad es un rasgo cuantitativo; variantes en genes como MC4R, leptina o receptores de melanocortina, así como interacciones epigenéticas, pueden compensar o potenciar el efecto de POMC (Speakman et al., 2021).
- Edad, sexo y estado reproductivo: como demuestran Wallis et al. (2023), la edad avanzada en hembras y la castración en machos incrementan el BCS independientemente del genotipo, modulando la expresión fenotípica

de la delección.

- Factores socio-ambientales: la percepción del tutor, las rutinas de alimentación y el entorno urbano o rural determinan gasto energético y oferta calórica, pudiendo generar obesidad aún en ausencia de mutaciones de alto impacto (Munoz-Prieto et al., 2018).

En sentido inverso, la obesidad en perros sin la presencia de la delección POMC subraya que diversas vías patogénicas pueden converger en el mismo fenotipo: hipotiroidismo subclínico, alteraciones hormonales post-castración, polimorfismos en genes de señalización leptínica o, simplemente, un balance energético positivo crónico.

#### *Multifactorialidad de la obesidad canina*

La obesidad canina entonces debe entenderse como un trastorno multifactorial que emerge de la interacción entre genética, endocrinología y ambiente (Chandler et al., 2017). Si bien la sobrealimentación y el sedentarismo son factores ineludibles, la presencia de variantes como la delección POMC confiere una susceptibilidad biológica que condiciona la respuesta al entorno obesogénico (Speakman et al., 2021). La edad se confirma como un modulador clave: en Labradores británicos el aumento de BCS se relaciona con la edad en hembras (Wallis et al., 2023), y nuestros resultados coinciden en destacar la necesidad de ajustar planes nutricionales y de ejercicio a cada etapa de vida.

Por otra parte, el tutor desempeña un rol determinante. Diversos estudios evidencian que los propietarios a menudo interpretan la búsqueda de alimento como “hambre” y utilizan la comida como herramienta de vínculo o de control conductual, fomentando la sobrealimentación (Munoz-Prieto et al., 2018). Esta dinámica se potencia en perros portadores de variantes que incrementan la motivación por la comida, como la delección POMC, generando un círculo difícil de romper.

#### *Implicancias clínicas y de investigación*

Estos datos poseen trascendencia clínica directa. En la práctica veterinaria, los Labradores son una de las razas con mayor prevalencia de sobrepeso, condición que acorta la esperanza de vida y aumenta el riesgo de comorbilidades como artrosis, diabetes y enfermedad cardiovascular (German et al., 2017). La identificación de un marcador genético robusto, como la delección POMC, permite estratificar el riesgo individual y aplicar protocolos de prevención intensiva desde etapas tempranas de la vida. Conocer el genotipo permite diseñar planes de alimentación individualizados, con densidad energética controlada, mayor contenido de fibra y proteínas magras, distribución en múltiples tomas diarias y utilización de dispositivos de enriquecimiento ambiental (p. ej., comederos interactivos) para incrementar la saciedad y reducir la ansiedad alimentaria

(German et al., 2017). Monitoreo frecuente de la condición corporal y educación dirigida a tutores para evitar la sobrealimentación y promover la actividad física. Asimismo, la detección temprana posibilita controles de BCS más frecuentes, especialmente en Labradores chocolate y en machos castrados, subgrupos de mayor riesgo (Wallis et al., 2023).

Asimismo, los resultados tienen valor para la investigación traslacional. El perro doméstico, su diversidad genética y convivencia cercana con el humano en el entorno obesogénico, es un modelo natural privilegiado para estudiar las vías neuroendocrinas del apetito, como la leptina–melanocortina y la evaluación de terapias dirigidas a moduladores del apetito (van der Klaauw & Farooqi, 2015). Estudios funcionales en caninos con la presencia de la delección podrían contribuir al desarrollo de biomarcadores de riesgo genético y a la validación de fármacos anorexigénicos o moduladores de MC4R.

El hallazgo de la delección POMC en una población geográficamente distante amplía las oportunidades de investigación comparada y sienta las bases para desarrollar pruebas genéticas diagnósticas que puedan integrarse a planes de salud preventiva en criaderos, refugios y clínicas veterinarias.

Desde una perspectiva de salud pública veterinaria, este estudio demuestra la necesidad de políticas de vigilancia genética y educación nutricional. El tutor no sólo debe ser informado sobre los alimentos y su calidad, sino también sobre el riesgo genético inherente a su mascota. Tal enfoque, basado en evidencia, permite diseñar programas de prevención multifacéticos que combinen genética, nutrición, comportamiento y educación, con el potencial de reducir la incidencia de obesidad y sus comorbilidades.

En suma, la confirmación de esta delección en Labradores uruguayos consolida a la obesidad canina como un modelo de interacción gen-ambiente y abre el camino para estrategias de medicina de precisión en veterinaria. La integración de estudios genómicos, datos fenotípicos y prácticas clínicas fortalecerá la capacidad de los profesionales para anticipar, prevenir y tratar la obesidad, beneficiando no sólo a la salud y el bienestar de los animales, sino también a la comprensión de las enfermedades metabólicas en otras especies, incluido el ser humano.

## CONCLUSIONES

Se identificó la delección de 14 pb en el *gen POMC* en Labradores Retriever uruguayos, asociada a sobrepeso y obesidad. La mayor frecuencia observada en individuos de capa chocolate refuerza la hipótesis de un posible efecto de linaje o haplotipo específico, potencialmente asociado a selección genética inadvertida dentro de la raza.

El análisis de las regiones flanqueantes conservadas y la identificación de SNPs adyacentes a la delección aportan evidencia de variabilidad genética local y sugieren la existencia de un haplotipo característico en Labradores con presencia de la delección, lo cual podría constituir una herramienta útil para la trazabilidad molecular y para estudios futuros de diversidad genética.

La ausencia de la delección en las razas Bulldog Francés y Cimarrón Uruguayo indica que la delección es específica de determinados linajes de Labrador Retriever, respaldando la estabilidad del locus POMC en otras poblaciones caninas. En conjunto, estos resultados replican los hallazgos internacionales y amplían el conocimiento sobre la base genética de la obesidad canina en la región.

Estos datos refuerzan la noción de que la obesidad en el Labrador Retriever es un trastorno multifactorial, donde interactúan factores genéticos, neuroendocrinos y conductuales. Por ello, la incorporación del genotipado del POMC en los programas de salud preventiva de razas predispuestas como Labrador y Flat-Coated Retriever permitiría identificar individuos en riesgo y aplicar estrategias nutricionales personalizadas desde etapas tempranas.

Asimismo, promover la educación nutricional de los tutores, el control veterinario regular del estado corporal y la implementación de programas de peso saludable con enfoque One Health resultan pasos esenciales para mitigar el impacto de la obesidad en la población canina y, por extensión, contribuir a la medicina comparada y traslacional, dada la similitud fisiopatológica entre la obesidad humana y la canina.

En síntesis, este estudio constituye la primera descripción molecular en Uruguay de la delección del POMC asociada a obesidad, ampliando el conocimiento sobre su distribución geográfica, su correlación fenotípica y su valor como marcador genético en poblaciones de perros de América del Sur.

## PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos en este estudio abren nuevas líneas de investigación en el campo de la genética de la obesidad canina. En primer lugar, resulta fundamental ampliar el tamaño muestral con el objetivo de estimar con mayor precisión la frecuencia de la delección del *gen POMC* en la población local y evaluar su distribución en diferentes razas, particularmente en aquellas con predisposición conocida a obesidad que aún no se hallan evaluado. Asimismo, la incorporación de otros genes candidatos involucrados en la regulación del apetito, el metabolismo energético y la inflamación permitiría profundizar en la comprensión de la base genética multifactorial de esta enfermedad.

Además, futuros estudios podrían incorporar enfoques integrales basados en tecnologías ómicas, que permitan una caracterización más completa del fenotipo obesogénico. En este sentido, el análisis de modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, podría aportar información sobre mecanismos de regulación génica dependientes del ambiente, vinculando factores nutricionales y conductuales con la expresión de genes relacionados al apetito y al metabolismo energético. Por otra parte, la aplicación de herramientas de metabolómica permitiría identificar perfiles metabólicos asociados a obesidad, incluyendo alteraciones en rutas energéticas, inflamatorias y hormonales, facilitando la identificación de biomarcadores tempranos de riesgo.

Desde el punto de vista aplicado, estos hallazgos sientan las bases para el desarrollo de herramientas de diagnóstico molecular en medicina veterinaria preventiva, que posibiliten la identificación temprana de individuos con mayor susceptibilidad genética. Esto permitiría implementar estrategias nutricionales personalizadas y programas de manejo del peso adaptados al perfil genético de cada animal, contribuyendo a una medicina más precisa e individualizada.

Finalmente, el estudio de la obesidad en perros, y en particular de variantes como la delección en el *gen POMC*, refuerza el rol del canino como un modelo translacional relevante para el estudio de la obesidad, debido a las similitudes fisiopatológicas y ambientales compartidas con la especie humana. En este sentido, futuras investigaciones podrían aportar no solo al ámbito veterinario, sino también a la comprensión de esta enfermedad desde una perspectiva comparada bajo el enfoque One Health.

## BIBLIOGRAFÍA

Aptekmann, K. P., Suhett, W. G., Junior, A. F. B., de Souza, G. B., Tristão, A. P. P. A., & Tinucci-Costa, M. (2014). Owner perception of canine body condition score. *Journal of Veterinary Behavior*, 9(2), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2013.11.004>

Arriola, L., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Ros, E., ... Estruch, R. (2017). Dietary patterns and obesity risk in humans: The role of inflammation. *Nutrients*, 9(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/nu9080834>

Association for Pet Obesity Prevention. (2025). *Annual Pet Obesity Report 2023. Redefining obesity in veterinary medicine*. Recuperado de <https://www.petobesityprevention.org>

Barbosa, M., Ferreira, M., & Oliveira, R. (2019). Obesity and quality of life in companion animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(2), 221–232.

Braos, L. B., Brunetto, M. A., Jeremias, J. T., Souza, D. F., & Carciofi, A. C. (2009). Obesity in dogs in Brazil: Prevalence and associated factors. *Journal of Nutrition*, 139(11), 2239S–2242S.

Brunetto, M. A., Sá, F. C., Nogueira, S. P., Gomes, M. O. S., Pinarel, A. G., Jeremias, J. T., & Carciofi, A. C. (2011). Effects of weight loss on joint health in obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1318–1326.

Burkholder, W. J., & Toll, P. W. (2000). Obesity. En M. S. Hand, C. D. Thatcher, R. L. Remillard, P. Roudebush & B. J. Novotny (Eds.), *Small animal clinical nutrition* (4th ed., pp. 401–430). Mark Morris Institute.

Chandler, M., Cunningham, S., Lund, E. M., Khanna, C., Naramore, R., & Patel, A. (2017). Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: A One Health perspective. *Journal of Comparative Pathology*, 156(4), 296–309. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.006>

Choudhary, S., McMillan, F. D., & Shukla, P. (2007). Obesity in companion animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(6), 1107–1120.

Cline, M. G., & Murphy, M. (2019). Human–animal interaction and obesity in pets. *Veterinary Record*, 184(20), 1–6.

Cortese, L., Terrazzano, G., & Pelagalli, A. (2019). Inflammation and adipose tissue in obesity. *Animals*, 9(11), 1–19.

Davison L. J., Holder A., Catchpole B., O'Callaghan C. A. The Canine POMC Gene, Obesity in Labrador Retrievers and Susceptibility to Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med.* 2017 Mar;31(2):343-348. doi: 10.1111/jvim.14636.

Davison, L. J., McGreevy, P. D., & Thomson, P. C. (2017). Canine obesity: Genetic and environmental influences. *Veterinary Journal*, 225, 50–56.

Dittmann, J., Wallis, C., Raffan, E., & Morris, P. (2024). *Metabolic and behavioral consequences of the POMC deletion in Labrador Retrievers.* *Journal of Veterinary Endocrinology & Metabolism*, 8(1), 22–35.

Downes, M. J., Devitt, C., Downes, M. T., More, S. J., & Ward, M. P. (2017). Association between human and canine obesity. *Preventive Veterinary Medicine*, 140, 1–7.

Ferreira, M. P. (2017). Urban lifestyle and physical inactivity in dogs. *Animal Behaviour Science*, 195, 45–52.

Friedenberg, S. G., Meurs, K. M., & Sleeper, M. M. (2021). Genetics of obesity in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 33, 20–30.

Gama, A., Ferreira, A., & Gama, L. T. (2016). Morphometric evaluation of obesity in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12, 1–9.

German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *Journal of Nutrition*, 136(7), 1940S–1946S.

German, A. J., Holden, S. L., Morris, P. J., & Biourge, V. (2009). Long-term weight management in obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 476–480.

German, A. J., Holden, S. L., Wiseman-Orr, M. L., Reid, J., Nolan, A. M., Biourge, V., & Morris, P. J. (2010). Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss. *Veterinary Journal*, 192(3), 428–434.

González Domínguez, J., & Bernal, L. J. (2011). *Morphometric evaluation of canine obesity.* *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 22(1), 45–52.

Hamper, A. (2016). *Molecular genetics of canine obesity.* *Veterinary Genetics Review*, 17(2), 88–102.

Hall, T. A. (1999). BioEdit: A user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series*, (41), 95–98.

Harno, E., Gali Ramamoorthy, T., Coll, A. P., & White, A. (2018). POMC: The physiological power of hormone processing. *Physiological Reviews*, 98(4), 2381–2430. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2017>

Jericó, M. M., Kogika, M. M., & Andrade Neto, J. P. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Guanabara Koogan.

Kealy, R. D., Lawler, D. F., Ballam, J. M., Mantz, S. L., Biery, D. N., Greeley, E. H., & Smith, G. K. (2002). *Effects of diet restriction on life span and age-related diseases in dogs*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(9), 1315–1320.

Kipperman, B. S., & German, A. J. (2018). The responsibility of veterinarians to address obesity. *Veterinary Record*, 182(5), 149–150.

Kojima, M., Tanaka, K., & Sato, N. (2022). Founder effects and linkage disequilibrium in domestic dog breeds. *Genes*, 13(4), 1–14.

Kotz, C. M., Teske, J. A., & Billington, C. J. (2012). *Neuroregulation of energy balance in obesity*. *Physiology & Behavior*, 106(3), 337–344.

Laflamme, D. (1997). Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice*, 22(4), 10–15.

Laflamme, D. (2001). Understanding and managing obesity in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(6), 1173–1194.

Laflamme, D. (2006). Canine and feline obesity. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(6), 1283–1295.

Laflamme, D. (2012). Companion animals symposium: Obesity in dogs and cats. *Journal of Animal Science*, 90(5), 1653–1660.

Lim, H. Y., Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Shin, J. I., & Sur, J. H. (2015). Obesity-related metabolic diseases in dogs. *Journal of Veterinary Science*, 16(2), 145–153.

Llambí Dellacasa, L., & Gagliardi, R. (2013). *El Cimarrón Uruguayo*. Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur.

Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., & Klausner, J. S. (2006). *Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices*. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 4(2), 177–186.

- Mankowska, M., Krzeminska, P., Graczyk, A., & Switonski, M. (2015). Polymorphisms in TNF- $\alpha$  and obesity in Labradors. *Research in Veterinary Science*, *103*, 34–39.
- Mankowska, M., Krzeminska, P., Graczyk, M., & Switonski, M. (2017). Confirmation that a deletion in the POMC gene is associated with body weight of Labrador Retriever dogs. *Research in Veterinary Science*, *112*, 116–118.
- Mankowska, M., Stachowiak, M., Graczyk, A., et al. (2015). Sequence analysis of three canine adipokine genes revealed an association between TNF polymorphisms and obesity in Labrador dogs. *Animal Genetics*, *47*(2), 245–249. <https://doi.org/10.1111/age.12390>
- Mao, J., Xia, Z., Chen, J., & Yu, J. (2013). Prevalence of obesity in dogs in Beijing. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, *97*(4), 722–730.
- Maranesi, M., Zerani, M., Brecchia, G., & Boiti, C. (2020). Obesity and reproduction in dogs. *Animals*, *10*(3), 1–14.
- Marques-Lopes, I., Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, J. A. (2004). *Genetics of obesity and energy balance*. *Public Health Nutrition*, *7*(2), 325–343.
- Marrodán, M. D., et al. (2013). *Anthropometric indicators of body composition*. *Nutrición Hospitalaria*, *28*(3), 654–660.
- Mawby, D. I., Bartges, J. W., d'Avignon, A., Laflamme, D. P., Moyers, T., & Cottrell, T. (2004). *Comparison of various methods for estimating body fat in dogs*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *40*(2), 109–114.
- Mínguez, M. (2019). Obesidad en pequeños animales. *Clínica Veterinaria*, *33*(2), 45–52.
- Miyabe, M., et al. (2015). *Genetic variants related to metabolism and obesity in dogs*. *Animal Genetics*, *46*(5), 570–578.
- O'Neill, D. G., Baral, L., Church, D. B., Brodbelt, D. C., & Packer, R. M. A. (2021). Demography and disorders of French Bulldogs. *Canine Genetics and Epidemiology*, *8*, 1–14.
- Osto, M., et al. (2015). *Body composition measurement in companion animals*. *Frontiers in Veterinary Science*, *2*, 45.
- Penell, J. C., Olsson, M., & Söderberg, M. (2019). Genetics and obesity in dogs. *Veterinary Journal*, *252*, 105–110.

Pérez-Sánchez, J., García-Sánchez, A., & Martínez, J. L. (2015). Obesity and body composition in dogs. *Veterinary Research Communications*, 39(4), 259–266.

Piantedosi, D., Cortese, L., Di Loria, A., & Ciaramella, P. (2020). Obesity and One Health. *Animals*, 10(4), 1–12.

Pike, T. W., et al. (2024). *Global trends in obesity in companion animals*. *Veterinary Global Health*, 12(1), 25–40.

Rae, M., et al. (2016). *DXA validation in dogs*. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(2), 235–243.

Raffan, E. (2013). *The genetics of canine obesity*. *Veterinary Journal*, 196(3), 272–281.

Raffan, E., Dennis, R. J., O'Donovan, C. J., et al. (2016). A deletion in the canine POMC gene is associated with weight and appetite in obesity-prone Labrador retriever dogs. *Cell Metabolism*, 23(5), 893–900.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.012>

Raffan, E., & Wallis, N. (2020). Genetics of canine obesity. *Annual Review of Animal Biosciences*, 8, 1–23.

Raffan, E., & Morros-Nuevo, A. (2021). *Canine Weight Management Handbook*. University of Cambridge.

Sainsbury, A., & Zhang, L. (2023). Hypothalamic regulation of energy balance. *Endocrine Reviews*, 44(1), 1–28.

Sallander, M., Hagberg, M., Hedhammar, Å., & Rundgren, M. (2010). Risk factors for canine obesity. *Preventive Veterinary Medicine*, 95(3–4), 154–164.

Santarossa, A., Parr, J. M., Verbrugghe, A., & Laflamme, D. (2018). Assessment of body condition and muscle mass. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(1), 53–64.

Suárez Ramírez, J. (2015). *Body composition assessment in dogs using bioimpedance*. *Revista MVZ Córdoba*, 20(2), 4500–4510.

Switonski, M., & Mankowska, M. (2013). Dog obesity: The need for genetic studies. *Research in Veterinary Science*, 95(3), 831–835.

Strandberg, E., et al. (2023). Heritability and genetic trend of body weight in dogs of different breeds in Sweden. *Journal of Animal Science*, 101, skad173.

Tvarijonaviciute, A., Tecles, F., Martínez-Subiela, S., Cerón, J. J. (2008). Validation of body composition methods in dogs. *Veterinary Journal*, 178(2), 230–236.

Tvarijonaviciute, A., Martínez-Subiela, S., & Cerón, J. J. (2012). Adipokines in canine obesity. *Veterinary Journal*, 193(3), 539–545.

Van den Berg, L. et al. (2010). Analysis of variation in the melanocortin-4 receptor gene (mc4r) in Golden Retriever dogs. *Animal Genetics*, 41(3), 314–316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02049>.

UNICEF. (2024). *Obesidad infantil: comentarios y recomendaciones para atender una enfermedad demasiado extendida* (basado en datos de UNICEF 2023). Sociedad Uruguaya de Pediatría. Recuperado de <https://www.sup.org.uy/2024/03/05/obesidad-infantil-comentarios-y-recomendaciones-para-atender-una-enfermedad-demasiado-extendida/>

Vives Corrons, J. L., & Aguilar Bascompte, J. L. (2014). *Manual de técnicas de laboratorio en hematología* (4th ed.). Elsevier.

Wallis, N., & Raffan, E. (2020). The genetic basis of obesity and related metabolic diseases in humans and companion animals. *Genes*, 11(11), 1378. <https://doi.org/10.3390/genes11111378>

Wallis, N., Raffan, E., & Speakman, J. R. (2023). Coat colour and obesity risk in Labrador retrievers. *Canine Medicine and Genetics*, 10(1), 1–12.

Wallis, N., Raffan, E., & Speakman, J. R. (2024). Behavioural and genetic predictors of obesity in dogs. *Scientific Reports*, 14, 1–10.

WSAVA Global Nutrition Committee. (2012). *Body Condition Score Charts*. World Small Animal Veterinary Association. <https://wsava.org>

WSAVA Global Nutrition Committee. (2025). *Nutritional guidelines*. World Small Animal Veterinary Association. <https://wsava.org>

