

2010

Monografía sobre el uso de aglepristone como tratamiento de piometra en perras

Orlando Mario Mora Montero
Universidad de La Salle, Bogotá

Follow this and additional works at: https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria



Part of the [Small or Companion Animal Medicine Commons](#)

Citación recomendada

Mora Montero, O. M. (2010). Monografía sobre el uso de aglepristone como tratamiento de piometra en perras. Retrieved from https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/275

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias Agropecuarias at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Medicina Veterinaria by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Programa de Medicina Veterinaria



**MONOGRAFIA SOBRE EL USO DE AGLEPRISTONE COMO TRATAMIENTO DE
PIOMETRA EN PERRAS**

ORLANDO MARIO MORA MONTERO

Bogotá, Colombia

2010

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Programa de Medicina Veterinaria



**MONOGRAFIA SOBRE EL USO DE AGLEPRISTONE COMO TRATAMIENTO DE
PIOMETRA EN PERRAS**

ORLANDO MARIO MORA MONTERO

Código: 14971060

Director

Doctor: Hernando Forero

Bogotá, Colombia

2010

APROBACIÓN

DIRECTOR

Dr. JORGE FORERO

JURADO

Dr. PEDRO PABLO MARTINEZ

JURADO

Dra. CECILIA DEL PILAR CALVO R.

DIRECTIVOS

RECTOR	Hno. Carlos Gabriel Gómez Restrepo
VICERRECTOR ACADÉMICO	Hno. Fabio Humberto Corando Padilla
VICERRECTOR DE PROMOCIÓN Y DESARROLLO HUMANO	Hno. Frank Leonardo Ramos Baquero
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO	Dr. Eduardo Ángel Reyes
VICERRECTOR DE INVESTIGACION Y TRANSFERENCIA	Hno. Manuel Cancelado Jiménez
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS	Dr. Luis Carlos Villamil Jiménez
DIRECTOR PROGRAMA MEDICINA VETERINARIA	Dr. Pedro Pablo Martínez Méndez

COMPROMISO

El presente trabajo no contiene ideas que sean contrarias a la doctrina católica en asuntos de dogma y moral.

Ni la Universidad, ni el director, ni el jurado calificador son responsables de las ideas expuestas por el graduando.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos aquellos de una u otra forma me ayudaron para que este documento fuese una realidad, en primer lugar a Dios por su inmensa Misericordia junto con todo el grupo de personas que incluye a los docentes, familiares, amigos y mi amada esposa que siempre me apoyaron.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
1. PIOMETRA	4
1.1 GENERALIDADES	4
1.2 DEFINICION	5
1.3 INCIDENCIA	6
1.4 ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA	7
1.4.1 Condiciones Quísticas del Endometrio	9
1.4.2 Perspectiva Histórica	10
1.4.3 Complejo Hiperplasia Endometrial Quística: Fase Luteal	11
1.4.4 Complejo Hiperplasia Endometrial Quística/Piometra	12
1.4.5 Modelos Experimentales	14
1.5 SIGNOS CLINICOS	17
1.6 DIAGNOSTICO	19
1.6.1 Patología Clínica	22
1.6.2 Pruebas Imagenológicas	23
1.7 TRATAMIENTO	24
1.7.1 Luteólisis, Relajación Cervical y Contracciones	26
1.7.1.1 Prostaglandinas	26
1.7.1.2 Agonistas de la Dopamina	27
1.7.1.3 Combinación de Agonistas de la Dopamina y Prostaglandina	28
1.7.1.4 Prostaglandina E	29
1.7.2 Tratamiento Antimicrobiano	29
1.7.3 Regeneración Uterina	30
1.7.4 Evolución de la Enfermedad	30
1.8 Recurrencia del Piometra	31
2. ANTIPROGESTAGENOS TRATAMIENTO MEDICO PIOMETRA	33
2.1 AGLEPRISTONE	33
2.2 NOMENCLATURA Y DESCRIPCION	36
2.2.1 Fórmula Cualicuantitativa	36
2.3 MECANISMO DE ACCION	37
2.3.1 Fijación del Aglepristone en los Receptores P4	39
2.3.2 Acción en el nivel Hipotalámico-Hipofisiario	40
2.3.3 Actividad Antiprogestagénica	41
2.4 FARMACOCINETICA	42
2.5 AGLEPRISTONE COMO TRATAMIENTO MEDICO PIOMETRA	44
2.5.1 Generalidades	44
2.5.2 Indicaciones para el Tratamiento Médico Piometra	45

2.5.3	Condiciones para el Tratamiento Médico Piometra	45
2.5.4	Protocolos de Tratamiento	46
2.5.5	Monitorización del Tratamiento Médico Conservador Piometra	48
2.5.6	Resultados del Tratamiento Médico Conservador	48
2.6	TRABAJOS CIENTIFICOS CON AGLEPRISTONE PARA EL TRATAMIENTO DE PIOMETRA	49
2.6.1	Hoffmann	49
2.6.2	Fieni	50
2.6.3	Gobello	51
3.	CONCLUSIONES	53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Histograma Hembras caninas con HEQ con o sin Inflamación	10
Tabla 2. Histograma HEQ con Inflamación Aguda y Crónica	12
Tabla 3. Clasificación de Dow Cambios Patológicos del Útero	15
Tabla 4. Porcentaje de AUR.	36
Tabla 5. Parámetros Farmacocinéticos	42
Tabla 6. Resultados	43
Tabla 7. Porcentaje de Abortos	43
Tabla 8. Clasificación por Grupo/Tratamientos	50
Tabla 9. Resultados	50
Tabla 10. Tratamientos	51
Tabla 11. Porcentaje de Curación	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Microfotografía de Hiperplasia Endometrial Quística Sección Longitudinal Cuerno Uterino	9
Figura 2. Microfotografía de Hiperplasia Endometrial Quística Sección Transversal Cuerno Uterino	9
Figura 3. Microfotografía de Hiperplasia Endometrial Quística con Inflamación	11
Figura 4. Microfotografía de Hiperplasia Endometrial Quística	11
Figura 5. Microfotografía Luz Uterina con Piometra.	13
Figura 6. Microfotografía Piometra con Endometritis Subaguda	13
Figura 7. Piometra de una Gata	13
Figura 8. Estructura Química Antiprogestágenos	35
Figura 9. Estructura Química Progesterona/Aglepristone	37
Figura 10. Competencia para la fijación de los Receptores de Progesterona (P4)	38
Figura 11. Receptores de Hormonas Esteroidales	39
Figura 12. Actividad Antiprogestágena	41
Figura 13. Aglepristone Actividad Antiprogestágena	42
Figura 14. Protocolo Tratamiento Piometra	47

RESUMEN

No se puede desconocer que el piometra es un trastorno común que afecta a la reproducción de casi un cuarto de todas las hembras caninas antes de llegar a los 10 años de edad, el cual está mediado por la fuerte influencia de la Progesterona (P4) y posiblemente agravado por los estrógenos. Una vez diagnosticada la patología, el tratamiento del piometra históricamente se ha incluido el uso de la Ovariohisterectomía (OVH), sin embargo, durante los últimos 10 años, numerosos tratamientos efectivos se han propuesto para tratar los piometras de cuello abierto y cerrado del útero con buen éxito y asegurando una fertilidad futura. Entre los tratamientos disponibles, el uso de dosis bajas repetidas de prostaglandinas solas o en asociación con cualquiera de los agonistas de la dopamina o mediante la administración de los Antagonistas de los Receptores de Progesterona o Antiprogestágenos ya que estos últimos han demostrado ser una alternativa viable y eficaz para las hembras caninas de cría de alto valor reproductivo con un potencial genético importante. De tal forma que se ha podido demostrar que mediante el uso de Antiprogestágenos han manifestado ser eficaces para este propósito el cual es hacer un control eficiente del Piometra por medio de un tratamiento médico ya que son esteroides sintéticos que se unen con gran afinidad a los receptores de Progesterona (P4) sin efectos adversos mediante protocolos de tratamiento que se han evaluado por medio de trabajos científicos al ejercer un efecto directo sobre una de las principales hormonas involucrada en permitir un efecto adverso y deletéreo para el crecimiento bacteriano, al antagonizar el efecto de la Progesterona se logrará un efecto benéfico que desencadenará en la mejoría del paciente y la resolución del problema reproductivo.

Palabras Claves: Piometra, Aglepristone, Antiprogestágenos, Progesterona

ABSTRACT

No one can deny that the Pyometra is a common disorder that affects the reproduction of nearly a quarter of all dogs before reaching the age of 10 which is mediated by the strong influence of progesterone (P4) and possibly aggravated by estrogen. Once diagnosed the pathology, treatment of pyometra has historically included the use of ovariohysterectomy (OVH), however, during the past 10 years, many effective treatments have been proposed to treat Pyometra open and closed cervix of the uterus with success and ensuring future fertility. Among the treatments available, the use of repeated low doses of prostaglandin alone or in combination with either dopamine agonists or by administering antagonists of progesterone receptors or antiproggestins as the latter have proved to be a viable and effective breeding dogs with a high reproductive potential important genetic. So that has been demonstrated that by use of anti- antiproggestins have been shown to be effective for this purpose which is to make an efficient control of Pyometra through medical treatment because they are synthetic steroids that bind with high affinity to receptors Progesterone (P4) without adverse effects by treatment protocols that have been evaluated through scientific papers to have a direct effect on one of the main hormones involved in allowing an adverse effect and deleterious for bacterial growth, to antagonize the effect of Progesterone was achieved triggering a beneficial effect in improving patient and reproductive problem resolution.

Key words: Pyometra, Aglepristone, Antiproggestins, Progesterone.

INTRODUCCIÓN

Sin lugar a duda el piómetra es un trastorno común que afecta a la reproducción de casi un cuarto de todas las hembras caninas antes de llegar a los 10 años de edad. Una asociación entre el piómetra y la enfermedad más común del útero de la perra, la Hiperplasia Endometrial Quística (HEQ), ha sido establecida, ya que éste último proceso permite que las bacterias comensales procedentes de la vagina comiencen una proliferación en el útero al final del estro. El proceso degenerativo progresivo en el desarrollo de HEQ generalmente se propone como la lesión preliminar para el piómetra en hembras caninas, lo que a su vez está mediado por la fuerte influencia de la P4 y posiblemente agravado por los estrógenos. Sin embargo, un proceso separado causado por la irritación uterina local debida a la reacción trofoblástica y a la proliferación bacteriana ha sido propuesto recientemente como un mecanismo alternativo que conduce al desarrollo del piómetra.

Es necesario recordar que el piómetra es clínicamente diferente en la patogénesis, los signos, tratamiento y pronóstico de la metritis posparto o el mucometra. El tratamiento del piómetra históricamente ha incluido el uso de la Ovariohisterectomía (OVH), sin embargo, durante los últimos 10 años, numerosos tratamientos efectivos se han propuesto para tratar los piómetras de cuello abierto y cerrado del útero con buen éxito y asegurando una fertilidad futura. Entre los tratamientos disponibles, el uso de dosis bajas repetidas de Prostaglandinas solas o en asociación con cualquiera de los agonistas de la dopamina o mediante la administración de los Antagonistas de los Receptores de Progesterona o Antiprogestágenos han demostrado ser una alternativa viable para los perros de cría de valor y con un potencial genético importante.

Es aquí donde cobra real importancia el desarrollo de esta Monografía cuyo principal propósito es realizar una investigación y análisis exhaustivo sobre las diferentes propuestas desarrolladas y evaluadas con todo el rigor científico mediante protocolos realizados por instituciones y autores reconocidos en el mundo por su especialidad en la reproducción canina, de tal forma que han podido demostrar que mediante el uso de Antiprogestágenos han manifestado ser eficaces para este propósito el cual es hacer un control eficiente del piómetra por medio de un tratamiento médico ya que son esteroides sintéticos que se unen con gran afinidad a los receptores de P4 sin efectos progestagénicos, Aglepristone (RU 534) es una Antiprogestina, recientemente comercializado en algunos países para uso veterinario, que compite por los receptores P4 del útero con una tasa de fijación tres veces mayor que la P4 endógena de la perra.

De esta manera una combinación de Prostaglandinas (PG) y Aglepristone ha mostrado los mejores resultados para el tratamiento del piómetra canino recientemente informado en varios estudios publicados en revistas científicas veterinarias que gozan de gran prestigio.

Por otra parte, es necesario seguir trabajando para determinar la administración óptima de estos tratamientos combinados. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica

es evaluar, comparar y reportar la eficacia clínica y la seguridad durante la administración de Aglepristone para el tratamiento del piómetra.

Por lo tanto, se impone la necesidad de contar con otros métodos médicos y farmacológicos en la comunidad médica veterinaria, las antihormonas, ya que tienen la propiedad de unirse a receptores hormonales específicos sin generar ningún mensaje o acción hormonal de igual forma se unen con gran afinidad a receptores de Progesterona sin causar ninguno de los efectos de ésta, para tener una alternativa idónea, comprobada y estudiada sin efectos adversos para un tratamiento eficiente en los casos de piómetra que se puedan presentar en la clínica diaria.

OBJETIVOS

GENERAL:

Realizar una revisión bibliográfica profunda y exhaustiva para entender la fisiopatología del piómetra en las hembras caninas para de esta manera poder comprender mediante sustento científico además de bibliografía que mediante el uso de Aglepristone se puede obtener un tratamiento médico adecuado y óptimo para los casos de piómetra.

ESPECÍFICOS:

- Revisar todo el proceso fisiopatológico del piómetra en las hembras caninas mediante documentos actualizados y bibliografía de vanguardia.
- Definir la incidencia y la predisposición por ciertos individuos o razas que sean susceptibles a la enfermedad como posibles candidatos a un tratamiento médico con Aglepristone.
- Entender que mecanismos se están adoptando para el diagnóstico del piómetra en la actualidad.
- Comprender los distintos tratamientos médicos que se implementan en la práctica clínica diaria para exponer sus ventajas o desventajas.
- Describir al Aglepristone como un agente farmacológico que funciona como tratamiento médico mediante protocolos definidos por especialistas para el tratamiento del piómetra.

1. PIÓMETRA

1.1 GENERALIDADES

Piómetra, literalmente significa pus en el útero, es una enfermedad común de las hembras caninas sanas. Condiciones similares se producen, como el hidrometra y mucometra de acuerdo con De Bosschere *et al.* 2001; la etiología exacta es desconocida, sin embargo, la repetida y prolongada exposición a los estrógenos seguidos por largos intervalos de P4 determinan una posición dominante en la perra sana, los cuales conllevan a cambios hormonales inexorables en el endometrio.

Estos cambios en el endometrio promueven o estimulan la infiltración de bacterias; además de los cambios en los receptores esteroidales endometriales los cuales pueden resultar en un síndrome clínico descrito como piómetra. El piómetra es un trastorno reproductivo común, el cual afecta a casi una cuarta parte de todas las hembras caninas antes de que alcancen los 10 años de edad¹. En un criadero beagles seguido durante varios años, la incidencia del Piómetra fue de 15,2% en hembras caninas mayores de 4 años de edad². Por tal razón el piómetra es una entidad clínica, distinta en la patogénesis, signos, tratamiento y pronóstico a la metritis postparto o mucometra. Una asociación entre el piómetra y la enfermedad uterina más común de la perra, la HEQ, ha sido establecida, la cual permite a las bacterias saprófitas procedentes de la vagina, una proliferación excesiva en el útero al final del estro. El progresivo proceso degenerativo de evolución de la HEQ generalmente se ha propuesto como el inicio de la lesión del Piómetra en las hembras caninas; mecanismo mediado por la P4 y posiblemente agravado por los estrógenos³.

El piómetra canino también es una enfermedad del útero intacto, en hembras caninas sexualmente maduras, usualmente se diagnostica a partir de las 4 semanas hasta los 4 meses después del estro. La enfermedad a menudo provoca cambios sutiles en las primeras etapas, por lo tanto, el diagnóstico es frecuentemente demorado por el proceso de la enfermedad. Muchos estudios indican un aumento de la incidencia del piómetra en hembras caninas nulíparas y hembras caninas mayores de 4 años de edad⁴. El piómetra deberá incluirse en el diagnóstico diferencial para cualquier perra intacta, independientemente de la presentación de los signos. Hembras caninas con piómetra pueden presentar ya sea con una descarga vaginal evidente (piómetra de cuello abierto)

¹ Egenvall, A, et al. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. J Vet Int Med 2001;15: 530-8.

² Fukuda, S, Incidence of pyometra in colony-raised Beagle dogs. Exp Anim 2001;50:325-9.

³ Barrau, M, Abel, J, Verhage G, et al. Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. Am J Anat 1975;142:47-66.

⁴ Chastain C,B, Panciera D, Waters C. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. Small Anim Endocrinol 1999;9:8.

o sin una descarga vaginal (piómetra de cuello cerrado). El piómetra de cuello cerrado es una emergencia médica, la cual requiere una intervención rápida para prevenir un cuadro de sepsis y la muerte del paciente⁵.

La HEQ en la perra puede dar lugar a cualquiera de las patologías como: piómetra, Hematómetra o Hidrómetra, además muchas presentaciones de estas enfermedades uterinas pueden ser difíciles de diferenciar. Las condiciones difieren en sus efectos sistémicos, desde un piómetra, particularmente el piómetra de cuello cerrado, puede ser una amenaza para la vida, condición de que debe ser diagnosticada, manejada y se debe tratar rápidamente. El **mucometra** es una acumulación de fluidos mucoides estériles intraluminales, **hematometra** es una acumulación de fluidos sanguinolentos estériles y el **hidrometra** es una acumulación de líquidos acuosos estériles, ninguno de ellos representa una signología sistémica representativa⁶.

El piómetra canino es una enfermedad de las hembras caninas intactas, de particular importancia para el médico veterinario, donde un reconocimiento temprano, diagnóstico y una adecuada intervención es necesaria para evitar consecuencias desastrosas. El Piómetra de cuello cerrado es particularmente peligroso, debido a la septicemia y la toxemia que puede producir rápidamente y sin un tratamiento adecuado puede resultar en la muerte del paciente. Aunque el Mucometra, Hematometra e Hidrometra por sí mismos no son enfermedades mortales, deben ser diferenciarse del Piómetra. Varias ayudas diagnósticas están disponibles para diferenciar estas patologías.

1.2 DEFINICIÓN

El piómetra, por definición, es la acumulación de material purulento en el lumen del útero de hembras caninas intactas, por lo general, ocurre durante o inmediatamente después de un período de predominio hormonal influenciado por la P4. El piómetra también se podría definir como la colección de material purulento en el lumen uterino, que puede ir desde unos pocos mililitros hasta varios litros de líquido; en la perra está relacionado con un desorden del diestro con mediación hormonal. El término piómetra de igual forma se refiere a un útero lleno de pus y se asocia con cambios ováricos y problemas extrauterinos. Durante mucho tiempo se le han dado a la enfermedad varias sinonimias, como Hiperplasia Endometrial Quística, Endometritis Catarral o Endometritis Quística Crónica. Actualmente se sabe que el proceso patológico involucra varios estados y en algunos de ellos, no en todos, se puede encontrar la Hiperplasia Endometrial Quística. Además, este cambio patológico también puede estar presente en hembras sanas, sin que en forma obligada se relacione con enfermedad, por lo cual no debe considerarse como sinónimo. Cuando una infección bacteriana se presenta al mismo tiempo que la hiperplasia endometrial, entonces el proceso es conocido como piómetra⁷.

La enfermedad proviene de la interacción bacteriana con un endometrio que ha sufrido cambios patológicos derivados de una exagerada respuesta a la estimulación de la P4. Históricamente, se ha considerado que una endometritis subaguda está precedida de una

⁵ Smith, F.O. Canine pyometra. *Theriogenology*. 2006;66:610-2

⁶ Pretzer, S.D, Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology* 2008;70:359–363.p.359.

⁷ Johnson, Ch.A.: Cystic endometrial hyperplasia, piómetra and infertility. In: Ettinger, S.J.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. p. 1636-1642

HEQ de tal forma que se predispone a desarrollar un piómetra en el paciente⁸. Otros sugieren que, debido a diferencias en hallazgos clínicos e histopatológicos, la HEQ y el piómetra se deben clasificar por separado⁹.

Es común ver que el piómetra se define como un Complejo Endometritis/ HEQ/ Piómetra (HEQ/P)¹⁰.

El piómetra es clásicamente una enfermedad del diestro de la perra y puede ser clasificada como:

- Cuello Abierto
- Cuello Cerrado

Siendo esta última una emergencia médica que requiere una rápida intervención para evitar la sepsis y la potencial la muerte del paciente¹¹. El mucómetra, hematómetra o hidrómetra se cree que ocurren con una HEQ, y el carácter del fluido intrauterino difiere del piómetra en el que son todos estériles y el líquido es seromucoso, sanguinolento o seroso respectivamente¹².

1.3 INCIDENCIA

El piómetra se produce en hembras caninas intactas de 4 semanas a 4 meses después del estro. Se informó de la incidencia del piómetra hasta de un 9%¹³ y 15,2%¹⁴, mientras que otro estudio encontró una incidencia del 2% en hembras caninas de más de 10 años de edad¹⁵. La incidencia del mucometra es en gran parte desconocido, como la condición es usualmente un hallazgo incidental durante la OVH o ecografía del tracto reproductivo.

Sin embargo, en un estudio se encontró que el 13% de los úteros presentaban mucometra o hidrometra¹⁶. En un criadero de Beagles, la incidencia del piómetra fue de 15,2% en hembras caninas mayores 4 años de edad (Fukuda 2001), la edad media de inicio fue 9,36 ± 0,35 años. En Suecia, donde los procedimientos quirúrgicos como la OVH sólo se permiten por razones de salud, la incidencia de piómetra en un período de 2 años a partir de 1995 hasta 1996 fue del 2% en un grupo de hembras caninas con más de 10 años de edad (Egenvall, A, *et al.* 2001). Hay un mayor riesgo del piómetra en algunas razas, entre otras se pueden mencionar las siguientes:

⁸ Sandholm, M, Vasenius, H, Kivisto, A. Pathogenesis of canine pyometra. J Am Vet Med Assoc 1975;167:1006-10.

⁹ Debosschere H, Ducatelle R, Vermeirsch H, Van Den BroeckW, Coryn M. Cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected. Theriogenology 2001;55:1509–19.

¹⁰ Arora, N, Sandford, J, Browning, GF, Sandy, JR, Wright, PJ. A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. Theriogenology 2006;66:1530–6.

¹¹ Smith, F,O. Canine pyometra. Theriogenology. 2006;66:610-2

¹² Debosschere, H, Ducatelle, R, Vermeirsch, H, Van Den Broeck,W, Coryn, M. Cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected. Theriogenology 2001;55:1509–19.

¹³ Ewald BH. A survey of the cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch. Small Anim Clin 1961;1:383–6.

¹⁴ Fukuda, S, Incidence of pyometra in colony-raised Beagle dogs. Exp Anim 2001;50:325–9.

¹⁵ Egenvall, A, *et al.* Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. J Vet Intern Med 2001;15:530–8.

¹⁶ Fransson B, *et al.* Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. J Vet Med Ser A 1997;44:417–26.

- ✚ Cierre del cuello uterino que impide el drenaje de los exudados uterinos
- ✚ Mediación de la HEQ²⁴.

Otras investigaciones han sugerido que durante diestro, el momento en que la P4 tiene una posición dominante en la perra, produce los siguientes efectos:

- a. Aumenta de la actividad secretora de las glándula endometriales
- b. Incremento de la proliferación endometrial
- c. Disminución de la contractilidad miometrial
- d. Constricción del Cérvix²⁵

Teniendo en cuenta el papel de la P4, es interesante observar que algunos perros con piómetra presentan concentraciones de P4 plasmática basal y por lo general, no se espera que el piómetra se resuelva con estas condiciones. La falla para resolver el caso puede ser debido, o bien a la incapacidad de contracción del útero degenerado o al fracaso de la relajación cervical. Otra posibilidad es que a pesar de las concentraciones plasmáticas de P4 están por debajo de la sensibilidad estándar de ensayos de P4, hay suficiente P4 secretada para inhibir la contracción uterina y la relajación cervical.

Aunque la asociación entre el piómetra y el diestro ha sido bien establecida, el mecanismo exacto todavía no está claro²⁶. Los primeros reportes sugieren que la excesiva o prolongada exposición a la P4 es responsable de la susceptibilidad al piómetra y, de hecho, la enfermedad puede ser inducida experimentalmente por la administración exógena de P4 a hembras caninas ovariectomizadas²⁷. Sin embargo, estudios más reciente no han sido capaces de justificar que concentraciones más altas o períodos más prolongados de la secreción de P4 en hembras caninas, resultan en el desarrollo del piómetra. La patogénesis del piómetra en la perra implica la estimulación de estrógenos en el útero, seguido por intervalos prolongados de gobierno por parte de la P4. La P4 induce una proliferación endometrial, secreciones de las glándulas uterinas y una disminución marcada de las contracciones miometriales. La inhibición de leucocitaria es mediada por la influencia de la P4 en el útero, produciendo a menudo el estímulo del crecimiento bacteriano. Estos efectos son acumulativos, con cada ciclo estral se exacerba la patología uterina. Por lo tanto, en la primera mitad de diestro, la supresión en la actividad de las células inmunitarias se da como resultado por el aumento en la concentración de P4 y una mínima liberación de estrógenos²⁸. Recientes investigaciones que involucren la inducción del piómetra canino por inoculación de *Escherichia coli* en el útero demostró que, en los días 11-20 y 21-30 después del pico de LH, el útero fue más susceptible a la infección. *E. coli* se encuentran en la la orina y las heces de los hembras caninas afectadas²⁹.

²⁴ Austad R, Blom AK, Borresen B. Pyometra in the dog: a pathophysiological investigation. III. Plasma progesterone levels and ovarian morphology. Nord Veterinaermed 1979;31:258–62.

²⁵ Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. J Am Anim Hosp Assoc 1974;10:245–68.

²⁶ Borresen, B. Pyometra in the dog: a pathophysiological investigation. I. The pyometra syndrome, a review. Nord Veterinaermed 1975;27:508–17.

²⁷ Dow, C. Experimental reproduction of cystic endometrial-pyometra complex in the bitch. J Pathol Bacteriol 1959;78:267–79.

²⁸ Sugiura, K, et al. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. Immunobiology 2004;209:619–27.

²⁹ Tsumagari, S, et al. Induction of canine pyometra by inoculation of *Escherichia coli* into the uterus and its relationship to reproductive features. Anim Reprod Sci 2005;87:301–8.

Se considera que las infecciones subclínicas del tracto urinario están asociadas con el piómetra, debido a la adhesión a través del antígeno-K, parece ser un factor importante para la colonización de las bacterias en el útero; terapias estrogénicas y progestagénicas exógenas para la supresión del estro se han asociado con un mayor riesgo de causar piómetra³⁰.

Asimismo, la importancia de posibles factores predisponentes como:

- ✚ Nuliparidad
- ✚ Ciclo estral irregular
- ✚ Pseudogestación³¹.

No han sido determinantes para la presentación de la enfermedad.

1.4.1 Condiciones Quísticas del Endometrio

Los quistes endometriales de los animales de compañía (gata y perra) en general se derivan de epitelio glandular del endometrio (Fig. 1 y 2), sin embargo, algunos quistes endometriales también se desarrollan a partir de los pliegues vellosidades delgadas que cubren el epitelio luminal. El endometrio hiperplásico con frecuencia se inflama y después se infecta (o viceversa), y la condición puede progresar al desarrollo de un Piómetra, con la posible amenaza para la vida del paciente por la enfermedad sistémica.

Figura 1. HEQ Sección Longitudinal.

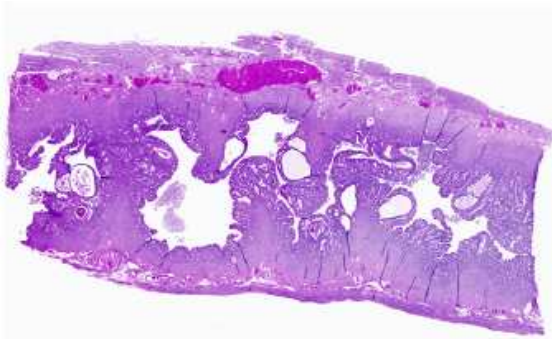


Figura 2. HEQ Sección Transversal.



Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 1. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 350.

En las Fig. 1 y 2 se observan microfotografías de dos casos de caninos con una HEQ, (1) Sección longitudinal de un cuerno uterino de una perra con HEQ. Se observan múltiples quistes glandulares de tamaño pequeño que se distribuyen en ambos cuernos uterinos además del cuerpo uterino. (2) Sección transversal de un cuerno uterino de una perra con una severa HEQ, ya que muestra múltiples quistes de tamaño variable. Los quistes

³⁰ Sandholm M, Vasenius H, Kivisto AK. Pathogenesis of canine pyometra. J Am Vet Med Assoc 1975;167:1006–10.

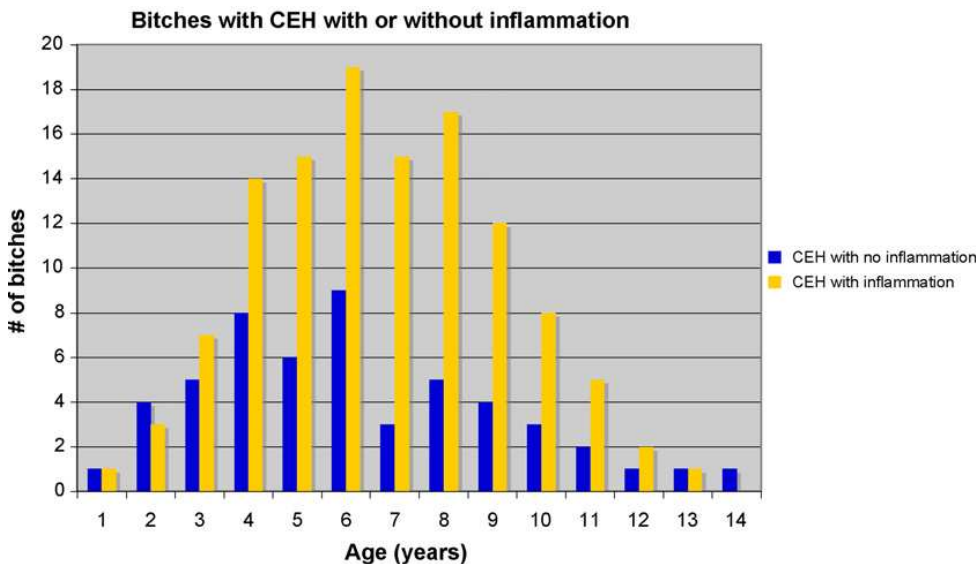
³¹ Allen, WE. Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment. J Small Anim Pract 1986;27:419–24.

individuales pueden ser 1-2 cm de diámetro. En estos dos ejemplos, no hay inflamación de los tejidos uterinos.

1.4.2 Perspectiva histórica

A finales de 1950, el Dr. C. Dow publicó en Escocia los resultados de un amplio estudio que incluía los estudios de histopatología de 172 muestras uterinas en hembras caninas que presentaban HEQ o piómetra³². Era conocido con antelación que algunas hembras caninas con HEQ glandular estaba asociado con la inflamación, y otros no. Antes de la publicación de su documento, se sabía que el piómetra era un síndrome post-estral de las hembras caninas adultas, pero el estudio de Dow presentó una importante cantidad de nuevos datos, que confirmó y amplió con estas observaciones y estudios. Dow fue el primero en proponer el término "Complejo Hiperplasia Quística/Piόmetra" que se ha convertido en el "Complejo HEQ/Piόmetra ". Los datos documentados por Dow en los cambios de los quistes endometriales, con o sin infiltraciones de células inflamatorias, fueron más comunes en hembras caninas de mayor edad (Fig. 2).

Tabla 1. Histograma Hembras caninas con HEQ con o sin Inflamación



Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 2. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 351.

Los datos publicados inicialmente en 1958 por el doctor C. Dow, traza un histograma que muestra la edad de las hembras caninas con HEQ y la presencia o ausencia de endometritis asociadas.

La edad media de hembras caninas con HEQ sin inflamación del endometrio fue de 8.1 ± 3.1 años, en comparación con 7.6 ± 2.2 años de edad para hembras caninas con HEQ con inflamación de células plasmocíticas principalmente y 8.3 ± 2.3 años para hembras caninas con inflamación neutrofílica primordialmente.

³² Dow C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Vet Rec 1958;70:1102-10.

Como estos y otros datos publicados más recientemente muestran que muchas hembras caninas con cambios en HEQ no siempre se han asociado con la inflamación del endometrio (Figura 1 y 4).

Aunque la HEQ puede ser un hallazgo incidental, si las lesiones quísticas son amplias y grandes (Fig. 4 y 5) que probablemente podrían interferir con la distribución de los embriones a lo largo de los cuernos uterinos o inhibir la adhesión y el desarrollo la placenta.

Figura 3. HEQ con Inflamación.

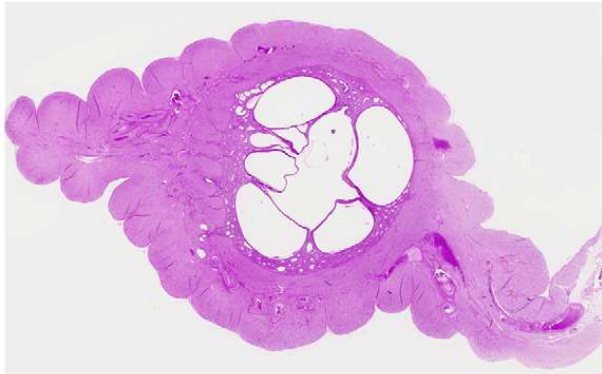


Figura 4. HEQ.



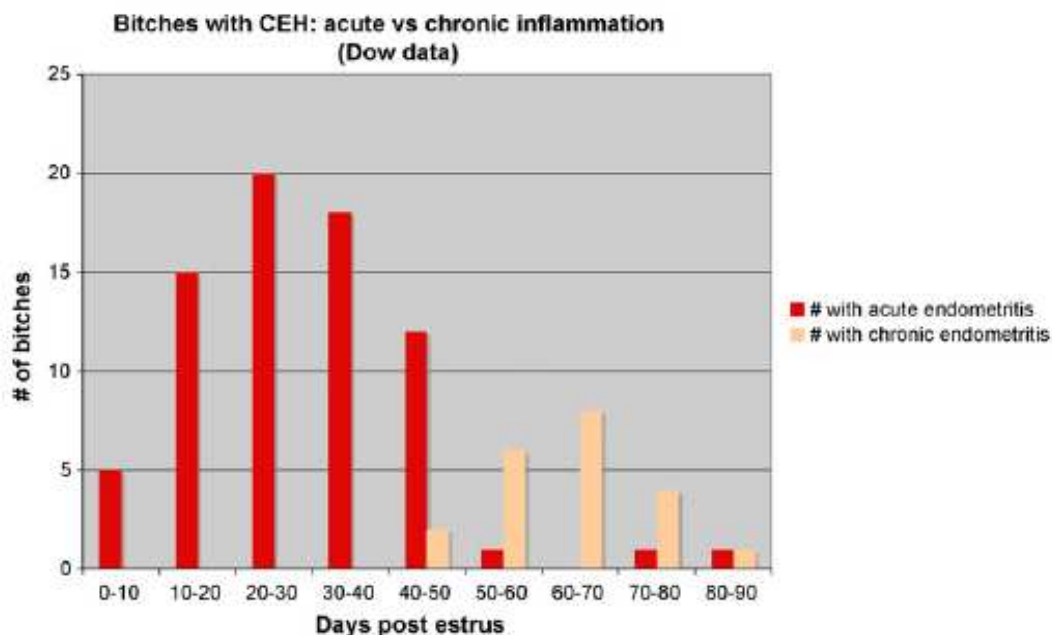
Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 3. *Theriogenology*. 2008; 70:349-358. p. 351.

En las microfotografías se compara la HEQ, con y sin inflamación. (4) Se muestra la sección de un cuerno uterino con varios y grandes quistes endometriales sin infiltración de células inflamatorias. Teniendo en cuenta la invasión de la luz uterina. (5) HEQ moderadamente severa con una intensa infiltración de células plasmocíticas dentro del endometrio.

1.4.3 HEQ: Fase Luteal de la Enfermedad

El trabajo pionero de Dow también proporcionó datos que firmemente establecieron que la HEQ y las endometritis se producen principalmente en hembras caninas que han pasado por el estro y se encuentran en la fase lútea de los ciclos reproductivos (Fig. 5). Los datos de Dow revelaron que una inflamación aguda se desarrolla en hembras caninas iniciando la fase lútea, y que inflamación más crónicas fueron encontradas en hembras caninas con HEQ más adelante al finalizar la fase lútea. También fue el primero en observar que la preñez tiene un efecto protector contra el desarrollo del piómetra, reportó que el número de hembras caninas nulíparas con piómetra fue aproximadamente 10 veces mayor que hembras caninas múltiparas.

Tabla 2. Histograma HEQ con Inflamación Aguda y Crónica.



Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 4. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 352.

Tabla 2, se evidencia el histograma de los datos publicados inicialmente en 1958 por el Dr. C. Dow, que muestra el número de hembras caninas, ya sea con inflamación aguda o crónica asociada con HEQ en relación con la etapa del ciclo estral. La inflamación aguda es mucho más comúnmente hallada dentro de los primeros 40 días después del estro (30 ± 13 días). Por el contrario, la mayoría de la inflamación plasmocítica se encuentra en el útero de hembras caninas en fases tardías de la fase lútea del ciclo estral.

1.4.4 Complejo HEQ/Piómetra:

La Hiperplasia Endometrial se asocia con una infección uterina de origen bacteriano en hembras caninas (Figs. 5, 6 y 7). La información se encuentra disponible con relativa frecuencia del Piómetra en muestras recogidas profusamente en la población de hembras caninas en un informe desde Suecia, donde se dispone de datos muy precisos³³. Aproximadamente el 30% de todos los perros en Suecia están cubiertos por un seguro de salud animal, por lo tanto, se proporcionan datos muy importantes relacionados con la salud de los caninos. En una investigación publicada en 2001, Egenvall *et al.* examinó y recopiló los registros de los seguros animales de más de 200.000 perros suecos. Con un intervalo mayor de 2 años, se encontraron pacientes con piómetra en 1803 hembras caninas para el año de 1995 y 1754 hembras caninas para 1996. En pacientes con 10 años de edad o mayores, se informó de un “riesgo importante” de la formación de piómetra de un 2,0 y 1,9% en el estudio de 2 años de investigación. Su análisis puso de manifiesto que 23-24% de las hembras caninas en las bases de datos ha experimentado piómetra con una edad de 10 años. En otro estudio publicado el mismo año, Fukuda investigó la incidencia del piómetra que se desarrolló en un criadero de Beagles (n = 165)

³³ Egenvall, A, *et al.* Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. J Vet Intern Med 2001;15:530–8.

los cuales se estudiaron durante un periodo superior a los 12 años de investigación³⁴. Él encontró que el 15,2% de los casos desarrollados con Piómetra, fueron detectados con un promedio de edad de $9.36 \pm 0,38$.

Figura 5. Luz Uterina con Piometra.

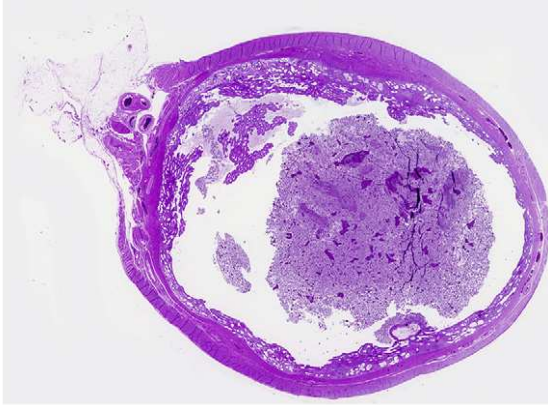
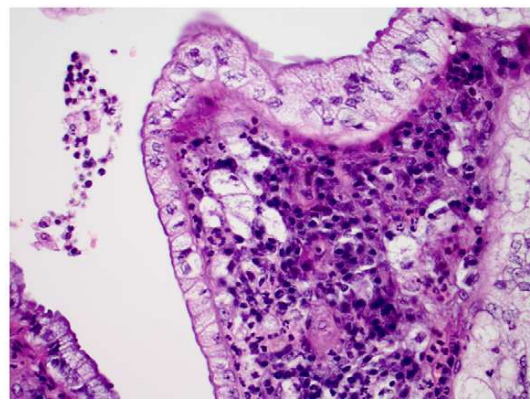


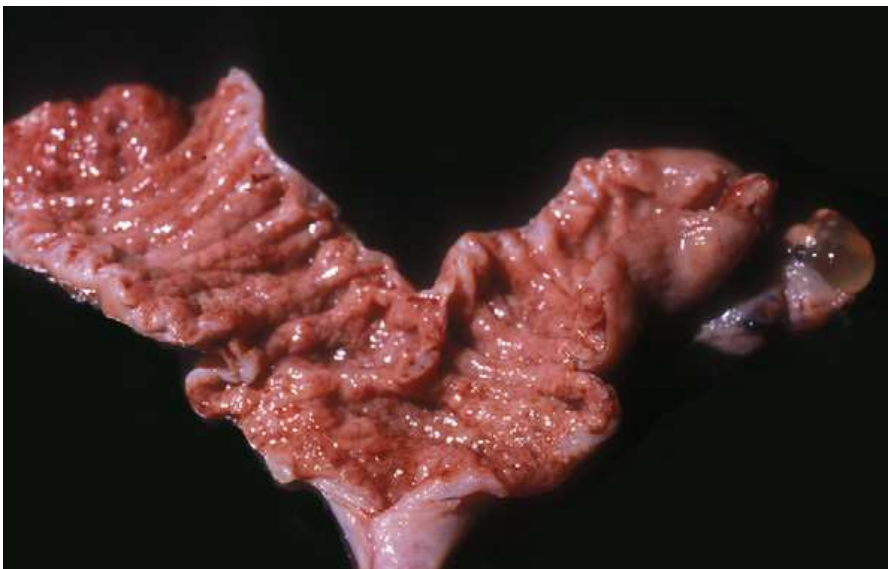
Figura 6. Piometra con Endometritis.



Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 5. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 353.

En las microfotografías se evidencia la sección de un útero canino (5) con acumulación de exudado purulento en la luz uterina (piómetra). (6) Se observa un Piómetra con una endometritis subaguda. Es evidentemente notable la marcada hiperplasia uterina del epitelio luminal y una intensa infiltración intersticial de neutrófilos y plasmocitos en el endometrio. Los neutrófilos son libres dentro del lumen en el lado izquierdo de la imagen.

Figura 7. Piometra de una Gata.



³⁴ Fukuda, S, Incidence of pyometra in colony-raised Beagle dogs. Exp Anim 2001;50:325–9.

Fuente: Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 5. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 353.

(7) Útero abierto en un piómetra de una gata, se observa una Hiperplasia Endometrial marcada e hipertrofia (los exudados purulentos fueron removidos). Un gran número de pequeños quistes endometriales están uniformemente diseminados a lo largo del endometrio, como se demostró en la Figura 1, con la microfotografía en el útero de una perra con HEQ.

1.4.5 Modelos experimentales: Fisiopatología de Hiperplasia Endometrial Canina y Piómetra

Aunque una gran cantidad de información ha sido obtenida en los estudios de casos espontáneos con Hiperplasia Endometrial Canina, mas allá de la delineación de los principales factores que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y evolución de la enfermedad se han analizado una variedad de modelos experimentales³⁵. En general, se supone que la patogénesis del síndrome HEQ/Piómetra implica una serie de acontecimientos a partir del desarrollo de una hiperplasia endometrial, con o sin la formación de quistes, que de alguna manera estimula una reacción inflamatoria local. A su vez, el endometrio hiperplásico causa que las secreciones se acumulen, seguido por el establecimiento de una infección bacteriana. La infección dentro del endometrio y el lumen uterino, entonces daría lugar a la acumulación de exudado en el espacio uterino (Piómetra)

Una hipótesis alternativa se ha considerado hace algún tiempo, es decir, que el grado de infección uterina es la parcialmente responsable de alguna de la proliferación del endometrio que se produce al inicio de la patogénesis del Complejo HEQ/Piómetra. Factores responsables de la inflamación plasmocítica inicial (Ver Fig. 4), comúnmente se encuentran sin acompañamiento de la inflamación mediada por neutrófilos, sigue siendo poco clara. Una amplia infiltración intersticial del endometrio por células plasmáticas y linfocitos sin que se acompañe de los neutrófilos es un hallazgo común. Una posible explicación de esta inusual respuesta es que las infiltraciones linfo-plasmocíticas representan una reacción inflamatoria celular de bajo grado, (subclínico), las infecciones bacterianas de tipo crónico que se desarrollan durante el proestro o estro, cuando se permite una permeabilidad cervical ascendente que hace que se produzca la infección.

El posible papel de las bacterias que entran en el útero durante el estro fue propuesta en 1960³⁶; Noakes *et al.* sugiere además que los mecanismos por los cuales las bacterias afectan el endometrio podrían ser influenciados directamente por las toxinas bacterianas o indirectamente a través de la liberación de los mediadores inflamatorios³⁷.

La patogénesis del síndrome HEQ/Piómetra probablemente involucra cambios dentro del endometrio y las características específicas de las bacterias invasoras. Se ha demostrado que la matriz de las metaloproteinasas, juegan un papel preponderante en la

³⁵ Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 5. Theriogenology. 2008; 70:349-358. p. 353.

³⁶ Hadley JC. The development of cystic endometrial hyperplasia in the bitch following serial uterine biopsies. J Small Anim Pract 1975;16:249-57.

³⁷ Noakes DE, Dhaliwal GK, England GCW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. J Reprod Fertil Suppl 2001;57:395-406.

remodelación endometrial en los humanos, sin embargo no es elevado en una HEQ canina, pero es elevado en una HEQ acompañado con un piómetra³⁸.

Además, el Factor de Crecimiento Insulínico 1 (IGF- 1), es un potente estimulador de la proliferación endometrial, está presente en cantidades notablemente aumentadas, de tal forma fue descubierto por técnicas de inmunohistoquímica; se describen cuatro etapas del piómetra canino: Etapa I, sin HEQ, la Etapa II, Hiperplasia Endometrial Quística(HEQ) con células plasmáticas infiltradas; Etapa III, HEQ con endometritis aguda; Etapa IV, HEQ con endometritis crónica³⁹.

Según la clasificación de Dow⁴⁰, los cambios patológicos del útero de hembras caninas con piómetra se pueden clasificar en cuatro tipos diferentes, los cuales son:

Tabla 3. Clasificación de Dow Cambios Patológicos del Útero.

<p>Tipo I.</p> <p>Involucra una hiperplasia endometrial quística, la cual ocurre en hembras caninas de mediana edad. En esta fase el endometrio se encuentra engrosado y marcado con numerosos quistes translúcidos.</p>	<p>Tipo III.</p> <p>La hiperplasia endometrial quística se acompaña de una reacción inflamatoria aguda del endometrio. El tamaño del útero es proporcional a la patencia del cérvix.</p> <p>Las hembras caninas afectadas normalmente manifiestan signos clínicos alrededor de 8 semanas después del último celo.</p>
<p>Tipo II.</p> <p>Ocurre solamente durante el diestro cuando el cérvix está relajado y patente. En esta fase se encuentra presente un infiltrado difuso de células plasmáticas además de la hiperplasia endometrial quística.</p>	<p>Tipo IV.</p> <p>Involucra una endometritis crónica y el cervix puede estar abierto o cerrado.</p> <p>Si el cérvix se encuentra abierto se presenta la descarga vaginal crónica, los cuernos no se encontrarán aumentados de tamaño pero sus paredes estarán engrosadas con hipertrofia miometrial y fibrosis, existirá pus en pequeñas cantidades.</p> <p>Si el cervix está cerrado, el útero se encontrará muy distendido y sus paredes delgadas. El endometrio está atrofiado y existe un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas.</p>

Es conveniente aclarar que la hiperplasia o la hipertrofia endometrial son eventos que se presentan en muchas hembras caninas mayores de 3 años de edad y prácticamente se presenta en todas las hembras caninas mayores de 5 años. Por si misma, la hiperplasia

³⁸ Chu PY, Salamonsen LA, Lee CS, Wright PJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in the endometrium of bitches. *Reproduction* 2002;123:467–77.

³⁹ Dow C. The cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch. *Vet Rec* 1957;69:1409–15.

⁴⁰ Stone, E.A.: The uterus. In: Slatter, D.: *Textbook of Small Animal Surgery*. p. 1661-1672. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1985.

endometrial no representa un problema para las hembras caninas y es reversible. Sin embargo, las glándulas endometriales hipertróficas o hiperplásicas tienen un incremento en su actividad secretora, pudiéndose acumular un fluido estéril en el lumen uterino y ocasionando con esto una hidrómetra o mucómetra. Los únicos signos clínicos de la hidrómetra o mucómetra son distensión abdominal con o sin descarga vaginal mucosa. Los signos sistémicos de enfermedad están ausentes.

Un estudio finlandés informó acerca de la presentación de piómetras en animales, a partir de los 9 meses de edad hasta los 18 años de edad, con un diagnóstico de una media de edad de 9 años. Hembras caninas nulíparas tenían un riesgo moderadamente mayor de el desarrollo del piómetra y una administración previa de estrógenos aumenta el riesgo de la patología. Diecisiete razas tenían un mayor riesgo, mientras que el Dachshund tenía una disminución en el riesgo de desarrollar la condición⁴¹.

Otros estudios sugirieron que una respuesta exagerada a la P4, en lugar de concentraciones de P4, pueden estar presentes en hembras caninas que desarrollan la patología. Sin embargo, los estudios dirigidos a la evaluación de los receptores esteroidales en tejidos con condiciones normales y patológicas, no han sido capaces de demostrar claramente diferencias significativas en los receptores de expresión⁴².

Con el dogma común, HEQ asociado a cambios degenerativos dentro del tejido uterino (distensión quística de las glándulas, fibrosis, etc) proporciona condiciones oportunas para el establecimiento de infecciones uterinas. El tejido uterino ya comprometido es invadido por patógenos oportunistas (principalmente *Escherichia coli*) desde la vagina, sobre todo cuando poseen factores óptimos de adherencia, proliferan y establecen una infección en el útero. Se infiere que la infección es establecida, debido a las cantidades excesivas de fluidos secretados y acumulados en el lumen uterino, la presencia de numerosas criptas y quistes donde las bacterias pueden proliferar, y la reducción de la inmunidad local, asociado con la degeneración del tejido local. Esta asociación se refleja en la denominación de la condición llamada: Complejo Piómetra-Endometrial Quístico⁴³. Sin embargo, mientras el dogma común dicta que la HEQ generalmente precede al piómetra, es también evidente que la HEQ inevitablemente en todas las hembras caninas no se desarrolle un piómetra. Esto es evidente, ya que todos los perros desarrollan una HEQ con la edad, mientras que sólo algunos de ellos son susceptibles a generar un piómetra. Del mismo modo, el piómetra puede desarrollarse en animales jóvenes que no tuvieron una evidencia clínica y patológica de una HEQ.

Los trabajos recientes de Nomura *et al*⁴⁴ y las observaciones clínicas de Koguchi *et al*,⁴⁵ han sugerido que la clásica secuencia de la P4 que conduce a la HEQ y, posteriormente, la HEQ al piómetra puede no ser el correcto, y que la secuencia puede ser en realidad invertida con bacterias siendo el factor desencadenante. Una sutil infección uterina (subclínica) o irritación endometrial por cuerpos extraños podría primero ocurrir al final del estro o durante la primera mitad del diestro, generando estímulos para inducir una excesiva hipertrofia e hiperplasia endometrial, similar a lo que se observa en el momento

⁴¹ Niskanen, M, Thrusfield MV. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *VetRec* 1998;43:493–8.

⁴² Dhaliwal, GK, England, G,C,W, Noakes, D,E. The effects of endometrials carification on uterine steroid receptors, bacterial flora and histological structure in the bitch. *Anim Reprod Sci* 2002;69:239–49.

⁴³ De Bosschere H, Ducatelle R, Tshamala M. Is mechanically induced cystic endometrial hyperplasia (CEH) a suitable model for study of spontaneously occurring CEH in the uterus of the bitch? *Reprod Dom Anim* 2002;37:152–7.

⁴⁴ Nomura, K, Nishida, A. Histological variations of canine deciduoma induced in non pregnant horn at different stages of unilateral pregnancy. *J Vet Med Sci* 1998;60:623–6.

⁴⁵ Koguchi A, Nomura K, Fujiwara T, Kawai Y, Okaniwa A. Maternal placenta-like endometrial hyperplasia in a Beagle dog (canine deciduoma). *Exp Anim* 1995;44:251–3.

de la implantación ("trofoblástica o reacción decidual"). El resultado por el aumento de la proliferación de las glándulas endometriales y el incremento de las secreciones de las células epiteliales intraluminales puede iniciar el desarrollo de un piómetra o un mucometra, dependiendo de si el iniciador es de origen bacteriano o no, respectivamente.

Esta hipótesis es apoyada por resultados de experimentos realizados en perros, han demostrado que, en períodos específicos durante la fase lútea del ciclo, una variedad de factores físicos, biológicos y sustancias químicas causarán una proliferación del endometrio. Esta hipótesis, sin embargo es cuestionada por De Bosschere et al⁴⁶., debido a observaciones clínicas de piómetras en animales jóvenes donde la HEQ, no estaba presente.

Las bacterias más frecuentemente aisladas del útero en los casos de piómetra incluyen:

- a. *E. coli*
- b. *Staphylococcus aureus*
- c. *Streptococcus spp.*
- d. *Pseudomonas spp.*
- e. *Proteus spp*⁴⁷.

Estos organismos son los más comúnmente aislados en la vagina de hembras caninas normales. *E. coli*, es el microorganismo más predominante, se adhiere específicamente a los sitios de unión en el endometrio estimulados por la P4 través de los genes de factor de virulencia uropatogénico (UVF), tales como pap, SFA, hly A, cnF1 y FIM. Estos genes han sido demostrados en seres humanos de mejorar la patogenicidad de *E. coli*, ya que facilitan la adhesión al epitelio. Recientemente, Chen et al⁴⁸. y Arora demostraron que un pequeño número de genes de factor de virulencia uropatogénico (UVF) en *E. coli* se asociaron con una mayor severidad de casos con piómetra como consecuencia del aumento en la adhesión al epitelio uterino.

En conclusión, el piómetra se cree que actualmente es el resultado de una interacción entre las bacterias patógenas potenciales y la influencia de la P4 en el endometrio, en una secuencia que aún debe ser aclarada.

De Cock et al. sugiere la hipótesis de que concentraciones elevadas de Factor de Crecimiento Asociado a la Insulina I (ILGF1) situado alrededor de las células epiteliales del endometrio en hembras caninas con Hiperplasia Endometrial Quística (HEQ) pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

1.5 SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos del piómetra en hembras caninas dependen principalmente sobre si el cuello uterino es capaz de permitir el drenaje de líquido purulento. El hallazgo clínico más común del piómetra es encontrar hembras caninas con el cuello uterino abierto con una

⁴⁶ De Bosschere et al. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? Theriogenology 2001;55:1509–19.

⁴⁷ Watts, J.R, Wright, P.J. Whithear, K,G. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. J Small Anim Pract 1996;37:54–60.

⁴⁸ Chen Y,M, et al. Uropathogenic virulence factors in isolates of Escherichia coli from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches. Vet Microbiol 2003;94:57–69.

descarga vaginal fétida, de tipo sanguinolento a mucopurulento⁴⁹. Las hembras caninas con un piómetra de cuello uterino abierto presentan por lo general menos sintomatología sistémica que pacientes con un piómetra de cuello uterino cerrado y en el curso temprano de la enfermedad las hembras caninas afectadas generalmente no muestran signos clínicos distintos a la descarga vaginal⁵⁰. Otros hallazgos clínicos pueden incluir en el paciente durante el examen clínico y los anamnésticos:

- ✚ Letargo
- ✚ Depresión
- ✚ Inapetencia/anorexia
- ✚ Poliuria
- ✚ Polidipsia
- ✚ Vómito
- ✚ Diarrea⁵¹

En cambio, las hembras caninas con un piómetra de cuello uterino cerrado en general tienen una presentación de la enfermedad con síntomas sistémicos y con signos clínicos muy marcados como: depresión, letargo, poliuria, polidipsia, vómitos, diarrea y posiblemente distensión abdominal. Los pacientes afectados están frecuentemente deshidratados, septicémicos, toxémicos y en estado de choque⁵². La fiebre puede estar presente en hembras caninas con piómetra, pero los que tienen una marcada toxemia o septicemia pueden ser pacientes hipotérmicos y generalmente no hay pruebas o evidencia de descarga vulvar⁵³.

El piómetra causa diferentes grados de enfermedad sistémica, pero el mucómetra normalmente no causa signos clínicos evidentes. Ambas entidades pueden causar un aumento palpable del tamaño uterino debido a la acumulación de líquidos. En el piómetra, el tamaño del útero es inversamente proporcional al grado de permeabilidad cervical⁵⁴.

Clínicamente, la perra puede presentar los siguientes síntomas:

- ✚ Inapetencia
- ✚ Depresión
- ✚ Polidipsia
- ✚ Letargo
- ✚ Distensión abdominal con o sin flujo vaginal.

⁴⁹ Feldman, E,C, Nelson RW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. In: Kersey R, editor. Canine and feline endocrinology and reproduction. WB Saunders Co.; 2004. p. 852–67.

⁵⁰ Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. J Am Anim Hosp Assoc 1974;10:245–68.

⁵¹ Wheaton LG, Johnson AL, Parker AJ, Kneller SK. Results and complications of surgical treatment of pyometra: a review of 80 cases. J Am Anim Hosp Assoc 1989;25:563–8

⁵² Pretzer, S,D. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. Theriogenology 2008; 70:359-363.

⁵³ Ewald BH. A survey of the cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch. Small Anim Clin 1961;1:383–6.

⁵⁴ Dow C. The cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch. Vet Rec 1957;69:1409–15.

Normalmente, la perra es afebril, y con frecuencia presenta una leucocitosis persistente. La deshidratación comúnmente se acompaña con una azotemia prerenal (con hiperproteinemia e hiperglobulinemia). De vez en cuando una perra sometida a una OVH programada con antelación presentará un piómetra en el muñón resultante del remanente uterino. Aparentemente, no existe asociación entre los signos clínicos de pseudociosis y piómetra.

El flujo vaginal, cuando se está presente, puede ser purulento, sanguinopurulento, mucoso hasta una severa y franca hemorragia⁵⁵.

1.6 DIAGNÓSTICO

Una variedad de signos pueden ser detectados por el propietario. El más obvio es la descarga vaginal, que puede variar de serosanguinolenta a mucopurulenta. En algunos pacientes, la cantidad de descarga es mínima y el constante aseo por parte de la perra en la zona del flujo hace difícil detectar la descarga del animal. En otros casos, los signos de una descarga vaginal podrían no ser manifestados externamente de forma aparente, pero un examen por vaginoscopia y de olor vaginal ponen en evidencia la presencia de un exudado uterino en la porción craneal de la vagina. La cantidad de descarga vaginal es parcialmente dependiente del grado de permeabilidad cervical. Muchas hembras caninas con un piómetra de cuello cerrado y aparentemente con menos evidencia de una descarga vaginal suelen presentar una etapa más avanzada de la enfermedad y una condición clínica más grave. Afortunadamente, algunos grados de descarga son evidentes en la mayoría de los casos⁵⁶.

Por lo general, la aparición de los signos clínicos es gradual y de forma insidiosa. Los signos comúnmente incluyen letargo, depresión e inapetencia. El vómito puede estar presente y es más común en los pacientes más gravemente afectados. La polidipsia y la poliuria son a menudo citadas como signos del piómetra, y la insuficiencia renal es una característica de la enfermedad, pero estos signos clínicos no son consistentes, siendo registrados en menos del 50% de las hembras caninas diagnosticadas con piómetra⁵⁷.

Un caso reportado, la uveítis fue el signo clínico en la presentación de la enfermedad. La fiebre no es una característica común del piómetra. La deshidratación puede estar presente en los casos más avanzados, debido a que los signos y la sintomatología no es definitiva, los casos de piómetra se deberían sospechar en cualquier perra en post-estro con algunos de los siguientes síntomas: flujo vaginal, depresión y letargo, polidipsia y poliuria, vómitos y/o fiebre. Clásicamente, los casos con piómetra se consideran que tienen una marcada leucocitosis que se caracteriza con una neutrofilia con desviación a la izquierda, degeneración tóxica de los neutrófilos, así como una monocitosis. Sin embargo, estos cambios no siempre están presentes, ya que el 25% de los piómetras presentan un leucograma dentro de los rangos normales. Muchos pacientes afectados presentan una anemia normocítica-normocromica de leve a moderada (PCV 30-35%).

Esto se cree que es el reflejo de la naturaleza crónica de la enfermedad y la supresión tóxica de la médula ósea. La evaluación de la anemia es a menudo complicada por la deshidratación concomitante. La histerectomía permite una rápida mejoría de los

⁵⁵ Smith, F.O. Canine pyometra. *Theriogenology*. 2006;66:610-2

⁵⁶ Verstegen, J, *et al*. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 366.

⁵⁷ Verstegen, J, *et al*. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374

parámetros hematológicos e inmunológicos en hembras caninas con piómetra⁵⁸. Sin embargo, de forma similar se observan óptimos resultados después de tratamientos médicos⁵⁹. A pesar de las rutinas modernas de tratamiento, la tasa de mortalidad debido a un piómetra sigue siendo de aproximadamente el 4%⁶⁰. La lesión miocárdica secundaria a la endotoxemia, la inflamación, la difusión de bacterias infecciosas o la infartación, son factores que se sospechan en contribuir a la muerte inesperada de los pacientes⁶¹.

El hallazgo más consistente de la química sanguínea es encontrar una elevación de la fosfatasa alcalina sérica, presente en aproximadamente en el 50-75% de los casos; ocasionalmente las concentraciones de alanin-aminotransferasa también podrían estar ligeramente elevadas. Estos cambios son evidencia del daño hepatocelular debido a la toxemia o por una disminución de la circulación hepática debido a la deshidratación del paciente. Una hiperproteinemia podría desarrollarse en respuesta a la deshidratación y la hiperglobulinemia se debe por la estimulación antigénica crónica presente durante la enfermedad⁶².

La disfunción renal se ha mencionado como una característica del piómetra canino. Las concentraciones séricas del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina no suelen ser elevadas, a menos que una azotemia pre-renal se desarrolle como consecuencia de una deshidratación. En los animales tratados quirúrgicamente, la azotemia se resuelve rápidamente después de la terapia de fluidos, lo que confirma la naturaleza pre-renal de la azotemia. La azotemia se asocia generalmente con signos clínicos más severos. Incluso en los pacientes rehidratados no azotémicos, la filtración glomerular está generalmente disminuida, lo que indica que algunos factores asociados con la enfermedad afectan a la perfusión renal, ya sea en la presencia o ausencia de la azotemia.

En algunos casos, la infección del tracto urinario es con el mismo microorganismo que se encuentra afectando el útero (generalmente *E. coli*). No obstante, la cistocentesis no está recomendada en hembras caninas sospechosas de tener un piómetra, ya que existe un alto riesgo de la perforación del útero distendido. La gravedad específica de la orina es variable y con frecuencia está dentro de los límites normales en las primeras etapas de la enfermedad. Las endotoxinas bacterianas alteran la capacidad del asa de Henle a reabsorber el sodio y el cloro. Las endotoxinas producidas por *E. coli* parece tener la capacidad de causar la insensibilidad de la hormona antidiurética (ADH) (lo que provoca el desarrollo de una diabetes insípida secundaria de origen nefrogénica), lo que resulta en la pérdida de mayor capacidad de concentración urinaria y conduce a una poliuria y polidipsia compensatoria. El menoscabo de la función glomerular se desarrolla precozmente, precedida de un daño tubular, y se indica por la elevación de la Gammaglutamil-transferasa urinaria. La pérdida renal de proteínas es poco frecuente, sin

⁵⁸ Bartoskova, A, *et al.* Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *J Small Anim Pract*2007;48:564–8.

⁵⁹ Wehrend K, Träsch Bostedt H. Treatment of the closed type of pyometra by the antigestagen, aglepristone, in bitch. *Kleintierpraxis* 2003;48:679–83.

⁶⁰ Egenvall, A, *et al.* Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Intern Med* 2001;15:530–8.

⁶¹ Marett, S.M, *et al.* Pyometra and its complications. *Probl Vet Med* 1989;1:50–62.

⁶² Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p.366-367

embargo, las proteínas pueden estar elevadas durante una evaluación de las muestras de orina, debido a la contaminación con la descarga utero-vaginal⁶³.

Dentro de estudios histológicos con microscopio óptico de luz, se observa inflamación túbulo-intersticial en perros con piómetra, pero los daños glomerulares más allá de los cambios relacionados con la edad, no pudieron ser demostrados como más importante en perros con piómetra en comparación con una población de perros sanos. Infiltraciones intersticiales linfo-plasmocíticas, a menudo son vistas en lugares periglomerulares, además de estar acompañadas por una mayor prevalencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular en perros con piómetra, lo que confirma informes anteriores de lesiones renales en los perros con dicha patología⁶⁴. El desarrollo de una proteinuria grave después de la cirugía puede predisponer al desarrollo de una insuficiencia renal. El control de la presión sanguínea y la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) se ha convertido en un procedimiento de rutina en la nefrología canina y debería ser recomendado en pacientes con piómetra. Un estudio reciente en seres humanos demostró que la proteinuria es un fuerte factor de predicción de la evolución del paciente independiente de la enfermedad renal en fase terminal⁶⁵. Algunos perros con piómetra y proteinuria severa generalmente progresan a una insuficiencia renal. Estos hallazgos ilustran la importancia de la proteinuria como un valioso indicador del pronóstico y después de la resolución post-quirúrgico o post-tratamiento médico, es necesario un seguimiento de los patrones de excreción urinaria de las proteínas en los perros con piómetra.

Heiene et al (2004) reportó el desarrollo de una insuficiencia renal en un perro proteinúrico, en un estudio de seis perros con piómetra, a pesar de realizar un seguimiento y un tratamiento adecuado⁶⁶.

Estos datos no son coherentes con la noción comúnmente aceptada de que el piómetra conduce a una glomerulonefritis inmunomediada. La literatura actual está equivocada sobre este punto. Los dos estudios de investigación por glomerulonefritis inmunomediada no incluyen un grupo control por edad⁶⁷, o simplemente un grupo control⁶⁸. Los depósitos inmunes en glomérulos sanos están documentados en cerdos⁶⁹ y en los seres humanos⁷⁰. Los depósitos inmunes glomerulares están documentados en perros sin el conocimiento de una enfermedad renal y principalmente en perros de edad avanzada⁷¹. En un estudio controlado, en hembras caninas con piómetra los cambios relacionados en los riñones son similares en severidad a los relacionados con cambios en la edad en

⁶³ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 367.

⁶⁴ Obel A-L, Nicander L, Asheim A . Light and electron microscopic studies of the renal lesion in dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 1964;5:93–125.

⁶⁵ Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1468–74.

⁶⁶ Heiene R, *et al.* Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. *Acta Vet Scand* 2007;49:13–22.

⁶⁷ Obel A-L, Nicander L, Asheim A . Light and electron microscopic studies of the renal lesion in dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 1964;5:93–125.

⁶⁸ Sandholm M, *et al.* Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1975;167:1006.

⁶⁹ Shirota K, Koyama R, Nomura Y. Glomerulopathy in swine: microscopic lesions and IgG or C3 deposition in 100 pigs. *Nippon Juigaku Zasshi* 1986;48:15–22.

⁷⁰ Varis J, *et al.* Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol* 1993;46:607–10

⁷¹ Rouse BT, Lewis RJ. Canine glomerulonephritis: prevalence in dogs submitted at random for euthanasia. *Can J Comp Med* 1975;39:365–70.

perros sanos, evaluaciones realizadas por microscopía de luz, microscopía electrónica e inmunohistoquímica⁷².

La dilatación del útero en algunas ocasiones puede ser palpable, pero puede demostrarse con mayor seguridad y fiabilidad con ecografía, lo cual ha permitido el diagnóstico definitivo de piómetra mucho más fácil. El espesor de las paredes uterinas y las características del fluido pueden ser determinadas, lo que permite la diferenciación entre la preñez, la HEQ, el piómetra y mucometra. En el piómetra, la pared uterina está generalmente engrosada y el útero está distendido con una variable extensión de un fluido o líquido seroso a viscoso de apariencia heterogénea frecuentemente con floculaciones, mientras que el mucometra se caracteriza por tener unas paredes uterinas delgadas hipoeoicas y la presencia de un fluido⁷³.

1.6.1 Patología Clínica

La examinación citológica de la descarga vaginal es una herramienta inicial muy útil para el diagnóstico del piómetra canino y en ayuda para la diferenciación del piómetra del cuello uterino abierto del mucómetra. Los neutrófilos están presentes en gran número y frecuentemente son células con cambios degenerativos y son habitualmente vistas en el examen citológico de la descarga vaginal con piómetra. Las bacterias intra y extracelulares pueden ser vistas en muestras citológicas.

Con el mucómetra la citología podría revelar:

- ✚ Menor número de neutrófilos
- ✚ Con o sin cambios degenerativos
- ✚ Glóbulos rojos
- ✚ Células endometriales (por lo general, con citoplasma espumoso)
- ✚ Cantidades variables de detritus amorfos.

Con el hidrómetra se podría encontrar:

- ✚ Escasa cantidad de eritrocitos y leucocitos
- ✚ Moderado número de células endometriales
- ✚ Mínima cantidad de mucus
- ✚ Los detritus amorfos son evidentes⁷⁴.

Con hematómetra los hallazgos demuestran:

- ✚ Los eritrocitos son la línea celular predominante,
- ✚ Escasas células blancas de la sangre
- ✚ Mínima a moderada cantidad de mucus
- ✚ Escasas células endometriales
- ✚ Mínima a moderada cantidad de detritus amorfos están presentes.

Un hallazgo de la patología clínica (cuadro hemático) en las hembras caninas con piómetra es una leucocitosis periférica, la cual es más pronunciada en el piómetra de

⁷² Stone EA, Littman MP, Robertson JL, Bovee KC. Renal dysfunction in dogs with pyometra. J Am Vet Med Assoc 1988;193:457–64.

⁷³ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. Theriogenology. 2008; 70: 364–374. p. 367.

⁷⁴ Pretzer, S,D, Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. Theriogenology 2008;70:359–363. p.361.

cuello cerrado⁷⁵. Cuando se realiza un conteo diferencial de células seguida, de una desviación a la izquierda también es un hallazgo común⁷⁶. Una anemia normocítica-normocrómica puede ser vista en los casos de pacientes con piómetra⁷⁷ con un volumen celular (PCV) que van del 21 al 48%⁷⁸.

Las anomalías en la química sérica incluyen:

- i. Azotemia
- ii. Hipergammaglobulinemia
- iii. Hipoalbuminemia⁷⁹.

La acidosis metabólica es un hallazgo común⁸⁰. En el urianálisis los hallazgos son menos consistentes, debido a que la deshidratación puede afectar gravedad específica de la orina. La disminución de la gravedad específica de la orina ha sido reportada en aproximadamente el 20% de los casos con piómetra⁸¹. Anormalidades renales específicas se han descrito en el piómetra, incluyendo la disminución de la capacidad de los túbulos renales para concentrar la orina como resultado de los efectos de las endotoxinas bacterianas, que representan signos clínicos manifestados por la disminución de la gravedad específica y evidente por la polidipsia y poliuria en el paciente⁸². La proteinuria puede ser observada en paciente con piómetra. Con un mucometra, la química sanguínea muestran un leucograma y un urianálisis sin anormalidades, con la excepción de una posible anemia regenerativa leve.

1.6.1 Pruebas Imagenológicas

Para un diagnóstico acertado del piómetra la mejor forma de realizarlo es con la ayuda de un ecógrafo⁸³, y los resultados de las evidencias ecográficas suelen incluir:

- ✚ Útero distendido y alargado
- ✚ Cambios proliferativos pueden ser visualizados.
- ✚ Cuernos tubulares llenos de un líquido anecóico o hipoecóico⁸⁴.

El contenido luminal son por lo general es homogéneo, pero el dicho contenido también puede ser ecodenso, con patrones de remolinos⁸⁵. Un endometrio engrosado con

⁷⁵ Gandotra VK, Singla VK, Kochhar HPS, Chauhan FS, Dwivedi PN. Haematological and bacteriological studies in canine pyometra. *Indian Vet J* 1994;71:816–8.

⁷⁶ Gilbert RO, *et al.* A retrospective study of 40 cases of canine pyometra-metritis treated with prostaglandin F2 and broad-spectrum antibacterial drugs. *J Reprod Fertil Suppl* 1989;39:225–9.

⁷⁷ Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc* 1974;10:245–68.

⁷⁸ Stone EA, Littman MP, Robertson JL, Bovee KC. Renal dysfunction in dogs with pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:457–64.

⁷⁹ Johnston SD, *et al.* Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). In: Kersey R, editor. *Canine and feline theriogenology*. WB Saunders Co.; 2001. p.206–24

⁸⁰ Feldman EC, Nelson RW. Diagnosis and treatment alternatives for pyometra in dogs and cats. *Curr Vet Ther Small Anim Pract* 1989;10:1305–10.

⁸¹ Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc* 1974;10:245–68.

⁸² Asheim A. Pathogenesis of renal damage and polydipsia in dogs with pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1965;147:736–45.

⁸³ Bigliardi E, Prmigliani E, Cavirani S, Luppi A, Bonati L, Corradi A. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reprod Domest Anim* 2004;39:136–40.

⁸⁴ Fayer-Hosken RA, Mahaffey M, Miller-Liebl D, Candle AB. Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography. *Vet Radiol* 1991;32:287–9.

estructuras quísticas es diagnosticado como una HEQ⁸⁶, con o sin piómetra. El edema endometrial puede estar presente. En el mucometra o hematometra se sospecha de un contenido luminal uterino que es ecodenso y en el hidrometra se sospecha que los contenidos intraluminales son anecóicos en combinación con una falta de signos clínicos consistentes con un piómetra⁸⁷. La radiografía también puede ser utilizada como una ayuda en el diagnóstico del piómetra en la perra, pero con frecuencia pueden no suele ser concluyente. El útero normal durante la no gestación o en preñeces tempranas demuestra un patrón de radiopacidad por la presencia de los tejidos blandos o fluidos⁸⁸. Otras condiciones uterinas tienen similares características radiográficas que poseen los tejidos blandos como los casos de piómetra, mucómetra y torsión uterina⁸⁹. Estas condiciones patológicas del útero no puede ser diferenciado de los gestaciones precoces en la perra hasta que la osificación fetal se presente, que es aproximadamente 45 días después de la ovulación⁹⁰. Una radiografía abdominal lateral puede ser utilizada para identificar un órgano tubular lleno de líquido parecido a una salchicha ubicado entre el colon descendente y la vejiga urinaria⁹¹.

Si la descarga vaginal está presente, otras etiologías de flujo vaginal deben tenerse en cuenta como diagnosticos diferenciales, se incluye:

- ✚ Trombocitopenia inmunomediada
- ✚ Metritis
- ✚ Vaginitis
- ✚ Estro (también debe ser considerado⁹²)

1.7 TRATAMIENTO

Históricamente, el piómetra ha sido generalmente tratado mediante un procedimiento quirúrgico denominado OVH, una vez que la perra ha sido estabilizada adecuadamente. Este sigue siendo el tratamiento recomendado en todos los casos de hembras caninas sin ningún valor reproductivo significativo, o cuando el propietario no tiene ningún deseo de cruzar o montar el paciente con la afección. Debido a la naturaleza insidiosa de la enfermedad y algunas veces sus equívocos signos clínicos, los pacientes se presentan a menudo en condición anómalas para los procedimientos anestésicos y quirúrgicos. Aunque los tratamientos no deberían ser excesivamente demorados, los pacientes deben ser estabilizados antes de la cirugía, mediante la administración de fluidos intravenosos y antibióticos de amplio espectro. La función renal y las enzimas hepáticas deben ser evaluadas y monitoreadas en consecuencia. Las medidas de apoyo deberán ser continuadas durante y después de la cirugía; la terapia antibacteriana deberá ser continuada al menos durante una semana después del tratamiento quirúrgico. A pesar de estas precauciones, algunas complicaciones podrían ser observadas. La principal ventaja de la OVH es la exclusión de cualquier riesgo de recidiva. Sin embargo, el tratamiento

⁸⁵ Nyland TG, Mattoon JS. Ovaries and uterus. In: Kersey R, editor. Small animal diagnostic ultrasound. 2nd ed., Saunders; 2002. p. 231–49.

⁸⁶ Fayer-Hosken RA, Mahaffey M, Miller-Liebl D, Candle AB. Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography. *Vet Radiol* 1991;32:287–9.

⁸⁷ van Haften B, Taverne MAM. Sonographic diagnosis of a mucometra in a cat. *Vet Rec* 1989;124:346–7.

⁸⁸ Root CN. Interpretation of abdominal survey radiographs. *Vet Clin North Am* 1974;4:763.

⁸⁹ Shull RM, Johnston SD, Johnston GR, Caywood D, Stevens JB. Bilateral torsion of uterine horns in a nonpregnant bitch. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:601.

⁹⁰ Rendano VJ. Radiographic evaluation of fetal development in the bitch and fetal death in the bitch and the queen. In: Kirk RW, editor. Current veterinary therapy VIII. WB Saunders; 1983. p.947–52.

⁹¹ Smith, F,O. Canine pyometra. *Theriogenology*. 2006;66:610-2. p.611.

⁹² Troxel M, Cornetta A, Pastor K, Hartzband L, Besancon M. Severe hematometra in a dog with cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:85–9.

quirúrgico tiene sus límites cuando los riesgos de la anestesia y la cirugía son la amenaza para la vida del paciente. Durante los últimos 10-15 años otras estrategias conservadoras se han desarrollado⁹³. El primer proyecto de tratamiento médico simplemente se empleó como terapia únicamente el uso de antibióticos locales y sistémicos⁹⁴. Sin embargo, esto generalmente lleva a un empeoramiento o un retraso en la exacerbación de la enfermedad, con necesidad de un tratamiento adicional en una fecha posterior. Más recientemente y los tratamientos médicos satisfactorios han involucrado la administración repetida de Prostaglandina F_{2α} (PGF), lo que provoca una luteolisis, y por lo tanto, reduce las concentraciones plasmáticas de P₄⁹⁵. La reducción en las concentraciones de P₄ induce los siguientes cambios en el útero:

- ✚ Relajación del cérvix
- ✚ Disminución de las secreciones uterinas
- ✚ Acción espasmogénica uterina
- ✚ Expulsión del fluido uterino.

Sin embargo, cuando se usan las prostaglandinas en dosis altas, también se han asociado con riesgos importantes como el de la ruptura uterina, especialmente en los casos de piómetra de cuello cerrado⁹⁶. Además, dosis más altas con el uso de prostaglandinas se asocian con importantes efectos adversos como:

- a. Salivación
- b. Vómitos
- c. Decaimiento
- d. Diarrea
- e. Fiebre
- f. Algunos ocasionalmente tienen insuficiencia respiratoria
- g. Así como algunos casos desarrollan choque y la muerte⁹⁷.

Históricamente, la administración de estrógenos se propuso para relajar y abrir el cuello uterino, así como para aumentar la contractilidad uterina. Sin embargo, la vasodilatación inicial inducida y el aumento del flujo sanguíneo a nivel del útero se asociaron con un abrupto aumento en la absorción de toxinas de manera que aumentó dramáticamente los niveles de toxemia empeorando el cuadro clínico. El logro terapéutico fue mediocre, por lo tanto el uso de estrógenos se abandonó⁹⁸.

Durante los últimos 10 años, nuevos enfoques han sido propuestos y numerosos resultados satisfactorios de tratamientos médicos contra el piómetra canino han sido reportados. Si bien estos avances han implicado diferentes protocolos, todos ellos tienen esencialmente los mismos objetivos los cuales incluyen:

⁹³ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 368.

⁹⁴ Threlfall WR. Diagnosis and medical management of pyometra. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1995;10:21–9.

⁹⁵ Meyers Wallen MH, Goldschmidt Flickinger GL. Prostaglandin F_{2α} treatment of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:1557–61.

⁹⁶ Jackson PGG. Treatment of canine pyometra with dinoprost. *Vet Rec* 1979;105:131.

⁹⁷ Hubler M, Arnold S, Casal M, Flickinger M, Hauser B, CorbozL, *et al.* Anwendung von niedrig dosiertem Prostaglandin F_{2α} bei Hündinnen. *Schweiz Arch Tierheilk* 1991;133:323–9

⁹⁸ Bowen RA, *et al.* Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985;186:783–8.

1. Prevención de los efectos de la P4, ya sea induciendo la luteólisis o inhibiendo la unión de la P4 a sus receptores. Nuevos protocolos para el uso de Prostaglandina F2 α (PGF) han sido propuestos, ya sean solos o en asociación con cualquiera de los agonistas de la dopamina o antagonistas a los receptores de la P4.
2. Estimulación de la relajación del cérvix, en el piómetra de cuello cerrado para permitir la expulsión del contenido uterino. Esto es generalmente realizado por la administración de cualquiera de las prostaglandinas o mediante el uso de antagonistas de los receptores de la P4.
3. Inducción de las contracciones uterinas y vaciado, ya sea directamente a través del uso de Prostaglandina F2 α (PGF), o indirectamente a través del uso de antagonistas de los receptores de la P4.
4. Inhibición del crecimiento y desarrollo bacteriano mediante el uso de antibióticos de amplio espectro o de espectro específico.
5. Facilitar la regeneración de útero en animales con evidentes signos de degeneración uterina. Esto es realizado por la prolongación del anestro. La prolongación del anestro permite además la apoptosis y la regeneración del endometrio, preparando al animal para una nueva preñez. El agonista de los receptores de andrógenos, como la Mibolerona, se utiliza para este objetivo⁹⁹.

1.7.1 Luteólisis, Relajación Cervical y Contracciones Uterinas

Cuando se realiza el tratamiento del piómetra, el primer objetivo después de la estabilización de la paciente, es remover los efectos de la P4, ya sea mediante una forma directa, a través de la luteólisis o de una forma indirecta bloqueando los receptores de la P4. La inhibición de la secreción de la P4 o la de sus efectos, obviamente, debe ser el primer objetivo de cualquier tratamiento, y en este sentido, la P4 inhibe las contracciones uterinas, es la responsable del cierre del cuello uterino, teniendo un efecto negativo en la inmunidad uterina y de protección contra las infecciones, facilitando la formación de secreciones uterinas y el desarrollo de quistes endometriales. La prevención de estos efectos se puede lograr atacando directamente el cuerpo lúteo con el uso de prostaglandinas o indirectamente, mediante la utilización de agonistas de la dopamina, los cuales a través de la inhibición de la prolactina, inducen la detención funcional del cuerpo lúteo logrando finalmente una luteólisis. Esto también puede lograrse inhibiendo o bloqueando la unión de la P4 a sus receptores en el útero, mediante el uso de los antagonistas de los receptores de la P4, como conocidos como Antiprogestágenos o Antiprogestinas cuya molécula usada en medicina veterinaria es el Aglepristone¹⁰⁰.

1.7.1.1 Prostaglandinas

El uso de Prostaglandina F2 α (PGF) para el tratamiento del piómetra en la perra ha sido reportado por diversos autores y los resultados han sido en general positivos, salvo cuando fueron utilizados en dosis muy altas. El tratamiento con Prostaglandina F2 α (PGF), además de sus efectos luteolíticos, incrementa la apertura del cuello uterino, lo cual permite la evacuación del exudado, promoviendo las contracciones miometriales, facilitando el drenaje uterino. La terapia con prostaglandinas no está aprobada para su

⁹⁹ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 368.

¹⁰⁰ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 368.

uso en los perros en muchos países, aun así se considera seguro con las nuevas dosis recomendadas, no obstante el consentimiento del cliente debe ser garantizado para el uso extraetiqueta del medicamento¹⁰¹.

El tratamiento con dosis de Prostaglandina F2 α (PGF), de 10-50 μ g/Kg, administrada de tres a cinco veces al día durante 3-7 días, han sido utilizadas con éxito para el tratamiento del piómetra canino, por sí sola o en combinación con otros principios activos. Estas dosis aplican únicamente a las formas naturales de las prostaglandinas (es decir, la trometamina de dinoprost). Las prostaglandinas naturales son preferibles a los análogos de la prostaglandina, ya que no sólo inducen una sustancial luteólisis, sino también los resultados son más evidentes en las contracciones uterinas.

Sumo cuidado debe ejercerse en el cálculo de la dosis, ya que el índice terapéutico es relativamente pequeño (DL50 en perros es aproximadamente 5 mg/Kg) y los efectos secundarios son muy graves cuando se usan dosis altas (> 100 μ g/Kg). El fármaco debe ser administrado por vía SC o IM. Dado que los efectos secundarios son dosis dependiente y se sabe que disminuye con la repetición del tratamiento, se recomienda comenzar con una dosis más baja para evitar los efectos secundarios clásicos como el vómito, y de forma gradual aumentar lentamente las dosificaciones para llegar a las dosis más altas (50 μ g/Kg) después de 2-3 días. En general, la administración de 10 μ g/Kg, cinco veces al día, durante el primer día, aumentando la dosis a 25 μ g/Kg, cinco veces al día, en el segundo día, y llegando a una dosis de 50 μ g/Kg al día 3. Las dosis de 50 μ g/Kg se administraron de tres a cinco veces al día durante el resto del tratamiento; los efectos secundarios con este régimen fueron poco frecuentes (<15% muestran signos). Estos rara vez se observan después de las primeras dos o tres inyecciones, donde generalmente se presenta: vómito, diarrea, jadeo de intensidad leve a moderada, comenzando de 20-30 minutos después de la administración del fármaco¹⁰².

Las prostaglandinas sintéticas como el Cloprostenol se puede utilizar en lugar de las prostaglandinas naturales. Aunque su uso está asociado con la reducción de los efectos secundarios (fundamentalmente la emesis) y su prolongada actividad, tiene una disminución en la capacidad de inducir las contracciones uterinas, resultando en una lenta evacuación del útero. Las infusiones intravaginales de prostaglandinas naturales una o dos veces al día también han sido usadas con aparentes buenos resultados y con la ventaja de que no tienen efectos secundarios¹⁰³. Este enfoque debe ser objeto de validación antes de ser recomendado, pero abre nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento del piómetra.

1.7.1.2 Agonistas de la Dopamina

La más importante hormona luteotrópica en la perra es la prolactina y la administración repetida de inhibidores de la prolactina en el día 25 después de la ovulación, deriva en una rápida y permanente reducción de las concentraciones de P4 en el plasma¹⁰⁴, un

¹⁰¹ Fieni M, Fuhrer D, Tainturier JF, Bruyas, Dridi S. Use of PGF 2a analog, cloprostenol, for pregnancy termination in dogs. J Reprod Fertil 1989;39:332-3.

¹⁰² Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. Theriogenology. 2008; 70: 364-374. p. 368.

¹⁰³ Gabor G, Siver L, Szenci O. Intravaginal prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. Acta Vet Hung 1999;47:103-8.

¹⁰⁴ Onclin K, Verstegen JP. Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. J Small Anim Prac 1996;37:211-6.

efecto que se ha utilizado para terminar preñeces no deseadas. Más recientemente, los inhibidores de prolactina se han combinado con bajas dosis de regímenes de prostaglandinas para el tratamiento de la piómetra en un intento de acelerar luteólisis, como se han demostrado en estudios de abortos inducidos¹⁰⁵.

Los agonistas de la dopamina como la bromocriptina o cabergolina, tienen importantes actividades de inhibición frente a la prolactina, se han utilizado en combinación con prostaglandinas de origen natural o sintético. La cabergolina es el medicamento de primera elección reportado por varios investigadores, ya que presenta y tiene escasos efectos secundarios y puede administrarse sólo una vez al día frente a dos o tres veces al día durante la administración de la bromocriptina. La combinación de agonistas de la dopamina y prostaglandinas potencializan los efectos luteolíticos de cada uno de los principios activos y los resultados son más rápidos en la luteólisis¹⁰⁶. Cuando se utiliza la combinación, las concentraciones de la P4 sérica declinan en las primeras <24 a 48 horas, mientras que el uso de dosis bajas de prostaglandinas ejercer por sí solo su efecto sólo después del tercer al cuarto día. La dilatación del cuello uterino es generalmente observado después del primer día (o en la mayoría en el día segundo), con la combinación del protocolo mencionado, frente a varios días que demora cuando se utiliza solamente la Prostaglandina F2 α (PGF).

1.7.1.3 Combinación de Agonistas de la Dopamina y Prostaglandina F2 α (PGF)

Recientemente, en Inglaterra se presentaron los resultados del tratamiento, de 22 hembras caninas con piómetra de cuello cerrado y abierta utilizando la combinación de cabergolina 5 μ g/Kg/día y Cloprostenol con la misma dosis indicada, administrada a los pacientes hasta el tercer día¹⁰⁷. Hubo una rápida mejoría clínica asociada con una reducción de las concentraciones plasmáticas de P4, un aumento de la descarga vulvar y una reducción en el diámetro del útero, en un promedio de 10 días. Los perfiles hematológicos, de 21 de las 22 hembras caninas volvió a sus parámetros normales dentro de los 6 días durante el tratamiento, y los perfiles bioquímicos volvieron a la normalidad dentro de los 9 días de tratamiento. Diecinueve de las hembras caninas fueron manejadas con éxito en los 10 días de tratamiento, mientras que dos de las hembras caninas fue necesario una nueva dosis después del día tres de tratamiento, y una perra con una torsión parcial de útero, el tratamiento no tuvo ningún éxito. Los efectos adversos del tratamiento se limitan a los 60 minutos inmediatamente después de la administración de la prostaglandina, e incluyó arcadas, vómitos, dolor abdominal leve, diarrea y jadeo. La incidencia de los efectos adversos se redujeron después de cada dosis sucesiva de prostaglandinas. Los efectos secundarios podrían haber sido reducidos aun más realizando una disminución del Cloprostenol con una dosis de 1 a 2,5 μ g/Kg con la misma actividad luteolítica, pero esto requeriría probablemente una administración más frecuente. Este tratamiento parece más fácil que los anteriormente empleados, que se caracterizan por numerosas administraciones repetidas de pequeñas dosis de los prostaglandinas, sin embargo, los efectos secundarios son más importantes, y el intervalo desde el inicio del tratamiento y la resolución de la enfermedad es más largo que el observado con las prostaglandinas naturales.

¹⁰⁵ Onclin K, Verstegen JP. Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999;144:416–9.

¹⁰⁶ Onclin K, Verstegen JP. Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999;144:416–9.

¹⁰⁷ England GC, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007;160:293–6.

Los agonistas de la dopamina cuando se utilizan como protocolo de forma combinada con las prostaglandinas naturales, con dosis y regímenes similares se utilizan con cabergolina ya sea a los 5 µg/Kg una vez al día por vía oral durante 7 días, o bromocriptina a 25 µg/Kg tres veces al día por vía oral durante 7 d¹⁰⁸.

1.7.1.4 Prostaglandina E

En muchas especies, la relajación normal del cuello del útero en el momento del estro y la ovulación es probablemente el resultado de los cambios del período peri-ovulatorio con las hormonas reproductivas que se producen en este momento. Los aumentos en las concentraciones de los receptores de estradiol (y posiblemente de oxitocina)¹⁰⁹ durante el período peri-ovulatorio, se cree que aumenta la síntesis de la prostaglandina E2 y su receptores¹¹⁰, consintiendo la remodelación de la matriz extracelular cervical¹¹¹ lo que permite la relajación del cuello uterino. En las ovejas, el misoprostol ha sido demostrado que mejora la permeabilidad y la penetrabilidad cervical al final del estro¹¹². Este efecto parece estar relacionado con el inducción del misoprostol al aumentar de la expresión de ARNm de la FSH-R en todos los capas de cuello uterino. Los resultados anecdóticos relativos al éxito con el uso de misoprostol por vía intravaginal para promover la relajación del cuello del útero se han presentado en hembras caninas, pero sin pruebas científicas de su eficacia.

1.7.2 Tratamiento Antimicrobiano

La terapia antimicrobiana concomitante con un antibiótico de amplio espectro debe administrarse durante cualquier protocolo de tratamiento. Idealmente, la identificación y la sensibilidad se debe determinar de la descarga vaginal, lo antes posible y antes de iniciar cualquier tratamiento antimicrobiano. Algunas hembras caninas con piómetra son bacterémicas y es razonable proponer que el aumento de la contractibilidad uterina asociada con un tratamiento médico podría predisponer a las hembras caninas a nuevos aumentos de bacteremia o pueden inducir a la septicemia. Muchos antimicrobianos han sido utilizados satisfactoriamente, pero la sensibilidad *in vitro*, estudios científicos y pruebas clínicas indican que:

- a. Amoxicilina
- b. Amoxicilina más Ácido Clavulánico
- c. Cefalosporinas
- d. Sulfonamidas potencializadas

son buenas opciones inicialmente para comenzar la antibioterapia. La elección final siempre de deberá basar de acuerdo con el cultivo bacteriano, identificación y sensibilidad de las bacterias implicadas.

¹⁰⁸ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 369.

¹⁰⁹ Shemesh M, Dombrowski L, Gurevich M, Shore LS, Fuchs AR, Fields MJ. Regulation of bovine cervical secretion of prostaglandins and synthesis of cyclooxygenase by oxytocin. *Reprod Fertil Dev* 1997;9:525–30.

¹¹⁰ Schmitz T, Levine BA, Nathanielsz PW. Localization and steroid regulation of prostaglandin E2 receptor protein expression in ovine cervix. *Reproduction* 2006;13:743–50.

¹¹¹ Ledger WL, Ellwood DL, Taylor MJ. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E-2 into a cervical artery. *J Reprod Fertil* 1983;69:511–5.

¹¹² Leethongdee S, Khalid M, Bhatti A, Ponglowhapan S, Kershaw CM, Scaramuzzi RJ. The effects of the prostaglandin E analogue misoprostol and follicle-stimulating hormone on cervical penetrability in ewes during the peri-ovulatory period. *Theriogenology* 2007;67:767–77.

Si los medicamentos se administran por vía oral, se debe prever la posibilidad de vómitos que pueden seguir por las inyecciones de prostaglandinas. Se recomienda terapia que los antimicrobiana se continúe durante 10-14 días después de completar resolución del piómetra, según lo evaluado por ultrasonografía, examen físico y análisis sanguíneo. La perra debe ser re-evaluada 2 semanas después de la finalización del tratamiento con prostaglandinas (con o sin agonistas de la Dopamina o antagonista de los receptores de la progesterona) mediante una examinación ecográfica y si la secreción vaginal, fiebre y neutrofilia todavía están presentes, se recomienda una terapia prolongada con antibióticos.

1.7.3 Regeneración Uterina

Para evitar la recurrencia del piómetra, particularmente en animales con signos claros de un proceso degenerativo uterino relacionado con la edad, es esencial para facilitar la regeneración uterina durante el anestro post-tratamiento. La prolongación del anestro (y el aplazamiento del próximo estro), permite además la apoptosis y regeneración del endometrio, lo que puede lograrse con la administración de un agonista de los receptores de andrógenos, como la Mibolerona¹¹³. Aplazar el próximo ciclo durante unos pocos meses (2 meses, a un máximo de 3 meses) prolongará el período de cicatrización y facilitará la regeneración del útero, con una reducción de las principales lesiones por la Hiperplasia Endometrial Quística (HEQ).

La Mibolerona debe ser administrado acompañada con las recomendaciones del fabricante, iniciando a partir de aproximadamente 1 mes después del final del tratamiento médico del piómetra. El período de estro deberá ser observado durante un par de semanas a meses después de la interrupción del tratamiento con Mibolerona. Lavados uterinos, cultivos y/o biopsias uterinas pueden estar indicadas en los casos refractarios. Si realizadas las biopsias debe ser inducido y obtenido un anestro para reducir el riesgo de la estimulo de la reacción trofoblástica.

1.7.4 Evolución de la Enfermedad

La condición de los pacientes bajo tratamiento debe ser vigilar de cerca. En algunos animales, debido al incremento de la contractibilidad del útero, la reabsorción de toxinas podrían aumentarse y el estado general del animal con el tiempo podría eventualmente deteriorarse. Los tratamientos de soporte son absolutamente necesarios y debe incluir como mínimo la perfusión con líquidos intravenosos de 1,5 a 2 veces de tasa de mantenimiento, y eventualmente, un apoyo renal y hepático, así como cardiovascular. La ruptura del útero, nunca fue observado con el uso de prostaglandinas cuando se utilizan a dosis bajas, pero ha sido descrito por otros artículos cuando las Prostaglandinas se utilizaron a dosis mayores a 100 µg/Kg, espontáneamente o durante el tratamiento, se puede observar una mejora temporal de la situación clínica del perro antes de una grave peritonitis bacteriana y un síndrome de abdomen agudo es desarrollado¹¹⁴.

¹¹³ Traish AM, Muller RE, Wotiz HH. Binding of 7 alpha, 17 alphadimethyl-19-nortestosterone (mibolerone) to androgen and progesterone receptors in human and animal tissues. *Endocrinology* 1986;118:1327-33.

¹¹⁴ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364-374. p. 369.

Cuando se utilizan las prostaglandinas en forma individual o en asociación con un agonista de la dopamina o de un antagonista de los receptores de progesterona, la condición de los animales por lo general mejora dentro de las primeras 48 horas después del comienzo del tratamiento. Esto va acompañado con un notable aumento de la cantidad de descarga de 24 horas después del inicio del tratamiento. Este incremento en la cantidad de exudado se asocia con la disminución de las concentraciones de Progesterona en el plasma o por la inhibición de la Progesterona. Los cambios en las descargas de purulento o serosanguinolento a seroso, y su cese se produce en la mayoría de los casos, en un lapso de 4-7 días. Los parámetros más afectados son cambios en el perfil de la sangre (leucocitosis con neutrofilia o en los casos avanzados leucopenia con la inhibición de la actividad linfocitaria). Se ha demostrado recientemente que, tras una histerectomía para el tratamiento de un piómetra, todos los parámetros afectados retornan a la normalidad dentro de los próximos 7 días¹¹⁵. En perros tratados médicamente, el leucograma vuelve a la normalidad dentro de 10-15 días, aunque la leucocitosis puede ser inicialmente agravada en algunos casos¹¹⁶.

La evaluación de la eficacia del tratamiento es documentada con la ultrasonografía y se demuestra por una reducción del lumen uterino o de la luz del útero, por lo menos del 5% dentro de los primeros 3-5 días después del inicio del tratamiento. En los casos en que tal reducción en el tamaño del útero no sea observada, el dueño de la mascota deberá ser informado de la posibilidad de la falta de éxito en el tratamiento médico. El perro deberá ser reevaluado después de otros 2-5 días de tratamiento y si el útero ya no responde, ya sea con un enfoque complementario al tratamiento médico, una OVH debe ser considerada para ese paciente. La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) ha sido observada en algunos perras cuando el tratamiento médico es iniciado en pacientes con casos crónicos y no es seguida de una mejora significativa después de 3-4 días. Es recomendado por algunos autores una rutina para vigilar los parámetros de: fibrinógeno, productos de la degradación del fibrinógeno, d-dímeros y conteo de plaquetas. Cabe destacar que la CID fue esencialmente detectada cuando los perros fueron tratados mediante el uso de los antagonistas de los receptores de la P4 sin el uso de las prostaglandinas. La administración subcutánea de 100-500 UI/Kg de heparina en el inicio del tratamiento médico puede impedir la CID en desarrollo. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento no ha sido hasta el momento científicamente validado¹¹⁷.

1.8 RECURRENCIA DEL PIÓMETRA

La incidencia de recidivas con piómetra después del tratamiento médico sigue siendo controvertido, con resultados publicados contradictorios. Sin embargo, el porcentaje de recurrencia es, obviamente, menor a medida que en el tiempo hay mejoras en los enfoques terapéuticos y tratamientos. Meyers-Wallen et al. describe un éxito terapéutico en 10 de 10 animales tratados con una recurrencia del 40% de las hembras caninas dentro de 1 año, y el 77% en 27 meses¹¹⁸. Johnston et al. presentó un panorama de éxito

¹¹⁵ Bartoskova A, Vitasek R, Leva L, Faldyna M. Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *J Small Anim Pract* 2007;48:564–8.

¹¹⁶ England GC, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007;160:293–6.

¹¹⁷ Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70: 364–374. p. 369.

¹¹⁸ Meyers Wallen MH, Goldschmidt Flickinger GL. Prostaglandin F2a treatment of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:1557–61.

en las tasas de recurrencia tras un tratamiento conservador del piómetra con prostaglandinas e informó que se repitan unas tasas promedio del 10%¹¹⁹.

En un estudio publicado en 2003 por Trasch et al., el 18,9% de los perros tratados recaía después del tratamiento con únicamente la aplicación de aglepristone. En la mayoría de los casos de recurrencia, hubo cambios quísticos en los ovarios y el endometrio. Los autores concluyeron que la tasa de recurrencia puede ser minimizada por la selección de hembras caninas sin quistes ováricos e HEQ. A pesar de que podría ser posible reducir la incidencia de la HEQ y sus efectos sobre el piómetra como se ha mencionado anteriormente, la presencia de quistes de ovario es más difícil de evaluar, incluso con ecografía. Además, no es posible diferenciar algunos quistes ováricos productores de estrógenos que de los no patológicos para-quistes ováricos o el cuerpo lúteo con una cavidad llena de fluido¹²⁰.

En el caso de un estudio basado en la comparación de la incidencia de piómetra en una población de perros tratados previamente para esta afección (n=57) y un grupo control emparejados por edad de perros que no habían presentado piómetra anteriormente (n=256), en donde no se pudo encontrar ninguna diferencia estadística en la probabilidad de que un perro de cualquier grupo de edad con o sin enfermedad pueda desarrollar un piómetra (aún no publicado). Por lo tanto, cuando el tratamiento y la regeneración de útero es satisfactoria, la probabilidad para que una perra pueda desarrollar piómetra de nuevo es la misma probabilidad de una nueva perra de la misma edad pueda desarrollar un piómetra. Estas conclusiones fueron las mismas en los términos de fertilidad, la cual no se ve afectada. Ello parece que un retraso en la respuesta al tratamiento está asociados con el aumento de la probabilidad de recurrencia de los síntomas, es decir, los perros que responden más rápidamente, es probable que se reproducen con éxito en el futuro; Como el piómetra se observa con frecuencia en perros de edad avanzada, la cría deberá intentarse en el primer estro después del tratamiento y en cada uno de los estros subsecuentes, si el cuerpo y el estado de salud lo permite, hasta que el número de cachorros se han obtenido o hasta que la enfermedad se repita. La principal razón de cruzar los animales es esencialmente no perder más en un ciclo ya que la edad está relacionada con la reducción de la fertilidad. Después del tratamiento, la tasa de fertilidad en general, se considera buena. Nelson y Kelly informó que 8 de 15 hembras caninas tratadas con prostaglandinas (después del estro) para un piómetra recuperaron su fertilidad después del tratamiento. El mismo grupo informó de la resolución clínica de las infecciones uterinas en 42 de los 44 perros (93%); 38 de Posteriormente, las hembras caninas whelped saludables cachorros. El éxito de la cría fue registrado en 9 de 20 tratados hembras caninas y seguido por 1 o más después del tratamiento. Espera tasas de concepción varió de 50 a 75%, dependiendo de la edad del animal considerado, con generalmente más altos de fecundidad en los animales más jóvenes¹²¹.

¹¹⁹ Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS. Disorders of the canine uterus. In: Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS, editors. Canine and feline theriogenology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 206–24.

¹²⁰ England GCW, Yeager AE. Ultrasonographic appearance of the ovary and uterus of the bitch during oestrus, ovulation and early pregnancy. J Reprod Fert 1993;47:107–17.

¹²¹ Trasch K, Wehrend A, Bostedt H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. J Vet Med A: Physiol Path Clin Med 2003;50:375-9.

2. ANTIPROGESTAGENOS TRATAMIENTO MEDICO PARA EL PIÓMETRA

2.1 AGLEPRISTONE

A comienzos del año 1975, en el Centro de Investigación de Roussel Uclaf, Georges Teutsch¹²² mejoró el proceso de síntesis de los 19-noresteroides. A pesar de la dificultad inherente de la síntesis de esta clase de moléculas, los investigadores no despertaron ningún interés por seguir indagando el control de la fertilidad aparejado con esta familia de compuestos. En 1976, G. Belanger, trabajando en el proceso de síntesis de la familia de los esteroides, halló que estas moléculas 19-noresteroides presentaban una gran afinidad para los receptores glucocorticoideos. En 1980, Roussel-Uclaf consideró prioritarias tres moléculas, RU 38140, RU 38473 y RU 38486, basando el objetivo en evaluar su actividad antiglucocorticoidea. Sólo una de estas tres moléculas, RU 486, fue capaz de resistir la actividad de la dexametasona y presentó una gran afinidad para los receptores de progesterona. Después de una extensa serie de estudios en conejos, RU 486 se consideró antagonista de la progesterona, dada su capacidad para unirse a los receptores sin inducir respuesta biológica alguna. En 1982, Hermann publicó los primeros resultados sobre la actividad abortiva de RU 486 en mujeres gestantes. Estos resultados fueron el punto de partida del desarrollo clínico de la molécula¹²³.

En 1988, en salud humana se obtuvo la primera autorización de comercialización de RU 486 como producto abortivo. Utilizado en solitario, su tasa de eficacia es del 80%, cifra que se eleva hasta el 99% en combinación con prostaglandinas. Debido a la gran presión ejercida en EE.UU. por los activistas antiaborto, el producto fue retirado del mercado. En Francia, el ministro de sanidad humana decidió mantener su comercialización, al considerar que RU 486 era “propiedad moral de la mujer”¹²⁴. En abril de 1989, RU 486 estaba disponible en el mercado francés, pero sólo en centros médicos especializados. En EE.UU., Bill Clinton prometió a las mujeres que pronto podrían disponer nuevamente de RU 486. En 1994, el Consejo Demográfico Norteamericano decidió promocionar el producto, si bien revocó su decisión en abril de 1997.

Desde el descubrimiento de la Mifepristona (Antiprogestina/Antiprogestágeno), los laboratorios Roussel-Uclaf han tratado de mejorar esta prometedora molécula. El descubrimiento de los receptores uterinos de progesterona, el efector molecular principal de un Antiprogestágeno en mamíferos, cambió la situación considerablemente.

¹²² Teutsch, G., Belanger, A. Regio and stereospecific synthesis of 11 beta-substituted 19-norsteroids Tetrahedron. Lett; 1979; 22: 2051-2054.

¹²³ Ulmann, A., Teutsch, G., Philibert, D. La pilule de demain: une anti-hormone Pour la Science. 1986; 100: 64-65.

¹²⁴ Dorosynsky, A. (1997) “Boycott threat forces French company to abandon RU 486” British Medical Journal. 314, 7088: 1150.

En 1986, el Dr. Lavaud¹²⁵ fue el primer veterinario que obtuvo la autorización para utilizar RU 486 en un estudio de campo en la perra¹²⁶ (6 a 23 días después del apareamiento). RU 486 (Mifepristone) se inyectó a la pauta posológica de 5 mg/Kg de peso corporal, por vía intramuscular, durante tres días consecutivos. Ninguna de las hembras caninas tratadas tuvo descendencia. A pesar de que Roussel-Uclaf había logrado un candidato excelente (RU 486), seguían trabajando en una “segunda mejor” molécula, más eficiente que la anterior con respecto al efecto abortivo, a la que se asignó el código RU 534.

El Aglepristone es un esteroide sintético, una molécula que procede directamente de la investigación de Roussel-Uclaf. Los estudios clínicos en hembras caninas se iniciaron en 1992 en las cuatro facultades de veterinaria nacionales en Francia. Hoechst-Roussel-Vet obtuvo en 1996 la autorización de comercialización de del Aglepristone. La decisión de Roussel-Uclaf de abandonar definitivamente la producción de preparados abortivos, tanto en sanidad humana como en sanidad animal, debido a la amenaza de boicot por parte de activistas, hizo que este laboratorio vendiera la licencia de Alizin a Laboratorios Virbac S.A.

¹²⁵ Lavaud, J. Avortement de convenance chez la chienne. Rapport de Recherche. Departement de recherche santé animale, Roussel-Uclaf. 1988.

¹²⁶ Lavaud, J. Emploi d'un antagoniste de la progestérone le RU 486, abortif chez la chienne. Prat. Med. Chir. Anim. Comp. 1989; 24: 3, 557-572

Figura 8. Estructura Química Antiprogestágenos.

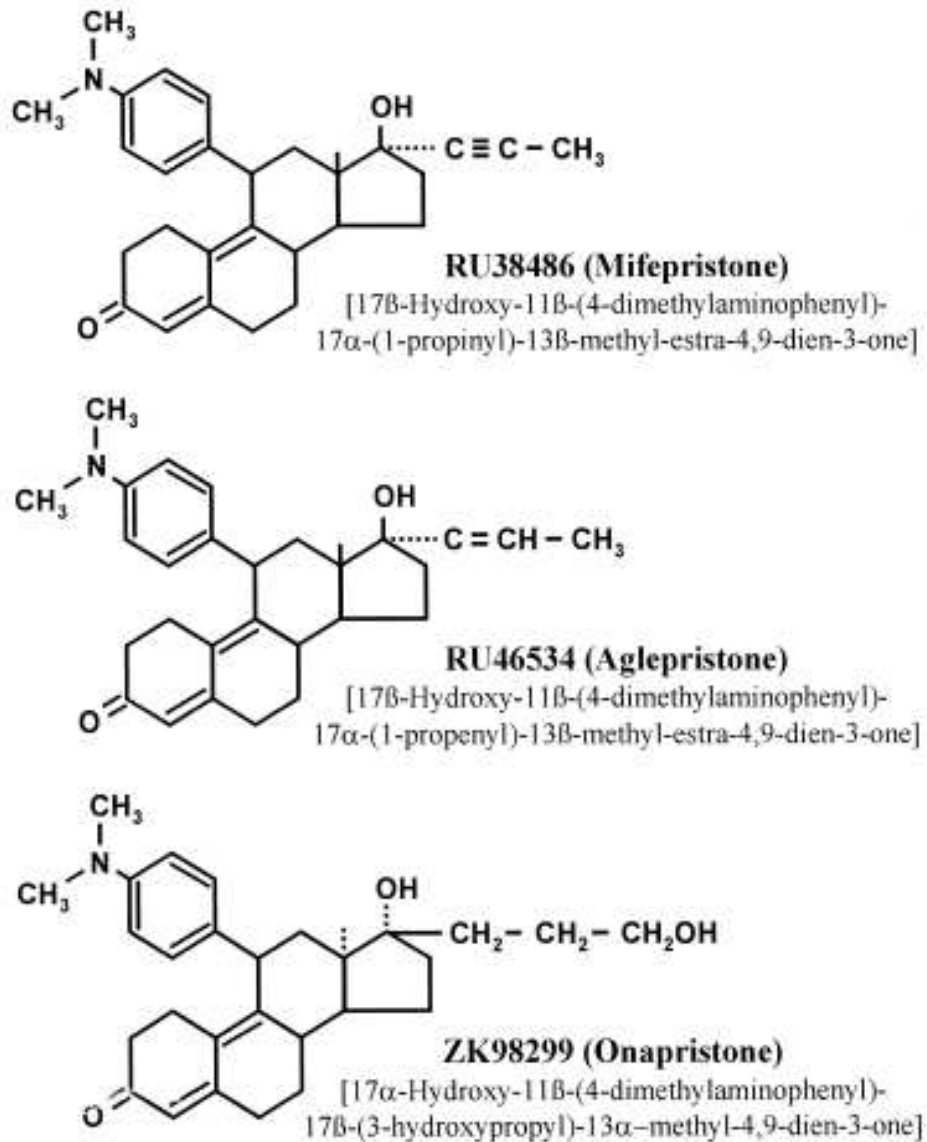


Fig. 3. Molecular structures of antiprogestins.

Fuente: B. Hoffmann, G. Schulerr. Receptor blockers -general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. Fig. 3 . Animal Reproduction Science. 2000; 60:61 295-312. p. 300.

2.2 NOMENCLATURA Y DESCRIPCIÓN

Aglepristone: Denominación genérica.
RU 46534 o RU 534: Denominación codificada de Roussel Uclaf.
Nomenclatura Química de Abstracts: (11 β , 17 β , Z)-11-[4(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-17-(1-propenil)-estra-4,9-dien-3-ona.
Fórmula molecular: C₂₉ H₃₇ NO₂

El Aglepristone es un esteroide sintético dotado de acción antiprogestagénica por competencia con la progesterona en los receptores de ésta. Por una parte se manifiesta como un potente antagonista progestínico y por otra, carece de efecto agonista incluso a dosis elevadas. RU 534 posee una afinidad de unión relativa (AUR) muy potente para el receptor progestágeno uterino de la perra, la gata y la coneja.

Tabla 4. Porcentaje del Área bajo la Curva (AUR).

Sustancias	% AUR	
	Perra	Gata
Progesterona	100%	100%
RU 534	312%	926%
RU 486	446%	1.221%

AUR elevada para el receptor glucocorticoideo tímico (1,2 veces superior a dexametasona), AUR moderada para el receptor androgénico prostático (12 veces inferior a testosterona), AUR desdeñable para el receptor mineralocorticoideo renal (1.000 veces inferior a aldosterona) y AUR desdeñable para el receptor estrogénico uterino (3.000 veces inferior a estradiol). Se trata de un esteroide de la serie de sustitutos 11 β de 19 noresteroides con actividad antiprogestágena.

2.2.1 Composición Cualicuantitativa:

Forma Física: polvo blanco a débilmente amarillo.

Solubilidad: en varios disolventes. Prácticamente insoluble en agua (< 0,01 mg/ml); muy soluble en disolventes orgánicos (> 1.000 mg/ml en cloroformo).

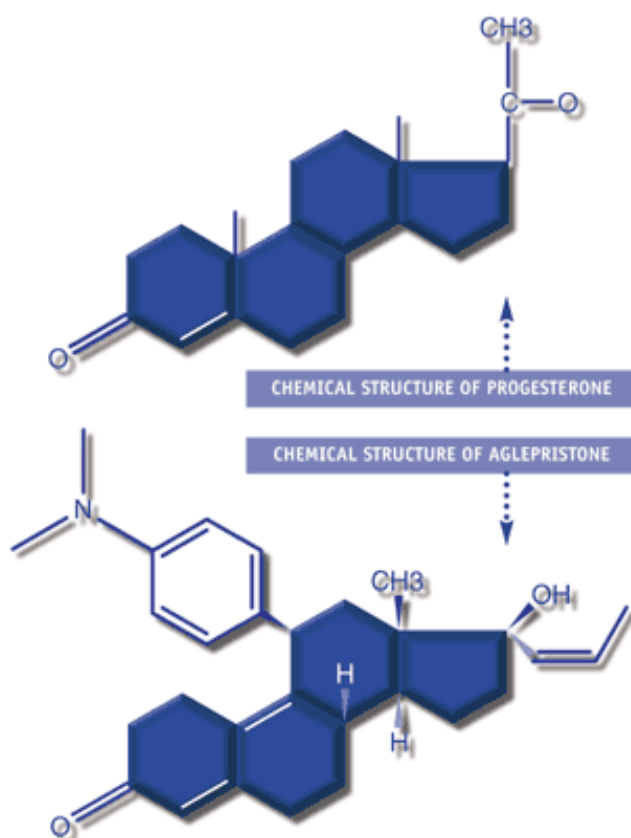
Principio activo: RU 46534 (Aglepristone) 30 mg

Excipientes: Etanol 10 mL
Aceite de maní c.s.p 100 mL

Forma Farmacéutica: Solución oleoalcohólica inyectable

Presentaciones: Vial de 10 mL.

Figura 9. Estructura Química Progesterona/Aglepristone.



Fuente: F. Fieni *et al.*, Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. Fig. 2 . International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001; A1219.0201

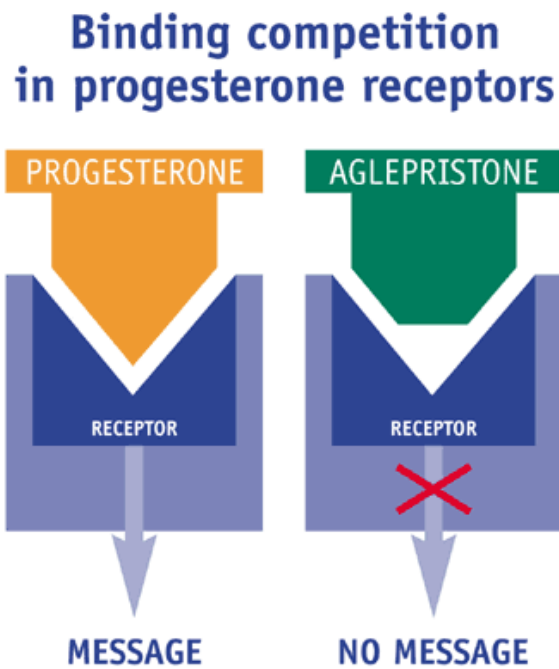
2.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha formulado la hipótesis, basada predominantemente en estudios de experimentación animal, que una interrupción corta del suministro de progesterona al útero humano grávido causaría una lesión irreversible en el endometrio decidualizado, conducente a la evacuación del producto de la concepción¹²⁷.

Las antihormonas tienen la capacidad de ligarse a receptores hormonales particulares sin provocar un mensaje hormonal o acción (Ver figura 10). A menudo, las antihormonas aumentan la síntesis y las concentraciones plasmáticas de otras hormonas por la inhibición de la retroalimentación normal de esas hormonas. Los Antiprogestágenos son esteroides sintéticos que se ligan con gran afinidad a los receptores de progesterona sin ninguno de los efectos de la progesterona. En las hembras caninas, se han estudiado dos antiprogestinas o antiprogestágenos: el Mifepristone (RU 486) y el Aglepristone (RU 534).

¹²⁷ Csapo, A.I., Erdos, T. Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; 126: 598.

Figura 10. Competencia para la fijación de los Receptores de P4.



Fuente: F. Fieni *et al.*, Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. Fig. 1. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001; A1219.0201

Los conocimientos sobre los mecanismos de acción de los antagonistas de los receptores de las hormonas esteroidales sigue siendo incompleta hasta el momento. Estas ejercen su actividad al unirse a los receptores de la hormona esteroide sin inducir la transcripción. La comprensión de este fenómeno se basa en el conocimiento de los procesos inducidos por la interacción del receptor-hormona. Las hormonas esteroidales son pequeñas moléculas lipofílicas capaces de pasar las membranas biológicas hacia el sitio blanco. Ellas se unen a receptores proteicos situados intracelularmente y después de décadas de debate y polémica, ahora hay pruebas abrumadoras de que estos receptores se encuentra básicamente en el núcleo¹²⁸ (Yamashita, 1998).

De acuerdo con la hormona que se une a estos receptores se puede clasificar según la unión en:

- a. Esteroidales (por ejemplo, progestágenos, andrógenos, estrógenos),
- b. Derivados Esteroidales (Vitamina D3)
- c. No Esteroidales (Hormona Tiroidea)
- d. Receptores para los que todavía no se han encontrado ligandos (Receptores Orphan)¹²⁹

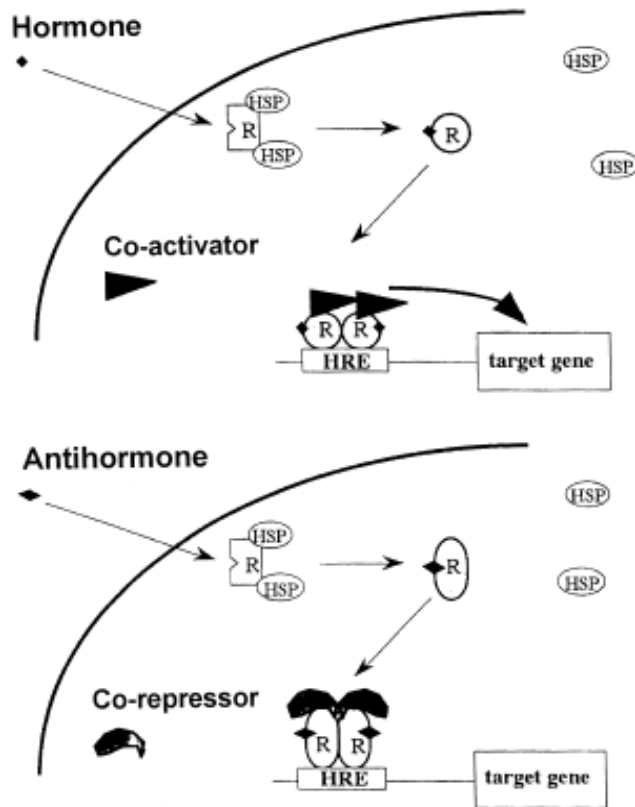
Las hormonas unidas a su receptor conducen a un cambio conformacional, lo que resulta en específicas uniones en secuencias palindrómicas de ADN (conocidos como Elementos

¹²⁸ Yamashita, S., 1998. Localization and functions of steroid hormone receptors. *Histol. Histopathol.* 13,255–270.

¹²⁹ B. Hoffmann, G. Schulerr. Receptor blockers -general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal Reproduction Science.* 2000; 60:61 295-312.

de Respuesta Hormonal, ERHs¹³⁰), así como receptores ligados diméricos, por lo tanto, una función de la hormona es inducir un ADN que fije o ligue. (Ver Figura 11).

Figura 11. Receptores de Hormonas Esteroidales.



Receptores de Hormonas Esteroidales (R): Representación esquemática de la acción Hormonal y Antihormonal.

HRE: Elementos de respuesta Hormonal

HSP: Proteínas de choque de calor
R: Receptor.

Fuente: B. Hoffmann, G. Schulerr. Receptor blockers -general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. Fig. 1 . Animal Reproduction Science. 2000; 60:61 295-312. p. 297.

2.3.1 Fijación de Aglepristone en los Receptores de Progesterona Uterinos:

Debido a su gran afinidad para los receptores de progesterona uterinos, el Aglepristone se fija en ellos prioritariamente y, en consecuencia, bloquea cualquier señal. En su presencia, el endometrio deja de recibir influencias de la P4, lo que imposibilita el mantenimiento de la gestación. En la gestación inicial, el Aglepristone inhibe los cambios en el endometrio y modifica las secreciones uterinas impidiendo de este modo la implantación de los óvulos. La administración de Aglepristone en una fase tardía de la preñez impide que la progesterona mantenga la gestación y, en consecuencia, induce un aborto verdadero con expulsión de los fetos¹³¹.

¹³⁰ Gronemeyer, H., Meyer, M.E., Bocquel, M.T., Kastner, P., Turcotte, B., Chambon, P., 1991. Progestin receptors: isoforms and antihormone action. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 40, 271–278.

¹³¹ F. Fieni *et al.*, Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. Fig. 1. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001; A1219.0201

2.3.2 Acción en el Nivel Hipotalámico-Hipofisario:

La consecuencia del aborto provocado (Ver figura 13) con aglepristone es el cese prematuro de la función luteínica. La luteolisis secundaria al aborto o la resorción puede guardar relación con la liberación uterínica de cantidades luteolíticas de la prostaglandina PGF2 alfa¹³².

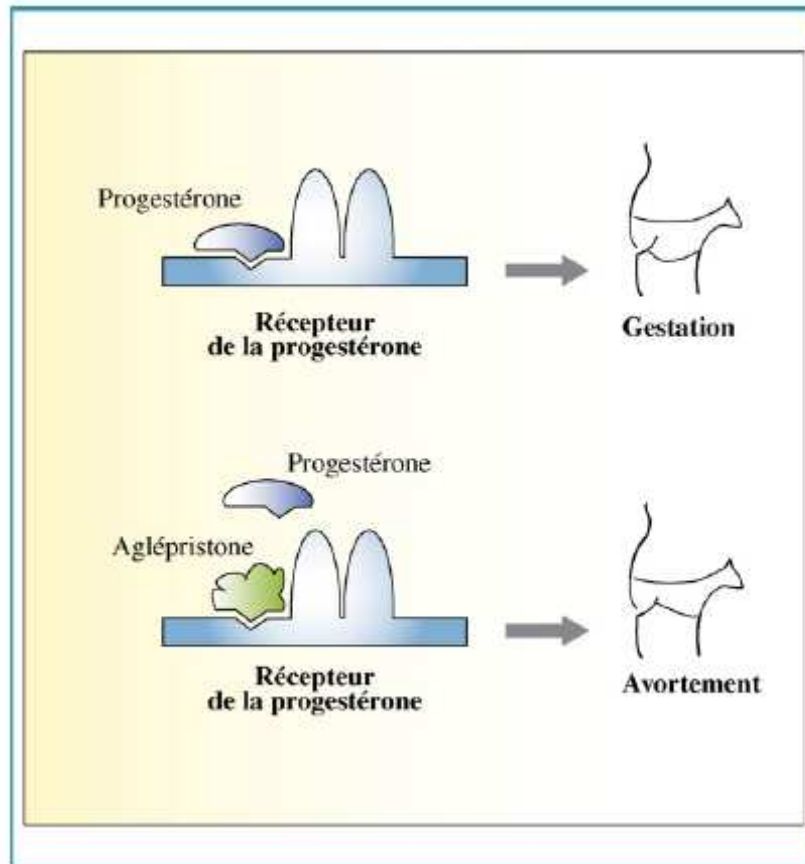
Basándose en la observación de la disminución de la amplitud y la frecuencia de las ondas de impulso de LH y la secreción de LH en humanos durante el tratamiento con RU 486, se ha especulado que la luteolisis prematura puede constituir un efecto del agonista de receptores de progesterona en el nivel Hipotalámico-Hipofisario¹³³. No se dispone de estudios pormenorizados en perros sobre el efecto de antagonistas de los receptores de P4 sobre el eje Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico. No obstante, el acortamiento observado del intervalo interestral que se asocia al tratamiento con Aglepristone permite suponer también una influencia del eje Hipotalámico- Hipofisario-Ovárico. La progresión desde el anestro precoz hasta el anestro tardío en la perra se asocia a un incremento de la FSH circulante, sin elevación concomitante de la concentración basal de LH. Esto indica que un incremento de la FSH circulante es un fenómeno crítico necesario para el inicio de la foliculogénesis ovárica y, en consecuencia, para la terminación del anestro. Por lo tanto, puede formularse la hipótesis de que el acortamiento del intervalo interestral, inducido por el Aglepristone, es consecuencia directa o indirecta del incremento de la liberación de la FSH hipofisaria¹³⁴.

¹³² Concannon, PW. *et al.* Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone mifepristone in dogs. J. Reprod. Fertil. 1990; 39: 534-542.

¹³³ Garzo, V.G., Liu, J., Ulmann, A., Beaulieu, E.E., Yen, S.S.C.C. Effects of an antiprogesterone (RU 486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988; 66: 508-517

¹³⁴ Galac, S., Kooistra, H.S., Butinar, J., Bevers, M.M., Dieleman, S.J., Voorhout, G. & Okkens, A.C. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. Theriogenology. 1999; 53: 941-950.

Figura 12. Actividad Antiprogestágena.



Fuente: A. Gogna., F. Fiéni. Interrompre la gestation chez la chatte. Fig. 2. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. 2008; 43: 33-38.

Los antiprogestágenos son esteroides sintéticos que se unen con gran afinidad a los receptores de la P4, bloqueando los efectos biológicos que ejerce la P4. Algunos antiprogestágenos también tienen la capacidad de interactuar con diferente afinidad de unión hacia los receptores de glucocorticoides¹³⁵

El Aglepristone actúa como un verdadero antagonista de la Progesterona P4 a nivel del útero, inicialmente sin una disminución en las concentraciones plasmáticas de la P4. La Mifepristona también terminó con la preñez en las hembras caninas dentro de los 3-4 días, sin efectos secundarios¹³⁶.

2.3.3 Actividad Antiprogestagénica:

In vitro, el Aglepristone muestra una afinidad 3 veces superior para el receptor prostagénico preparado a partir del útero de la perra, además 3, 8 y 9 veces superior en la coneja y en la gata, respectivamente, en comparación con la P4.

¹³⁵ Hoffmann B, . Application of the anti-progestin aglepristone for the conservative treatment of pyometra in the dog. Tierarztl Prax 2000;28:323-9.

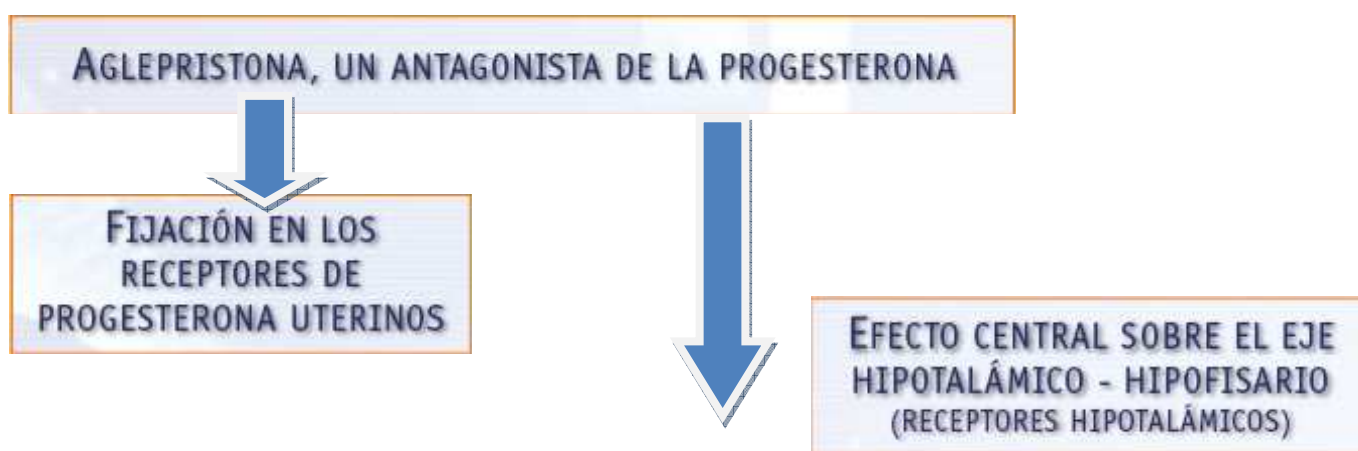
¹³⁶ Concannon PW, *et al.* Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs. J Reprod Fertil. 1990;88:99-104.

In vivo, en la rata preñada, una dosis de 10 mg/Kg de peso corporal por vía parenteral subcutánea provoca el aborto en todos los animales tratados.

Estos estudios han revelado que en la perra tiene lugar una reñida competencia entre el Aglepristone y la P4 natural por los receptores uterinos (la tasa de fijación es 3 con Aglepristone frente a 1 con P4). En la gata, la tasa de fijación es 9. No se han observado efectos antiglucocorticoideos en la rata a dosis de hasta 30 mg/Kg/día durante 4 días por vía subcutánea.

El perfil farmacológico del Aglepristone revela una potente actividad antiprogestagénica, tanto *in vitro* como *in vivo*, por administración oral o subcutánea. Esta propiedad concuerda con la indicación terapéutica propuesta, concretamente el aborto provocado en la perra.

Figura 13. Aglepristone Actividad Antiprogestágena.



Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

2.4 FARMACOCINETICA

El Seguimiento de las concentraciones plasmáticas del Aglepristone (RU 534) durante el efecto de la administración preclínica.

Determinación de los parámetros farmacocinéticos (**Cmax**, **Tmax**, **AUC**, **TPM**) y relación entre los efectos farmacocinéticos y terapéuticos. Estos estudios se realizaron en 24 hembras caninas Beagle gestantes, divididas en 4 grupos de 6 animales cada uno.

Tabla 5. Parámetros Farmacocinéticos.

Sustancia	Grupos (n=6)	Tasa posológica	Nº de inyecciones	Vía
RU 534	Grupo1	20 mg/kg/d	1	SC
RU 534	Grupo2	10 mg/kg/d	2*	SC
RU 534	Grupo3	5 mg/kg/d	3*	SC
RU 534	Grupo4	5 mg/kg/d	1	SC

Las muestras de sangre se extrajeron en el día 0 (día de la primera inyección) seguido de 8h, 24h, 48h, 72h, 96h, 7d, 8d, 9d, 10d, 11d, 15d, 18d, 22d, 25d, 29d 32d y 49d tras la primera inyección. Debido al número variable e inyecciones entre los grupos se decidió prescindir de análisis compartimental (modelo monocompartimental o bicompartimental).

Los resultados son los siguientes:

Tabla 6. Resultados.

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (día)	TPM(día)	AUC (ng/ml x d)
Grupo1	284,5	2,2	5,7	1.080,8
Grupo2	287,3	2,7	6,2	862,6
Grupo3	210	3,2	5,9	772,3
Grupo4	67,3	1,7	4,5	260,7

El grupo 2 sigue la tasa posológica recomendada del Aglepristone (Alizin). Después de dos inyecciones de 1 mg Kg/día con un intervalo de 48 horas, la concentración plasmática máxima (Cmax) se sitúa en torno a 280 ng/mL. Este pico se alcanza en el curso e 2,5 días (T max). El tiempo de permanencia medio (TPM) es de unos 6 días, incluyendo el tiempo de absorción medio a partir del lugar de inyección.

Tabla 7. Porcentaje de Abortos.

	% abortos	Período transcurrido hasta la aparición del aborto
Grupo1	100%	5 días
Grupo2	100%	3 días
Grupo3	83,3%	4 días
Grupo4	0%	/

Los resultados revelaron que el Aglepristone sigue una cinética lineal debido a que el pico de concentración (Cmax observada) es proporcional a la dosis y aparece en un período de tiempo (Tmax observado) independiente de la dosis después de una sola administración. Cmax, Tmax y AUC son comparables cuando RU 534 se inyecta una sola vez (20 mg/Kg) o dos veces, a razón de 10 mg/Kg, con un intervalo de 24 horas. Los valores AUC desde D0 hasta el día de la expulsión son diferentes en las hembras caninas tratadas con una inyección única (5 mg/kg) y las que reciben 20 mg/Kg (1 inyección o 2 inyecciones de 10 mg/Kg) o 15 mg/Kg (3 inyecciones de 5 mg/Kg). Con la tasa posológica baja de 5 mg/Kg no se produce la expulsión completa.

La tasa posológica de RU 534 a razón de 20 mg/kg de peso corporal inyectados una sola vez es comparable con la de 10 mg/Kg de peso corporal inyectados dos veces con un intervalo de 24 horas

Tras la administración de una tasa posológica de 10 mg/Kg, la excreción es muy lenta. Sólo el 60% de la dosis administrada se excreta durante los 10 primeros días, y en torno al 80% durante 24 días.

La excreción tiene lugar fundamentalmente por vía fecal (en torno al 90%), mientras que la excreción urinaria tiene menor importancia (7%) Este hecho concuerda con nuestros conocimientos sobre la excreción de hormonas esteroidales. La lentitud de la excreción se explica por la notable lipofilia y la casi segura existencia de un ciclo enterohepático.

2.5 AGLEPRISTONE COMO TRATAMIENTO MÉDICO DEL PIÓMETRA:

2.5.1 Generalidades

El piómetra es un síndrome patológico que afecta a hembras caninas adultas enteras (y a gatas) y causa varios signos clínicos y patológicos de enfermedad genital y sistémica. La impregnación repetida del útero por progesterona en la perra no gestante durante el ciclo estral estimula la secreción glandular del endometrio y suprime las contracciones del útero, con lo que se crean las condiciones ambientales favorables para el sobrecrecimiento de las bacterias uterinas¹³⁷.

Según los estudios preclínicos¹³⁸ y clínicos¹³⁹, el Aglepristone resulta ser una alternativa médica interesante para el tratamiento de la piómetra en hembras caninas porque, dada su elevada afinidad por los receptores de progesterona en el útero, previene los efectos nocivos de la progesterona. Un ensayo clínico multicéntrico¹⁴⁰ confirmó la eficacia de la Aglepristone en el tratamiento conservador de la piómetra. Posteriormente se han realizado ensayos que han evaluado protocolos de tratamiento que combinan la Aglepristone con prostaglandinas.

Los antagonistas de los receptores de Progesterona o Antiprogestágenos, grupo farmacológico perteneciente al Aglepristone ha sido recientemente usado en diversos países donde el fármaco está disponible, para tratamientos enfocados hacia el control del piómetra. Los antagonistas de los receptores de la Progesterona, como el Mifepristone¹⁴¹ o Aglepristone, se unen al receptor específico de la progesterona el cual bloquean por completo, evitando de esta forma cualquier actividad biológica. Los antagonistas de los Receptores de la Progesterona actúan de forma competitiva al prevenir que la Progesterona se una a su receptor para inducir la transcripción y ejercer todos sus efectos biológicos a nivel celular. En consecuencia, la ausencia de estimulación de los receptores y la activación que imita los efectos observados cuando se induce una luteólisis por lo que ocasiona la relajación del cuello del útero¹⁴².

Todavía existe alguna controversia acerca de la capacidad de este tratamiento para inducir las contracciones del útero por sí solo. A diferencia de la acción de la Prostaglandinas, los Antagonistas de la Progesterona no se espera que puedan inducir las contracciones del miometrio. Sin embargo, en algunos estudios han sugerido algunas

¹³⁷ Fransson B.A., Ragle C.A. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. Compendium 2003; 25: 602-612.

¹³⁸ Blendinger K., Bostedt H., Hoffmann B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in bitches with pyometra. J. Reprod. Fertil 1997;57: 317-325.

¹³⁹ Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. Theriogenology 2006;66: 1550-6.

¹⁴⁰ Hoffmann (B.), Lemmer (W.), Fieni (F.), Linde-Forsberg (C.), Verstegen (J.): Effects of treatment with Aglepristone on the development of pyometra in the bitch: observations of multi center study – Report from the joint meeting of EVSSAR/5th ESDAR annual conference held in Vienna, Austria, September 13-15, 2001.

¹⁴¹ Hoffmann B, Gerres S. Modellversuch zur Darstellung der antigestagenen Wirkung von RU 38486 bei der Hündin. Wien Tierarztl Mschr 1989;76:10-4.

¹⁴² Hoffmann B, Lemmer W, Fieni F, Linde-Forsberg C, Verstegen J. Effects of treatments with Aglepristone on the pyometra in the bitch: observations of a multicenter preclinical study. In: Proceeding of the Fifth Annual Conference of the European Society of Domestic Animal Reproduction; 2001.

hipótesis donde argumentan que las contracciones uterinas con inducidas indirectamente por la liberación local en el útero de la Prostaglandina endógena como consecuencia del proceso inflamatorio del endometrio asociado con el piómetra. En la experiencia de algunos autores, las contracciones uterinas asociadas con el uso de antagonistas de los receptores de Progesterona no han sido lo suficientemente claras como para permitir su uso seguro de este tipo de principios activos sin combinación de las Prostaglandinas. El uso de esta combinación de medicamentos resulta tanto en las contracciones uterinas y como en la inducción de la luteólisis, que a su vez impide todos los efectos de la Progesterona en el útero y en el sistema inmunológico, así que Aglepristone ha sido utilizado con eficacia en el tratamiento de las infecciones uterinas asociado con niveles plasmáticos elevados en las concentraciones de progesterona¹⁴³. Algunos trabajos recientes han descrito el uso de Aglepristone, en combinación con Cloprostenol, para el tratamiento de hembras caninas con piómetra¹⁴⁴.

El tratamiento con Aglepristone dentro de un protocolo de tratamiento solo fue un procedimiento seguro y eficaz para el piómetra, además representó un medio eficaz para inducir la apertura del cuello uterino en algunos de los casos de piómetra de cuello cerrada. Asimismo, la combinación de Aglepristone con Cloprostenol fue más eficaz en el tratamiento médico del piómetra de cuello abierto y cerrado que el Aglepristone cuando se aplicó solo¹⁴⁵.

2.5.2 Indicaciones para el tratamiento médico conservador de la Piómetra

Durante diversos simposios en el mundo entre otros durante el encuentro internacional de expertos en Aglepristone celebrado en junio de 2005 en Niza, se determinaron las indicaciones para el tratamiento médico conservador de forma minuciosa. El tratamiento básico del piómetra en hembras caninas sigue siendo la OVH, pero el tratamiento médico conservador en los casos de piómetra está indicado en aquellas hembras caninas dedicadas a la reproducción en las que se espera poder conservar el potencial reproductor.

Las infecciones uterinas posteriores al parto no son una indicación para el tratamiento con Aglepristone. En tanto que se discutió acerca de otras indicaciones que podrían ser aceptables pero para las que el Médico Veterinario debe considerar personalmente la relación entre riesgo y beneficio en cada uno de los casos, como ocurre en caso de una perra vieja o en estado crítico con un elevado riesgo quirúrgico o cuyo propietario no quiere ni pensar en cirugías. En ocasiones, el tratamiento médico permite posponer la OVH hasta que la perra se encuentre en mejores condiciones tras haber vaciado el útero.

2.5.3 Condiciones para el tratamiento médico del Piómetra

Una condición preliminar fundamental es que no haya peritonitis consecutiva a una ruptura uterina y posible septicemia. Debería evaluarse detalladamente el estado general de la perra y tener en cuenta algunas afecciones como:

- Síndrome Séptico

¹⁴³ Blendinger K, Bostedt H, Hoffmann B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in bitches with pyometra. *J Reprod Fertil* 1997;51:317–25.

¹⁴⁴ Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003;60:901–8.

¹⁴⁵ Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006;66: 1550–6.

- Insuficiencia Renal
- Hepatitis Reactiva
- CID;

Antes de pensar en el tratamiento médico. También debería realizarse un examen clínico y ecográfico minucioso, hemograma y análisis bioquímico antes de cualquier tratamiento médico. El tratamiento médico debe ir acompañado de un seguimiento esmerado, administración de líquidos cuando haga falta y reevaluaciones frecuentes del estado del animal. En casi todos los casos es preferible hospitalizar a la perra. En todos los casos debe sopesarse con cuidado la decisión de implementar un tratamiento médico en lugar de quirúrgico y ponerlo en práctica sólo en aquellos casos en los que pueda proporcionarse un seguimiento médico detallado y tras haber informado al propietario de los riesgos que comportaría una ausencia de respuesta al tratamiento y la necesidad de recurrir entonces a la OVH. Puede haber una reincidencia de la piómetra en los ciclos estrales posteriores al tratamiento.

2.5.4 Protocolos de tratamiento

Se utilizó el Aglepristone como tratamiento único¹⁴⁶ o combinado con antibióticos¹⁴⁷ con resultados bastante buenos para el tratamiento del piómetra de cuello abierto o cerrado con una dosis subcutánea de 10 mg/Kg los días D1, D2, D8 y D15 (más D29 si algún caso lo requiriera). En los piómetras de origen cerrado se observó una descarga purulenta a las 36 a 48 horas de haber iniciado el tratamiento, acompañada normalmente de una mejoría significativa del estado general de la perra¹⁴⁸. Es muy importante corregir cualquier desequilibrio de líquidos o electrolitos que pudiera presentarse en el animal.

Hoy por hoy, el protocolo recomendado para el tratamiento médico conservador de la piómetra consiste en combinar Aglepristone, PGF2 α y antibióticos¹⁴⁹. Puede bastar con 3 inyecciones subcutáneas de Aglepristone a 10 mg/Kg los días D1, D2 y D8 (la inyección del D10 es opcional) si se combina el Aglepristone con Prostaglandinas.

¹⁴⁶ Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006;66: 1550–6.

¹⁴⁷ Hoffmann B. Application of the anti-progestin aglepristone for the conservative treatment of pyometra in the dog. *Tierarztl Prax* 2000;28:323–9.

¹⁴⁸ Wehrend A., Trasch K. and Bostedt H. Treatment of the closed type of canine pyometra with the antigestagen Aglépristone. *Klientierpraxis* 2003; 48.

¹⁴⁹ Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003;60:901–8.

Figura 14. Protocolo Tratamiento Piometra.



Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

La combinación con prostaglandinas está recomendada a partir del tercer día de tratamiento, cuando ya se ha abierto el cuello. Las prostaglandinas, debido a su efecto útero tónico, favorecen un vaciado más rápido del útero y su actividad luteolítica específica refuerza la del Aglepristone.

Se han probado varios protocolos con prostaglandinas con resultados satisfactorios según la opinión de los participantes en el encuentro internacional de expertos en Aglepristone en el 5to Congreso Bianual de la EVSSAR celebrado en 2006 en Budapest y varias publicaciones que también lo soportan:

- ✚ Cloprostenol; 1 inyección de 1 μg / Kg / 24 horas desde D3 a D7¹⁵⁰ o 2 inyecciones a 1 μg / Kg el día D3 o D8 o 5 a 6 inyecciones a intervalos de 48 horas desde D3 a D12 o D15¹⁵¹.
- ✚ Dinoprost; inyección de 25 μg / Kg los días D3, D6 y D9 o 3 inyecciones de 25 μg / kg cada 24 horas del día D3 a D7 (Ph. Mimouni, datos personales comunicados a M. Lennoz)

¹⁵⁰ Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. Theriogenology 2006;66: 1550–6.

¹⁵¹ Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. Theriogenology 2003;60:901–8.

- ✚ Misoprostol: 10 µg / Kg orales BID desde D3 a D12¹⁵². Se recomienda insistentemente combinar la terapia antibiótica, bien sea amoxicilina – ácido clavulánico o quinolonas, durante un mínimo de 8 días según las distintas publicaciones.

2.5.5 Monitorización del tratamiento médico conservador del Piómetra

El tratamiento médico debería someterse a una monitorización rigurosa con reevaluaciones clínicas regulares de la perra a diario desde el comienzo del mismo. La perra debería ser hospitalizada para poder corregir cualquier desequilibrio de líquidos o electrolitos resultante de la infección del mismo modo que haríamos antes de un procedimiento quirúrgico. La ecografía es fundamental para asegurar que el útero se ha vaciado. El criterio más objetivo de eficacia del tratamiento es la reducción del diámetro de la luz uterina. Se considera que una disminución de más del 50% de dicho diámetro el día D8 es un criterio positivo, igual que, evidentemente, una mejoría en el estado general de la perra en 48 horas. La recuperación completa se confirma el día D28 por la desaparición de la descarga vulvar y de la luz uterina mediante ecografía. Los parámetros sanguíneos del animal deben haber retornado a la normalidad. La ausencia de recaída durante el siguiente ciclo estral¹⁵³ y, en el caso de las hembras caninas reproductoras, el retorno a la fertilidad, siguen siendo el criterio más útil de recuperación.

2.5.6 Resultados del tratamiento médico conservador

Los resultados se consideran de buenos a regulares según la publicación. Casi todas las hembras caninas mejoran significativamente o se curan completamente tras el tratamiento. Un pequeño porcentaje de los casos no experimenta mejoría y es necesario recurrir a la OVH. Algunas hembras caninas sufren una recaída durante el siguiente ciclo estral. Tras un tratamiento combinado con Aglepristona y antibióticos, el retorno a la fertilidad se considera excelente¹⁵⁴ o no siempre satisfactorio. La tasa de éxitos puede depender del estado hormonal de la perra en el momento de iniciar el tratamiento, es decir, de los niveles séricos de progesterona en el diestro o anestro. Las hembras caninas con niveles basales de progesterona (anestro) se consideran más difíciles de tratar, aunque se han descrito resultados satisfactorios en estas condiciones. Esta es la razón por la que, a pesar de todo, no parece que sea necesario medir el nivel de progesterona sérica antes del inicio de tratamiento médico conservador. Algunas hembras caninas no deberían someterse al tratamiento médico conservador de la piómetra. Las hembras caninas con quistes ováricos, o hiperplasia glandular quística marcada del endometrio, o estros irregulares no son buenas candidatas para el tratamiento médico porque tienen más riesgo de no responder al tratamiento o sufrir recaídas. Es necesario realizar más estudios, incluyendo la biopsia uterina, para refinar el pronóstico del tratamiento médico en este grupo de hembras caninas. También carecemos de datos sobre el tratamiento de la piómetra en hembras caninas que han recibido progestágenos¹⁵⁵.

¹⁵² Romagnoli S., Fieni F., Prats A., Gardey L., Vannozzi I., Rota A. Treatment of canine open-cervix and closed-cervix pyometra with combined administration of aglepristone and misoprostol – EVSSAR congress Budapest, Hungary, September 2006.

¹⁵³ Trasch K., Werhend A., Bostedt H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen Aglepristone. J. Vet. Med. A. 2003; 50: 375-379.

¹⁵⁴ Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. Theriogenology 2006;66: 1550–6.

¹⁵⁵ Hoffmann B. Application of the anti-progestin aglepristone for the conservative treatment of pyometra in the dog. Tierarztl Prax 2000;28:323–9.

2.6 TRABAJOS CIENTÍFICOS CON AGLEPRISTONE PARA EL TRATAMIENTO DE PIÓMETRA

2.6.1 Hoffmann “Uso de la antiproggestina, aglepristona, en el tratamiento conservador del piómetra en la perra¹⁵⁶”.

Material y Métodos:

Este estudio fue realizado en los centros siguientes:

- I. Universidad de Giessen Alemania.
- II. Facultad de Veterinaria de Nantes, Francia.
- III. Facultad de Veterinaria de Uppsala, Suecia.
- IV. Universidad de Lieja, Bélgica.

Sólo se incluyó en el estudio a hembras caninas que hubiesen presentado piómetra durante la fase reproductora del diestro (concentraciones de progesterona $\geq 1,0$ ng/mL de plasma (3,179 nmol/L) y líquido detectable en la luz uterina en el examen ecográfico; el Piómetra puede adoptar indistintamente una forma cerrada o abierta).

Protocolo de uso: Alizin a razón de 10 mg por Kg, vía SC., en D1 y D2, con un intervalo de 24 h. El segundo tratamiento y, en caso necesario, el tercero se administraron en D7 y D14, respectivamente.

Se registraron la luz uterina máxima detectable (mm) y el diámetro total del útero en el lugar de la luz máxima detectable (mm). Se consideró éxito total si ya no se detectaba líquido en la luz uterina el día 14 y el estado clínico general mejoraba hasta una puntuación ≥ 3 .

Las puntuaciones se basaron en lo siguiente:

- a. Estado general: puntuación 1 a 4 (1: intensamente menoscabado; 2: menoscabado; 3: algo menoscabado; 4: normal).
- b. Ingestión de alimentos: puntuación 1 a 4 (1: intensamente reducida; 2: reducida; 3: levemente reducida; 4: normal).
- c. Glándulas mamarias: puntuación 1 a 4 (1: evidentemente agrandadas; 2: agrandadas; 3: algo agrandadas; 4: no agrandadas).
- d. Secreción vulvar: puntuación 1 a 4 (1: evidentemente visible; 2: visible; 3: algo visible; 4: no visible).

Resultados: Número total de hembras caninas y asignación a las categorías I (tratamiento satisfactorio), II (tratamiento insatisfactorio), III (retirada por no satisfacer los criterios de inclusión) y IV (no inclusión a causa de desviaciones del protocolo clínico estandarizado).

Conclusión: El tratamiento fue satisfactorio en 25 hembras caninas; una mejoría general rápida, con normalización de la ingestión de alimentos y agua, discurrió paralelamente a un incremento de la secreción vulvar, que indujo la desaparición de una luz uterina detectable dentro del período de observación.

¹⁵⁶ Hoffmann B. Application of the anti-progestin aglepristone for the conservative treatment of pyometra in the dog. Tierarztl Prax 2000;28:323–9.

2.6.2 Fieni “Uso clínico de antiprogesterinas en el tratamiento de metritis / piómetra en la perra¹⁵⁷”.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del Aglepristone (Alizin) en combinación con prostaglandina PGF2 alfa en procesos infecciosos uterinos (Metritis y Piómetra) en hembras caninas presentadas en los servicios de la facultad de veterinaria.

Materiales y Métodos: Se distribuyó en tres grupos a 55 hembras caninas con metritis poyestrual:

Tabla 8. Clasificación por Grupo/Tratamientos.

Grupo 1: Metritis (secreción vulvar mucopurulenta sin agrandamiento de la luz uterina en el examen ecográfico) n = 11	Grupo 2: Piómetra abierta (secreción vulvar mucopurulenta con agrandamiento de la luz uterina en el examen ecográfico) n = 28		Grupo 3: Piómetra cerrado (agrandamiento de la luz uterina en el examen ecográfico sin secreción vulvar) n = 15	
n = 11 perras 10 mg/kg S.C. de aglepristona en D1, D2 y D8.	14 perras 10 mg/kg S.C. de aglepristona en D1, D2 y D8.	14 perras tratamiento adicional de D3 a D7 con 1 µg/kg S.C. de cloprostenol.	5 perras 10 mg/kg S.C. de aglepristona los días 1, 2 y 8.	10 perras recibieron tratamiento adicional de D3 a D7 con cloprostenol.
Los criterios de eficacia en D14, D28 y D90 fueron los siguientes: Recuperación del buen estado general Ausencia de secreción vulvar Ausencia de agrandamiento de la luz uterina.				
Control y tratamiento en caso de fracaso D14: 10 mg/kg S.C. de aglepristona D28: 10 mg/kg S.C. de aglepristona D90: control final en caso necesario.				

Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

Resultados: En cada una de las hembras caninas con piómetra de cuello cerrado, con las dos primeras administraciones de Aglepristone el tiempo medio hasta la dilatación del cuello uterino fue de **26 ± 13 horas**. El tiempo mínimo era de 4 horas tras la primera administración de aglepristona y en ninguna de las hembras caninas se dilató el cuello uterino al cabo de 48 horas.

Tabla 9. Resultados.

Tasa	Tiempo medio hasta la dilatación del cuello uterino	Intervalo (horas)
15/15 100%	26 ± 13 horas	4 - 48

Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

¹⁵⁷ Fieni, F., Bruyas, J.K., Tainturier, D., Battut, I. Clinical use of antiprogesterins in the treatment of metritis/ pyometra in the bitch. World Veterinary Congress. Lyons. 1999.

En el caso de hembras caninas con piómetra abierta o cerrada, el tratamiento adicional con cloprostenol entre D3 y D7 mejoró la tasa global de éxitos:

Tabla 10. Tratamientos.

Tratamientos	Día 14	Día 28	Día 90
Aglepristona	3/19 15,8%	9/19 47,4%	12/19 63,3%
Aglepristona Cloprostenol	9/24 37,5%	19/24 79,2%	21/24 87,5%

Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

La tasa de éxitos en D14 fue muy baja en las hembras caninas con piómetra de cuello cerrado (20%) en comparación con las que presentaban Piómetra de cuello abierto (50%); sin embargo, la tasa de éxitos en D90 fue superior en los casos de piómetra de cuello cerrado, con un 90% en comparación con un 86% en las hembras caninas con piómetra de cuello abierto. También se observó esta diferencia cuando las hembras caninas eran tratadas con Aglepristone solo.

Tabla 11. Porcentaje de Curación.

Aglepristona Cloprostenol	Día 14	Día 28	Día 90
Piómetra abierta	7/14 50%	11/14 78%	12/14 86%
Piómetra cerrada	2/10 20%	8/10 80%	9/10 90%

Fuente: Monografía Técnica. Alizin: Una Auténtica Innovación. Virbac S.A, 2001.

Tras obtener la curación no se observó piómetra en el estro siguiente.

Conclusión: Fueron pocas las hembras caninas que presentaron nuevamente piómetra al cabo de 2 ó 3 años, lo que representa cuatro estros sin trastorno alguno. La edad media de las hembras caninas (8 años) puede explicar la recidiva de piómetra dos años más tarde. Algunas de ellas recibieron de nuevo el mismo tratamiento con éxito. En hembras caninas de cría, la mejor manera de gestionar su capacidad reproductora es aparearlas en el estro siguiente, dado que la gestación evita la aparición de piómetra.

2.6.3 Gobello “Estudio de dos protocolos combinados de Aglepristone y Cloprostenol en el tratamiento del Piómetra de cuello uterino abierto en la perra¹⁵⁸”.

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica y la seguridad de Alizin, en combinación con un análogo sintético de la prostaglandina PG2 alfa, en el tratamiento del Piómetra de cuello abierto y cerrado.

¹⁵⁸ Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. Theriogenology 2003;60:901–8.

Materiales y Métodos:

- i. Animales: 15 hembras caninas cruzadas o de pura raza (16 meses a 15 años) con patología confirmada por ecografía.
- ii. Protocolo de uso: Grupo 1: (n = 8) recibieron Alizin + cloprostenol en D1, D3, D8, y en D15 si no habían curado previamente; Grupo 2: (n = 7) recibieron Alizin + cloprostenol en D3, D5, D8, D10, D12, y en D15 si no habían curado previamente.
- iii. Tratamiento adicional: Higiénico: colocación de un collar isabelino mientras persistiesen las secreciones vulvares purulentas. Antibióticos como amoxicilina + ácido clavulánico en hembras caninas con síntomas de piómetra y septicemia (leucocitosis > 15.000/ μ l y / o temperatura rectal > 39° C).

Criterios de eficacia: La eficacia del tratamiento se evaluó en D15 y / o se confirmó en D19 basándose en el examen ecotomográfico de la luz uterina y la persistencia o no de secreciones vulvares purulentas.

Resultados: En todas las hembras caninas de los grupos 1 (8 de 8) y 2 (7 de 7) se obtuvo éxito terapéutico en D15. No se hallaron diferencias entre ambos tratamientos en D15 ni en D29.

Conclusión: Los resultados preliminares del estudio de Gobello confirman la eficacia y la seguridad de la combinación Aglepristone / Cloprostenol en el tratamiento del piómetra de cuello abierto:

- Protocolo liviano: tasa de éxitos en D29: (8 de 8).
- Protocolo intermedio: tasa de éxitos en D29: (7 de 7). 35

3. CONCLUSIONES

- Se realizó una revisión bibliográfica profunda y exhaustiva para entender la fisiopatología del piómetra en las hembras caninas para de esta manera poder comprender mediante sustento científico además de bibliografía que mediante el uso de Aglepristone se puede obtener un tratamiento médico adecuado y óptimo para los casos de piómetra.
- Se revisó todo el proceso fisiopatológico del piómetra en las hembras caninas mediante documentos actualizados y bibliografía de vanguardia.
- Se definió la incidencia y la predisposición por ciertos individuos o razas que sean susceptibles a la enfermedad como posibles candidatos a un tratamiento médico con Aglepristone.
- Se entendió que mecanismos se están adoptando para el diagnóstico del piómetra en la actualidad.
- Se Comprendió los distintos tratamientos médicos que se implementan en la práctica clínica diaria para exponer sus ventajas o desventajas.
- Se describió al Aglepristone como un agente farmacológico que funciona como tratamiento médico mediante protocolos definidos por especialistas para el tratamiento del piómetra.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen, WE. Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment. *J Small Anim Pract* 1986;27:419–24.
- Arora, N, Sandford, J, Browning, GF, Sandy, JR, Wright, PJ. A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology* 2006;66:1530–6.
- Asheim A. Pathogenesis of renal damage and polydipsia in dogs with pyometra.
- Austad R, Blom AK, Borresen B. Pyometra in the dog: a pathophysiological investigation. III. Plasma progesterone levels and ovarian morphology. *Nord Veterinaermed* 1979;31:258–62.
- B. Hoffmann, G. Schulerr. Receptor blockers -general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. Fig. 3 . *Animal Reproduction Science*. 2000; 60:61 295-312. p. 300.
- Barrau, M, Abel, J, Verhage G, et al. Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. *Am J Anat* 1975;142:47–66.
- Bartoskova A, Vitasek R, Leva L, Faldyna M. Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *J Small Anim Pract* 2007;48:564–8.
- Bartoskova, A, *et al.* Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *J Small Anim Pract* 2007;48:564–8.
- Bigliardi E, Prmigiani E, Cavirani S, Luppi A, Bonati L, CorradiA. Ultrasonography and cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch. *Reprod Domest Anim* 2004;39:136–40.
- Blendinger K, Bostedt H, Hoffmann B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in bitches with pyometra. *J Reprod Fertil* 1997;51:317–25.
- Borresen, B. Pyometra in the dog: a pathophysiological investigation.I. The pyometra syndrome, a review. *Nord Veterinaermed* 1975;27:508–17.
- Bowen RA, *et al.* Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate caninepregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985;186:783–8.
- Chastain C,B, Panciera D, Waters C. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnishdogs. *Small Anim Endocrinol* 1999;9:8.

- Chen Y,M, *et al.* Uropathogenic virulence factors in isolates of *Escherichia coli* from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches. *Vet Microbiol* 2003;94:57–69.
- Chu PY, Salamonsen LA, Lee CS, Wright PJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in the endometrium of bitches. *Reproduction* 2002;123:467–77.
- Concannon PW, *et al.* Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil.* 1990;88:99–104.
- Csapo, A.I., Erdos, T. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 598.
- De Bosschere *et al.* Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology*2001;55:1509–19.
- De Bosschere H, Ducatelle R, Tshamala M. Is mechanically induced cystic endometrial hyperplasia (CEH) a suitable model for study of spontaneously occurring CEH in the uterus of the bitch? *Reprod Dom Anim* 2002;37:152–7.
- Debosschere H, Ducatelle R, Vermeirsch H, Van Den BroeckW, Coryn M. Cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected. *Theriogenology* 2001;55:1509–19.
- Dhaliwal, GK, England, G,C,W, Noakes, D,E. The effects of endometrial scarification on uterine steroid receptors, bacterial flora and histological structure in the bitch. *Anim Reprod Sci* 2002;69:239–49.
- Dorosynsky, A. (1997) “Boycott threat forces French company to abandon RU 486” *British Medical Journal.* 314, 7088: 1150.
- Dow C. The cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch. *Vet Rec* 1958;70:1102–8
- Dow, C. Experimental reproduction of cystic endometrial-pyometra complex in the bitch. *J Pathol Bacteriol* 1959;78:267–79.
- Egenvall, A, *et al.* Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Int Med* 2001;15:530-8.
- England GC, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007;160:293–6.
- England GC, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007;160:293–6.
- England GCW, Yeager AE. Ultrasonographic appearance of the ovary and uterus of the bitch during oestrus, ovulation and early pregnancy. *J Reprod Fert* 1993;47:107–17.

- Ewald BH. A survey of the cystic hyperplasia–pyometra complex in the bitch.
- Fayrer-Hosken RA, Mahaffey M, Miller-Liebl D, Candle AB. Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography. *Vet Radiol* 1991;32:287–9.
- Feldman EC, Nelson RW. Diagnosis and treatment alternatives for pyometra in dogs and cats. *Curr Vet Ther Small Anim Pract* 1989;10:1305–10.
- Feldman, E.C, Nelson RW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. In: Kersey R, editor. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. WB Saunders Co.; 2004. p. 852–67.
- Fieni F. *et al.*, Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. Fig. 1. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001; A1219.0201
- Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006;66: 1550–6.
- Fieni M, Fuhrer D, Tainturier JF, Bruyas, Dridi S. Use of PGF 2a analog, cloprostenol, for pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil* 1989;39:332–3.
- Fieni, F., Bruyas, J.K., Tainturier, D., Battut, I. Clinical use of antiprogestins in the treatment of metritis/ pyometra in the bitch. *World Veterinary Congress*. Lyons. 1999.
- Fransson B, *et al.* Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *J Vet Med Ser A* 1997;44:417–26.
- Fransson B.A., Ragle C.A. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. *Compendium* 2003; 25: 602-612.
- Fukuda, S, Incidence of pyometra in colony-raised Beagle dogs. *Exp Anim* 2001;50:325–9.
- Gabor G, Siver L, Szenci O. Intravaginal prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. *Acta VetHung* 1999;47:103–8.
- Galac, S., Kooistra, H.S., Butinar, J., Bevers, M.M., Dieleman, S.J., Voorhout, G. &
- Okkens, A.C. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology*. 1999; 53: 941-950.
- Gandotra VK, Singla VK, Kochhar HPS, Chauhan FS, DwivediPN. Haematological and bacteriological studies in canine pyometra. *Indian Vet J* 1994;71:816–8.
- Garzo, V.G., Liu, J., Ulmann, A., Beaulieu, E.E., Yen, S.S.C.C. Effects of an antiprogestone (RU 486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 508-517

- Gilbert RO, *et al.* A retrospective study of 40 cases of canine pyometra-metritis treated with prostaglandin F2 and broad-spectrum antibacterial drugs. *J Reprod Fertil Suppl* 1989;39:225–9.
- Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003;60:901–8.
- Gronemeyer, H., Meyer, M.E., Bocquel, M.T., Kastner, P., Turcotte, B., Chambon, P., 1991. Progesterin receptors: isoforms and antihormone action. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 40, 271–278.
- Hadley JC. The development of cystic endometrial hyperplasia in the bitch following serial uterine biopsies. *J Small Anim Pract* 1975;16:249–57.
- Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc* 1974;10:245–68.
- Heiene R, *et al.* Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. *Acta Vet Scand*
- Hoffmann (B.), Lemmer (W.), Fieni (F.), Linde-Forsberg (C.), Verstegen (J.): Effects of treatment with Aglepristone on the development of pyometra in the bitch: observations of multi center study – Report from the joint meeting of EVSSAR/5th ESDAR annual conference
- Hoffmann B, . Application of the anti-progesterin aglepristone for the conservative treatment of pyometra in the dog. *Tierarztl Prax* 2000;28:323–9.
- Hoffmann B, Gerres S. Modellversuch zur Darstellung der antigestagenen Wirkung von RU 38486 bei der Hundin. *Wien Tierarztl Mschr* 1989;76:10–4.
- Hubler M, Arnold S, Casal M, Flu"ckinger M, Hauser B, CorbozL, *et al.* Anwendung von niedrig dosiertem Prostaglandin F2a bei Hu"ndinnen. *Schweiz Arch Tierheilk* 1991;133:323–9
- Iseki K, IkemiyaY, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1468–74.
- Jackson PGG. Treatment of canine pyometra with dinoprost. *Vet Rec* 1979;105:131.
- Janssens, L,A, Janssens, G,H. Bilateral flank ovariectomy in the dog – surgical technique and sequelae in 72 animals. *J Small Anim Pract* 1991;32:249–52.
- Johnson, Ch.A.: Cystic endometrial hyperplasia, piómetra and infertility. In: Ettinger, S.J.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. p. 1636-1642
- Johnston SD, *et al.* Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). In: Kersey R, editor. *Canine and feline theriogenology*. WB Saunders Co.; 2001. p.206–24

- Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS. Disorders of the canine uterus. In: Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS, editors. Canine and feline theriogenology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 206–24.
- Koguchi A, Nomura K, Fujiwara T, Kawai Y, Okaniwa A. Maternal placenta-like endometrial hyperplasia in a Beagle dog (canine deciduoma). *Exp Anim* 1995;44:251–3.
- Lavaud, J. Avortement de convenance chez la chienne. Rapport de Recherche. Departement de recherche santé animale, Roussel-Uclaf. 1988.
- Lavaud, J. Emploi d'un antagoniste de la progestérone le RU 486, abortif chez la chienne. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1989; 24: 3, 557-572
- Ledger WL, Ellwood DL, Taylor MJ. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E-2 into a cervical artery. *J Reprod Fertil* 1983;69:511–5.
- Leethongdee S, Khalid M, Bhatti A, Ponglowhapan S, Kershaw CM, Scaramuzzi RJ. The effects of the prostaglandin E analogue misoprostol and follicle-stimulating hormone on cervical penetrability in ewes during the peri-ovulatory period. *Theriogenology* 2007;67:767–77.
- Lesboyries G, Berthelon D. Pathogenie et traitement de l'endometrite chronique de la chienne et de la chatte. *Bull Acad Vet Fr*1936;9:346.
- Maretta, S,M, *et al.* Pyometra and its complications. *Probl Vet Med* 1989;1:50–62.
- Meyers Wallen MH, Goldschmidt Flickinger GL. Prostaglandin F2a treatment of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:1557–61.
- Niskanen, M, Thrusfield MV. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *VetRec* 1998;43:493–8.
- Noakes DE, Dhaliwal GK, England GCW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. *J Reprod Fertil Suppl* 2001;57:395–406.
- Nomura, K, Nishida, A. Histological variations of canine deciduoma induced in non pregnant horn at different stages of unilateral pregnancy. *J Vet Med Sci* 1998;60:623–6.
- Nyland TG, Mattoon JS. Ovaries and uterus. In: Kersey R, editor. *Small animal diagnostic ultrasound*. 2nd ed., Saunders; 2002. p. 231–49.
- Obel A-L, Nicander L, Asheim A . Light and electron microscopic studies of the renal lesion in dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 1964;5:93–125.
- Onclin K, Verstegen JP. Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999;144:416–9.

- Onclin K, Verstegen JP. Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J Small Anim Pract.* 2003; 35:123-127.
- Pretzer, S,D, Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology* 2008;70:359–363.p.359.
- Rendano VJ. Radiographic evaluation of fetal development in the bitch and fetal death in the bitch and the queen. In: Kirk RW, editor. *Current veterinary therapy VIII.* WB Saunders; 1983. p.947–52.
- Romagnoli S., Fieni F., Prats A., Gardey L., Vannozzi I., Rota A. Treatment of canine open-cervix and closed-cervix pyometra with combined administration of aglepristone and misoprostol –EVSSAR congress Budapest, Hungary, September 2006.
- Root CN. Interpretation of abdominal survey radiographs. *Vet Clin North Am* 1974;4:763.
- Rouse BT, Lewis RJ. Canine glomerulonephritis: prevalence in dogs submitted at random for euthanasia. *Can J Comp Med* 1975;39:365–70.
- Sandholm M, *et al.* Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1975;167:1006.
- Sandholm M, Vasenius H, Kivisto AK. Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1975;167:1006–10.
- Schlafer, D.H. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. Fig. 5. *Theriogenology.* 2008; 70:349-358. p. 353.
- Schmitz T, Levine BA, Nathanielsz PW. Localization and steroid regulation of prostaglandin E2 receptor protein expression in ovine cervix. *Reproduction* 2006;13:743–50.
- Shemesh M, Dombrovski L, Gurevich M, Shore LS, Fuchs AR, Fields MJ. Regulation of bovine cervical secretion of prostaglandins and synthesis of cyclooxygenase by oxytocin. *Reprod Fertil Dev* 1997;9:525–30.
- Shirota K, Koyama R, Nomura Y. Glomerulopathy in swine: microscopic lesions and IgG or C3 deposition in 100 pigs. *Nippon Juigaku Zasshi* 1986;48:15–22.
- Shull RM, Johnston SD, Johnston GR, Caywood D, Stevens JB. Bilateral torsion of uterine horns in a nongravid bitch. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:601.
- *Small Anim Clin* 1961;1:383–6.
- Smith, F,O. Canine pyometra. *Theriogenology.* 2006;66:610-2
- Stone EA, Littman MP, Robertson JL, Bovee KC. Renal dysfunction in dogs with pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:457–64.
- Stone, E.A.: The uterus. In: Slatter, D.: *Textbook of Small Animal Surgery.* p. 1661-1672. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1985.

- Sugiura, K, et al. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology* 2004;209:619–27.
- Teutsch, G., Belanger, A. Regio and stereospecific synthesis of 11 beta-substituted 19-norsteroids *Tetrahedron. Lett*; 1979; 22: 2051-2054.
- Threlfall WR. Diagnosis and medical management of pyometra. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1995;10:21–9.
- Traish AM, Muller RE, Wotiz HH. Binding of 7 alpha, 17 alphadimethyl-19-nortestosterone (mibolerone) to androgen and progesterone receptors in human and animal tissues. *Endocrinology* 1986;118:1327–33.
- Trasch K., Werhend A., Bostedt H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen Aglepristone. *J. Vet. Med. A.* 2003; 50: 375-379.
- Troxel M, Cornetta A, Pastor K, Hartzband L, Besancon M. Severe hematometra in a dog with cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:85–9.
- Tsumagari, S, et al. Induction of canine pyometra by inoculation of *Escherichia coli* into the uterus and its relationship to reproductive features. *Anim Reprod Sci* 2005;87:301–8.
- Ulmann, A., Teutsch, G., Philibert, D. La pilule de demain: une anti-hormone Pour la Science. 1986; 100: 64-65.
- van Haaften B, Taverne MAM. Sonographic diagnosis of a mucometra in a cat. *Vet Rec* 1989;124:346–7.
- Varis J, et al. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol* 1993;46:607–10
- Verstegen, J, *et al.* Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology.* 2008; 70: 364–374. p.366-367
- Watts, J.R, Wright, P.J. Whithear, K,G. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. *J Small Anim Pract* 1996;37:54–60.
- Wehrend A., Trasch K. and Bostedt H. Treatment of the closed type of canine pyometra with the antigestagen Aglépristone. *Klientierpraxis* 2003; 48.
- Wheaton LG, Johnson AL, Parker AJ, Kneller SK. Results and complications of surgical treatment of pyometra: a review of 80 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989;25:563–8
- Yamashita, S., 1998. Localization and functions of steroid hormone receptors. *Histol. Histopathol.* 13,255–270.