

AFECCIONES UTERINAS SUBCLÍNICAS COMO CAUSA POTENCIAL DE INFERTILIDAD O SUBFERTILIDAD EN LA PERRA

Praderio RG^{1,2*}, García Mitacek MC^{1,2}, Nuñez Favre R^{1,2}, Stornelli MA¹

¹Cátedra de Reproducción Animal, Departamento de Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. ² CONICET. La Plata. Argentina.*

Resumen: Las afecciones uterinas que modifican el medioambiente uterino se asocian a fallas en la implantación. Una disminución en la eficiencia reproductiva puede ser producida por afecciones uterinas subclínicas de difícil diagnóstico. La hiperplasia endometrial es considerada actualmente como la afección uterina subclínica más frecuente en la perra. En los últimos años, estudios realizados sobre el útero canino han mostrado una alta prevalencia de endometritis subclínica. El objetivo de este trabajo fue realizar una actualización sobre las afecciones subclínicas del endometrio canino.

Palabras clave: Útero, perra, endometritis

UTERINE SUBCLINICAL CONDITIONS AS A POTENTIAL CAUSE OF INFERTILITY OR SUBFERTILITY IN THE BITCH

Abstract: Uterine condition modify uterine environment and could cause implantation failure. A decrease in reproductive performance could be produce for subclinical condition of difficult diagnosis. Currently endometrial hyperplasia is considered as the mos frequent uterin condition in the bitch. However, recent studies had shown a high prevalence of subclinical endometritis. The aim was performe an update about endometral subclinical diseases of canine endometrium.

Key Words: Uterus, bitch, endometritis

INTRODUCCIÓN

En la perra, ocurrida la ovulación y posterior fecundación, el embrión, en estadio de cigoto, llega al útero y migra hasta producirse la implantación entre los días 17 y 19, luego del pico de LH 4, 20. A partir de la implantación comienza el período de embrión propiamente dicho, el cual finaliza el día 35 con la completa organogénesis, dando inicio al período fetal. En este último período el feto se mantiene en crecimiento hasta el momento en que se desencadena el parto²⁰. La alteración del medio ambiente uterino se asocia a fallas en la implantación, debido a que se alteran las condiciones medioambientales del útero que permiten mantener la gestación⁶. Las enfermedades que afectan el medio ambiente uterino se pueden diferenciar en clínicas y subclínicas. Dentro de las clínicas podemos citar al complejo hiperplasia endometrial quística-piometra (HEQ-P), la endometritis postparto, hidrómetra y mucómetra, y hemómetra. Por otra parte, dentro de las afecciones subclínicas podemos citar a la hiperplasia endometrial quística y a la endometritis subclínica (ES). Por último, podemos nombrar a los tumores uterinos, que pueden ser clínicos o subclínicos dependiendo de su extensión y evolución, y los cuales presentan muy baja prevalencia en la perra.

Las enfermedades subclínicas en muchas ocasiones no son diagnosticadas ya que la única manifestación que poseen es la disminución de la capacidad reproductiva, no afectando la salud general del animal. En los últimos años, la importancia de la perra como reproductora fue aumentando, por lo cual, la medicina reproductiva fue avanzando. Es así, que se realizaron

estudios basados en las alteraciones que disminuyen la fertilidad ocurridas en las grandes especies, tomando como modelo de estudio a la vaca y la yegua.

El objetivo de este trabajo fue considerar impotancia de la hiperplasia endometrial quística y la endometritis subclínica dentro de las afecciones endometriales subclínicas en la perra.

Hiperplasia endometrial quística

La hiperplasia endometrial quística (HEQ) es una entidad caracterizada por cambios en el endometrio relacionados principalmente con la acción de la progesterona (P4), pero también con la acción de los estrógenos sobre el útero^{22, 25}. Estos cambios, como tal, no producen signos clínicos en la perra a excepción de infertilidad o subfertilidad, por lo cual es considerada cuando la perra es llevada a consulta, pues no logra quedar preñada. La HEQ se asocia a signos clínicos cuando se desarrolla el complejo HEQ-P. Una vez instaurada la HEQ, si ocurre invasión y multiplicación bacteriana desarrolla una piometra. Esta es una de las afecciones reproductivas más importantes en la hembra canina, tanto por su prevalencia como por su morbilidad y mortandad. Constituye un problema que no sólo compromete la capacidad reproductiva de la hembra sino que también pone en riesgo su vida, llevando muchas veces al deceso de la paciente. El complejo HEQ-P afecta con más frecuencia a hembras sexualmente maduras, de edad media a avanzada (generalmente mayores a 6 años) y/o a hembras jóvenes que han sido tratadas con progestágenos con el fin de evitar ciclos estrales y preñeces no deseadas.

El diagnóstico de la HEQ se aproxima mediante ultrasonografía¹ arribándose a diagnóstico definitivo mediante biopsia uterina⁹. Las alteraciones histopatológicas que se observan en el endometrio en la HEQ se describen posteriormente.

Endometritis Subclínica

La ES ocurre en hembras clínicamente sanas que presentan fallas en la concepción como único signo. Tanto en bovinos como en equinos, la ES produce grandes pérdidas económicas debido a la disminución de la eficiencia reproductiva, siendo una de las principales causas de infertilidad o subfertilidad, aumentando los intervalos parto-concepción y parto-parto^{3, 11, 13, 14, 15, 24}. En la perra, la ES era considerada de escasa importancia años atrás, mientras que la HEQ era considerada la afección uterina más común^{10, 26}. Este hecho podría asociarse a que las perras tuvieron un rol preponderante como mascotas en la sociedad y las consultas por problemas de fertilidad eran poco frecuentes en la clínica diaria por lo cual no se ahondaba demasiado en el tema. Actualmente, el desarrollo de la cría canina asociado al aumento en la demanda de caninos de raza y, en consecuencia, la expansión de criaderos caninos, ha incrementado el porcentaje de consultas en la clínica reproductiva por fallas en la concepción.

Cuando se presenta ES se altera el endometrio ocurriendo infiltración de células inflamatorias, cambios degenerativos en las células epiteliales del endometrio e incluso descamación de estas células hacia la luz uterina. Estos cambios no pueden detectarse mediante

estudios complementarios no invasivos como la ultrasonografía. Es así que, en la yegua y en la vaca, se han estudiado algunos métodos poco invasivos con el fin de obtener un procedimiento que permita el diagnóstico sencillo y confiable de la ES. En las mencionadas especies, el diagnóstico de ES se realiza mediante toma de muestras transcervicales para estudios citológicos e histológicos del endometrio.

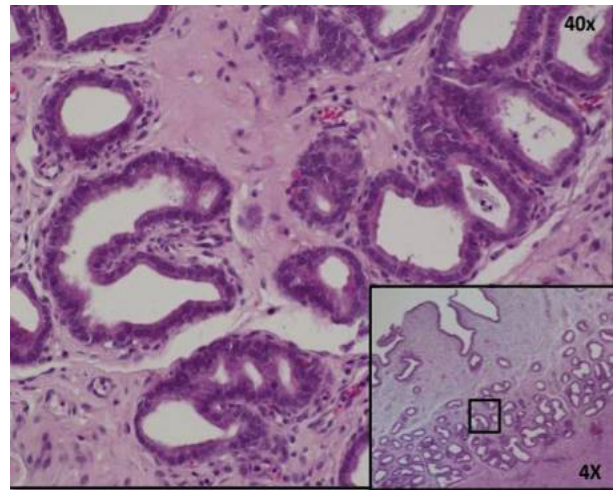


Figura 1 (Obj. 4X y 40x H&E). Hiperplasia endometrial. Se observa el endometrio con hiperplasia e hipertrofia glandular.

Biopsia uterina

Desde hace ya muchos años se implementa la biopsia uterina como método diagnóstico y pronóstico de fertilidad en las diferentes especies. En 1981, Doig y col. evaluaron biopsias endometriales en yeguas subfértiles o infértiles y las clasificaron de acuerdo al tipo de lesión. Los mencionados autores observaron que la biopsia endometrial permitía no sólo arribar al diagnóstico del grado de lesión, sino también establecer la probabilidad de preñez⁵. Más tarde, Kenney y Doig clasificaron las biopsias uterinas en cuatro categorías, basándose en la localización de las

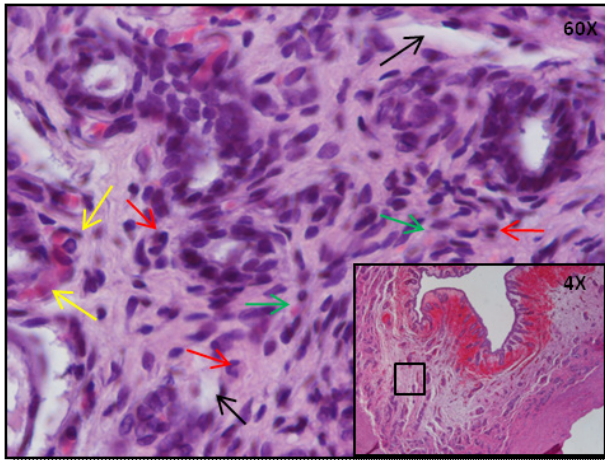


Figura 2 (Obj. 4X y 60 X H&E) ESA. Infiltrado inflamatorio PMN neutrófilos (flechas rojas), hiperemia (flechas amarillas), hemorragia (flechas verdes), edema (flechas negras).

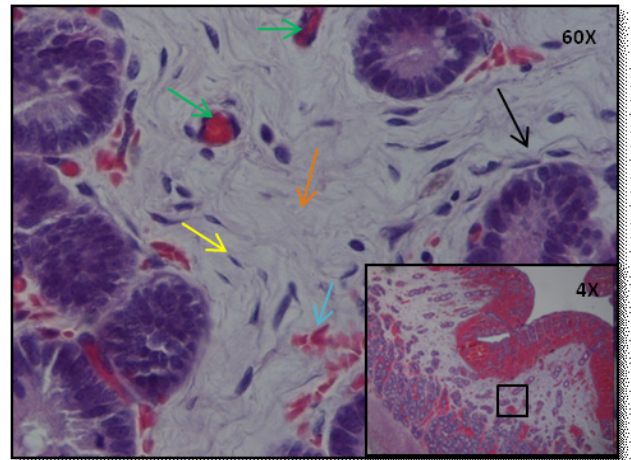


Figura 4 (Obj. 4X y 60X H&E). ESC. Fibrocitos (flechas amarillas), hiperplasia de tejido conectivo (flecha naranja), edema (flechas negras), hemorragia (flecha celeste), hiperemia (flechas verdes).

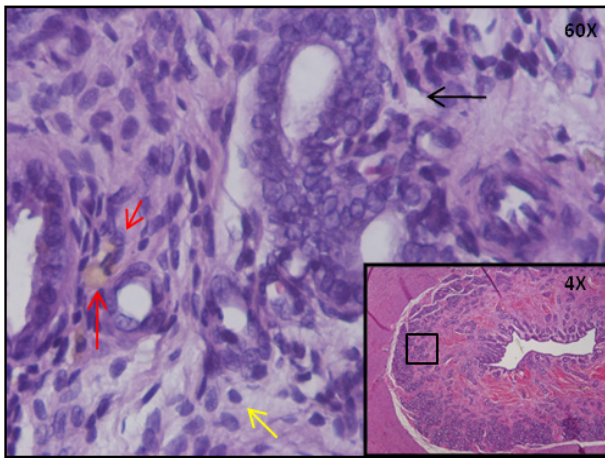


Figura 3 (Obj. 4X y 60X H&E). ESSA. Macrófagos con hemosiderina (flechas rojas), linfocitos (flecha amarilla), edema (flechas negras).

lesiones y en los tipos celulares encontrados. Con esta clasificación se otorga un valor pronóstico a la capacidad del endometrio para permitir la implantación, mantener la gestación y finalizar con un feto a término en equinos^{12, 21, 23}.

En la yegua y en la vaca la técnica para la toma de muestra uterina es transcervical, como se describió

anteriormente. En la perra, la vagina es muy larga, con una porción craneal estrecha, que presenta un fondo de saco o fórnix en su porción craneoventral y un pliegue de mucosa medio en dorsal. Estas características anatómicas hacen dificultoso el acceso al útero por vía transcervical, por lo que es un método poco utilizado en la especie. Se han realizado algunos estudios de investigación utilizando la técnica transcervical mediante endoscopia con la perra anestesiada^{26, 7, 2}. Sin embargo, este procedimiento por ser de realización dificultosa en dicha especie, requiere personal especializado y equipamiento costoso, por lo cual la técnica quirúrgica mediante laparotomía es la más realizada en la práctica diaria^{8, 16, 18, 17, 19}. La técnica quirúrgica, además de ser sencilla y fácil de realizar por el médico veterinario, tiene la ventaja de permitir visualizar todo el útero y los ovarios, y obtener una muestra que incluya todas las capas del útero; mientras que por la técnica transcervical solo obtenemos una porción de endometrio.

Imágenes histopatológicas

Los cambios histopatológicos asociados a HEQ son hiperplasia del endometrio acompañada de proliferación de las glándulas endometriales quísticas con distensión de su luz, de tamaño y forma irregulares (Figura 1).

Los cambios histopatológicos asociados a ES en la perra son degeneración, necrosis y/o descamación de las células del epitelio endometrial superficial, hemorragia, hiperemia y/o congestión así como edema en lámina propia, en diferentes grados. La misma se clasifica en a) ES aguda (ESA): moderada a severa hiperemia y/o congestión, hemorragia así como un infiltrado celular inflamatorio difuso (PMN neutrófilos, Figura 2), b) ES subaguda (ESSA): moderada a severa hiperemia y/o congestión, hemorragia junto a un infiltrado celular inflamatorio en el que además de neutrófilos, se observaron linfocitos y macrófagos con o sin hemosiderina (Figura 3); y en c) ES crónica (ESC): linfocitos y macrófagos, hiperplasia de tejido conectivo, en ocasiones con atrofia de glándulas endometriales, leve a moderada hiperemia y/o congestión. Asimismo, en aquellos casos con presencia de hemorragia moderada se observaron abundantes macrófagos con hemosiderina (Figura 4)

Discusión y conclusión

Si bien actualmente la HEQ se considera como la afección uterina más frecuente en la perra, debemos comenzar a considerar a la ES en los diagnósticos diferenciales de infertilidad o subfertilidad. Los estudios realizados en los últimos años han mostrado una alta prevalencia de ES en la perra,

siendo incluso mayor a la prevalencia de HEQ. Gifford y col. colectaron biopsias uterinas de 399 perras subfértiles y observaron endometritis en el 42,6 % (170/399) y quistes endometriales en el 33,3 % (133/399; 8. En concordancia con los mencionados hallazgos, Praderio y col. hallaron una alta prevalencia de afección endometrial. Al evaluar microscópicamente el útero de hembras clínicamente sanas observaron una prevalencia de endometritis de 60 % (18/30) y una prevalencia de HEQ de 17 % (5/30;18. Así mismo, Mir y col., observaron una prevalencia de endometritis de 29 % (4/14) y de HEQ de 14,5 % (2/14;16. En otro estudio con un mayor número de muestra, Praderio y col. observaron una prevalencia de endometritis de 59 % (47/79) y de HEQ de 9 % (7/79; Praderio y col., datos aún no publicados). Todos los resultados obtenidos por los autores antes mencionados coincidieron con trabajos previos de Christensen y col., quienes mostraron prevalencia de endometritis de 50 % (10/20) y de HEQ de 35 % (7/20; 2.

En los estudios realizados en los últimos años la ES fue más frecuente que la HEQ, lo que indicaría que años atrás la ES no era considerada dentro de los diagnósticos diferenciales de infertilidad/subfertilidad o bien, que la prevalencia de HEQ era mayor en comparación con lo ocurrido actualmente. Este hecho podría asociarse a la disminución del uso de progestágenos como anticonceptivos en la perra. Así mismo, el tipo de paciente estudiado (infértil/subfértil/sin antecedentes) y la cantidad de muestras evaluadas, así como el momento del ciclo estral en el que se tomaron las muestras, podrían haber influido en los resultados obtenidos por los diferentes autores.

En la vaca y en la yegua, la importancia e influencia de la ES sobre la disminución de la eficiencia reproductiva de la hembra es bien conocida desde hace ya muchos años. Sin embargo, su etiopatogenia aún no se conoce completamente. Los trabajos realizados en los últimos años en caninos sugieren que el impacto de la ES sobre la eficiencia reproductiva de la perra es similar al de las especies mencionadas anteriormente. Por este motivo, esta entidad merece ser estudiada en mayor profundidad en la perra con el fin de llegar a conocer su etiopatogenia, lo cual permitirá instaurar tratamientos eficaces y/o medidas de prevención, mejorando de este modo la eficiencia reproductiva de muchas hembras caninas.

Agradecimientos

A la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP por facilitar el lugar de trabajo. Al CONICET por los fondos otorgados para becas e investigadores.

Bibliografía

1. Bigliardi E, Parmigiani E, Cavirani S, Luppi A, Bonati A, Corradi A. (2004). "Ultrasonography and Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch". *Reprod Dom Anim* 39, pp. 136-140.
2. Christensen BW, Schlafer DH, Agnew DW, Wang C, Kozlowski C, Asa CS. Diagnostic value of transcervical endometrial biopsies in domestic dogs compared with full-thickness uterine sections. *Reprod Domest Anim*. 2012; 47 (6): 342-46.
3. Cocchia N, Paciello O, Auletta L, Uccello V, Silvestro L, Mallardo K, Paraggio G, Pasolini MP. Comparison of the cytobrush, cottonswab and low-volume uterine flush techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*. 2012; 77(1): 89-98.
4. Concannon P, Tsutsui T, Shille V. Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *J Reprod Fertil Suppl*. 2001; 57:169-79.
5. Doig PA, McKnight JD, Miller RB. The use of endometrial biopsy in the infertile mare. *Can Vet J*. 1981; 22(3): 72-6.
6. Feldman EC, Nelson RW. "Infertilidad, trastornos reproductivos asociados y alteraciones del desarrollo sexual". En:

Feldman EC, Nelson RW, 2007. *Endocrinología y Reproducción canina y felina*. (3ra ed.). Buenos Aires, Argentina; Inter-Médica, pp. 964-1004.

7. Fontaine E, Levy X, Grellet A, Luc A, Bernex F, Boulouis HJ, Fontbonne A. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. *Reprod Domest Anim*. 2009; 44(2): 196-99.
8. Gifford AT, Scarlett JM, Schlafer DH. Histopathologic findings in uterine biopsy samples from subfertile bitches: 399 cases (1990-2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2014; 244(2): 180-86.
9. Johnson, C.A. (2005). "Enfermedades Reproductivas". En: Nelson, R.W., Couto, C.G. *Medicina Interna de Animales Pequeños*. (3ra ed.). Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica.
10. Johnston SD, Kuztritz MVR, Olson P. Clinical approach to infertility in the bitch. En: Johnston, 2001. *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia, USA; Ed. WB Saunders, pp. 257-73.
11. Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2004; 62(1-2): 9-23.
12. Kenney R, Doig P. Equine endometrial biopsy. En: *Current therapy in Theriogenology*, 1986. Morrow, D. 2nd edition. Lea and Febiger. Philadelphia, pp. 723-29.
13. LeBlanc MM, Causey RC. Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. *Reprod Domest Anim*. 2009; 44(3): 10-22.
14. LeBlanc MM. Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post-mating-induced endometritis in the mare. *Reprod Domest Anim*. 2010; 2: 21-7.
15. Madoz V. Endometritis subclínica en vacas de tambo: diagnóstico, prevalencia e impacto sobre la eficiencia reproductiva. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. 2011.
16. Mir F, Fontaine E, Albaric O, Greer M, Vannier F, Schlafer DH, Fontbonne A. Findings in uterine biopsies obtained by laparotomy from bitches with unexplained infertility or pregnancy loss: an observational study. *Theriogenology*. 2013; 79(2): 312-22.
17. Pires MA, Payan-Carreira R. Resident macrophages and Lymphocytes in the canine endometrium. *Reprod. Dom. Anim*. 2015; 50: 740-749.
18. Praderio RG, García Mitacek MC, Nuñez Favre R, Bonaura MC, Rojas Zamora CA, Stornelli MA. Endometritis subclínica en caninos. Biopsias uterinas en perras clínicamente sanas. Libro de resumen del II Simposio Latinoamericano de Reproducción Animal. Santiago, Chile. 13 y 14 de noviembre de 2014, pp. 241.
19. Praderio, R.G.; García Mitacek, M.C.; Massone, A.R.; Stornelli, M.C.; de La Sota, R.L.; Stornelli, M.A. Histopathologic and bacteriological findings in uterine biopsy samples and concentrations of C reactive protein as a serum marker in bitches with subclinical endometritis. 8th International symposium for canine and feline reproduction (ISCFR). Francia, junio de 2016. P. 153.
20. Pretzer SD. Canine embryonic and fetal development: a review. *Theriogenology*. 2008; 70(3): 300-03.
21. Rivera Cantero GA. Caracterización histopatológica del

endometrio de yeguas con antecedentes clínico reproductivos de subfertilidad. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. 2003.

22. Smith FO. Canine pyometra. *Theriogenology* 66 (2006) 610-612.

23. Sertich PL. Intrauterine diagnostic procedures. En: Samper JC, Pycock JE, McKinnon AO, 2007. *Current therapy in equine reproduction*. Philadelphia, USA; Ed. Saunders Elsevier, pp. 36-43.

24. Sheldon IM, Price SB, Cronin J, Gilbert RO, Gadsby JE. Mechanisms of infertility associated with clinical and subclinical endometritis in high producing dairy cattle. *Reprod Domest Anim*. 2009; 44(3): 1-9.

25. Silva-Molano, R.F.; Loaiza-Echeverri, A.M. (2007). "Piómetra en animales pequeños". *Vet Zootec* 1 (2), pp. 71-86.

26. Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*. 2008; 70(3): 364-74.

27. Watts JR, Wright PJ. Investigating uterine disease in the bitch: uterine cannulation for cytology, microbiology and hysteroscopy. *J Small Anim Pract*. 1995; 36(5): 201-06.