

COMUNICACIÓN

## Un caso de mucohematometra en una perra: descripción y análisis de un tratamiento con aglepristona y cloprostenol

### A case of mucus hematometra in a bitch: description and analysis of a treatment with aglepristone and cloprostenol

Alfonso Sánchez Riquelme<sup>1,2</sup>, Carolina Rojas Beato<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Se describe el caso de una perra Dogo de Burdeos de 2.5 años llevada a consulta por secreción vaginal mucosanguinolenta abundante alrededor de tres semanas pos-celo. Al momento del examen se observó compromiso sistémico con fiebre, deshidratación y decaimiento. En el examen ginecológico se constató el estado de diestro (progesterona >10 ng/ml), citología vaginal con abundante cantidad de mucus, detritos celulares y escasos neutrófilos. Ultrasonográficamente se observó un útero distendido, saculado y con abundante cantidad de contenido anecogénico. La condición sistémica se trató con analgésicos y antiinflamatorios (Metamizol, Ketoprofeno, Tramadol), indicándose además antibioticoterapia (Enrofloxacino) por 7 días. Se instauró una terapia en base a Aglepristona, dos administraciones c/24 h y Cloprostenol, tres administraciones c/24 h, lográndose la remisión del cuadro en una semana. Los antecedentes, la evidencia y el análisis del caso permiten postular el diagnóstico clínico de mucohematometra.

**Palabras clave:** perra, mucohematometra, hiperplasia endometrial quística, aglepristona

<sup>1</sup> Núcleo de Investigaciones Aplicadas en Ciencias Veterinarias y Agronómicas, Facultad de Medicina Veterinaria y Agronomía, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Las Américas, Viña del Mar, Chile

<sup>2</sup> E-mail: [asanchez@udla.cl](mailto:asanchez@udla.cl)

Recibido: 20 de marzo de 2021

Aceptado para publicación: 16 de octubre de 2021

Publicado: 22 de diciembre de 2021

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

## ABSTRACT

The case of a 2.5-year-old Dogue de Bordeaux dog brought for consultation due to abundant mucosanguineous vaginal discharge around three weeks after oestrous. At the time of the examination, systemic compromise with fever, dehydration and decay was observed. The gynaecological examination revealed diestrous state (progesterone >10 ng/ml), vaginal cytology with abundant mucus, cellular detritus, and few neutrophils. Ultrasonographically, a distended, saccular uterus with abundant anechoic content was observed. The systemic condition was treated with analgesics and anti-inflammatories (Metamizole, Ketoprofen, Tramadol), and antibiotic therapy (Enrofloxacin) for 7 days. A therapy was established based on Aglepristone, two administrations every 24 h and Cloprostenol, three administrations every 24 h, achieving remission of the condition in one week. The background, evidence and analysis of the case allow postulating the clinical diagnosis of mucohematometra.

**Key words:** bitch, mucus hematometra, cystic endometrial hyperplasia, aglepristone

## INTRODUCCIÓN

Según Schlafer (2012), las lesiones más comunes del útero canino se pueden clasificar como a) anomalías del crecimiento y reparación del endometrio y b) infecciones asociadas con endometritis. No obstante existir abundante investigación en torno a la enfermedad endometrial canina, no existe plena claridad en cuanto a la etiopatogenia de un grupo de patologías concomitantes, como sería la relación sistemáticamente propuesta entre hiperplasia endometrial quística (HEQ) y piometra, utilizándose un lenguaje técnico que tiende a uniformar dichas patologías en la forma de un complejo (complejo HEQ-piometra). En estos casos, el rol de la progesterona como generadora de cambios celulares y moleculares en el epitelio uterino resulta indiscutible (Sánchez y Arias, 2017).

En el espectro de las enfermedades uterinas que incluye las anomalías del crecimiento y reparación endometrial destacan el HEQ, hiperplasia endometrial pseudo-placentacional (HEP), pólipos endometriales,

adenomiosis y quistes de inclusión serosos, siendo menos frecuentes la sub-involución de sitios placentarios (Schlafer y Miller, 2007). Cabe destacar que para cuadros de HEQ y HEP se describe que la presencia de secreciones uterinas, que eventualmente podrían favorecer el establecimiento de una endometritis con infección bacteriana (Schlafer, 2012).

England (2019) indica que, desde una perspectiva clínica, las descargas vaginales suelen ser indicadoras de patología uterina, esto en presencia de un cuello uterino abierto. Según Pretzer (2008), la HEQ puede implicar el hallazgo de piometra, hematometra, hidrometra o mucometra, destacando que las tres últimas entidades difieren de la piometra en que el fluido uterino es clásicamente estéril, siendo sanguinolento, seroso y seromucoso, respectivamente. En casos de HEP se ha descrito presencia de distensión uterina con colecta de mucus (Mir *et al.*, 2013). Se presenta el caso de una perra Dogo de Burdeos con posible hiperplasia endometrial pseudo-placentacional.

## CASO CLÍNICO

El 8 de marzo de 2021, una hembra Dogo de Burdeos, nulípara, de 2.5 años, 40.5 kg de peso corporal (Figura 1a) y con historial de signos de proestro de baja intensidad, es atendida en consulta de especialidad en su cuarto ciclo estral en el Centro Veterinario de la Universidad de Las Américas, en Viña del Mar, Chile. La paciente presentaba abundante secreción vaginal de carácter mucosanguinolento (Figura 1b). El proestro se había iniciado el 13 de febrero y al inicio del celo (22 de febrero) se le realizó un seguimiento de progesterona sérica para estimar la ovulación, arrojando un valor de  $>10$  ng/ml, siendo inseminada por tres días consecutivos.

Al momento del examen clínico general, la paciente se mostraba decaída, anoréxica desde hace tres días, deshidratada y con hipertermia de  $40^{\circ}\text{C}$ . Se le dio tratamiento de soporte con suero fisiológico, Enrofloxacin al 5%, Metamizol, Tramadol y Ketoprofeno por vía intravenosa. A las dos horas de instaurado el tratamiento se restableció el equilibrio electrolítico y disminuyó la fiebre y el dolor.

En el examen ginecológico se constató una secreción profusa de tipo mucosanguinolenta, sin presencia de pus ni mal olor. En el hisopado vaginal destacó abundante mucus y detritus celulares, células intermedias y escasa presencia de neutrófilos y eritrocitos (Figura 1c). Además, se tomó una muestra de sangre de la vena cefálica para la determinación de progesterona sérica (Target Canine Ovulation Kit®, BioMetallics, USA) obteniéndose un valor  $>10$  ng/ml. Con el propósito de establecer el origen de la secreción se realizó examen ultrasonográfico, observándose un útero saculado con zonas anecogénicas limitadas por una pared más ecogénica con incremento en el diámetro de los cuernos uterinos (figuras 1d,e).

Dada las características del cuadro con cérvix abierto y el valor reproductivo de la hembra, se propuso y se acordó con el propietario realizar un tratamiento, el cual consistió en Enrofloxacin (Baytril® 150 mg, Bayer, Alemania) en dosis 5 mg/kg cada 12 horas vía oral durante 7 días, Ketoprofeno (Naxpet® 30 mg, Dragpharma, Chile) en dosis 1 mg/kg cada 24 horas vía oral durante 5 días y Aglepristona (Alizin®, Virbac, Francia) en dosis 10 mg/kg cada 24 horas vía subcutánea durante 2 días. Además, a partir del cuarto día de la consulta se administró Cloprostenol (Veteglan®, Calier, España) 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 24 horas vía subcutánea durante 3 días.

Al tercer día, después de haber administrado las dos dosis de aglepristona, se realizó un control médico. El propietario indicó que el flujo vaginal había disminuido en forma notable. Se repitieron los exámenes colpocitológico y ultrasonográfico, observándose una disminución significativa en la presencia de mucus y aumento de la celularidad en el frotis vaginal (Figura 1f). En el examen ultrasonográfico destacó la disminución en la saculación y dilatación del útero con una clara merma del contenido anecogénico y del diámetro de los cuernos respecto a lo observado en la consulta inicial (figuras 2a,b).

El estado general de la paciente denotó una clara mejoría con una remisión franca del flujo vaginal luego del tratamiento con cloprostenol. Se practicó un chequeo adicional a la paciente una semana más tarde observándose una mejoría significativa en su estado general, y el aspecto del útero se modificó a una ecogenicidad más homogénea e intermedia, muy semejante a la observada en puerperio (Figura 2c). En la evaluación colpocitológica destacó la disminución de mucus, presencia de células intermedias y aparición de neutrófilos normales (Figura 2d).

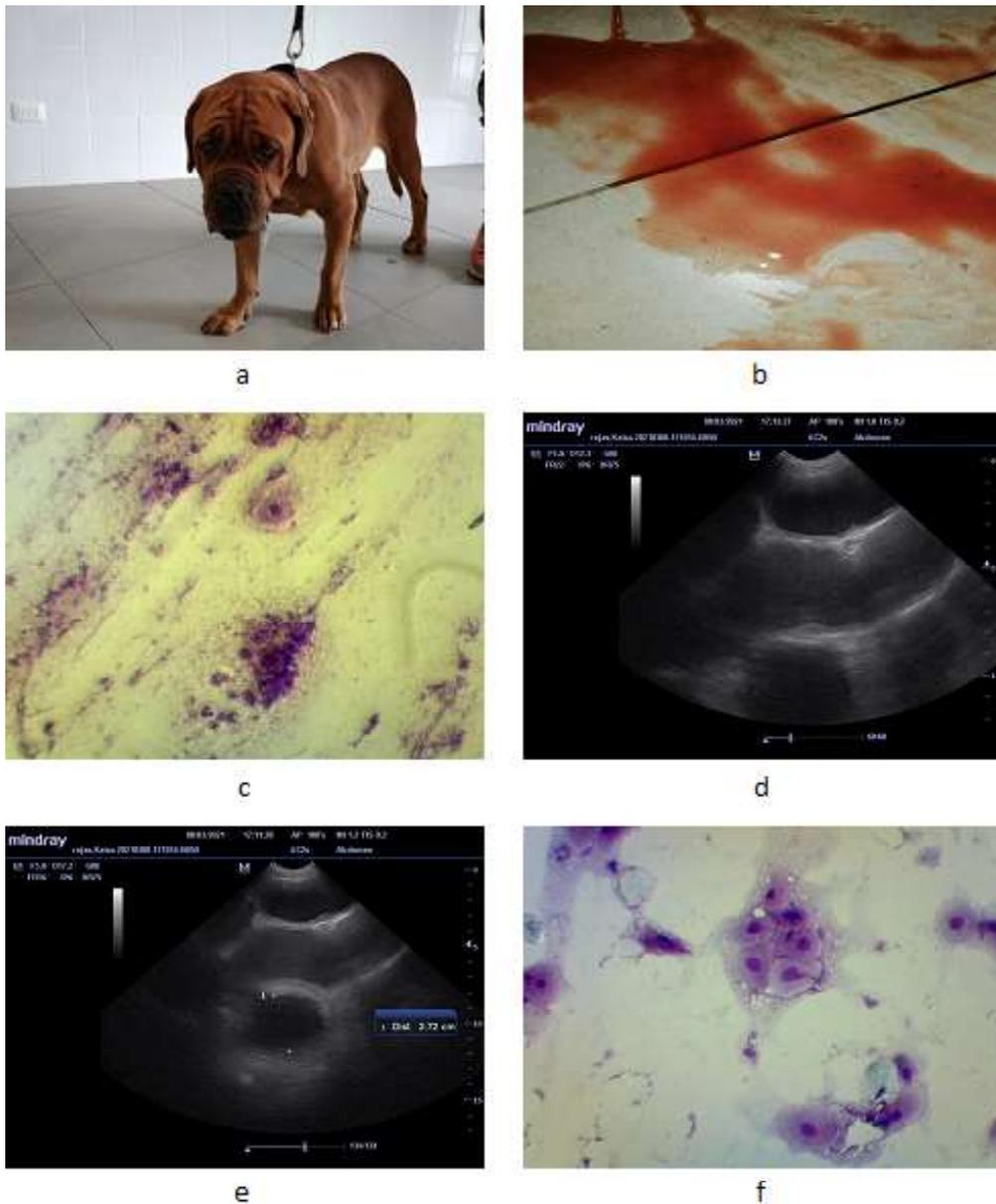


Figura 1. Hembra Dogo de Burdeos, nulípara, de 2.5 años presentada a consulta por abundante secreción vaginal de carácter mucosanguinolento y decaimiento general (08/Mar/21). (a) Estado general de la paciente; (b) Secreción vaginal mucosanguinolenta abundante; (c) Frotis vaginal con abundante presencia de mucus, detritus celulares, células intermedias y escasos neutrófilos. May-Grünwald Giemsa, 10x; (d) Imagen ecográfica con presencia de útero saculado con zonas anecogénicas limitadas por una pared más ecogénica; (e) Imagen ecográfica donde destaca el incremento en el diámetro de los cuernos uterinos; (f) Frotis vaginal con escasa presencia de mucus y moderada cantidad de células intermedias, no se observan neutrófilos. May-Grünwald Giemsa, 10x

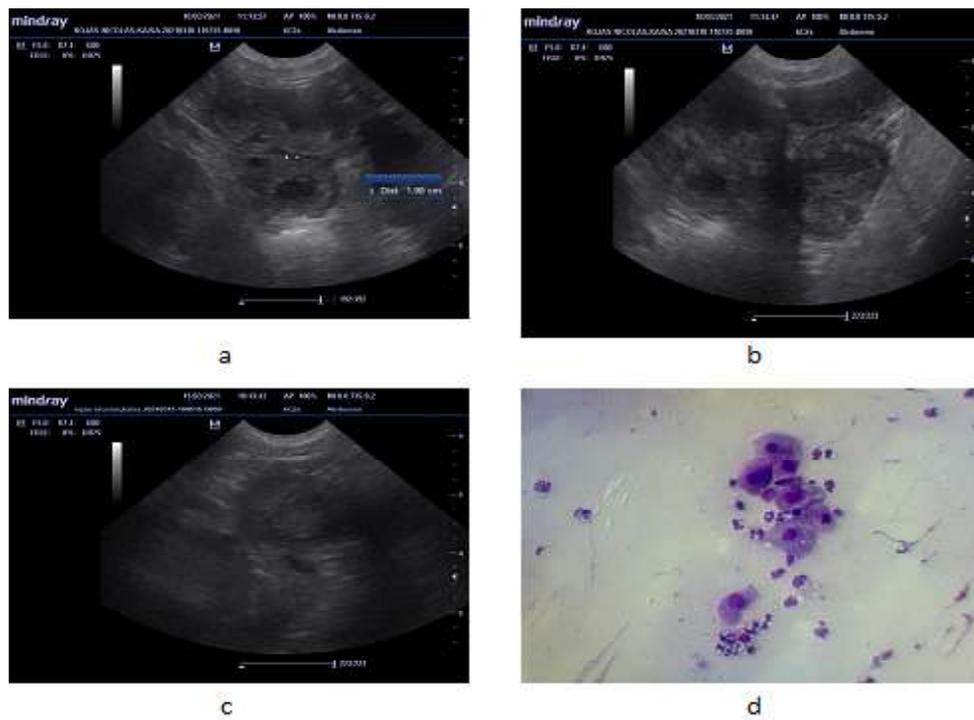


Figura 2. Hembra Dogo de Burdeos, nulípara, de 2.5 años presentada a consulta por abundante secreción vaginal de carácter mucosanguinolento y decaimiento general sometida a tratamiento con aglepristona (10/Mar/21). (a) Imagen ecográfica con reducción en el diámetro de los cuernos uterinos; (b) Imagen ecográfica con reducción de contenido anecogénico en el útero y visualización de la capa endometrial (15/Mar/21); (c) Imagen ecográfica de útero donde destaca la reducción del contenido anecogénico en el lumen del órgano y visualización de la capa endometrial; (d) Frotis vaginal con escasa presencia de mucus, moderada cantidad de células intermedias y neutrófilos. May-Grünwalg Giemsa, 10x

## DISCUSIÓN

La condición patológica del presente caso comenzó de forma espontánea posterior al celo, en el cual la hembra fue inseminada intravaginalmente tres veces sin preñar. Los niveles de progesterona ( $P_4$ ) sérica ( $>10$  ng/ml) permiten confirmar el estado de diestro al momento de la examinación ginecológica (Sánchez y Arias, 2017). La abundante descarga vaginal, sin contenido purulento, se puede atribuir a una condición de HEQ o HEP, gatillados por el efecto de la

$P_4$  sobre las células endometriales (Pretzer, 2008; Schlafer y Gifford, 2008; Schlafer, 2012).

El presente caso presentó características inusuales, según lo descrito para patologías uterinas, con descarga vaginal no purulenta, dado que la hembra denotó complicaciones sistémicas, las cuales podrían estar asociadas a endometritis. En este sentido, Santana *et al.* (2020) reportan una asociación significativa entre HEP e inflamación uterina. En relación con los signos sistémicos cabe considerar que, al generarse un cuadro

inflamatorio, se produce la liberación de mediadores proinflamatorios como la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), que atraviesan la barrera hematoencefálica y activan células endoteliales y neuronas capaces de producir prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en condiciones sépticas y no sépticas (Blomqvist y Engblom, 2018). La PGE<sub>2</sub> es un lípido sintetizado a partir de ácido araquidónico por acción de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y PGE sintetasas, y sus efectos fisiológicos y patológicos se generan al interactuar con receptores protanoides tipo E (EP 1-4) presentes en diferentes tipos celulares (Tsuge *et al.*, 2019).

Existe evidencia de la relación que existe entre la liberación de PGE<sub>2</sub> y los síntomas sistémicos de inflamación aguda. Se ha demostrado que la PGE<sub>2</sub> se une a sus receptores de tipo EP3 expresados de manera abundante en neuronas GABAérgicas del área preóptica del hipotálamo induciendo fiebre (Lazarus *et al.*, 2007). Esta ruta de señalización podría explicar la aparición de los síntomas como el dolor, la fiebre, anorexia y letargo que presentaba la paciente, aun cuando no cursó con un cuadro infeccioso propiamente tal. Asimismo, explicarían el potente efecto que tuvo en la paciente la administración de Ketoprofeno y Metamizol a las dos horas de instaurado el tratamiento farmacológico. Cabe destacar que la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) actúan inhibiendo la actividad de las enzimas COX, indispensables para la formación PGE<sub>2</sub> (Narumiya y Furuyashiki, 2011). Cabe señalar que la inflamación puede estimular la expresión de COX-2 y PGE en el endometrio y en el cérvix de la perra (Tamada *et al.*, 2015) lo cual tendría una influencia en la presencia de cérvix abierto observado en el presente caso.

Si bien la inflamación uterina presenta rangos que van desde una leve endometritis intersticial de células mononucleares hasta una inflamación neutrofilica severa, con acumulación intraluminal de exudado neutrofilico (Schlafer y Gifford, 2008), en este caso analizando los frotis vaginales no se observa la

presencia de células inflamatorias que pudiesen asociarse a un cuadro infeccioso propiamente tal, pues solo aparecieron neutrófilos hacia el final del tratamiento. La patogénesis de la endometritis intersticial de células mononucleares no está bien establecida, pero una hipótesis es que puede deberse a una infección bacteriana crónica subclínica durante el proestro y el celo (Schlafer y Gifford, 2008).

Según Santana *et al.* (2020), existe una asociación significativa entre la frecuencia de HEP y diestro, así como también entre HEP e inflamación uterina. Con base a las características clínicas del caso observado, se propone la hipótesis de que la secreción mucosanguinolenta tendría su asiento en la HEP, una lesión que resulta de un marcado crecimiento exuberante del endometrio en un patrón difuso o segmentario con un marcado parecido a los tejidos maternos que se encuentran debajo de la placenta zonal canina normal. A menudo se produce una necrosis coagulativa de los segmentos luminales de los pliegues endometriales que producen restos amorfos en el lumen uterino que pueden confundirse con un exudado purulento (Schlafer y Gifford, 2008). Existe evidencia de que una irritación leve, posiblemente asociada a una infección de bajo grado, es suficiente para iniciar esta cadena de eventos proliferativos, pero solo cuando el endometrio está bajo la influencia de progestágenos (Chen *et al.*, 2001).

En el aspecto terapéutico, el tratamiento con aglepristona logró reducir significativamente el cuadro, destacando que este competidor por receptores de P<sub>4</sub> no modifica las concentraciones plasmáticas de P<sub>4</sub>, pero indirectamente induce las contracciones uterinas y la dilatación cervical (Jurka *et al.*, 2010). Además, el uso de cloprostenol tuvo por objeto ayudar al vaciamiento uterino, dado su efecto ecbólico, lográndose la remisión del cuadro en el lapso de una semana con solo tres aplicaciones en los días 3, 4 y 5 desde realizada la consulta, esto considerando el protocolo descrito por Gobello *et al.* (2003) para el tratamiento de perras con piometra a cérvix abierto.

De acuerdo con los antecedentes mencionados y la presentación del cuadro clínico de la paciente se confirmó el diagnóstico de mucohematoma. El uso de aglepristona en conjunto con cloprostenol mostraron reducir significativamente la signología de la paciente. Ambos fármacos, en conjunto con la terapia de soporte general, detuvieron el deterioro de su estado general y, sobre todo, permitieron evitar que la paciente tuviera que ser sometida a una intervención quirúrgica para resolver el cuadro. La progresión del presente caso demuestra que un buen diagnóstico y manejo clínico, junto con el uso de alternativas farmacológicas como el aglepristona, pueden tener un gran aporte terapéutico en el manejo de este tipo de patologías en hembras caninas.

#### LITERATURA CITADA

1. **Blomqvist A, Engblom, D. 2018.** Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist* 24: 381 - 399. doi: 10.1177/1073858418760481
2. **Chen Y, Wright P, Lee C. 2001.** A model for the study of cystic endometrial hyperplasia in bitches. *J Rep Fer S* 57: 407-414.
3. **England G 2019.** Infertility in the bitch and queen. In: Noakes D, Parkinson T, England G (eds). *Veterinary reproduction and obstetric*. 19<sup>th</sup> ed. Elsevier. p 593-612.
4. **Gobello C, Castex G, Klima L, Rodríguez R, Corrada Y. 2003.** A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix piometra in the bitch. *Theriogenology* 60: 901-908. doi: 10.1016/s0093-691x(03)00094-3
5. **Jurka P, Max A, Hawrynska1 K, Snochowski M. 2010.** Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reprod Domest Anim* 45: 525-529. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01288.x
6. **Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass C, Mochizuki T, Lowell B, Saper C. 2007.** EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat Neurosci* 10: 1131-1133. doi: 10.1038/nn1949
7. **Mir F, Fontaine E, Albaric O, Greer M, Vannier F, Schlafer, Fontbonne A. 2013.** Findings in uterine biopsies obtained by laparotomy from bitches with unexplained infertility or pregnancy loss: an observational study. *Theriogenology* 79: 312-322. doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.09.005
8. **Narumiya S, Furuyashiki T. 2011.** Fever, inflammation, pain and beyond: prostanoid receptors research during these 25 years. *FASEB J* 25: 813-818. doi: 10.1096/fj.11-0302ufm
9. **Pretzer S. 2008.** Clinical presentation of canine piometra and mucometra: a review. *Theriogenology* 70: 359-363. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.028
10. **Sánchez A, Arias F. 2017.** Fundamentos y consideraciones de la patología endometrial canina. *Rev Inv Vet Perú* 28: 1-12. doi: 10.15381/rivep.v28i1.12940
11. **Santana C, Santos D, Trindade L, Moreira L, Paixao T, Santos R. 2020.** Association of pseudoplacental endometrial hyperplasia and pyometra in dogs. *J Comp Pathol* 180: 79-85. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.09.002
12. **Schlafer D. 2012.** Diseases of the canine uterus. *Reprod Domest Anim* 47(Suppl 6): 318-322. doi: 10.1111/rda.12331
13. **Schlafer D, Gifford A. 2008.** Cystic endometrial hyperplasia, pseudoplacental endometrial hyperplasia and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology* 70: 349-358. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.041
14. **Schlafer D, Miller R. 2007.** Female genital system. In: Maxie MG (ed). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Saunders. p 429-564.

15. **Tamada H, Kawata N, Kawate N, Inaba, T, Kida K, Hatoya S, Akune A, et al. 2012.** Factors associated with patency of the uterine cervix in bitches with pyometra. *Res Vet Sci* 93: 1203-1210. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.05.012
16. **Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, Sugimoto Y. 2019.** Molecular mechanisms underlying prostaglandin E<sub>2</sub> - exacerbated inflammation and immune diseases. *Int Immunol* 31: 597-606. doi: 10.1093/intimm/dxz021