



Piómetra en animales pequeños

REVISIÓN DE
LITERATURA

Raúl Fernando Silva-Molano¹, Ana María Loaiza-Echeverri²

¹Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

²Médico Veterinario Zootecnista, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

raul.silva@ucaldas.edu.co

(Recibido: 27 abril, 2007; aprobado: 1 junio, 2007)

RESUMEN: El complejo hiperplasia endometrial quística (HEQ) - piómetra, es una enfermedad hormonal progesterona dependiente del útero de la perra y la gata, que cursa con una complicación infecciosa, prevaleciendo la infección por *E. coli*. Durante la fase lútea del ciclo estral, la progesterona alcanza altos niveles sanguíneos, y es la principal responsable de esta entidad patológica. Esta afección compromete no sólo el potencial reproductivo de la paciente, sino que puede también conducirla a la muerte. Este complejo presenta una elevada prevalencia y se observa frecuentemente en hembras de edad media y viejas, o bien en hembras jóvenes que han recibido tratamientos hormonales. El objetivo de la presente revisión es describir los aspectos más relevantes del complejo hiperplasia endometrial quística (HEQ) - piómetra.

Palabras claves: hiperplasia, gata, perra, progesterona, útero.

Pyometra in small animals

ABSTRACT: The Cystic Endometrial Hyperplasia (CEH)-pyometra complex is a progesterone dependent hormonal disease of the uterus of the female canine and feline, which deals with an infectious complication, particularly the infection by *E. coli*. During the luteal phase of the estrous cycle, progesterone reaches high blood levels, being the agent responsible of this pathological entity. This affection compromises not only the reproductive potential of the patient, but it can also lead to death. This complex presents a high prevalence, and it is frequently observed in middle-aged and older females, or in young females that have received hormonal treatments. The principal aim of the present review is to describe the most relevant aspects of the cystic endometrial hyperplasia (CEH) – pyometra complex.

Key words: hyperplasia, female feline, female canine, progesterone, uterus.

Introducción

La hiperplasia endometrial quística (HEQ) corresponde a un cambio patológico progresivo, producto de mediación hormonal en el revestimiento uterino (Root, 1998). La piómetra es el estado severo de un proceso patológico inicialmente manifestado como HEQ (Niskanen & Thrusfield, 1998), y que se define como “la acumulación de material purulento en el interior del lumen uterino” (Purswell, 1997; Hedlund, 1999). El complejo HEQ – piómetra corresponde clínicamente a la más importante condición patológica del útero en pequeños animales (Kida et al., 2006).

Durante el ciclo estral, el útero canino sufre una serie de cambios morfológicos bajo la influencia de la progesterona (P_4) y los estrógenos (E_2), la HEQ se produce como una respuesta anormal del útero a estas hormonas ováricas, esencialmente de progesterona durante la fase luteal del ciclo estral, lo cual ha sido considerado como la fase inicial en el desarrollo de la piómetra; estas lesiones de la piómetra se consideran el resultado de la interacción hormonal y bacteriana (De Bosschere et al., 2001). Por tanto, se puede concluir que el complejo HEQ – piómetra es una enfermedad hormonal progesterona dependiente del útero y que cursa con una complicación infecciosa bacteriana.

Etiología

La piómetra ocurre casi exclusivamente cuando el útero está bajo la influencia de la progesterona (P_4) (Purswell, 1997), y generalmente siempre se desarrolla durante el diestro (Felmand, 2000), periodo en el cual el aporte de P_4 por parte del cuerpo lúteo ovárico, es prolongado (9 a 15 semanas) en perras (Gilbert, 1992); la única excepción a esta regla ocurre cuando la infección progresa lentamente y el diestro ha terminado antes de confirmar el diagnóstico (Felmand, 2000). La concentración plasmática de P_4 en la perra en anestro es relativamente baja (< 0.5 ng/ml), se mantiene por debajo de 1.0 ng/ml en el

proestro, y con posterioridad empieza a elevarse al inicio del estro por lo general hasta más de 2 ng/ml; durante el estro y las primeras semanas del diestro, la concentración de la hormona sigue en aumento y es seguida por una meseta sanguíneamente, y luego tiene un retorno lento a las cifras basales; la concentración que regresa a menos de 1 ng/ml indica el término del diestro; en perras normales alrededor de 9 a 12 semanas después de la ovulación (en cada ciclo ovárico), la concentración plasmática de P_4 aumenta y a menudo supera 40 ng/ml (Feldman & Nelson, 2000). Las infecciones uterinas ocurren generalmente durante esta fase (diestro) o durante el periodo inmediatamente posterior al postparto (Purswell, 1997). Si bien la piómetra se desarrolla durante la fase luteal y está asociada a HEQ causada por repetida exposición del endometrio a la progesterona, las concentraciones plasmáticas de P_4 son similares durante la fase luteal en perras sanas y en perras con piómetra (Heiene et al., 2004).

En las gatas, la ovulación aparece como resultado de un reflejo neuroendocrino iniciado por una estimulación mecánica de la vagina y cuello uterino; si la gata no es inducida a ovular, la P_4 no se produce; como ésta inicia la patogenia, la enfermedad aparece en hembras en actividad cíclica, después de la monta no fértil o administración exógena de P_4 (Johnson, 1994).

Los E_2 actúan uniéndose a receptores específicos que están presentes en las células endometriales, induciendo en éstas la síntesis de receptores intracelulares para P_4 ; además, causan dilatación del cérvix, aumentando de esta manera la posibilidad de que las bacterias que forman parte de la flora normal de la vagina, asciendan hacia el interior del útero (Kennedy et al., 1992; Ververidis et al., 2004).

Se puede concluir que las hormonas ováricas están claramente implicadas en la patogenia de la piómetra (De Bosschere et al., 2002), reafirmado por el hecho de que la ovariectomía bilateral previene el desarrollo de la enfermedad (Hagman, 2004). Otro factor que podría estar implicado y

jugar un papel importante en el desarrollo de HEQ – piómetra es el factor de crecimiento insulínico I (IGF-1), porque es considerado el principal factor de crecimiento con alto efecto mitogénico en el útero; los altos niveles en los que se encuentran alrededor de las células epiteliales del endometrio en perras con HEQ podrían indicar que juega un papel importante en el desarrollo de HEQ (De Cock et al., 2002).

Los E_2 incrementan el número de receptores de P_4 en el útero, lo que puede explicar la mayor incidencia de piómetra en animales tratados con estrógenos exógenos durante el diestro, para prevenir la gestación (Felman, 2000; Feldman & Nelson, 2000; Nelson & Couto, 2000). De la misma forma, la administración de P_4 exógena para prevenir la manifestación del estro puede también predisponer a la presentación de HEQ – piómetra (Heiene et al. 2004). Por estas razones, los autores recomiendan no administrar estrógenos como abortivo temprano o progestágenos para prevenir el estro, son actividades que definitivamente deben tender a discontinuarse.

Los tumores uterinos en ocasiones obstruyen la salida de las secreciones y pueden contribuir al desarrollo de la piómetra (Hedlund, 1999). Igualmente se ha descrito la aparición de piómetra del muñón uterino, que corresponde a infección y distensión luminal purulenta del tejido uterino remanente cuando no se realiza una completa extracción de los ovarios al practicar una cirugía como método de contracepción (Musal & Tuna, 2005).

La *Escherichia coli* (*E. coli*) es el microorganismo más frecuentemente identificado en la piómetra canina y felina (Laing, 1996; De Bosschere et al., 2001; Oluoch et al., 2001; Hagman & Kühn, 2002; Ström Holst et al., 2003; Arora et al., 2006), correspondiente al 62-90% de los casos; este predominio puede simplemente ser causado por tratarse de una bacteria que normalmente hace parte de la flora vaginal y puede penetrar al útero durante el proestro y estro (Hagman, 2004). Ocho cepas de *E. coli* han sido aisladas de casos de piómetra en perras, de las cuales las más frecuentes en orden descendente son 04, 06, 02 y 075; en la mayoría de las cepas aisladas una característica común es la presencia del antígeno

K, y se observan infectados el útero y la vejiga por la misma cepa; se ha observado en humanos y ratones una asociación similar entre la presencia de antígeno K y la virulencia de infecciones del tracto urinario (Dhaliwal et al., 1998). En el útero infectado están presentes receptores miometriales y endometriales específicos para *E. coli*, estimulados por la P_4 , que teóricamente aumenta la colonización de la bacteria en el útero (De Bosschere et al., 2001; Hagman, 2004); por tanto, su patogenicidad se relaciona con la capacidad para unirse mediante sitios antigénicos específicos a estos receptores influidos por la P_4 (Wykes & Olson, 1996).

La invasión bacteriana sería del tipo oportunista, ya que los microorganismos comúnmente aislados también son parte de la flora vaginal normal (Hedlund, 1999) (Tabla 1). La fuente más común de bacterias corresponde a las presentes en la vagina (Gilbert, 1992).

Tabla 1. Microorganismos cultivados con mayor regularidad en la piómetra canina.

<i>Escherichia coli</i> . *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus sp</i> *
<i>Pseudomonas sp</i> *
<i>Proteus sp</i> *
<i>Pasteurella sp.</i>
<i>Klebsiella sp.</i>
<i>Haemophilus sp.</i>
<i>Serratia sp.</i>
<i>Moraxella sp.</i>

* Flora vaginal normal (Hedlund, 1999).

Aspectos epidemiológicos

La piómetra es generalmente reconocida como una causa común de enfermedad en perras enteras, habiéndose reportado hasta un 6% de casos atendidos en clínicas veterinarias; los casos fatales en 1960 llegaban a un 16-17%, y en 1980 esta cifra disminuyó a valores entre un 0 y 5%, como resultado de diagnóstico precoz y adecuado manejo; sin embargo, las muertes debidas a piómetra todavía ocurren (Niskanen & Thrusfield, 1998). La infección con agentes bacterianos causa la morbilidad y mortalidad asociadas con la piómetra (Hedlund, 1999).

En nuestro caso durante el año 2004, los pacientes que ingresaron al Hospital Veterinario de la Universidad de Caldas y que presentaron diagnóstico de piómetra, correspondieron a un 4,8% de la casuística total atendida de caninos.

La piómetra en la perra ocurre a cualquier edad, después de la presentación del primer estro, con un rango reportado de edad entre 6 meses y 16 años; la enfermedad espontánea ocurre más frecuentemente en perras sobre 6 años de edad, dentro de las ocho semanas después del último estro; en general, es considerada primariamente una enfermedad de perras de edad media, ciclantes, con una edad promedio al diagnóstico de 6 años (Niskanen & Thrusfield, 1998; Jayaprakash et al. 2007). La HEQ inducida por la P_4 típicamente precede el desarrollo de piómetra en perras mayores de 6 años de edad, aunque la presentación de piómetra es reconocida y comúnmente observada en perras menores de 6 años de edad, población en la cual es menos frecuente encontrar HEQ (Felmand, 2000). Tradicionalmente la piómetra ha sido descrita como un desorden de las perras de mediana edad (> 6 años), después de años de repetitiva estimulación uterina por parte de la P_4 (Hedlund, 1999; Felmand, 2000), y después de uno o más ciclos estrales sin preñez (Gilbert, 1992). Sin embargo, la presentación de piómetra puede ser reconocida en pacientes jóvenes que han recibido estrógenos o progestágenos exógenos, con edad promedio aproximada de 2 años (Niskanen & Thrusfield, 1998; Hedlund, 1999; Felmand, 2000). Además, la importancia de factores potencialmente predisponentes como nuliparidad, ciclos estrales anormales y pseudogestación, no han sido determinados (Gilbert, 1992).

Se ha reportado predisposición de ciertas razas como: Pastor Collie, Pastor Belga, Chow Chow, Bull Dog Francés, Pointer, Dogo Aleman, Rottweiler, Skye Terrier y San Bernardo (Niskanen & Thrusfield, 1998). En general la predisposición involucra a perras de razas grandes (Gilbert, 1992). Se debe tener en cuenta que de acuerdo con Smith (2006), el desarrollo de la enfermedad a temprana edad en generaciones

consecutivas de pacientes de las razas Chow Chows y English Setters, podría sugerir la existencia de una tendencia familiar al desarrollo temprano de HEQ – piómetra en estos animales.

La distribución de edad de presentación en la piómetra felina es similar a la encontrada para piómetra en la perra, con rangos entre 1 y 20 años, y un promedio de 7 años (Gilbert, 1992; Johnson, 1994). El gato doméstico pelicorto y el Siamés se afectan con mayor frecuencia que otras razas (Hedlund, 1999).

Un aspecto epidemiológico que se debe tener en cuenta es que la piómetra por lo usual ocurre varias semanas (en gatas 1-4, en perras 4-8) después del estro o luego de inyecciones abortivas o de administración de estrógenos o progestinas exógenas (Hedlund, 1999).

Patogenia

La P_4 bajo condiciones normales estimula el crecimiento y la actividad secretora de las glándulas endometriales, lo cual puede redundar en el desarrollo de HEQ. No se sabe por qué algunos animales presentan respuesta patológica a la P_4 y otros no (Nelson & Couto, 2000). La excesiva influencia progestacional o una respuesta exagerada a P_4 , inducen a que el tejido glandular uterino se vuelva quístico, edematoso y engrosado, lo que origina acumulación de líquido en las glándulas endometriales y en el lumen uterino (HEQ); el drenaje está impedido por la inhibición progestacional de la contractibilidad miometrial (Hedlund, 1999); producto de lo cual se origina una mucómetra o hidrómetra, dependiendo de la viscosidad del fluido uterino (De Bosschere et al., 2001).

Se supone que la HEQ es producto de una respuesta exagerada y anormal a la estimulación crónica y repetida de P_4 (Feldman & Nelson, 2000). La administración de P_4 exógena ha demostrado causar HEQ y es el modelo experimental utilizado para inducir piómetra (Purswell, 1997); sin embargo, no se han encontrado diferencias en los

cambios patológicos entre animales tratados y no tratados con P₄, y por lo tanto el tratamiento con P₄ puede predisponer a la presentación de piómetra, pero no es determinante en el incremento de la patología (De Bosschere et al., 2001). La HEQ no siempre predispone a piómetra, puede ocurrir una piómetra grave que ponga en peligro la vida del paciente, sin que se presente HEQ (Felman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Como se mencionó anteriormente, la P₄ disminuye la motilidad uterina, origina un incremento de glándulas uterinas, incrementa su actividad secretora y hace que el cérvix se encuentre cerrado durante la fase luteal (diestro) (Purswell, 1997); las secreciones proveen un excelente microambiente para el desarrollo bacteriano, el cual se incrementa por la inhibición de la respuesta leucocitaria en el interior del útero (Felman, 2000). Piómetras inaparentes se hacen clínicamente aparentes después de que los niveles de P₄ decaen; en este tiempo el cérvix se relaja y el contenido uterino comienza a ser drenado, lo que origina una descarga vulvar (Purswell, 1997). En algunas perras con piómetra el útero es estéril, lo cual indica que las bacterias no siempre están involucradas en la patogénesis de la enfermedad, o que éstas estuvieron inicialmente y han sido eliminadas del útero para el tiempo cuando se toma la muestra para cultivo (Dhaliwal et al., 1998).

Se cree que la patogénesis de piómetra en la gata es similar al proceso observado en la perra, caracterizándose por la presentación primaria de HEQ; la presentación de piómetra es más baja en las gatas que en las perras, posiblemente debido al hecho de que la ovulación requiere de la copula o ser inducida de manera artificial; además, la ovulación y posterior formación del cuerpo lúteo y secreción de P₄ ocurre por lo usual sólo después del apareamiento; razón por la cual las gatas no tienen una exposición prolongada a la P₄ durante el periodo de no preñez, a diferencia del ciclo canino (Gilbert, 1992; Hedlund, 1999; Felman, 2000). Sin embargo, las gatas tratadas con progestágenos por enfermedad cutánea, presentan un incremento en la incidencia de piómetra (Hedlund, 1999; Felman, 2000).

Toxinas bacterianas, especialmente endotoxinas asociadas con *E. coli*, pueden absorberse a través del útero y causar síntomas sistémicos de endotoxemia. Parte de este contenido uterino puede filtrarse a través del cérvix y presentarse como una descarga vulvar, con un alto contenido de neutrófilos (Purswell, 1997). Un cuello uterino cerrado impide la eliminación del exudado y provoca una enfermedad más severa, los animales pueden estar deshidratados, desarrollar septicemia y endotoxemia si la piómetra no es tratada; la compresión o sobredistensión del útero pueden causar la ruptura de la pared con el desarrollo de peritonitis (Hedlund, 1999).

La concentración sanguínea de endotoxinas se ha relacionado con la severidad de los signos clínicos y la mortalidad está asociada con la piómetra; la endotoxina lipopolisacárido (ET) es un componente de la pared celular de *E. coli* y otras bacterias gram negativas, y es liberada cuando la bacteria muere (disrupción) o durante un vigoroso crecimiento bacteriano; normalmente, pequeñas cantidades de ET provenientes de la flora intestinal son absorbidas hacia la circulación portal y transportadas al hígado, donde son eliminadas mediante dos pasos: las células de Kupffer atrapan el ET y lo modifican, para facilitar su eliminación por parte de los hepatocitos, los cuales ahora detoxifican y eliminan parcialmente el ET modificado (la eliminación de ET de la sangre portal es muy rápida y ocurre en minutos). El parcialmente degradado ET es poco a poco excretado del organismo, principalmente a través del intestino; otra vía de excreción menos importante bajo condiciones normales, ocurre a través de los pulmones, donde los macrófagos transportan el ET migrando a los pulmones y pasando a través de los espacios alveolar y bronquiolar (Fransson, 2003).

Los efectos sistémicos de ET ocurren solamente cuando la capacidad de eliminación por parte del hígado es excedida; cuando los niveles sanguíneos de ET se incrementan, puede ocurrir un amplio espectro de efectos fisiológicos, entre los cuales existen efectos benéficos (estimulación generalizada del sistema inmune y muerte

microbiana); por otro lado, una liberación masiva de ET frecuentemente conduce a la presentación de choque irreversible y muerte (Fransson, 2003). Los cambios hemodinámicos iniciales llevan a hipertensión portal, congestión sanguínea hepatoesplénica y caída de la presión venosa central; durante la presentación de este shock endotóxico, estos cambios tempranos son transitorios y retornan a la normalidad, pero con un tratamiento inadecuado la condición progresa a una hipotensión refractaria que usualmente conlleva a falla miocárdica y muerte (Fransson, 2003).

La molécula ET no es directamente citotóxica pero interactúa con células inflamatorias, principalmente macrófagos, plaquetas y endotelio vascular, resultando en la liberación de una cascada de mediadores inflamatorios, tales como citoquinas (Factor de Necrosis Tumoral, Interleukina -1, -6, -8), mediadores lipídicos (tromboxanos, prostaglandinas, factor de activación plaquetaria) y radicales libres de oxígeno; como respuesta a estos mediadores primarios, se liberan múltiples mediadores secundarios y ambos inducen cambios inflamatorios y muerte celular (Fransson, 2003).

La severidad de los signos clínicos también se ha relacionado con el grado de inmunosupresión, que se refleja por un decremento en la actividad fagocítica de los neutrófilos y los monocitos en sangre periférica, y por inhibición de la actividad de los linfocitos (Fransson, 2003).

La piómetra igualmente puede conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que corresponde a la manifestación clínica de una severa respuesta a un estímulo inflamatorio, durante la cual se produce una gran liberación de mediadores inflamatorios hacia la circulación. La sepsis es una manifestación clásica de SIRS y es comúnmente definida como una SIRS resultante de una infección; una paciente en estado crítico con SIRS corre un alto riesgo de desarrollar un síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), lo cual es responsable de la alta tasa de mortalidad a pesar de los avances que se han logrado en los últimos años en cuidados intensivos (Fransson, 2003).

Los pacientes menos severamente afectados con SIRS corren riesgo de desarrollar MODS, si existe una reactivación de la respuesta inflamatoria que puede ser frecuentemente causada por un foco menor (como infección del sitio de cateterización), la así llamada teoría "two hit" (doble golpe) (Fransson, 2003).

Un imbalance en la respuesta inmune de las citoquinas proinflamatorias tales como interleukina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF α) ha sido considerado la razón de la progresión de SIRS hacia MODS (Fransson, 2003).

Se debe tener en cuenta que entre otras anormalidades concomitantes en las pacientes con piómetra, se destacan hipoglucemia, disfunción renal y hepática, arritmias cardíacas y anormalidades de la coagulación (Hedlund, 1999).

La hipoglucemia es común en perras con piómetra; la sepsis y el estado de shock causan depleción de los depósitos de glucógeno, incrementan el empleo de la glucosa periférica y disminuyen la gluconeogénesis; paradójicamente se puede presentar hiperglucemia transitoria en algunas ocasiones, debido a la excesiva liberación de catecolaminas y glucagón; la producción de Hormona del Crecimiento inducida por la P₄, puede ocasionar hiperglucemia y glucosuria persistentes (Hedlund, 1999), al inhibir la actividad de los receptores de insulina y la respuesta intracelular a la misma (Jubb, 1992). La P₄ endógena en la perra es diabetogénica, incluso algunas veces la piómetra puede coexistir con la diabetes clínica (Jubb, 1992).

La disfunción renal asociada con la piómetra puede estar causada por azotemia prerrenal, enfermedad glomerular primaria, reducida capacidad de concentración tubular, enfermedad intersticial tubular, declinación de la filtración glomerular y enfermedad renal concurrente; la azotemia prerrenal se debe a la hipoperfusión, deshidratación y estado de choque (Hedlund,

1999). La sedimentación de inmunocomplejos en la matriz mesangial y paredes capilares glomerulares son responsables por la enfermedad glomerular primaria que se manifiesta clínicamente como una glomerulonefritis (Wykes & Olson, 1996). Los antígenos bacterianos también interfieren con la capacidad de concentración tubular renal. Una vez que se elimina el antígeno bacteriano persistente (e.j. ovariectomía), se obtiene como resultado la resolución de la glomerulonefritis y la cesación de la proteinuria, lo que retorna la función renal a la normalidad (Maxie, 1992). La reducción de la capacidad de concentración tubular se relaciona con la inhibición de la actividad de la hormona antidiurética a nivel del túbulo renal, por causa de las endotoxinas bacterianas, y también debido a la carga obligatoria de solutos por el menor volumen de filtración glomerular y otros factores desconocidos; la capacidad de concentración tubular normal por lo usual reaparece entre la segunda y octava semana después del tratamiento médico-quirúrgico (Hedlund, 1999).

El daño hepatocelular puede ser secundario a colestasis intrahepática, retención de pigmentos biliares, también producto de toxicidad a partir de la sepsis y endotoxemia o perfusión inadecuada (Hedlund, 1999).

La anemia puede estar causada por la inflamación crónica que suprime la eritropoyesis, pérdida de glóbulos rojos dentro del lumen uterino, hemodilución o hemorragia quirúrgica; la anemia arregenerativa debería resolverse en forma espontánea después de algunas semanas de la cirugía (Hedlund, 1999; Feldman & Nelson, 2000). La deficiencia de la coagulación es poco frecuente, pero puede ser secundaria a los desequilibrios metabólicos concurrentes; las arritmias cardíacas provienen de los efectos tóxicos producto de la piómetra, estado de shock, acidosis y alteraciones electrolíticas (Hedlund, 1999). La piómetra puede causar cierto tipo de artritis no erosiva, tanto en perras como en gatas (Palmer, 1992).

Aspectos clínicos

La confirmación de HEQ sin infección requiere de biopsia uterina, pues no existe un tratamiento determinado para esta patología (Feldman & Nelson, 2000).

Las piómetras se clasifican como de cérvix abierto y cerrado, de acuerdo con la presencia o ausencia de descarga vulvar; el verdadero estado cervical y su permeabilidad rara vez se investigan; no obstante, suele persistir el término a cuello abierto y a cuello cerrado (Nelson & Couto, 2000).

La paciente puede presentar secreción vaginal purulenta, pudiendo ser a veces sanguinolenta, o presentar distensión abdominal franca (Hedlund, 1999). La piómetra de cérvix abierto ocurre aproximadamente en el 85% de las piómetras en la perra y en el 68% de las piómetras en la gata; los signos clínicos de piómetras de cuello abierto varían desde leve descarga vulvar, con discreto agrandamiento del útero, hasta severos signos sistémicos en que hay depresión, anorexia, vómito y otros signos indicativos de septicemia o toxemia (Purswell, 1997). En general, los signos observados dependen del estado de permeabilidad del cérvix, como se observa en las Tablas 2 y 3 (Feldman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Tabla 2. Signos clínicos en perras con piómetra.

Signos	% perras
Descarga vaginal.	85
Letargia – depresión.	62
Inapetencia – anorexia.	42
Poliuria y polidipsia.	28
Emesis.	15
Nicturia.	5
Diarrea	5
Agrandamiento abdominal	5

(Feldman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Los animales con piómetra de cérvix cerrado tienden a presentar más signos sistémicos de la enfermedad, observándose poliuria con polidipsia en aproximadamente el 30-50% de las perras con piómetra; concomitantemente se presentan

infecciones urinarias en el 22% de los animales con piómetra (38% en animales mayores de 7 años de edad) (Purswell, 1997). La fiebre se detecta sólo en el 20% de las perras y gatas afectadas (Nelson & Couto, 2000).

Tabla 3. Signos clínicos en gatas con piómetra.

Signos	% gatas
Secreciones vaginales copiosas.	100
Útero palpable.	100
Fiebre.	24
Anorexia.	24
Letargia.	24
Pérdida de peso.	14
Aspecto descuidado.	9
Polidipsia - poliuria.	9

(Feldman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Los signos clínicos en gatas generalmente son similares a los observados en perras, pero son menos evidentes; sin embargo, la descarga vaginal puede ser más difícil de detectar debido a los hábitos de acicalamiento de los felinos (Gilbert, 1992).

Aspectos lesionales

El complejo HEQ corresponde a un cambio histológico del útero, caracterizado por hiperplasia endometrial y por la presencia de un gran número de glándulas endometriales quísticas distendidas que presentan diferentes tamaños y configuraciones (Chen et al., 2006). En el año 1957, Dow dividió los cambios del complejo HEQ – piómetra en cuatro tipos, que en términos clínicos no son muy útiles, ya que requieren biopsia uterina (Barton & Cain, 1999):

El Tipo I es una HEQ sin complicaciones ni signos clínicos de la enfermedad (Barton, 1999), con descarga vulvar mucoide; pudiendo presentarse durante cualquier periodo del ciclo estral, se presenta en perras de edad media (> 6 años) (Stone, 1998; Purswell, 1997).

El Tipo II se caracteriza por presentación de HEQ y descarga vulvar mucoide o infertilidad;

sólo ocurre durante el diestro, acompañado de leve leucocitosis (Stone, 1998; Purswell, 1997). El endometrio se encuentra engrosado con elevaciones irregulares quísticas, presencia de moco en el lumen uterino e infiltrado inflamatorio crónico difuso de linfocitos y células plasmáticas (Barton, 1999).

En el Tipo III hay endometritis aguda superpuesta a la HEQ. El animal se observa clínicamente enfermo en grado variable, dependiendo del grado de distensión uterina; ocurre entre los 20 y 40 días después del estro, se caracteriza por leucocitosis moderada a severa (Stone, 1998; Purswell, 1997). El útero está algo aumentado de tamaño en la radiografía y pueden cultivarse bacterias del flujo vulvar (Barton, 1999).

Finalmente, en el tipo IV la endometritis crónica conduce a un grado de enfermedad que varía inversamente con el grado de permeabilidad del cérvix; ocurre entre los 55 y 90 días después del estro y produce moderada a severa leucocitosis (Stone, 1998; Purswell, 1997). La endometritis crónica está tan extendida que la HEQ deja de ser evidente, existe un notable daño del miometrio y si el cérvix está cerrado el útero aumenta de tamaño y su pared se hace sumamente friable (Barton, 1999).

Los hallazgos patológicos varían con el estado de la enfermedad; en los casos menos avanzados, el útero puede estar ligeramente distendido con leve hiperplasia endometrial e inflamación; en los estados más avanzados, hay marcada distensión de los cuernos uterinos, los cuales pueden llegar a ocupar la mayoría de la cavidad peritoneal; la distensión de los cuernos puede ser simétrica o asimétrica (Kennedy & Miller, 1992).

La superficie serosa del útero se encuentra oscura y los vasos están congestionados y prominentes; la pared es friable, y la ruptura o perforación con peritonitis secundaria podría ser común; puede ser obvia la inflamación de la serosa peritoneal y de los ligamentos suspensorios, pero es poco frecuente (Kennedy & Miller, 1992).

La naturaleza del contenido uterino es variable. En los casos más severos, usualmente aquellos causados por agentes como *E. coli* y *Proteus* spp., el exudado es espeso, viscoso, denso, de color rojo opaco o café, con un característico olor fétido; en otros casos, como aquellos infectados con *Streptococcus* y *Staphylococcus*, el exudado es más típicamente purulento (Kennedy & Miller, 1992).

La mucosa presenta aspecto irregular en las zonas afectadas, y se aprecian necrosis y ulceraciones, además de hemorragias superficiales irregulares; otras áreas de hiperplasia son blanco-opacas y secas en apariencia, con pequeños quistes visibles (Kennedy & Miller, 1992).

Microscópicamente, el hallazgo más significativo es una marcada hiperplasia endometrial y proliferación progestacional; las células de este epitelio progestacional están aumentadas de tamaño, y se observan columnares, vacuoladas y con un pequeño núcleo picnótico (Kennedy & Miller, 1992). Las lesiones de los diferentes tipos (Dow) incluyen: en el Tipo I, animales con HEQ y ausencia de lesiones inflamatorias; los otros grupos incluyen casos de incremento en la severidad o cronicidad, caracterizados por infiltración de células inflamatorias y cambios en las células epiteliales; algunos casos crónicos están caracterizados por atrofia endometrial o metaplasia escamosa (Gilbert, 1992).

Una lesión significativa asociada con el complejo HEQ–piómetra en perras y gatas es adenomiositis, la cual consiste en un crecimiento invasivo del endometrio hacia el interior del miometrio. Este crecimiento invasivo puede ser focal o difuso y se ubica más corrientemente en el cuerpo uterino; el desplazamiento de las glándulas endometriales hacia el miometrio forma quistes y algunas veces engrosamientos visibles; la significancia de esta lesión cuando coexiste con piómetra es que la inflamación puede extenderse a lo largo de las glándulas, al interior del miometrio, e incluso a través de la superficie serosa, produciendo así abscesos subserosos superficiales que pueden romperse espontáneamente y causar una peritonitis bacteriana (Gilbert, 1992).

La mayoría de los pacientes tienen grados variables de nefritis tubulointersticial; sin embargo, las lesiones glomerulares específicas son raras, excepto en lo ultraestructural (donde la proliferación de células mesangiales y el engrosamiento de la membrana basal son evidentes) (Gilbert, 1992).

En general, las lesiones histológicas encontradas incluyen un grado variable de HEQ (Dhaliwal et al., 1998) con proliferación, agrandamiento, distensión glandular (Gilbert, 1992) e infiltración de células inflamatorias, dependiendo de la severidad de la enfermedad (Dhaliwal et al., 1998); la HEQ no complicada no está acompañada por infiltrado de células inflamatorias (Gilbert, 1992).

La mayoría de los pacientes presentan una pronunciada leucocitosis, reflejada en la médula ósea como un incremento mieloide: eritroide; con una hiperplasia mieloide y mielopoyesis extramedular en hígado, bazo, nódulos linfáticos y adrenales (Kennedy & Miller, 1992).

Diagnóstico

Como ya se mencionó anteriormente, la HEQ es una condición crónica subclínica, que para su diagnóstico definitivo se requiere de biopsia uterina; la piómetra se diagnostica en perras o gatas intactas, sobre la base de signos clínicos durante el diestro o después de la administración de progestágenos o estrógenos exógenos (Nelson & Couto, 2000). Usualmente hay historia de un episodio de estro reciente (< 70 días atrás); los niveles de progesterona están por encima de 1 ng/ml; una descarga vulvar purulenta es diagnóstica, particularmente si se demuestra que proviene del cérvix mediante vaginoscopia; la palpación, radiografía o ultrasonografía pueden demostrar agrandamiento uterino; la ultrasonografía es de preferencia debido a la facilidad que ofrece para visualizar el contenido uterino y diferenciar otras causas de agrandamiento uterino (Purswell, 1997).

El hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y análisis de orina son necesarios para detectar las anormalidades metabólicas asociadas con sepsis y evaluar la función renal (Nelson & Couto, 2000). Los hallazgos más comunes del hemograma están asociados con signos de inflamación que incluyen leucocitosis, neutrofilia con grados variables de inmadurez celular (desviación a la izquierda), monocitosis e incremento de las concentraciones en suero de Inmunoglobulinas, complejos inmunes circulantes y lisozimas (Faldyna et al., 2001; Feldman & Nelson, 2000).

Los recuentos de glóbulos blancos por lo usual superan los 30.000/ μ l, pudiendo llegar hasta valores de 100.000 ó 200.000/ μ l en las piómetras cerradas; sin embargo, es frecuente un recuento leucocitario normal en las piómetras con cuello abierto; la presencia de leucopenia puede indicar una infección masiva y septicemia, o bien ser secundaria al secuestro uterino de los neutrófilos (neutropenia); también se puede presentar anemia no regenerativa normocítica-normocromica leve (Hedlund, 1999). Puede haber anormalidades hemostáticas y coagulación intravascular diseminada en pacientes muy afectados; las anormalidades bioquímicas comunes incluyen hiperproteinemia, hiperglobulinemia y azotemia; las alteraciones menos corrientes incluyen incremento de la actividad de alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina (secundarias al daño hepatocelular), hiper o hipoglucemia (diabetes o sepsis concurrentes); el urianálisis puede revelar isostenuria, proteinuria y bacteriuria (Hedlund, 1999).

La citología vaginal revela la presencia de exudado séptico, en ocasiones con células endometriales; los hallazgos citológicos por lo usual son anormales, incluso sin secreción visible (Nelson & Couto, 2000).

La radiología o ultrasonografía abdominal, o ambas, siempre deben realizarse para confirmar la presencia de piómetra y descartar la gestación temprana; la radiografía puede mostrar una densidad de tejido blando grande, tubular,

compatible con crecimiento uterino; la piómetra puede ocurrir en un cuerno uterino con gestación viable en el otro (Davidson, 1995). Las pacientes gestantes no siempre son sanas, ni la presencia de una secreción vulvar séptica descarta la posibilidad de una gestación; la infección uterina durante la gestación no siempre lleva a la muerte de todos los fetos; incluso en el caso de un aborto franco, no siempre se pierde toda la camada; por lo tanto, los objetivos del tratamiento de una gestación complicada con infección uterina, pueden ser bastante diferentes a los de la piómetra (Nelson & Couto, 2000).

El diagnóstico de HEQ - piómetra puede ser clínicamente difícil de diferenciar de acumulaciones estériles de fluidos seromucosos en el lumen uterino (hidrómetra o mucómetra, dependiendo del contenido de agua del fluido) (Hagman et al., 2006). Además, los diagnósticos diferenciales incluyen piovagina, metritis, torsión uterina, peritonitis (Hedlund, 1999) y otras etiologías de poliuria-polidipsia como diabetes mellitus, hiperadrenocorticismismo y enfermedad renal primaria (Root, 1998). En las gatas, los signos asociados con piómetra deben diferenciarse de la Peritonitis Infecciosa Felina (PIF) (Stone, 1998).

Tratamiento

Como causa de la supresión de la actividad linfocítica, las perras afectadas por piómetra deben ser manejadas como pacientes inmunocomprometidas (Faldyna et al., 2001). El tratamiento de la HEQ-piómetra debe ser rápido y agresivo si se desea salvar la vida de la paciente; la septicemia o endotoxemia, o ambos, pueden presentarse en cualquier momento (Nelson & Couto, 2000).

La fluidoterapia EV está indicada con el propósito de corregir las deficiencias existentes (principalmente las hidroelectrolíticas), a fin de mantener la perfusión tisular adecuada y mejorar el funcionamiento renal; el pronóstico empeora si no se corrige la azotemia antes del tratamiento

quirúrgico (Nelson & Couto, 2000), que siempre debe ser considerado como el tratamiento de elección para la piómetra (Wykes & Olson, 1996).

La antibioticoterapia debe comenzarse en forma inmediata; debe administrarse un antibiótico bactericida de amplio espectro con eficacia contra *E. coli*, hasta conocer los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad; luego el antibiótico apropiado se continúa administrando durante dos o tres semanas (Nelson & Couto, 2000). La recuperación clínica es rápida y permanente con la remoción del útero, acompañada de una adecuada terapia de soporte (Purswell, 1997). Se debe considerar la utilización de antibióticos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, cuya toxicidad renal, según Barranco (1998), es el resultado de su cúmulo y retención del túbulo contorneado proximal; y puede empeorar la condición de una paciente con comprometimiento funcional renal previo.

Igualmente, el clínico debe tener en cuenta que según Brown & Engelhardt (1994), bajo condiciones normales la acción de las prostaglandinas (PG's) no es tan importante para el mantenimiento de la función renal; sin embargo, en condiciones adversas la PGE₂ ayuda a mantener la perfusión renal, la tasa de filtración glomerular, el transporte de iones a escala tubular (excreción de NaCl) y el metabolismo del agua; es una PG vasodilatadora que modula el tono arteriolar aferente y eferente atenuando el efecto vasoconstrictor de los nervios renales y de la angiotensina II; por tanto, el uso de AINE's en pacientes en estado crítico o con enfermedad renal preexistente ocasiona una disminución en la síntesis de PG's en el ámbito renal, lo que da como resultado hipertensión arterial sistémica, hipo o hipernatremia, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, hipercalemia y nefritis intersticial o síndrome nefrótico; lo que al igual podría comprometer la condición de una paciente con compromiso previo de la función renal.

El manejo médico de la piómetra involucra el uso de prostaglandinas F₂α natural (PGF₂α), las cuales tienen dos importantes efectos fisiológicos, que

incluyen contracción del miometrio (causando la expulsión del contenido uterino) y disminución de la P₄, mediante dos mecanismos de acción: uno indirecto, al inducir vasoconstricción local, reducción del flujo sanguíneo hacia el cuerpo luteo y consecuentemente degeneración celular; y otro directo, al unir receptores específicos, interfiriendo con la esteroidogénesis y reduciendo la producción de P₄; un efecto menor consiste en la relajación del cérvix (Feldman, 2000). La evacuación médica del útero con terapia prostaglandínica es inadecuada para las pacientes con enfermedad riesgosa, dado que no es inmediata ni completa (Hedlund, 1999).

El producto recomendado es PGF₂α natural, pues los productos análogos sintéticos de PGF₂α son más potentes (Feldman, 2000); la PGF₂α no ha sido aprobada para ser utilizada en perros y gatos en Estados Unidos, sin embargo, ofrece seguridad si se usa apropiadamente; se debe ser cuidadoso en calcular la dosis para cada animal; la Dosis Letal (DL) 50 para PGF₂α en el perro, es de 5,13 mg/kg (Felman, 2000; Nelson & Couto, 2000). Los efectos colaterales incluyen muerte, por lo que se debe utilizar la dosis efectiva de PGF₂α más baja posible (Purswell, 1997); esta droga nunca debe ser administrada a pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria (Felman, 2000).

El protocolo recomendado para el uso de PGF₂α natural (Lutalyse®) en el tratamiento de piómetras de cérvix abierto en caninos, involucra un incremento progresivo de la dosis; se utilizan dosis diarias de aplicación subcutánea: día 1: 0.1 mg/kg, día 2: 0.2 mg/kg, día 3 a 7: 0.25 – 0.5 mg/kg; además, se recomienda usar antibioticoterapia hasta 14 días después del tratamiento con prostaglandinas; en gatas se utilizan dosis de: 0.1 mg/kg por vía S.C. dos veces al día, durante 5 días (Felman, 2000; Feldman & Nelson, 2000). La mayoría de las piómetras responden y se resuelven entre los 5 y los 10 días (Purswell, 1997).

Después de la administración de PGF₂α, pueden observarse diferentes reacciones (Feldman, 2000; Ferldman & Nelson, 2000) (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Incidencia de las reacciones en 62 perras que recibieron terapia con PGF₂α subcutánea, en el tratamiento de piómetra.

Reacción	% perras
Inquietud.	85
Ambulación.	85
Hipersalivación.	82
Jadeo.	79
Emesis.	73
Dolor abdominal o cólicos.	61
Taquicardia	55
Fiebre	33
Defecación	30
Descarga uterina.	30

(Feldman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Tabla 5. Reacciones físicas a la PGF₂α subcutánea observadas en 21 gatas que recibieron tratamiento contra la piómetra.

Reacción	% de gatas
Vocalización.	62
Jadeo.	38
Intranquilidad.	33
Acicalamiento.	24
Tenesmo.	24
Salivación.	24
Diarrea.	19
Movimiento de masaje con las patas.	19
Midriasis.	14
Emesis.	9
Micción.	9
Lordosis.	9

(Feldman, 2000; Feldman & Nelson, 2000).

Todos estos efectos son transitorios y desaparecen 30 ó 40 minutos después de la administración del medicamento, pues el metabolismo de PGF₂α ocurre rápidamente en lo pulmonar (Purswell, 1997). La intensidad de los efectos colaterales desaparece gradualmente a lo largo de todo el régimen terapéutico, los efectos colaterales pueden disminuir diluyendo la droga con un volumen igual de solución salina antes de su aplicación SC, e induciendo a caminar a la perra durante 20 ó 30 minutos después de su aplicación (Root, 1998). La aplicación concomitante de atropina en dosis de 0.04 mg/kg SC o IM, ayuda a

reducir la presentación de algunos de los efectos adversos como la hipersalivación y la defecación (Gobello, 2003). No se debe olvidar que la terapia con PGF₂α puede disminuir la fertilidad (Henlud, 1999).

El monitoreo incluye el estado general del animal, descarga vulvar, citología vaginal, hemograma completo y tamaño uterino mediante palpación y ultrasonografía (Purswell, 1997). Cuando se trata de una perra con piómetra de cuello abierto, no siempre es obvia una secreción vulvar inducida por PGF₂α; la respuesta uterina a ésta parece ser lenta y progresiva en un periodo de días o semanas; se cree que la falta visible de un aumento en el volumen de secreción en muchas perras se debe a las pequeñas cantidades de contenido uterino expulsadas, en combinación con la rápida respuesta del animal que ingiere dicho material; sin embargo, en las gatas se observa con frecuencia un incremento pronunciado en la cantidad de secreciones vaginales presentes poco después de la administración de PGF₂α (Feldman & Nelson, 2000).

Al considerarse las pacientes afectadas con piómetra como inmunocomprometidas, podría considerarse el uso de inmunoestimulantes durante la terapia; el inmunoestimulante podría ser de origen microbiológico, o *Parapoxvirus ovis* o levamisol, aunque su uso todavía no ha sido muy aplicado para esta indicación y el levamisol tiene algunos efectos indeseables (Faldyna et al., 2001)

Los pacientes en estado de shock séptico se pueden tratar con esteroides EV como dexametasona (fosfato sódico, 2-4 mg/kg) o metilprednisolona (succinato sódico, 20-40 mg/kg); además, se indican antibióticos de amplio espectro EV (Wykes & Olson, 1996).

El tratamiento con insulina depende del propio criterio clínico, teniendo en cuenta que puede ser necesario en las pacientes con hiperglucemia persistente, después del tratamiento medicoquirúrgico (Hedlund, 1999).

Se recomienda enfáticamente aparear a la perra en el ciclo que sigue al tratamiento, debido a que: en primer lugar, estas perras pueden tener un útero anormal y la recurrencia de piómetra siempre es posible, por lo tanto, hay que tratar de obtener una camada mientras sea factible; en segundo lugar, las perras preñadas pueden ser menos susceptibles a la infección, y la perra no se beneficia al inhibirse un ciclo; por lo general, las gatas regresan al estro luego de la primera o sexta semana de tratamiento, por lo que se recomienda que la gata se aparee en ese periodo para lograr una camada y reducir la posibilidad de infección recurrente (Feldman & Nelson, 2000).

Se han publicado tratamientos quirúrgicos con histerotomía y sondas uterinas para drenaje, además de un tratamiento médico a base de antibioticoterapia sistémica sola o acompañada de duchas vaginales, sin presentar eficacia en la resolución de los signos clínicos o la enfermedad (Davidson, 1995).

Recientemente han surgido fármacos específicos para bloquear la progesterona en el tracto genital de la perra; los antiprogestágenos como la molécula de aglepristone son esteroides sintéticos que compiten con alta afinidad con la P_4 por los receptores uterinos bloqueando su efecto; por lo tanto, la combinación de $PGF_2\alpha$ y antiprogestágenos vislumbra el comienzo de una nueva etapa en el tratamiento médico de la piómetra (Gobello et al., 2003).

De acuerdo con Trasch et al. (2003), el tratamiento con aglepristone presenta altos índices de recuperación. La administración de aglepristone 10 mg/kg, los días 1, 2 y 8 durante el diestro en la perra, produce apertura del cérvix con la consecuente evacuación del contenido uterino (Romagnoli, 2002). Gobello et al. (2003) plantean un tratamiento consistente en la aplicación de aglepristone 10 mg/kg s.c, los días 1, 3, 8, y 15, combinado con cloprostenol 1 mc/kg s.c, los días 3 y 8, o el mismo régimen de aglepristone acompañado de cloprostenol los días 3, 5, 8, 10, 12 y 15. En ese mismo sentido, Fieni (2006) reporta que el tratamiento con aglepristone es

seguro y efectivo para tratar metritis, y además es un medio efectivo para inducir la apertura del cérvix en casos de piómetra cerrado; así mismo, la combinación de aglepristone y cloprostenol resulta más efectiva para el tratamiento médico de piómetra cerrado que aglepristone solo; pero al igual que Romagnoli (2002), afirma que: siempre y para todos los casos no está recomendado su uso en pacientes con disfunción hepática o renal, y se deben monitorear los pacientes en este sentido durante todo el curso del tratamiento.

De acuerdo con Corrada et al. (2006), el tratamiento médico de HEQ - piómetra es usualmente requerido para perras de cría. A lo anterior los autores de la presente revisión adicionan que solamente debería considerarse tratamiento médico en aquellas pacientes con un alto valor reproductivo y zootécnico.

Pronóstico

El pronóstico para el tratamiento quirúrgico de la piómetra es excelente, si el animal sobrevive el periodo postoperatorio; el pronóstico para el tratamiento médico de la piómetra depende de la extensión del compromiso uterino y de la duración del tratamiento para la resolución de los signos clínicos (Purswell, 1997; Rootwelt-Andersen & Farstad, 2006). Se reporta recurrencia de piómetra dentro de los 27 meses posteriores en el 77% de las perras y en el 15% de las gatas, tratadas exitosamente con $PGF_2\alpha$ (Nelson & Couto, 2000). El pronóstico parece empeorar si se requiere terapia con $PGF_2\alpha$ por más de 5 días, para la resolución de los signos (Feldman & Nelson, 2000).

Feldman & Nelson (2000) reportan excelentes resultados en el tratamiento con $PGF_2\alpha$ en 32 gatas con piómetra de cuello abierto y en 8 con endometritis posparto; en la revisión a los 14 días todas las gatas eran normales desde el punto de vista clínico, 39 de las 40 presentaron ciclo de estro normal con una demora promedio de 4 meses después del tratamiento; de éstas, 37 dieron a luz crías vivas, y 3 de estas 37 volvieron

a desarrollar piómetra. En términos generales, el riesgo de recidiva es relativamente alto, pero este puede reducir si la perra es preñada en el siguiente ciclo estral (Arnold, 2006). Según Laing (1996), la rata de recurrencia es de 70% dentro de los siguientes 2 años.

Referencias Bibliográficas

- Arnold, S. Canine pyometra: new approaches to an old disease. World congress WASAVA/FECAVA/CSAVA; 2006. p.691-692.
- Arora, N.; Sandford, J.; Browning G.F.; Sandy J.R.; Wright P.J. A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. **Theriogenology**. v.66, p.1530-1536, 2006.
- Barranco, E. Aminoglúcosidos. **Acta Médica**. v.8, n.1, p.48-53, 1998.
- Barton, C.; Cain, J. **Complejo Hiperplasia Endometrial Quística – Piómetra**. In: Morgan, R. Clínica de pequeños animales. 3.ed. Madrid: Harcourt Brace, 1999. p.595-597.
- Brown, S.; Engelhardt, J. **Drug-related nephropathies. Part 2. Commonly used drugs**. In: The Compendium Collection. Renal Disease. U.S.A.: Veterinary Learning Systems, 1994. p.94-101.
- Chen, Y.M.M.; Lee, C.S.; Wright, P.J. The roles of progestagen and uterine irritant in the maintenance of cystic endometrial hyperplasia in the canine uterus. **Theriogenology**. v.66, p.1537-1544, 2006.
- Corrada, Y.; Arias, D.; Rodríguez, R.; Tortora, M.; Gobello, C. Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Theriogenology**. v.66, p.1557-1559, 2006.
- Davidson, P. **Tratamiento médico de la piómetra con PGF₂α en la perra y la gata**. In: Kirk, P.; Bonagura, J. Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales XII. 12.ed. España: Interamericana McGraw-Hill, 1995. p.1081-1083.
- Dhaliwal, G.; Wray, C.; Noakes, D. Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra). **The Vet. rec**. v.143, n.24, p.659-661, 1998.
- De Bosschere, H.; Ducatelle, R.; Vermeirsch, H.; et al. Cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? **Theriogenology**. v.55, n.7, p.1509-1519, 2001.
- De Bosschere, H.; Ducatelle, R.; Vermeirsch, H.; Simoens, P.; Coryn, M. Estrogen-α and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. **Animal Reproduction Science**. v.70, p.251-259, 2002.
- De Cock, H.; Ducatelle, R.; Tilmant, K.; De Schepper, J. Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. **Theriogenology**. v.57, p.2271-2287, 2002.
- Faldyna, M.; Laznicka, A.; Toman, M. Immunosuppression in bitches with pyometra. **Journal of animal practice**. v.42, p.5-10, 2001.
- Felmand, E. **The Cystic Endometrial Hyperplasia / Pyometra Complex and Infertility in Female Dogs**. In: Ettinger, S.; Feldman, E. Textbook of Veterinary Internal Medicine disease of the dog and cat. 5.ed. Philadelphia USA: W.B. Saunders, 2000. p.1549-1555.
- Feldman, E.; Nelson, R. **Endocrinología y reproducción en perros y gatos**. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000. p.657-671, 826-829.
- Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. **Theriogenology**. v.66, p.1550-1556, 2006.
- Fransson, B. **Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra, The Response to Bacterial Uterine Infection**. Uppsala, Suecia: Swedish University of Agricultural Sciences 2003. 48p. Doctoral thesis.
- Gilbert, R. Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v.14, n.6, p.777-784, 1992.
- Gobello, C.; Caxtex, G.; Klima, L.; et al. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. **Theriogenology**. v.60, n.5, p.901-908, 2003.
- Gobello, C. Interrupción de la gestación. In: Primer Seminario Latinoamericano de Medicina, Endocrinología y Biotecnología Reproductiva en Pequeños Animales, 2003, Temuco, Chile. **Memorias...**; 2003. p.5-11.
- Hagman, R. **New Aspects of Canine Pyometra, Studies on Epidemiology and Patogénesis**.

- Uppsala, Suecia: Swedish University of Agricultural Sciences, 2004. 55p. Doctoral thesis.
- Hagman, R.; Kühn, I. Escherichia coli strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. **Veterinary Microbiology**. v.84, p.143-153, 2002.
- Hagman, R.; Kindahl, H.; Fransson, B.A.; Bergström, A.; Ström Holst, B.; Lagerstedt, A.S. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F₂α metabolite analysis. **Theriogenology**. v.66, p.198-206, 2006.
- Hedlund, C. **Piometra**. En: Fossum, T. Cirugía en pequeños animales. Inter-médica, Buenos Aires. República Argentina, 1999. p.588-593.
- Heiene, R.; Van Vonderen, I.K.; Moe, L.; Mølmen, G.S.; Larsen, N.H.; Kooistra, N.S. Vasopressin secretion in response to osmotic stimulation and effects of desmopressin on urinary concentrating capacity in dogs with pyometra. **American Journal Veterinary Research**. v.65, n.4, p.404-408, 2004.
- Jayaprakash, R.; Sathiamoorthy, T.; Sureshkumar, R. Incidence of pyometra in bitches: a retrospective study of 249 cases. **Tamilnadu Journal Veterinary & Animal Sciences**. v.3, n.3, p.164-165, 2007.
- Johnson, C. **Tratamiento médico de la piometra felina**. En: Kirk, R.; Bonagura, J. Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales XI. España: Interamericana McGraw-Hill, 1994. p.1073-1076.
- Jubb, K. **Degenerative lesions of the islets of Langerhans: diabetes mellitus**. En: Jubb, K.; Kennedy, P.; Palmer, N. Patology of domestic animals. Fourth edition. San Diego, USA: Academic Press, 1992. p.421.
- Kennedy, P.; Miller, R. **Pyometra in the bitch and queen**. En: Jubb, K.; Kennedy, P.; Palmer, N. Patology of domestic animals. Fourth edition. San Diego, USA: Academic Press, 1992, p.382.
- Kida, K.; Baba, E.; Torii, R.; Kawate, N.; Hatoya, S.; Wijewardana, V.; et al. Lactoferrin expression in the canine uterus during the estrous cycle and with pyometra. **Theriogenology**. v.66, p.1325-1333, 2006.
- Laing, E. **Pyometra**. En: Harari, J. Small Animal Surgery. USA: Williams & Wilkins, 1996. p.172-173.
- Maxie, G. **Pathogenesis of generalized glomerulonephritis**. En: Jubb, K.; Kennedy, P.; Palmer, N. Patology of domestic animals. Fourth edition. San Diego. USA: Academic Press, 1992. p.480.
- Musal, B.; Tuna, B. Surgical therapy of complicated uterine stump pyometra in five bitches: a case report. **Veterinary Medicine – Czech**. v.50, n.12, p.558-562, 2005.
- Nelson, R.; Couto, G. Hiperplasia Quística Endometrial (HQE) / Piometra. En: Nelson, R., Couto G. Medicina interna de animales pequeños. 2.ed. Buenos Aires, República Argentina: Inter-medica, 2000. p.525-526.
- Niskanen, M.; Thrusfield, M. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in finnish dogs. **Veterinary Record**. v.143, n.18, p.493-498, 1998.
- Oluoch, A.O.; Kim, C.H.; Weisiger, R.M.; Koo, H.Y.; Siegel, A.M.; Campbell, K.L. et al. Nonenteric Escherichia coli isolates from dogs: 674 cases (1990-1998). **American Journal Veterinary Research**. v.218, n.3, p.381-384, 2001.
- Palmer, N. **Nonerosive arthritis**. En: Jubb, K.; Kennedy, P.; Palmer, N. Patology of domestic animals. Fourth edition. San Diego, USA: Academic Press, 1992. p.180.
- Purswell, B. **Pyometra and Cystic Endometrial Hyperplasia**. En: Leib, M.S.; Monroe, W.E. Practical Small Animal Internal Medicine. Philadelphia, USA: W.B. Saunders, 1997. p.422-426.
- Romagnoli, S. Canine Pyometra: Pathogenesis, Therapy and Clinical Cases. **Memories 27 WWSA Congress**; 2002.
- Root, M. **Piometra e Hiperplasia Endometrial Quística**. En: Tilley, L.; Smith, F. La consulta veterinaria en cinco minutos. Buenos Aires, República Argentina: Inter-medica, 1998. p.984-985.
- Rootwelt-Andersen, V.; Farstad, W. Treatment of pyometra in the bitch: A survey among Norwegian small animal practitioners. **The European Journal of Companion Animal Practice**. v.16, n.2, p.195-198, 2006.
- Smith, F.O. Canine Pyometra. **Theriogenology**. v.66, p.610-612, 2006.
- Stone, E. **Piometra**. En: Slatter, D. Texto de cirugía de los pequeños animales. Barcelona, España: Masson, 1998. p.1733-1736.
- Ström Holst, B.; Bergström, A.; Lagerstedt, A.S.; Karlstam, E.; Englund, L.; Båverud, V.

- Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cats. **American Journal Veterinary Research**. v.64, n.8, p.963-968, 2003.
- Trasch, K.; Wehrend, A.; Bostedt, H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. **Journal of Veterinary Medical Association Physiology Pathology Clinical Medicine**. v.50, n.7, p.375-379, 2003.
- Ververidis, H.N.; Boscos, C.M.; Stefanakis, A.; Saratsis, P.; Stamou, A.I.; Krambovitis, E. Serum estradiol-17 β , progesterone and respective uterine cytosol receptor concentrations in bitches with spontaneous pyometra. **Theriogenology**. v.62, p.614-623, 2004.
- Wykes, P.; Olson, P. **Metropatías**. En: Bojrab, J. Fisiopatología y clínica quirúrgica en animales pequeños. 2.ed. Buenos Aires, República Argentina: Inter-medica, 1996. p.587-590.