

Hallazgos Histopatológicos en Tracto Reproductivo en Conejas Sometidas a Ovariohisterectomía En La Clínica Pet Company Ubicada En La Ciudad De Bogotá D.C.

Jennifer Alexandra Arévalo, Angélica Mujica Armero

Universidad Antonio Nariño

2020

Tutor: Dra. Liliana Rojas

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria

Bogotá D.C.

2020

Tabla de contenido

1. Planteamiento del problema.....	5
2. Justificación.....	7
3. Objetivos.....	10
3.1 Objetivo general.....	10
3.2 Objetivos específicos	10
4. Marco teórico.....	11
4.1 Características generales.....	11
4.2 Parámetros fisiológicos.....	12
4.3 Comportamiento	13
4.4 Sistema digestivo	13
4.5 Sistema reproductivo	14
4.5.1 Ciclo estral.....	17
4.5.2 Proestro.....	17
4.5.3 Estro.....	18
4.5.4 Metaestro	18
4.5.5 Diestro y anestro.....	18
4.6 Patologías del aparato reproductor en conejas.....	19
4.6.1 Hemómetra.....	20
4.6.2 Adenocarcinomas uterinos.....	22
4.6.3 Aneurismas venosos del endometrio uterino	24
4.6.4 Piometra	26
4.6.5 Pseudogestación.....	27
4.6.6 Hidrómetra y mucómetra	29
5 Metodología.....	32
5.1 Localización.....	32
5.2 Población.....	32
5.3 Diseño estadístico	32
5.4 Toma de las muestras.....	33
6 Resultados y análisis de resultados.....	36
7 Discusión	46

8	Conclusiones.....	54
9	Bibliografía.....	55

Tabla de figuras

Figura 1	Fórmula dentaria del conejo	11
Figura 2	Representación gráfica de la muestra (Mujica, 2019).....	34
Figura 3	Diagnósticos morfológicos.....	37
Figura 4	Hallazgos macroscópicos	38
Figura 5	Hallazgos microscópicos	39
Figura 6	Raza - Diagnóstico morfológico.....	40
Figura 7	Raza - Hallazgos macroscópicos.....	41
Figura 8	Raza - Hallazgos microscópicos.....	42
Figura 9	Edad - Diagnóstico morfológico	43
Figura 10	Edad - Hallazgos macroscópicos.....	44
Figura 11	Edad - Hallazgos microscópicos	45

1. Planteamiento del problema

En pocos años, el conejo se ha convertido en una de las mascotas “exóticas” más comunes dentro de las familias actuales y en las clínicas veterinarias (Martín, Bonvehí, Ardiaca y Montesins, 2007), también son animales de compañía cada vez más habituales debido al reducido espacio que requieren para su alojamiento, el fácil mantenimiento, y la mínima vocalización. Están transformándose en los animales preferidos en departamentos o casas con poco espacio (AVEACA, 2013), lo cual ha resultado en un aumento en la demanda de estudios y análisis de enfermedades específicas en esta especie, además de su diagnóstico y tratamientos respectivos. El estudio de muchas enfermedades en conejos, sus causas, diagnóstico y tratamiento ha sido posible casi exclusivamente gracias a la experimentación que se realiza con estos animales de laboratorio (Aguilar, A., Coyo, N., Giménez, A. 2012) y pocos estudios se han realizado en conejos mascota, los cuales están expuestos a condiciones ambientales y sociales completamente diferentes.

Las enfermedades del tracto reproductivo en conejas que no son destinadas a la reproducción, es decir conejos que solamente son mascotas y que por ende no están expuestas a condiciones estrictas de reproducción, tienen una prevalencia importante. Así, se describe que “la inflamación uterina y la hiperplasia endometrial se reportan como trastornos comunes de esta especie.” (Saito, Nakanishi y Hasegawa, 2002) (Walter, B., Poth, T., Böhmer, E., Braun, J., Matis, U., 2014); así como el adenocarcinoma uterino (Walter et al., 2014). Además, esporádicamente se encuentran otros cambios neoplásicos del útero, como leiomioma, leiomiosarcoma, adenoma, carcinosarcoma, coriocarcinoma, tumor mülleriano mixto maligno, así como lesiones uterinas tumorales (por ejemplo, hidrómetra, mucómetra, endometritis,

piometra, aneurismas venosos del endometrio o torsión del útero se han descrito en conejos) (Künzel et al., 2015). Muchos estudios han investigado trastornos del tracto genital en conejos, sin embargo, la mayoría de las investigaciones se centran en los trastornos uterinos porque son uno de los hallazgos más comunes en conejas hembras (Bertram, Klopfleisch y Müller, 2017).

Es preciso establecer información detallada de estas enfermedades que afectan el tracto reproductivo de las conejas mascota, con el fin de hacer un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno para satisfacer la creciente demanda de atenciones clínicas en esta especie. Es por esto que resulta relevante realizar un estudio histopatológico de los hallazgos en el tracto reproductivo de unos especímenes sometidos a ovariectomía, aportando así conocimientos en el área histopatológica que puedan llegar a ser bases para futuros estudios aún más profundos.

2. Justificación

El conejo, quien hace unos años era visto únicamente como animal de producción, hoy muestra otro papel de su domesticación como nuevo integrante de las familias siendo una de las principales especies consideradas mascota. Por ello no es de extrañar que cada vez sea más frecuente su llegada a la consulta, y la apropiación de medidas médicas preventivas como la necesidad de adquirir información sobre sus cuidados, la implementación de un ambiente agradable, una alimentación adecuada y todo aquello que logre garantizar longevidad a estos animales. Los últimos datos publicados por la European Pet Food Industry Federation (FEDIAF) en el año 2012 corroboran que, efectivamente, en Europa estos pequeños mamíferos son el cuarto grupo de animales domésticos, detrás de perros, gatos y aves (Chapel et al, 2015).

Según la American Pet Product Manufacturers Association (APPMA, Asociación estadounidense de Fabricantes de Productos para Animales Domésticos de EE. UU.), los estadounidenses gastan más de 41.000 millones de dólares al año en mascotas (Bennet, 2009). Un estudio hecho por la RSPCA (Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals) sobre los costos estimados de la tenencia de un conejo mascota, habla de algunos comunes que resultan importantes para la salud del animal, y se describen a continuación:

- Dental: £ 60-200 (\$285.845-\$952.817) para un conejo con problemas dentales crónicos, la frecuencia de las piezas dentales podría ser cada 4-8 semanas.

- Tratamiento de estasis intestinal: £ 100-300 (\$476.408-\$1.429.226) (incluidos medicamentos y radiografías). Se requeriría hospitalización en una clínica veterinaria, que cuesta alrededor de £ 25 / noche.

- Problemas en el oído: comunes en las razas lop. Es probable que cueste £ 400-500 (\$1.905.635-\$2.382.044) inicialmente, pero puede requerir un tratamiento continuo y este costo no incluiría imágenes avanzadas, como tomografías computarizadas, que se recomiendan. Los costos podrían aumentar a £ 1000 (\$4.764.089).

- Fractura de extremidades: £ 500-1000 (\$2.382.044-\$4.764.089), pero los costos podrían superar fácilmente esto (RSPCA, 2012).

Los conejos necesitan chequeos veterinarios regulares por parte de un veterinario especialista en conejos, además hay que considerar que la mayoría de los procedimientos cuestan más con un veterinario dedicado a mascotas no convencionales, ya que él está especialmente capacitado para tratar conejos frente a un veterinario de mascotas como perros y gatos (Vaughn, 2012).

Debido a la implementación de tratamientos médicos y una amplia información sobre los cuidados de esta especie, factores predisponentes a ciertas enfermedades como lo son la longevidad de vida y la obesidad se han visto aumentados, y con ellos también la frecuente aparición de enfermedades como lo son las reproductivas en conejas adultas mantenidas como mascota, donde la incidencia de adenocarcinomas uterinos es muy alta a partir de los cuatro años de edad. Además de neoplasias, son frecuentes las hiperplasias endometriales, piómetra y varices o aneurismas endometriales. Pocos son los propietarios que le dan importancia a los beneficios de una pronta esterilización en las mascotas, y muchos son los que se niegan y se muestran reacios a acceder a este procedimiento por diversas causas. Pero por la elevada incidencia de enfermedades uterinas en conejas se hace aconsejable la ovariectomía preventiva. (Jiménez, J., Domingo, R., Crosta, L., Martínez, A., 2009).

El presente trabajo se realizó con el fin de contribuir a la creciente necesidad de información sobre la prevalencia de las principales enfermedades presentadas en el sistema reproductivo de conejas. Teniendo en cuenta su probabilidad de presentación, mejorar en posibles tratamientos, manejos profilácticos y dar facilidad de enfocar diagnósticos.

Resulta importante aportar el análisis de hallazgos histopatológicos compatibles con neoplasias, pues como se evidencia en un reciente estudio de desórdenes uterinos en 50 conejos, la histopatología fue necesaria para el diagnóstico de tres conejos, donde se reveló adenocarcinoma en uno de esos pacientes, leiomiomasarcoma en otro, y el tercer conejo tenía una combinación de adenocarcinoma y leiomiomasarcoma (Künzel et al., 2015). Dada la poca información que se encuentra sobre estas enfermedades en Colombia, este estudio se realizó con el fin de dar un aporte al entendimiento de su desarrollo y a las características de presentación con base en los hallazgos histopatológicos; así como analizar la frecuencia de presentación de estas.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Reportar los hallazgos histopatológicos encontrados en el tracto reproductivo de conejas sometidas a ovariectomía que en consulta presentaron signos compatibles con enfermedad reproductiva, en la clínica veterinaria Pet Company ubicada en la ciudad de Bogotá D.C.

3.2 Objetivos específicos

1. Analizar los resultados histopatológicos obtenidos de conejas sometidas a ovariectomía en la clínica Pet Company (Bogotá D.C.) durante el segundo semestre de 2019.
2. Establecer la frecuencia de los cambios histopatológicos más comunes presentados en el tracto reproductivo de las pacientes estudiadas.
3. Relacionar los cambios histopatológicos encontrados con las patologías reproductivas descritas en literatura en conejos hembra.

4. Marco teórico

4.1 Características generales

Los conejos pertenecen al orden Lagomorpha, que comprende dos familias: Ochotonidae que incluye a las picas (*Ochotona*) y Leporidae que comprende conejos y liebres (*Lepus*) y los conejos americanos (*Sylvilagus*) (O'Malley, 2009). Hasta la mitad del siglo XX los lagomorfos se clasificaron como un suborden del orden Rodentia pero ahora se cree que su dentición diferente y su estructura mandibular les hacen más parecidos a los artiodáctilos, grupo que comprende vacas y caballos (Camps, 2011). Los lagomorfos son mamíferos de mediano tamaño, orejas muy largas y estrechas, cola corta y bien poblada por pelo muy agradable al tacto, pies posteriores con tarsos muy desarrollados y velludos, cinco dedos en las extremidades anteriores y cuatro en las posteriores (Soriguer, 1994). Estos difieren de los roedores en la dentición y en la estructura mandibular, presentan dos pares de incisivos superiores en lugar de dos y la arcada maxilar superior no encaja con la arcada mandibular, además tiene premolares adicionales. Los conejos tienen 28 dientes y 2 pares de incisivos superiores, no disponen de caninos (Fernández, 2016) (Figura 1).

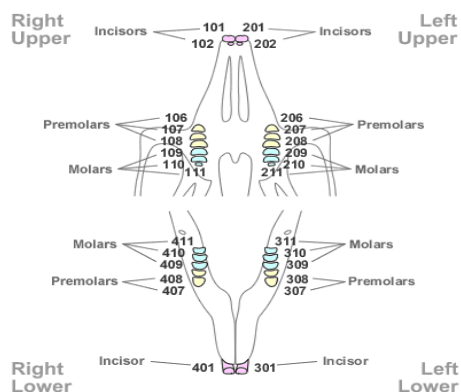


Figura 1 Fórmula dentaria del conejo

Tanto los incisivos como los molares no presentan raíz (arradiculares) y están en continuo crecimiento. La cecotofia es una característica comportamental, innata y estimulada por el reflejo anal, en la que el animal ingiere sus propias heces, práctica que puede aumentar en gestación y lactación para incrementar el aporte de vitamina B12 y ácido fólico (O'Malley, 2009).

Los conejos suelen vivir entre los 5 y 8 años, aunque se sabe que algunos han superado 10 e incluso 12 (Barbado, 2003).

Actualmente existen cerca de 35 razas y más del doble de variedades. La American Rabbit Breeders Association (Asociación Americana de Criadores de Conejos) tiene una lista estándar de 28 razas y alrededor de 80 variedades. Se usa como animal de compañía, fuente de carne, utilización de pieles, para experimento en investigaciones y subproductos del estiércol (Fuentes, F., Mendoza, R., Rivera, R. y Vara, M., 2010).

4.2 Parámetros fisiológicos

La Temperatura corporal normal se encuentra entre 38,5 y 39,5°C. Son sensibles al calor, incapaces de sudar y con un jadeo poco eficiente para termoregular. Solo sus orejas largas son indispensables para la dispersión del calor al tener un shunt arteriovenoso a contracorriente. En condiciones ambientales de baja temperatura, tiritan y se acurrucan en manada para disminuir el área de superficie expuesta (O'Malley, 2009)

Debido a que son animales pequeños, poseen una elevada proporción de superficie corporal con respecto al peso, lo que supone una alta tasa metabólica y de consumo energético, lo que los hace más susceptibles que otros animales a llegar a estados de deshidratación e hipotermia, también hay una alta demanda de oxígeno y de energía, que los hace propensos a la hipoglicemia e hipoxia (Cunningham, 2014).

La frecuencia cardiaca puede variar entre 180 a 250 latidos por minuto (Aguilar, Hernández, S. y Hernández, J., 2004).

La válvula atrioventricular derecha posee sólo dos cúspides, por lo que el término “tricúspide” es incorrecto en estos animales, la frecuencia respiratoria es de 30-60 respiraciones por minuto (Jiménez et al., 2009)

4.3 Comportamiento

En la naturaleza suelen formar grandes colonias que viven en madrigueras excavadas por ellos mismos. Son animales gregarios por lo que puede ser recomendable adquirir más de un ejemplar. No obstante, también se adaptan bien a ser mascota única, aunque requerirán compañía y atención por parte de su propietario. Dentro de cada grupo se establecen un orden jerárquico y el comportamiento de dominancia y territorialidad es especialmente pronunciado en épocas de cría (AVEPA, 2017)

Tienen los sentidos del tacto, oído y el olfato muy agudizados, este último de gran importancia para la comunicación e identificación mediante feromonas presentes en orina, heces y glándulas odoríferas (Rigau et al, 2008).

4.4 Sistema digestivo

El conejo es un herbívoro no rumiante con una gran porción de intestino grueso. Tienen hábitos de pastoreo y utilizan la cecotrofia para conseguir una alta conversión de alimento, transformando en alimento entre un 70 y 80% de la proteína de la planta. La ausencia de cecotrofia conduce a un menor nivel de nutrientes y a una menor disponibilidad de proteína y vitaminas B y K (O'Malley, 2009).

El estómago tiene forma de “J” con paredes delgadas y se localiza en el lado izquierdo. Normalmente contiene una mezcla de alimento, pelo (debido al acicalamiento) y fluido, incluso 24 horas después de alimentarse. El cardias tiene un esfínter bien desarrollado y está ubicado de forma que el conejo no puede vomitar (Jímenez et al., 2009). Alrededor de las 2 semanas de edad, los gazapos comienzan a adquirir flora intestinal comiendo los cecotrofos de la madre (O’Malley, 2009).

El íleon terminal se ensancha en una dilatación denominada el saco redondo (saculus rotundus), estructura única del conejo. Se abre dentro de la ampolla cólica en la unión entre el íleon, colon y ciego (Aguilar, Hernández, S y Hernández, J., 2004).

La motilidad cólica y la cecotrofia están regulados por el sistema nervioso autónomo y la aldosterona. Esto indica que cualquier tipo de estrés, como una cirugía o cambios en la dieta, aumenta la adrenalina (epinefrina), que puede inhibir la motilidad gastrointestinal y conllevar una estasis cecal y formación de cecotrofos anormales. La anorexia en los conejos puede terminar rápidamente en una lipidosis hepática fatal (Jímenez et al., 2009).

4.5 Sistema reproductivo

Es importante mencionar algunas características anatómicas como lo son el mesometrio que es un lugar de almacenamiento de grasa, incluso en conejas jóvenes, formándose rápidamente tejido graso. Los ligamentos suspensorios son largos, lo que facilita el prolapso del útero (Jímenez et al, 2009).

El pedículo del útero y del ovario es más friable que en gata y en perra, por esta razón es recomendable la ovariectomía temprana (antes de los 6 meses para evitar un engrasamiento excesivo) (O’Malley, 2009).

En cuanto a características histológicas se reporta que el ovario, está constituido por médula y corteza, está rodeado por el epitelio superficial, comúnmente llamado epitelio germinal. La médula ovárica consiste en tejido conectivo fibroelástico irregularmente dispuesto y extensos sistemas vascular y nervioso que llegan al ovario a través del hilio. Las arterias están dispuestas en una espiral bien definida. La corteza ovárica contiene folículos ováricos, cuerpos amarillos o ambos, en diferentes etapas de desarrollo o regresión. El patrón vascular del ovario cambia con los diferentes estados hormonales. El epitelio superficial tiene una capa superficial de epitelio aplanado (por lo común llamado incorrectamente epitelio germinal). La túnica albugínea consta de un tejido conjuntivo fibroso denso que cubre la totalidad del ovario inmediatamente por debajo del epitelio superficial. Mientras que la corteza ovárica contiene varios folículos primarios (con oocitos en estado latente) y unos pocos folículos grandes. Durante cada ciclo estral, cantidades variables de folículos experimentan crecimiento y desarrollo rápidos, que culminan en el proceso de la ovulación. En cuanto a la médula ovárica posee un tejido conectivo laxo que contiene nervios, linfáticos, vasos sanguíneos tortuosos de pared delgada, fibras de colágeno y elásticas, fibroblastos. Podemos encontrar en el estroma ovárico, células de tipo mesenquimatoso embrionario mal diferenciadas, capaces de experimentar complejos cambios morfológicos durante la vida reproductiva; las células del estroma pueden dar origen a células de la teca interna (Hafez, 2002).

En cuanto a los folículos, el folículo primario es un oocito encerrado en una sola capa de células foliculares aplanadas o cuboides. Cuando está en crecimiento, es de mayor diámetro, mayor número de capas de células foliculares y hay zona pelúcida alrededor del oocito. Y finalmente, en un folículo preovulatorio, se encuentra una estructura en forma de vesícula que sobresale de la superficie del ovario debido a rápida acumulación de líquido

folicular/adelgazamiento de la capa granulosa. Se observan cambios drásticos a nivel subcelular, particularmente en el complejo de Golgi, que participa en la formación de la zona pelúcida (Hafez, 2002).

Por otra parte, las características histológicas del útero se mencionan a continuación: Estudios previos han establecido que el endometrio progestacional del conejo se caracteriza por la ramificación de la mucosa, la proliferación del epitelio y la fusión celular que conduce a células multinucleadas. Se sabe que la transformación progestacional de la mucosa uterina está relacionada a los eventos hormonales que siguen al estímulo ovulatorio y a preparar un ambiente favorable para la implantación de blastocistos (Suzuki y Tsutsumi, 1980).

El endometrio normal de conejas que fueron sometidas a un estudio del efecto del alambre en el endometrio se encontraba compuesto por 3 a 6 protuberancias similares a pólipos y la cavidad uterina era estrellada y fuertemente extensible. Las células del epitelio columnares se alinean en la superficie de la luz y las glándulas internas. Las glándulas se ubican principalmente debajo del epitelio o en la capa basal (Li et al., 2011).

En general, la mucosa uterina es un epitelio simple compuesto por tres tipos de células: ciliadas, secretoras de moco y no secretoras de moco. La apariencia de estos tres tipos varía mucho, no solo de una porción del asta uterina a otra, sino también de un área de una sección a otra. Las células epiteliales eran cuboidales o cilíndricas (Tsutsumi, 1965).

4.5.1 Ciclo estral

La coneja presenta características reproductivas diferentes a otras especies derivadas de la ausencia de un ciclo estral definido y regular ya que, la ovulación es inducida por el coito más

que por el “feedback” positivo de los estrógenos. Éste genera un reflejo neuroendocrino que estimula la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, Gonadotropic Releasing Hormone) por el hipotálamo, con la consiguiente descarga preovulatoria de la hormona luteinizante (LH, Luteinizing Hormone) lo que desencadena el proceso de maduración del oocito y la ovulación (Arias, 2010).

En la coneja se producen óvulos de manera continuada o en tandas, siempre que las condiciones ambientales sean favorables. Para la liberación del óvulo es necesaria la excitación que provoca el coito. El ciclo estral, es el intervalo entre el comienzo de un periodo de celo hasta el comienzo del siguiente, que va desde 15 a 16 días, se regula de manera directa por acción de hormonas del ovario y de forma indirecta por otras secretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis (Sánchez, 2014).

4.5.2 Proestro

El estímulo de la FSH y de la LH en la adenohipófisis genera que el ovario produzca cantidades crecientes de estrógeno que provocan aumentos de tamaño del útero, vagina, oviductos y folículos ováricos. Esta primera fase estral es la de preparación, durante la cual el folículo, con su óvulo, aumenta de tamaño principalmente por haber más líquido cargado de estrógeno en su interior (Sánchez, 2014).

4.5.3 Estro

Es el periodo de receptividad de la hembra, y determina sobre todo la concentración elevada de estrógeno, que también estimula la liberación de LH-RH. El estro es concomitante con la fase folicular del ciclo estral cuando la FSH disminuye la cual evita la activación de más folículos (Sánchez, 2014).

4.5.4 Metaestro

La fase que sigue a la ovulación, durante la cual el cuerpo lúteo es funcional. Con cambios en las paredes vaginales y uterinas (Sánchez, F. 2014). El tamaño y características del útero dependen del estadio reproductivo; en hembras jóvenes es de superficie lisa y presenta escasa masa muscular. Los estrógenos tienen actividad morfogénica y proliferativa sobre los tejidos uterino, ovárico y vaginal, por lo que aumenta su tamaño (Hernández, 2010).

4.5.5 Diestro y anestro

El diestro es el periodo relativamente breve de la quietud entre los ciclos estrales. El anestro es un tiempo más prolongado de reposo entre las temporadas reproductivas (Sánchez, 2014). Algunas otras características generales del conejo son: cuanto mayor es la raza más tarde llega la hembra a la pubertad. Las razas de pequeño tamaño alcanzan la madurez sexual a los 4 meses o poco más mientras que las de gran tamaño lo hacen a los 5 o hasta los 7 meses. Hay que tener en cuenta la influencia de la raza y su nutrición (Barbado, 2003).

La capacidad reproductiva potencial de los conejos es de hasta 60 descendientes por año debido a que entran en estro o celo en las 24 horas posteriores al parto (Lázaro, 2010). La duración de la gestación es de 31-32 días. Un feto puede detectarse a la palpación entre los días 12 y 14 de gestación (Barbado, 2003). El macho tiene un prepucio con una abertura redondeada

para la uretra y sacos escrotales oblongos a cada lado. La vulva de la hembra tiene forma triangular y su abertura es recta (Jímenez et al., 2009). A cada lado del área anogenital, hay sacos ciegos inguinales carentes de pelo que contienen glándulas odoríferas. Los testículos descienden a las 10 semanas y los sacos escrotales, desprovistos de pelo, pueden localizarse cranealmente al pene. No hay hueso peniano (Barbado, 2003).

4.6 Patologías del aparato reproductor en conejas

Aunque la incidencia de trastornos uterinos en conejos domésticos es alta, solo hay unos pocos estudios retrospectivos e informes de casos sobre la enfermedad del tracto genital en conejos hembra. Con la excepción de muy pocos estudios retrospectivos, los informes de conejos domésticos con trastornos uterinos son principalmente estudios de casos. Hasta ahora, el resultado clínico de los conejos domésticos con enfermedad uterina solo se ha registrado en dos estudios en inglés, revistas lingüísticas. Por lo tanto, el conocimiento clínico se basa principalmente en datos empíricos (Künzel et al., 2015). Las hembras son ovuladoras inducidas, adaptadas a las gestaciones continuas. Cuando ellas no son montadas por el macho, la ovulación no se produce y los niveles hormonales permanecen altos, no hay evidencia de que estos elevados niveles de estrógenos sean la causa de ciertos cambios en el útero. Lo que es claro es que, con el tiempo, la mayoría de las hembras desarrollan algunos cambios uterinos característicos de esta especie. En el corto a mediano plazo (1-1.5 años) puede manifestarse hemorragia vulvar secundaria a hiperplasia uterina. Esto no debe confundirse con la secreción asociada con el estro normal, ya que las conejas no producen secreción durante esa etapa. Con la edad (mayor a 3 años), el útero puede volverse metaplásico y, eventualmente, desarrollar neoplasia (adenocarcinoma uterino). La hiperplasia mamaria puede producirse en forma

concurrente con la hiperplasia uterina o el adenocarcinoma y, a largo plazo, también se vuelve neoplásica. En ambos casos, si no se la trata, las enfermedades son terminales. Los veterinarios deben explicar la importancia de la esterilización para evitar las complicaciones antes mencionadas. Una solución alternativa para los dueños de más de un conejo (entre los que haya un macho) es realizar una vasectomía al macho. Esto permite la estimulación femenina sin el riesgo de preñez o metaplasia uterina inmediata. La desventaja de esta medida es la posibilidad de pseudogestación en la hembra. Los signos clínicos asociados a los cambios patológicos en el útero son hemorragia vulvar, depresión, anorexia y letargia, seguidos de postración y, si no se la trata, muerte. La cirugía de emergencia es el tratamiento de elección (Aguilar, 2010).

Muchos estudios han investigado trastornos del tracto genital en conejos. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se centran en los trastornos uterinos porque son uno de los hallazgos más comunes en conejas hembras (Bertram et al., 2017).

4.6.1 Hemómetra

Hemómetra es una condición frecuente entre los 3 meses y el año, y no es tan común en las hembras de más de 3 años (Aguilar, 2010). En el caso del conejo, las patologías del aparato reproductor de las hembras se deben a su ciclo estral, las conejas tienen ovulación inducida y siempre tienen folículos que están por ovular, cada dos semanas los folículos se atrofian si no hay ovulación y luego de 2 a 4 días ya hay nuevos que están listos para la ovulación, esta estimulación crónica del endometrio predispone la hiperplasia endometrial quística, hidrómetra y hemómetra. Acá la ecografía es de mucha utilidad para el diagnóstico de endometritis, así como también las masas uterinas, y el adenocarcinoma que es la neoplasia uterina más común, ecográficamente se observa una masa de patrón sólido, de contornos bien definidos con forma

redonda. La mayoría de los trastornos uterinos cursan con un sangrado o un flujo serosanguinolento por vulva, debe hacerse el diagnóstico diferencial con la micción normal, que, en ciertos casos, dependiendo de los pigmentos de los ingredientes de la dieta, puede tomar una coloración anaranjada muy intensa, el dueño muchas veces lo relaciona con la micción por lo que se puede hablar de hematuria sin serlo necesariamente, por esto la ecografía es valiosa ya que permite determinar si el sangrado se debe a un trastorno uterino o bien a uno de las vías urinarias, más comúnmente la litiasis vesical (AVEACA, 2014).

En ocasiones aparecen quistes o tumores ováricos, entidades patológicas que son secretoras de hormonas, estrógenos principalmente, y que derivan en el acumulo de sangre en uno o ambos cuernos uterinos (hemómetra). En estos casos, generalmente al final de la micción, aparecen desde gotas de sangre franca hasta una cantidad de sangre que puede ser alarmante. La confirmación de la patología se hace mediante microscopía (se observan los glóbulos rojos), el uso de la radiología mostrara contenido uterino al igual que estudio ecográfico (con este último método complementario pueden apreciarse los quistes ováricos, en caso de estar presentes). El tratamiento es siempre quirúrgico y consiste en realizar ovariectomía (AVEACA, 2013).

4.6.2 Adenocarcinomas uterinos

Según Martin (2007) se describe como la neoplasia reproductiva más frecuente (hasta un 80% de los casos) en los Estados Unidos en conejas. No obstante, autores como Harcourt-Brown aseguran que la presentación de esta patología en la clínica europea no es tan común, sino más bien todo lo contrario. Se presenta con independencia de si las hembras son o no reproductoras, y normalmente se encuentra en conejas de más de 4 años de edad. Los signos clínicos por los que se presentará el animal a consulta serán comúnmente descargas sanguinolentas por vagina y

hematuria, los dueños en la mayoría de las ocasiones comentarán que han visto sangre en la orina, sin diferenciar de dónde procede la hemorragia (Martín, Bonvehí, Ardiaca y Montesinos, 2007). Además, pueden presentar mastitis, (quistes de la glándula mamaria) puede observarse en hasta el 30% de las conejas con cáncer uterino. Los quistes se encuentran en una o más glándulas mamarias, los quistes contienen líquido claro a turbio. También se puede ver el cáncer de glándula mamaria, mayor agresividad: morder, atacar o arremeter contra los dueños u otras mascotas, en hembras con enfermedad tardía y metástasis: pueden ser letárgicas, tener un apetito disminuido, encías pálidas o dificultad para respirar si el cáncer ha hecho metástasis a los pulmones (Bárbara y Wiley, 2011).

Para casos en los que los adenocarcinomas sean todavía pequeños, habrá que realizar una palpación profunda, pero siempre cuidadosa para evitar un sangrado mayor. En casos en los que la patología está avanzada incluso los cuernos uterinos se verán afectados.

El diagnóstico puede realizarse durante la exploración del animal en consulta se podrán palpar los adenocarcinomas uterinos en la parte caudal del abdomen, a la altura de las vértebras lumbares (aunque en animales pequeños pueden estar a nivel de las sacras) (Martín et al, 2007). Para el diagnóstico también son útiles las radiografías de tórax para descartar metástasis, y ecografías para delimitar la neoplasia dentro de la cavidad abdominal. Una analítica también es de gran utilidad o, como mínimo, una determinación del hematocrito del animal, pues las pérdidas de sangre en estadios avanzados suelen ser severas.

Respecto a los hallazgos macroscópicos y microscópicos Sharma et al. (2013) refiere crecimientos tumorales múltiples, ovoides, de tamaño variable (1-2 cm) en forma de coliflor en los cuernos uterinos en conejas llevadas a necropsia, los especímenes de este estudio habían tenido una evolución de metástasis a pulmones, intestinos e hígado. Clínicamente mostraron

pérdida progresiva de peso, dificultad respiratoria y debilidad. Las masas tumorales descritas en este estudio eran firmes y se proyectaban desde la mucosa uterina con parcial obliteración de su luz. El examen histopatológico reveló cambios compatibles con adenocarcinoma del útero, tales como la proliferación fortuita de células anaplásicas en estructuras que se asemeja al epitelio glandular. El epitelio glandular se encontraba engrosado y se introdujo en proyecciones papilares en lugares dentro de la lámina propia junto con una extensa proliferación de tejido fibroso a su alrededor. Las áreas focales de necrosis coagulativa con infiltración de células inflamatorias, principalmente neutrófilos y linfocitos, fueron una característica común. Las células cancerosas también se observaron formando láminas sueltas con figuras mitóticas frecuentes y en algunos lugares tenían apariencia quística. Se observó una mayor vascularización en la masa tumoral, así como en el miometrio. La invasión local del miometrio ocurre temprano y puede extenderse a través de la pared uterina a estructuras adyacentes en la cavidad peritoneal. Las características histopatológicas sugirieron adenocarcinoma papilar-tubular mixto.

Histopatológicamente, el útero mostró un crecimiento multinodular de color blanco amarillento, suave y firme, además, el miometrio mostró hipertrofia de haces musculares lisos con dilatación severa y congestión de los capilares sanguíneos. Las paredes de los vasos sanguíneos estaban revestidas por células endoteliales hipertróficas que se abultaban en la luz vascular. El crecimiento uterino reveló un tipo papilar bien diferenciado de adenocarcinoma endometrial (Ahamad et al., 2012).

El tratamiento de elección para los adenocarcinomas uterinos es la ovariosterectomía de los animales afectados, pero la verdadera clave para evitar esta patología reside en la prevención, mediante la castración rutinaria de toda hembra que no vaya a destinarse a la reproducción (Martín et al., 2007).

4.6.3 Aneurismas venosos del endometrio uterino

Los animales más predispuestos a padecer aneurismas venosos del endometrio uterino son aquellos que en un principio fueron seleccionados para la obtención de carne, de rápido crecimiento y más prolíficos. Se suele dar en animales más jóvenes que en el caso de los adenocarcinomas, y se pueden observar en animales con tan solo 1 año de edad. Se desconoce si la etiología es congénita, si se produce por traumas o bien por aumentos de la presión intraluminal. Se producen dilataciones en las venas del endometrio uterino que causan un sangrado intermitente por la vagina. Al igual que con los adenocarcinomas, los dueños de los animales afectados se referirán al problema como que el animal “tiene el periodo”. En el caso de los aneurismas venosos del endometrio las hemorragias pueden ser muy profusas y graves, y se debe tener sumo cuidado al realizar la exploración rutinaria en un animal con sospecha de patología reproductiva, pues se puede causar una hemorragia difícil de detener y que puede poner en peligro la vida del animal. Una presión excesiva sobre los cuernos uterinos puede tener un desenlace fatal. A la palpación, los aneurismas venosos se perciben como un engrosamiento generalizado del útero, que se nota aumentado de tamaño y ligeramente aumentado de consistencia. Hay sangrado episódico por aneurismas en la luz uterina. Luego se forman coágulos de sangre, moldeados a la forma de la luz del útero, la presencia de coágulos de sangre cilíndricos en la orina es altamente sugestiva de esta condición (Klaphake y Murphy, 2012). Si se anestesia a las conejas con aneurismas endometriales uterinos se observa que en cuanto el tono muscular de la vagina disminuye, sangran abundantemente. Esto no es sinónimo de haber provocado una hemorragia, si no que sencillamente toda la sangre acumulada en el útero y la vagina descienden por gravedad.

La histopatología reportada refiere que en el útero se encuentra una expansión focal del endometrio por una vena marcadamente dilatada (de hasta 5 mm de diámetro) revestida por células endoteliales atenuadas o hiperplásicas (aneurisma venoso) que está ocluida por laminillas concéntricas de eritrocitos, fibrina con heterófilos, linfocitos enredados dispersos, y pocos fibroblastos reactivos dispersos. El endometrio adyacente contiene macrófagos cargados de pigmento marrón dorado (hemosiderosis). El resto del endometrio se expande levemente por muchas proyecciones papilares de endometrio hiperplásico con pocas glándulas ectáticas que están revestidas por epitelio cúbico cilíndrico a bajo, a menudo ciliado (hiperplasia endometrial). Difusamente, la lámina propia se expande al aumentar el espacio libre y los vasos linfáticos ectásicos (edema). Los hallazgos microscópicos de la luz denotan que el estroma endometrial se expande por espacios dilatados, similares a quistes, revestidos por componentes atenuados de la pared de los vasos y llenos de sangre o trombos (Sistema reproductivo de patología sistémica, 2019).

Todo animal con sospecha de aneurismas es un animal que hay que tratar como una urgencia, recomendando a los dueños la cirugía con la mayor brevedad posible. Tras estabilizar al animal hay que realizar una ovariectomía. El pronóstico dependerá la mayoría de los casos de cómo llegue el animal a consulta, pues en ciertos animales la anemia es demasiado severa, resultando conveniente entonces una transfusión de sangre y tratamiento de soporte, además de una antibioterapia adecuada para evitar infecciones secundarias (Martín et al., 2007).

4.6.4 Piometra

Los animales que se presentan a consulta con esta patología son pacientes que normalmente llegan en un estado bastante deteriorado por la tardanza del propietario en percibir

que el animal está enfermo. Al igual que en pequeños animales, las piometras se caracterizan por descarga vaginal seropurulenta (al igual que en la clínica de pequeños, también hay casos en que no existe descarga vaginal), letargia, dilatación abdominal, anorexia, y en los casos en los que se detecta tarde, las septicemias son frecuentes (Oana et al., 2010). El diagnóstico se basa en la anamnesis (hembras que hayan parido recientemente, que hayan tenido reabsorción fetal o muerte de alguno de los fetos, si bien también pueden darse piometras en hembras que no hayan parido nunca), radiográficamente se verá el útero y los cuernos uterinos aumentados de tamaño, la ecografía ayuda a detectar posibles alteraciones concurrentes con la piometra (quistes, neoplasias, etc.) (Oana et al., 2010).

La hiperplasia endometrial quística (HEQ) corresponde a un cambio patológico progresivo, producto de mediación hormonal en el revestimiento uterino. La piómetra es el estado severo de un proceso patológico inicialmente manifestado como HEQ. En perras, el complejo HEQ – piómetra es una enfermedad hormonal progesterona dependiente del útero y que cursa con una complicación infecciosa bacteriana (Silva & Loaiza, 2007). 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. En perras, las células del epitelio progestacional están aumentadas de tamaño, y se observan columnares, vacuoladas y con un pequeño núcleo picnótico (Silva & Loaiza, 2007).

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. En general, las lesiones histológicas encontradas incluyen un grado variable de HEQ

con proliferación, agrandamiento, distensión glandular e infiltración de células inflamatorias, dependiendo de la severidad de la enfermedad (Silva & Loaiza, 2007).

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 cópula o ser inducida de manera artificial (Silva & Loaiza, 2007). La esterilización de conejos hembras está indicada para prevenir o tratar la neoplasia del útero o la piometra y otros trastornos uterinos (Oana et al., 2010).

4.6.5 Pseudogestación

La pseudogestación se puede presentar tanto en hembras que conviven juntas como en hembras que se alojen en solitario. Los conejos son de ovulación inducida y la cópula estimula la ovulación unas 10 horas post-coito. La ovulación puede ser inducida mecánicamente por estimulación de la vagina, bien por el hecho de ser montada por otra hembra, o incluso por la sola presencia de un macho entero en las proximidades del alojamiento de la hembra. Tras la ovulación se instaura el cuerpo lúteo, que pasa a segregar progesterona. La pseudogestación suele durar entre 15-18 días, en los que la hembra no está receptiva a ningún macho. Al final de este periodo la hembra suele desarrollar la conducta de construir el nido, arrancándose pelo de la papada, la zona dorsal, en especial desde las vértebras lumbares en sentido caudal, y en todo el vientre (hay animales que solo se presentan a consulta con alopecia y cambios de conducta, en especial, aumento de la agresividad hacia los dueños o hacia otros ejemplares) (Martín et al., 2007).

La pseudogestación es común en conejos y se caracteriza por el mantenimiento prolongado del cuerpo lúteo y la producción de progesterona (Sladakovic, Sanchez, Petritz, Charles & McGraw, 2014). A continuación, se exponen algunas características de la superficie del endometrio del conejo durante la pseudogestación. Presenta las fases del desarrollo del

endometrio progestacional en el conejo y tienen la siguiente subdivisión: (1) fase de cebado (días 0-1), (2) fase proliferativa (días 1-4), (3) fase de retratamiento epitelial y plegamiento (días 4-6), (4) fase de fusión celular (días 6-8), (5) fase progestacional máxima (días 8-13) y (6) fase decreciente (después del día 14). Además, respecto a los cambios morfológicos que ocurren se descubrió que la primera semana de pseudogestación era casi idéntica a las descritas para el mismo período en el embarazo. En conejas preñadas, se han observado cambios posteriores en las áreas de contacto con los blastocistos, pero dichos cambios no se vieron en absoluto durante la pseudogestación. Las observaciones en el endometrio, así como en el epitelio cervical, reveló que las células ciliadas tienen cilios cortos, gruesos o cilios solo en su periferia. El epitelio endometrial de los días 2 y 4 se caracterizó por proliferación y pseudoestratificación, seguido de la reorganización de las células en una sola capa durante dos días adicionales (días 5 y 6), cuando el epitelio se caracterizó por núcleos abarrotados y protuberancias citoplasmáticas apicales. En los días 7 a 10, todas las células epiteliales superficiales se transformaron en células grandes y multinucleadas. Los signos degenerativos en el epitelio uterino fueron evidentes el día 14 y, posteriormente, el endometrio pareció restablecerse a su estado estral (Suzuki y Tsutsumi, 1981).

La ovariectomía es el tratamiento de elección en este caso, una vez que todo el tejido haya involucionado. Es importante verificar que las glándulas mamarias han dejado de producir leche antes de realizar la cirugía, pues de lo contrario mantener limpio el campo quirúrgico puede resultar complicado y la recuperación del animal será más lenta. El tratamiento hormonal con progestágenos o andrógenos ha sido ensayado en conejos sin resultados satisfactorios, y sólo está indicado su uso en pseudogestaciones recurrentes (normalmente el proceso suele ser autolimitante y la ovariectomía pasa a ser el tratamiento de elección para

evitar recidivas una vez la hembra ha vuelto a su estado fisiológico de anestro) (Martín et al., 2007).

4.6.6 Hidrómetra y mucómetra

Hidrómetra es una patología de escasa presentación. Se caracteriza por acumulación de líquido estéril dentro del útero y se observaron en 5 casos que parecían ser más comunes en conejos que en perros. (Mancinelli, E, 2016). Produce un ensanchamiento tanto del útero como de los cuernos uterinos. Los casos que hay descritos se refieren a conejos de raza lop y neozelandeses blancos. Los signos clínicos engloban un aumento de tamaño del útero, que se llena de líquido y puede palpase como una masa que no tiene una forma definida. Los animales afectados suelen presentar un incremento en la frecuencia respiratoria y pérdida de peso.

La punción y extracción de líquido de los cuernos uterinos da como resultado un líquido de color claro, con una baja gravedad específica. El recuento de células también resulta bajo y hay una cantidad moderada de proteínas. Técnicas diagnósticas como la radiología y la ecografía vuelven a ser métodos muy valorados para el diagnóstico. Todas las conejas con hidrómetras que se han sometido a estudios fueron encontradas muertas o que recibieron la eutanasia, sin mayores alteraciones anatómicas que la dilatación de las paredes del útero y los cuernos uterinos. El tratamiento de elección para conejas mantenidas como mascotas que se presenten con esta patología es la ovariectomía, junto con un tratamiento de soporte combinado con antibioterapia para evitar infecciones secundarias. (Martín et al., 2007).

Mucómetra se define como la acumulación de líquido mucoide estéril en la luz uterina. La actividad secretora normal del útero durante el ciclo produce líquido y la mucómetra puede

ocurrir con el desarrollo de hiperplasia endometrial u obstrucción de la luz uterina, cervical o vaginal (Sladakovic et al., 2014).

Mucómetra ha sido pobremente documentado en conejos. Un estudio retrospectivo en 141 conejos con trastornos uterinos detectó mucómetra en 5 conejos, 3 de los cuales tenían hiperplasia endometrial concurrente. Sin embargo, el diagnóstico se estableció solo por apariencia macroscópica. Mucómetra e hidrómetra son afecciones similares, siendo la principal diferencia el grado de hidratación de la mucina. Hidrómetra se ha descrito con cierta frecuencia en conejos. Sin embargo, el líquido del útero no se analizó en todos estos casos, y en algunos casos, el diagnóstico se realizó en apariencia macroscópica. Como la distinción entre mucómetra e hidrómetra no está completamente clara, es posible que algunos casos de hidrómetra en conejos sean mucómetra, particularmente con una incidencia tan alta de hiperplasia endometrial (Sladakovic et al., 2014).

En un estudio retrospectivo de 854 exámenes de necropsia y 152 muestras de biopsia de patologías del tracto genital en conejos hembra (*Oryctolagus cuniculus*), se describe que “la inflamación uterina y la hiperplasia endometrial también se reportan como trastornos comunes de esta especie.” (Saito, K., Nakanishi, M., Hasegawa, A., 2002). La hiperplasia endometrial se caracteriza histológicamente por la proliferación de las glándulas endometriales y la presencia de numerosos quistes. Se cree que se desarrolla debido a la estimulación de estrógenos y progesterona. Se observa comúnmente en conejos mayores de 3 años, pero puede ocurrir en los conejos más jóvenes y se considera uno de los trastornos uterinos más comunes diagnosticados en conejos mascotas. La distensión uterina de larga duración con líquido finalmente produce atrofia del endometrio (Sladakovic et al., 2014).

En un estudio del 2019, una coneja de compañía con torsión uterina e hidrómetra, reportaron que, en las secciones histológicas del cuerno uterino derecho, se observó que el endometrio estaba muy hemorrágico y necrosado con pérdida de la mucosa y de las glándulas endometriales, probablemente debido a la gran cantidad de líquido. Las pocas glándulas endometriales que se pudieron observar presentaban dilatación discreta. Además, se apreció marcada congestión y edema en todas las capas uterinas. El diagnóstico histopatológico del útero fue emitido como hemorragia y necrosis endometrial grave, difusa y edema transmural grave difuso (Morales, Preza, Quintal & Cortés, 2019).

Esporádicamente, otros cambios neoplásicos del útero, como leiomioma, leiomiosarcoma, adenoma, carcinosarcoma, coriocarcinoma, tumor mülleriano mixto maligno, así como lesiones uterinas tumorales (por ejemplo, hidrómetra, mucómetra, endometritis, piometra, aneurismas venosos del endometrio o torsión del útero se han descrito en conejos) (Künzel et al., 2015).

5 Metodología

5.1 Localización

El presente estudio es un muestreo no probabilístico que se realizó en la Clínica Veterinaria Pet Company, Calle 98B # 63-10 Barrio Los Andes en la ciudad de Bogotá, donde se encuentra el Dr. Camilo Hernández, especialista en Medicina de Animales Exóticos y la Dra. Beatriz Gómez, por medio de quienes fue posible el acceso a las muestras.

5.2 Población

Se tomaron los pacientes, conejas hembra (*Oryctolagus cuniculus*) de la clínica Pet Company que llegaron a consulta por problemas reproductivos en el segundo semestre de 2019, para esta época ingresaron a ovariectomía 12 pacientes con signos como sangrado vulvovaginal, cambios comportamentales, hiperemia vulvar, entre otros, y posteriormente su sistema reproductivo fue enviado a histopatología al laboratorio 40x. Adicional, se hizo el mismo procedimiento para una coneja de manera profiláctica, en la cual no se observaron cambios evidentes y se utilizó para compararla con las demás muestras en las cuales sí se presentaban cambios, esto con el fin de tener una muestra control en donde se observen las características histológicas en un tracto reproductivo sano.

5.3 Diseño estadístico

- Unidad de muestra

Se tomaron 13 individuos sin distinción de raza ni edad con los siguientes criterios de inclusión. Sexo: hembra, signos clínicos reproductivos y cambios comportamentales compatibles con enfermedades reproductivas.

- Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal descriptivo con un muestreo subjetivo por decisión razonada.

- Variables

Se analizaron como variables cambios histopatológicos, cambios macroscópicos, edad y raza.

5.4 Toma de las muestras

Para este proyecto se utilizaron las muestras obtenidas a partir de conejas sometidas a ovariectomía en la clínica Pet Company durante el segundo semestre del año 2019. Siguiendo los protocolos anestésicos que posee la clínica veterinaria Pet Company se iniciaron los procesos de ovariectomía. Para la cirugía se tomaron los signos clínicos y cambios comportamentales previos obtenidos del examen clínico. Para la cirugía se utilizó una técnica quirúrgica medial, se ubicó el sistema reproductivo y se inició con la ligadura de la vena ovárica de cada lado para luego ligar la vena uterina y realizar la extracción del tracto reproductivo. En algunos casos, la vena uterina media podría generar unas ramas que necesitan una ligadura adicional, especialmente en patologías avanzadas. Se hizo inspección de los cambios macroscópicos que fueron evidenciados al momento de la extracción.

Las muestras fueron manipuladas de modo que se garantizó la calidad de estas de la siguiente manera:

- Según el tamaño del sistema reproductivo retirado, se eligió un frasco que garantizó una proporción donde al menos éste ocupó una tercera parte en comparación con el formol, bufferado al 10% para no dañar los tejidos.
- Antes de introducir el sistema reproductivo al frasco, se realizaron muescas o “tijerazos” justo debajo de los ovarios a nivel proximal de los cuernos, para que el formol pudiese ingresar por las trompas hacia abajo, y otro par de muescas cerca al útero y que de esta misma forma pueda ingresar el formol y fijar la muestra, estas muescas se evitaron en zonas donde fuese

evidente alguna lesión del tejido, que pudieran ser indicativos de alguna posible patología en su estudio. Si llegado el caso, el tejido después de la cirugía estuviese muy duro como para cortar, se recomendó realizar la introducción del formol en el sistema con ayuda de una jeringa (inyectar).

- Las muestras fueron enviadas al laboratorio 40 x Patología Veterinaria, para su procesamiento y lectura, finalmente de los hallazgos reportados por el laboratorio se hizo el análisis de los cambios más comunes a nivel uterino y se relacionaron con la literatura disponible acerca de las patologías presentadas más comúnmente en conejos hembra.

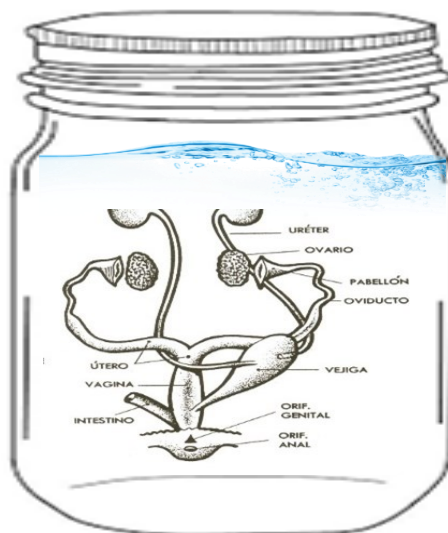


Figura 2 Representación gráfica de la muestra (Mujica, 2019)

Una vez recibidos los resultados, se ordenaron y se colocaron en una base de datos para posteriormente hacer el análisis. Los datos se analizaron bajo estadística descriptiva

como media, moda y se realizaron tablas de frecuencia. Análisis univariado para los valores de raza, edad, cambios macroscópicos y hallazgos histopatológicos y bivariado al hacer la relación de los datos.

6 Resultados y análisis de resultados

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos con base en los reportes histopatológicos analizados. En este trabajo se realizó ovariectomía a 12 conejas de las cuales 5 fueron diagnosticadas morfológicamente con hiperplasia endometrial quística hemorrágica; en estos los cambios macroscópicos se describieron de acuerdo con las características del útero, encontrándose alargado, firme y compacto en su mayoría. Respecto a los quistes endometriales, varían en severidad, en el caso menos severo el útero se encontró

irregular, firme y con presencia de estructuras quísticas, en el caso más severo, macroscópicamente no hubo cambios evidentes y el útero se encontraba firme y compacto. En estos casos los cambios microscópicos encontrados fueron hemorragia, congestión y cambios inflamatorios leves. Las muestras diagnosticadas morfológicamente con endometritis hemorrágica leve (2 pacientes) presentaban las características externas del órgano como firme, pero de forma tubular, así mismo los cambios microscópicos en estos pacientes mostraron leve infiltrado mononuclear, zonas de hemorragia y congestión.

Otro de los diagnósticos morfológicos en las pacientes estudiadas es carcinoma endometrial (1 individuo); en esta los cambios macroscópicos del órgano mostraron una textura firme con presencia de estructuras quísticas. A nivel microscópico se encontraron células con crecimiento neoplásico maligno de origen epitelial, proliferación de acinos, con citoplasmas amplios y eosinofílicos, además de figuras mitóticas atípicas. Otro de los diagnósticos dados para las muestras analizadas fue hemorragia subendometrial (1 muestra); en este caso el útero lucía más alargado, pero de consistencia firme y compacta. A nivel microscópico este órgano presentó hemorragia a nivel sub endometrial severa.

De acuerdo con lo anterior, se presentan las gráficas y análisis estadístico de la frecuencia de presentación de los diagnósticos morfológicos, los cuales fueron agrupados de acuerdo a los patrones de reacción en diagnósticos por cambios microcirculatorios (hemorragia subendometrial), cambios progresivos (hiperplasia endometrial quística e hiperplasia endometrial quística hemorrágica y quistes endometriales), cambios neoplásicos (Carcinoma endometrial) e inflamatorios (Endometritis hemorrágica leve). También la presentación de hallazgos macroscópicos y hallazgos microscópicos relacionados con la edad y raza.

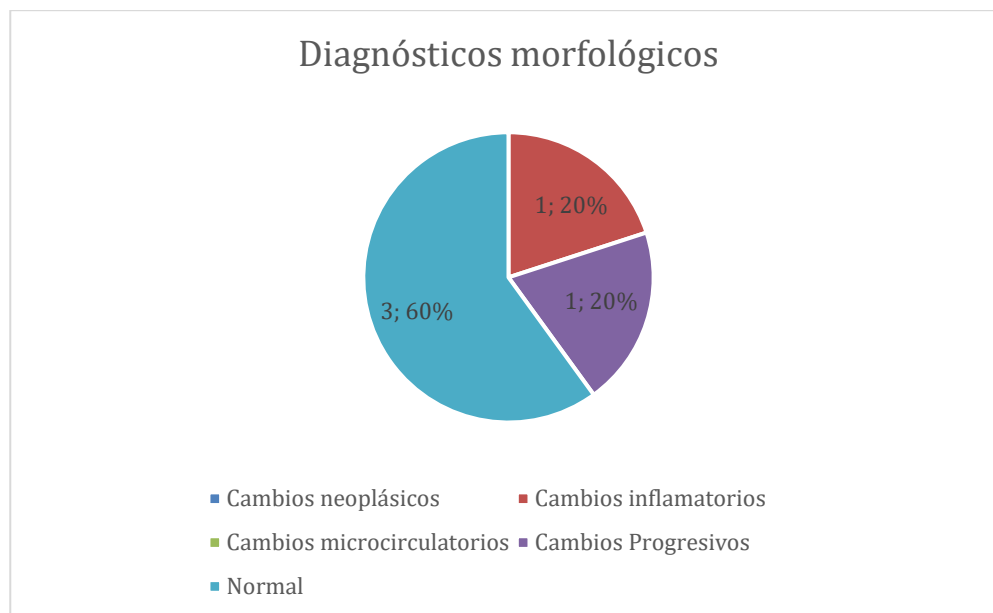


Figura 3 Diagnósticos morfológicos

En la anterior gráfica se puede observar que los diagnósticos morfológicos más predominante fueron los relacionados con cambios de progresión con 5 casos (42%), seguido de los relacionados con cambios inflamatorios con 2 casos (17%); y con 1 caso (8%) se encuentran los diagnósticos relacionados con cambios neoplásico y los relacionados con cambios micro circulatorios. El restante 25 % (3 casos) de las pacientes estudiadas no tuvieron cambios histopatológicos.

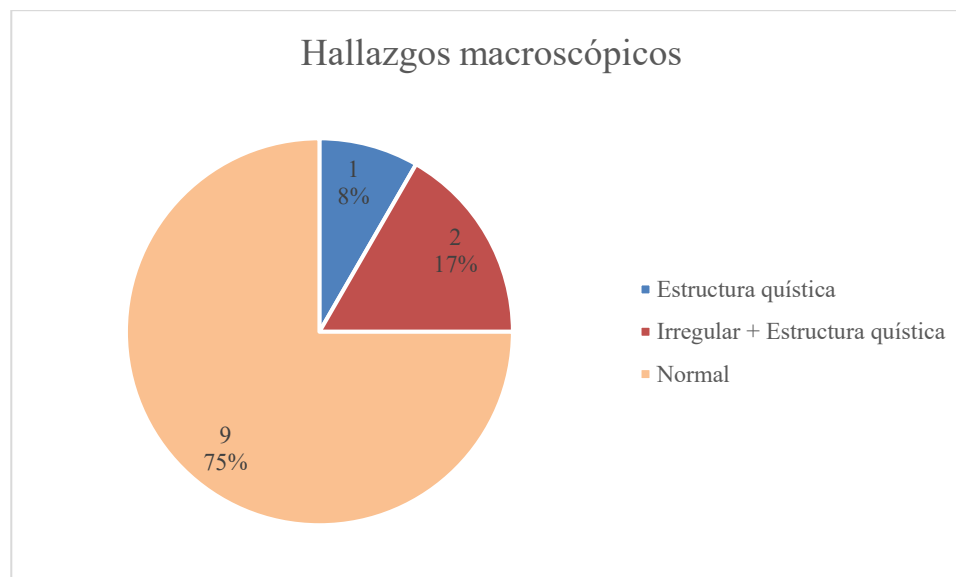


Figura 4 Hallazgos macroscópicos

En esta gráfica se observa que el 75% de las pacientes (9 casos) presentaban normalidad macroscópica en su tracto reproductivo, 2 pacientes (17%) tuvieron una forma irregular con estructura quística, cabe resaltar que una de estas pacientes además presentaba el útero muy vascularizado, aumentado de tamaño con superficie lisa y de consistencia blanda, además abundante líquido transparente, finalmente 1 caso (8%) presentó estructura quística.

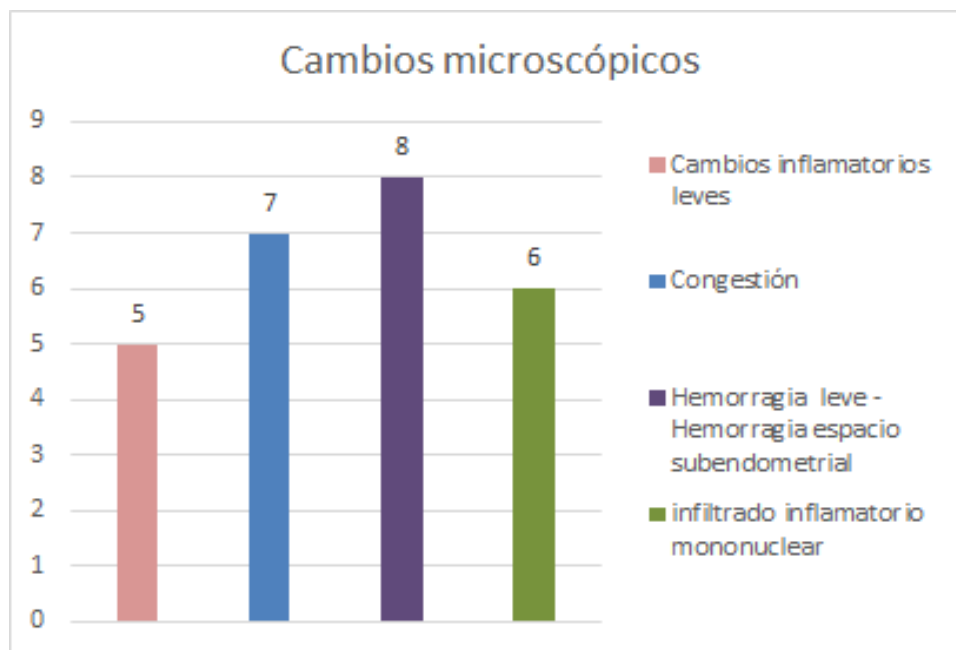


Figura 5 Hallazgos microscópicos

Los cambios microscópicos hallados fueron compartidos en varios de los casos; y también los casos presentaron más de un cambio microscópico. En la gráfica anterior se muestran organizados por frecuencia de presentación; donde la hemorragia leve y hemorragia en el espacio subendometrial tiene mayor prevalencia, ya que se presentó en 8 casos (30,7%). La congestión es otro hallazgo comúnmente encontrado con 7 casos (26,9%), seguido del infiltrado inflamatorio mononuclear con 6 casos (23,07%) y finalmente los cambios inflamatorios leves con 5 casos (19,2%). Lo anterior indica, por lo tanto, que estos hallazgos son comunes para varias de las enfermedades aquí descritas, como hemómetra, aneurisma venoso endometrial o piometra.

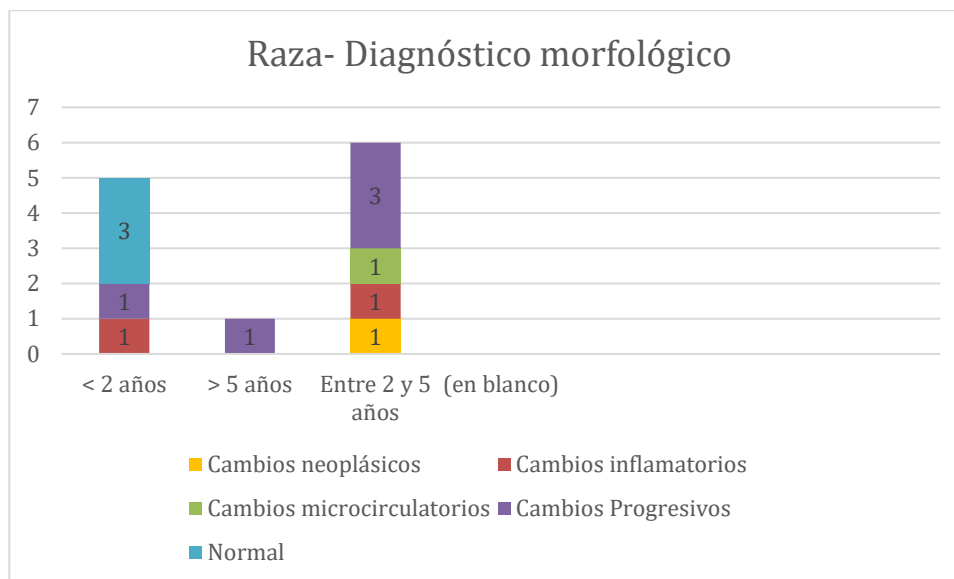


Figura 6 Raza - Diagnóstico morfológico

Según los datos en la anterior gráfica, se denota que la raza de mayor presentación fue la Belier (4 casos, 25%), que presentó diagnósticos morfológicos con cambios neoplásicos (Carcinoma endometrial) y progresivos (Hiperplasia endometrial quística hemorrágica) en 3 casos y un caso sin cambios histopatológicos. Siguen en presentación la raza Nueva Zelanda y conejo enano con 2 casos cada uno (16.6%); con diagnósticos morfológicos relacionados con cambios progresivos (hiperplasia endometrial, hiperplasia endometrial quística) y cambios inflamatorios (endometritis hemorrágica); en uno de los casos presentado en conejo enano no hubo cambios histopatológicos. Las razas mini rex, Rex, mixto y Enano Polish presentaron sólo un diagnóstico morfológico (8,3%) cada una. Con diagnósticos morfológicos con cambios microcirculatorios (hemorragia subendometrial), diagnósticos morfológicos con cambios infamatorios (endometritis hemorrágica leve) y progresivos (Hipertplasia endometrial quística hemorrágica). En el caso del Enano Polish no hubo cambios histopatológicos.

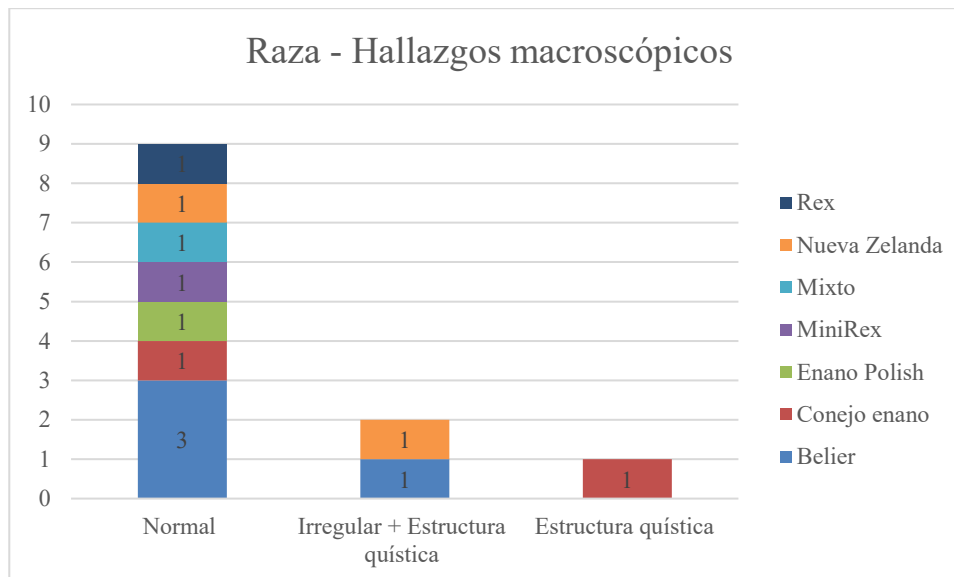


Figura 7 Raza - Hallazgos macroscópicos

En la anterior gráfica se evidencia que 1 caso (8.3%) de Nueva Zelanda y 1 caso (8.3%) de Belier que presentan una forma irregular con estructuras quísticas, 1 caso (8.3%) de la raza conejo enano presentó estructura quística y 9 casos (75%) de varias otras razas mostraron normalidad macroscópica.

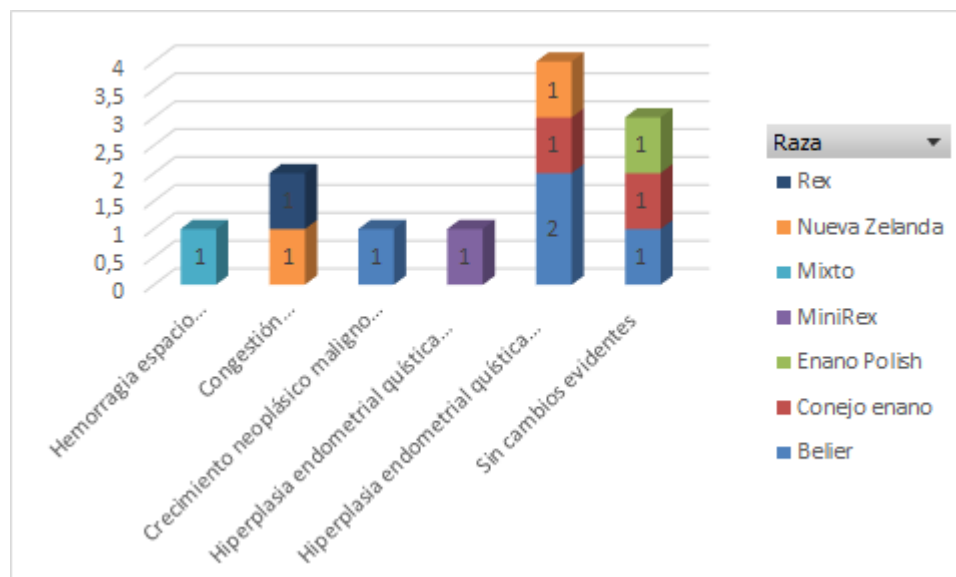


Figura 8 Raza - Hallazgos microscópicos

Al hacer la comparación entre raza y los casos con cambios microscópicos, se observó que la raza Belier con 4 casos (33.3%), fue la que más casos tuvo con cambios microscópicos, entre los cuales están citoplasmas amplios y eosinofílicos, figuras mitóticas atípicas, congestión, hemorragia, leve infiltrado inflamatorio mononuclear. A la cual le continúa inmediatamente en valores de mayor a menor, la raza Nueva Zelanda y conejo enano con dos casos (16.6% cada raza) y en la cual los hallazgos significativos fueron congestión, hemorragia, leve infiltrado mononuclear, hiperplasia endometrial quística y cambios inflamatorios leves. Con menores valores encontramos representación de Enano Polish, MiniRex, Rex y Mixto (8.3% cada una). Cabe destacar que no hubo cambios evidentes en Enano Polish y Conejo enano.

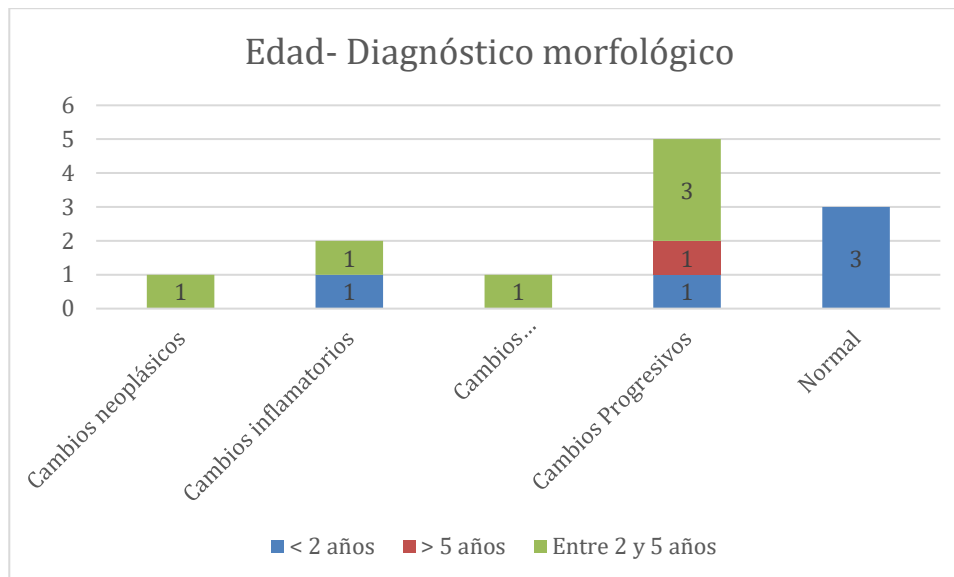


Figura 9 Edad - Diagnóstico morfológico

En esta gráfica se plasmó la frecuencia de los diagnósticos morfológicos por rango de edad de las pacientes, en la cual se evidencia que la mayor presentación de cambios histopatológicos se dio en el rango de edad entre 2 y 5 años, con 6 (50%) de los 12 casos; en los cuales los diagnósticos morfológicos predominantes fueron los relacionados con cambios progresivos (3 casos, 25%). Seguido de las pacientes en rango de edad menor a 2 años con 5 casos (41,6%); que en su mayoría fueron casos sin cambios morfológicos (3 casos, 24.9%). Y el rango de edad que menos cambios presentó fue mayor a 5 años con 1 caso (8.3%) con diagnóstico morfológico relacionado con cambios progresivos (hiperplasia endometrial quística).

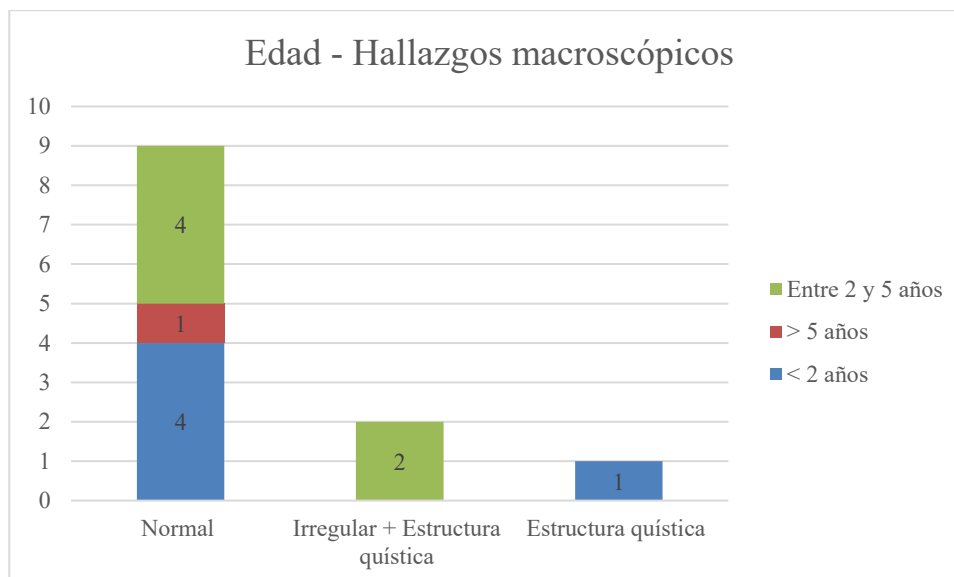


Figura 10 Edad - Hallazgos macroscópicos

Relacionando hallazgos macroscópicos y edad se observa que 2 pacientes (16.6%) en el rango de edad de 2 a 5 años presentaron forma irregular con estructura quística y 1 paciente (8.33%) menor a 2 años presentó estructura quística, los 9 casos (75%) restantes en los distintos grupos etarios presentaron normalidad macroscópica.

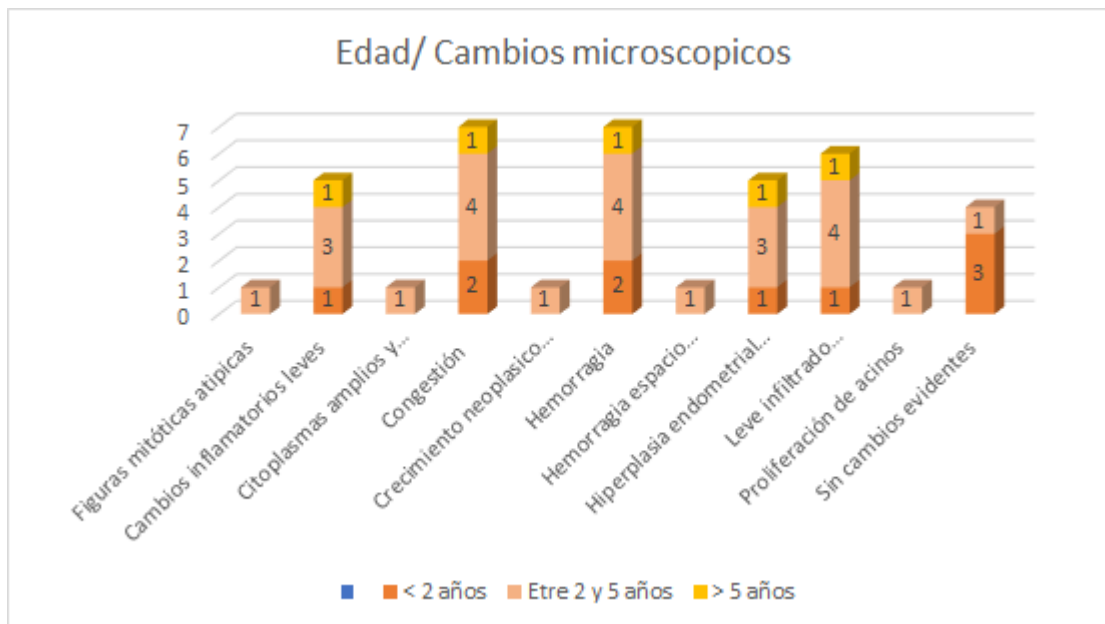


Figura 11 Edad - Hallazgos microscópicos

En esta gráfica se evidencia que la edad de presentación más frecuente para las enfermedades del tracto reproductivo mencionadas en este trabajo es entre 2 y 5 años, con un total de 6 casos (50%). Los hallazgos microscópicos encontrados en los animales de este rango de edad fueron hiperplasia endometrial quística, cambios inflamatorios leves, congestión, hemorragia, leve infiltrado inflamatorio mononuclear, crecimiento neoplásico maligno de origen epitelial, proliferación de acinos, citoplasmas amplios y eosinofílicos, figuras mitóticas atípicas y hemorragia en espacio subendometrial que estuvieron en un caso. Posterior a este rango sigue en frecuencia el grupo de 5 individuos (41.6%) menores de 2 años, y con menor representación un solo animal (8.33%) mayor a 5 años.

7 Discusión

Los hallazgos aquí encontrados son relevantes en el momento de hacer su relación con lo reportado en la literatura, ya que una manifestación común del adenocarcinoma es una proliferación glandular endometrial papilar que puede volverse quística y con proyecciones papilares dentro de la luminaria quística. El tipo tubular / sólido (firme o compacto) de adenocarcinoma se caracteriza por la proliferación de nidos de células neoplásicas. Las células cancerosas en el adenocarcinoma también pueden observarse formando láminas sueltas con figuras mitóticas frecuentes y en algunos lugares con apariencia quística (Asakawa, Goldschmidt, Une, y Nomura, 2008). Mirella (2019) explica que lesiones uterinas se pueden caracterizar por una proliferación epitelial neoplásica invasiva en un patrón túbulo-papilar en casos de adenocarcinoma, así como se encontró en este estudio. Otro hallazgo mencionado en adenocarcinoma denota una mayor vascularización y área de coagulación con necrosis, además muestra disposición túbulo-papilar de células neoplásicas y prominente estroma de tejido fibroso alrededor. En relación con las prevalencias de esta enfermedad, Sharma, (2013) registró una incidencia del 4,2% de adenocarcinoma uterino en conejos desde los 2 a 3 años de edad y fue tan alta como hasta el 79,1% en conejos de 5 a 6 años.

En un estudio de Walter et al., (2014) informan acerca de las prevalencias de estos desórdenes uterinos, donde encontraron lo siguiente: hiperplasia endometrial: 43%, adenocarcinoma: 28%, adenocarcinoma + hiperplasia endometrial: 18%, piometra: 6%, carcinosarcoma: 1,7%, adenoma: 1,7%. En el estudio de Saito et al., (2002) reportan: hiperplasia endometrial 29,7%, hidrómetra 12,7%, trombo endometrial 8,5%, piometra 2,1%, adenocarcinoma 21,2%, adenoma 10,6%, leiomioma 8,5% y leiomiosarcoma 2,1.

Al respecto, en un estudio realizado en 50 conejas de compañía con patologías uterinas, se encontró que el adenocarcinoma fue la lesión más frecuente con el 54 % de los casos, seguida de la hiperplasia quística endometrial con 26% (Künzel et al., 2015). En comparación con los hallazgos en este trabajo, se puede destacar que la hiperplasia endometrial quística hemorrágica fue la enfermedad más frecuente con el 42%, seguido de la endometritis hemorrágica leve con el 17%, y con menor prevalencia (1%) se encontró el carcinoma endometrial y la hemorragia subendometrial.

En algunos estudios, se ha descrito en hiperplasia endometrial, que las células generalmente tienen citoplasma eosinófilo más abundante y núcleos vesiculares grandes y redondos con nucleolos prominentes. Además, la infiltración de células inflamatorias. Las figuras mitóticas pueden estar presentes en las células hipertrofiadas pero la hipertrofia epitelial fisiológica puede ocurrir en respuesta al aumento de los niveles de estrógenos circulantes durante el ciclo estral. La congestión y hemorragia van relacionados, reportados en hiperplasia endometrial y en adenocarcinoma, aunque en ratas generalmente es un proceso fisiológico asociado con estro y Proestro. Las estructuras irregulares que encontraron generalmente fueron descritas en hiperplasia endometrial, y la apariencia quística fue asociada a inflamación lo que sugirió mayor afinidad en hembras mayores de 5 años (Dixon, 2015).

Los hallazgos microscópicos encontrados en este trabajo corresponden también a los descritos anteriormente en la literatura, por ejemplo, según Dixon (2015) en la hiperplasia endometrial hay un aumento moderado en la relación glándula / estroma y la complejidad arquitectónica de las glándulas, pero sin atipia celular y nuclear. La hiperplasia endometrial quística se reconoce en gran medida ya que la superficie estaba cubierta por múltiples quistes que contenían líquido transparente. Los quistes se cubrían con células ciliadas y no ciliadas.

También en hiperplasia endometrial, se habla de que las células generalmente tienen citoplasma eosinófilo más abundante y núcleos vesiculares grandes y redondos con nucleolos prominentes. Asakawa et al., (2008) habla de que las hiperplasias papilares y glandulares se caracterizan por un crecimiento excesivo del epitelio superficial con o sin proyecciones papilares con numerosas células ciliadas encontradas en la histopatología del adenocarcinoma. También es mencionada en la presentación de aneurisma venoso endometrial que el resto del endometrio se expande levemente por muchas proyecciones papilares de endometrio hiperplásico con pocas glándulas ectáticas que están revestidas por epitelio cúbico cilíndrico, a menudo ciliado (hiperplasia endometrial) (Sistema reproductivo de patología sistémica, 2019).

Por otra parte, Dixon (2015) ha observado como factor común, la inflamación leve del útero o la vagina, especialmente en el útero y la inflamación del endometrio es a menudo un componente de la hiperplasia endometrial. La infiltración de neutrofílicos, linfocíticos, mononucleares, mixtos y cambios como supurativos o granulomatosos deben usarse para caracterizar el tipo de inflamación.

La congestión es mencionada en adenocarcinoma “histopatológicamente, el miometrio muestra hipertrofia de haces musculares lisos con dilatación severa y congestión de los capilares sanguíneos” (Ahamad, 2012). También en la presentación de hidrómetra y torsión uterina ya que, en el examen histológico del estudio de Morales et al (2019), el endometrio se ve muy hemorrágico y necrosado con pérdida de la mucosa y de las glándulas endometriales, con marcada congestión y edema en todas las capas uterinas. En la dilatación (hidrómetra o distensión de líquido del útero) es un hallazgo común la hemorragia en ratas (Dixon, 2015).

El crecimiento neoplásico maligno de origen epitelial sugiere adenocarcinoma al igual que cambios tempranos diferentes asociados con la progresión a adenocarcinoma uterino en el conejo como la proliferación de pequeños acinos, que reemplazan el estroma y se asemeja a un adenoma de tiroides fetal (Asakawa et al., 2008).

Finalmente, en adenocarcinoma uterino de conejo, mencionan características que lo distinguen de su contrapartida benigna, que es la proliferación glandular con atipia celular y nuclear, núcleos agrandados con aniscariosis y uno o más nucléolos prominentes, figuras mitóticas frecuentes e invasión estromal y/o miometrial (Asakawa et al., 2008).

Respecto a los diagnósticos morfológicos que se reportan en este estudio, se puede observar que también corresponden a los ya reportados anteriormente por un estudio de alteraciones histopatológicas uterinas en conejas, como afirma Morales et al. (2019) en un estudio de hidrómetra y torsión uterina, donde el diagnóstico histopatológico del útero fue emitido como hemorragia y necrosis endometrial grave, difusa y edema transmural grave difuso.

En cuanto a la hiperplasia endometrial quística, Asakawa et al., (2008) reconoció en gran medida que la superficie uterina estaba cubierta por múltiples quistes que contenían líquido transparente. Los quistes se cubrieron con células ciliadas y no ciliadas. Las hiperplasias papilares y glandulares se caracterizaron por un crecimiento excesivo del epitelio superficial con o sin proyecciones papilares con numerosas células ciliadas encontradas en la histopatología.

En un estudio de Mirella, (2019) se reporta una lesión uterina caracterizada por una proliferación epitelial neoplásica invasiva en un patrón túbulo-papilar diagnosticada como carcinoma uterino.

El ciclo estral de las conejas influye variablemente con la presentación de las patologías aquí reportadas, esto debido a la ausencia de un ciclo estral definido y regular ya que, la ovulación es inducida por el coito más que por el “feedback” positivo de los estrógenos. Éste genera un reflejo neuroendocrino que estimula la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas por el hipotálamo, con la consiguiente descarga preovulatoria de la hormona luteinizante, lo que desencadena el proceso de maduración del oocito y la ovulación (Arias, 2010).

Relacionado al ciclo estral, es importante resaltar que el tracto reproductivo de las conejas varía histológica y morfológicamente hablando, dependiendo de la fase del ciclo en la que se encuentra, ya que la lámina del epitelio de la mucosa uterina varía en grosor y altura de una etapa a otra del ciclo reproductivo, dependiendo también de la parte anatómica del útero. Una alta columna de células epiteliales ciliadas y no ciliadas difería en su apariencia morfológica. Las células no ciliadas tenían citoplasma denso en su porción basal, mientras que el material secretor ocupaba sus procesos apicales formados como protrusión. El perfil morfológico de las células ciliadas difiere del anterior con citoplasma ligeramente teñido y de mayor tamaño. El cambio morfológico de glándulas uterinas también fue evidente considerando la forma, que se alargó dentro del estroma endometrial y cambió su configuración tubular recta inicial a una más sinosa. La altura de las células epiteliales aumentó y el endometrio se engrosó mucho en la fase post-ovulatoria. Las células ciliadas fueron el tipo más prominente de células. Las glándulas endometriales rizadas se diseminaron

a través del tejido conectivo sin apretar hasta el miometrio, agrandadas en tamaño y con luz dilatada. Durante la gestación, el epitelio se volvió altamente columnar y las células glandulares aumentaron de altura. El epitelio cervical, que consiste en células ciliadas, de mayor tamaño y con núcleo central o apicalmente localizado, y las células secretoras, estrechas y con núcleo localizado basalmente, mostraron cambios en la actividad como consecuencia del estado hormonal. Durante la ovulación, las células secretoras aumentaron su actividad y se notaron gránulos secretores en sus superficies. Durante la gestación, la mucosa cervical formó los pliegues primario, secundario y terciario; su epitelio columnar era edematoso y la red capilar se expresaba particularmente (Milanovic, V., Radovanovic, A., Vasilijic, S., Mrvic, V. y Milosevic, B., 2017).

Con la edad (mayor a 3 años), el útero puede volverse metaplásico y, eventualmente, desarrollar neoplasia (adenocarcinoma uterino) (Aguilar, 2010). El útero de conejos hembra sufre cambios progresivos a medida que los animales envejecen, estos cambios incluyen una disminución en la celularidad y un aumento en el contenido de colágeno, cuyos hallazgos están asociados con el desarrollo del cáncer uterino (Quesenberry y Carpenter, 2004).

Como se mencionó, la raza Belier es susceptible a enfermedades, así lo reporta una publicación de la ASEMUCE en 2015 y también se pudo evidenciar en este estudio, ya que la mayoría de los cambios histopatológicos fueron observado en conejos de esta raza, además de ser la raza que más acudió a la clínica por signos compatibles con enfermedad del tracto reproductivo. Se describe que la inflamación uterina y la hiperplasia endometrial se reportan como trastornos comunes de esta especie (Saito, Nakanishi y Hasegawa, 2002), o para otro estudio realizado en Alemania se reporta que el adenocarcinoma uterino y la hiperplasia endometrial son las enfermedades más comunes (Walter, B., Poth, T., Böhmer, E., Braun, J. y

Matis, U., 2014), lo cual concuerda con los resultados del estudio en porcentajes de presentación similares. La gráfica que relaciona estas dos variables arrojó que en la raza Belier se presentaron más hallazgos macroscópicos. En una publicación realizada por la ASEMUCE en 2015 mencionan que esta raza es poco prolífica, de desarrollo tardío y relativamente susceptible al desarrollo de enfermedades.

En este trabajo se identificó que la edad promedio de presentación para las enfermedades reproductivas en conejas hembra es entre 2 y 5 años, seguido de menores de 2 años y después mayores de 5 años. Esto concordando con lo reportado por la literatura ya que según Aguilar et al (2010) que encontró, que la mayoría de las hembras desarrollan algunos cambios uterinos característicos de esta especie como una disminución en la celularidad y un aumento en el contenido de colágeno, cuyos hallazgos están asociados con el desarrollo del cáncer uterino (Quesenberry y Carpenter, 2004) en el corto a mediano plazo (1-1.5 años); que pueden manifestarse con hemorragia vulvar secundaria o hiperplasia uterina. En hembras mayores a 3 años, el útero puede volverse metaplásico y, eventualmente, desarrollar neoplasia (adenocarcinoma uterino).

Según Aguilar, (2010) diagnósticos morfológicos como hemorragia subendometrial, endometritis hemorrágica leve y el hallazgo de quistes compatibles con hemómetra, es una condición frecuente entre los 3 meses y el año, y no es tan común en las hembras de más de 3 años. Sin embargo, en este trabajo la mayoría de estos diagnósticos morfológicos se hallaron en hembras entre 2 y 5 años de edad, sugiriendo que la edad de presentación puede tener un rango de edad más amplio, o también a diferencias por la zona geográfica debido a diferencias con otros países en cuanto a estacionalidad, debido a que el momento de la reproducción está

influenciado por factores ambientales, como la nutrición, la humedad y la temperatura, y estos factores pueden limitar o incluso detener la reproducción, relacionado con la presentación de enfermedades, indicando que la genética subyace a una parte sustancial de las diferencias en la estacionalidad reproductiva observada entre conejos salvajes y domésticos (Carneiro, 2015). Los diagnósticos morfológicos como hiperplasia y carcinoma endometriales están relacionados con la presentación de adenocarcinomas uterinos, los cuales según (Martín et al., 2007) se encuentra en conejas mayores de 4 años.

En este estudio se evidencia la presentación del adenocarcinoma, ya que los hallazgos macroscópicos encontrados han sido reportados y relacionados en la literatura con la presentación de esta enfermedad en conejas. Además, en este estudio se confirma la presentación de hallazgos microscópicos como hiperplasia endometrial, hemorragia, congestión, entre otros mencionados en la literatura como comunes para enfermedades como adenocarcinoma, aneurisma venoso endometrial e hidrómetra.

8 Conclusiones

Los conejos de raza Belier fueron quienes más llegaron a la clínica con alteraciones reproductivas, además fue la única raza que además de presentar un gran número de cambios histopatológicos, presentó un crecimiento neoplásico maligno de origen epitelial, siendo una muestra compatible con cáncer.

En este trabajo se identificó que la edad promedio de presentación para las enfermedades reproductivas en conejas hembra es entre 2 y 5 años, seguido de menores de 2 años y con menor prevalencia mayores de 5 años.

Los cambios microscópicos encontrados en las diferentes patologías que se pudieron diagnosticar en este estudio son compatibles con los cambios reportados en otros estudios que se han hecho en otros países.

Los hallazgos microscópicos más frecuentes fueron hemorragia leve y hemorragia en el espacio subendometrial con un total de 7 casos, compatibles con lo que otros estudios han reportado, resulta importante destacar que macroscópicamente el 75% de las pacientes presentaron normalidad en su tracto reproductivo.

9 Bibliografía

Aguilar, A., Coyo, N., Giménez, A. (2012). Bioética en experimentación animal. *UAB*.

Recuperado el 21 de julio de 2019, de

<https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2011/85719/bioexpani.pdf>

Aguilar, R., Hernández, S. Divers., Perpiñán, D. (2010). Atlas de medicina de animales exóticos.

2ª edición. Buenos Aires. Editorial Inter-Médica.

Aguilar, R., Hernández, S., Hernández, J. (2004). Atlas de medicina, terapéutica y patología de animales exóticos. 1ª edición. Buenos Aires. Editorial Inter-Médica.

Ahamad, D., Punniamurthy, N., Ranganathan, V. (2012). Ocurrencia espontánea de luteoma y adenocarcinoma uterino en el tracto reproductivo de un conejo. *Indian Journal of*

Veterinary Pathology, Volumen: 36, Número: 2. Recuperado el 12 de abril de 2020, de

<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijvp&volume=36&issue=2&article=030>

Arias, M. (2010). Influencia de diferentes estrategias reproductivas y nutricionales sobre la fisiología ovárica en conejas primíparas. Universidad Complutense de Madrid.

Recuperado el 27 de octubre de 2019, de <https://eprints.ucm.es/10551/1/T31575.pdf>

Asakawa, M. Goldschmidt, M. Une, Y y Nomura, Y. (2008). La evaluación inmunohistoquímica

de los receptores de estrógeno-a y receptores de progesterona del endometrio normal,

hiperplásico y neoplásico en 88 conejos. Filadelfia, PA. Recuperado el 8 de febrero de

2020, de

https://www.researchgate.net/publication/5427621_The_Immunohistochemical_Evaluation_of_Estrogen_Receptor-

_and_Progesterone_Receptors_of_Normal_Hyperplastic_and_Neoplastic_Endometrium_in_88_Pet_Rabbits

- Asemuce. (2015). Historia, caracterización y situación actual del conejo gigante de España. Asociación de seleccionadores y multiplicadores cunícolas de España. Recuperado el 17 de febrero de 2020, de https://www.ucm.es/data/cont/docs/345-2016-12-07-Raza_Conejos_Gigante_de_Espa%C3%B1a.pdf
- AVEACA. (2013). XIII congreso nacional de la Asociación de veterinarios Especializados en animales de Compañía de argentina. Recuperado el 22 de julio de 2019 de <https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/aveaca.pdf>
- AVEACA. (2014). XIV congreso nacional de la asociación de veterinarios especializados en animales de compañía de argentina. Recuperado el 24 de julio de 2019 de <https://aveaca.org.ar/wp-content/uploads/2019/04/CN-2014-Proceeding.pdf>
- AVEPA. (2017). Los conejos cuidados y alimentación. Clínica veterinaria La Vileta. Recuperado el 4 de octubre de 2019, de <http://www.clinicalavileta.com/veterinarias-de-conejos-palma/>
- Barbado, J. (2003). Cría de conejos. 1ª edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Albatros saci.
- Bárbara, L. Wiley, J. (2011). Uterine cancer in rabbits. *Sawneeanimalclinic*. Recuperado el 23 de diciembre de 2019, de https://sawneeanimalclinic.com/downloads/uterine_cancer_in_rabbits.pdf
- Bennet, B. (2009). Guía de la cría de conejos. 4ta edición. North Adams, United States. Editorial Ediciones Omega.

- Bertram, C. Klopfleisch, R. Müller, K. (2017). Lesiones ováricas en 44 conejos (*Oryctolagus cuniculus*). *The journal of Veterinary Medical Science*. Recuperado el 29 de julio de 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745178/>
- Camps, J. (2011). Desde el "alilepus" hasta el "cuniculus". *UAB*. Recuperado el 11 de septiembre de 2019 de https://ddd.uab.cat/pub/estudis/2011/123749/jcampsapu_161.pdf
- Carneiro, M. Piorno, V. Rubin, J. Alves, J. Ferrand, N. Alves, P. Andersson, L. (2015). Genes candidatos subyacentes a las diferencias hereditarias en la estacionalidad reproductiva entre conejos salvajes y domésticos. *Wiley online library*. Recuperado el 17 de febrero de 2020, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/age.12299>
- Chapel J.M.; Benedito J.L.; Hernández J.; Pereira V.; Domínguez R.; Castillo C. (2015). Técnicas de manejo y sujeción del conejo doméstico. Páginas 1-8.
- Crossley, D. (2002). Numeración de dientes en otras especies. Ilustración fórmula dentaria del conejo. *Veterinary dentistry basics*. Recuperado el 30 de julio de 2019, de <https://www.rvc.ac.uk/review/dentistry/Basics/triadan/other.html>
- Cunningham. (2014). Fisiología veterinaria. 5ta edición. Editorial Elsevier.
- Dixon, D., Vidal, J., Leininger, J. y Jokinen, M. (2015). La patología de la rata de Boorman (segunda edición). EE.UU. Editorial Covance Laboratories.
- Fernández, J. (2016). Apicectomías de dientes premolares y molares mandibulares en el conejo de raza neozelandesa: estudio histológico usando distintos materiales de obturación apical. Universidad Complutense de Madrid. Recuperado el 23 de agosto de 2019, de: <https://eprints.ucm.es/38804/1/T37644.pdf>
- Fuentes, F., Mendoza, R., Rivera, R., Vara, M. (2010). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: conejo. Ministerio de salud del Perú. Lima. Recuperado el 14 de septiembre

de 2019, de

<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manejo.cuidado.conejos.pdf>

Hafez, B. y Hafez, E. (2002). Reproducción e inseminación artificial en animales. 7ª edición.

México. Interamericana. Págs. 13.16.

Hernández, A. Suárez, J. Pérez, M. (2010). Características morfométricas de los órganos

genitales de conejas Nueva Zelanda con distintos pesos corporales en el periodo de

transición peripuberal. Redalyc.org. México. Recuperado el 9 de abril de 2020, de

[https://www.researchgate.net/publication/49587993_Morphometric_characteristics_of_female_reproductive_organs_of_New_Zealand_rabbits_with_different_body_weight_in_peripuberal_period_of_transition?enrichId=rgreq-b11d7f24fbc6619317332a92c164f925-](https://www.researchgate.net/publication/49587993_Morphometric_characteristics_of_female_reproductive_organs_of_New_Zealand_rabbits_with_different_body_weight_in_peripuberal_period_of_transition?enrichId=rgreq-b11d7f24fbc6619317332a92c164f925-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ5NTg3OTkzO0FTOjMwNjY3MDA1NDM3OTUyMEAxNDUwMTI3MjQ2Njg0&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf)

[XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ5NTg3OTkzO0FTOjMwNjY3MDA1NDM3](https://www.researchgate.net/publication/49587993_Morphometric_characteristics_of_female_reproductive_organs_of_New_Zealand_rabbits_with_different_body_weight_in_peripuberal_period_of_transition?enrichId=rgreq-b11d7f24fbc6619317332a92c164f925-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ5NTg3OTkzO0FTOjMwNjY3MDA1NDM3OTUyMEAxNDUwMTI3MjQ2Njg0&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf)

[OTUyMEAxNDUwMTI3MjQ2Njg0&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf](https://www.researchgate.net/publication/49587993_Morphometric_characteristics_of_female_reproductive_organs_of_New_Zealand_rabbits_with_different_body_weight_in_peripuberal_period_of_transition?enrichId=rgreq-b11d7f24fbc6619317332a92c164f925-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ5NTg3OTkzO0FTOjMwNjY3MDA1NDM3OTUyMEAxNDUwMTI3MjQ2Njg0&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf)

Jiménez, J., Domingo, R., Crosta, L., Martínez, A. (2009). Manual clínico de animales exóticos.

1ª edición. Barcelona, España. Editorial Multimédica Ediciones Veterinarias.

Klaphake, E. Murphy, J. (2012). Disorders of the Reproductive and Urinary Systems. In *Ferrets,*

Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery (pp. 217-231). Elsevier

Inc. Recuperado el 23 de diciembre de 2019, de [https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-](https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6621-7.00017-8)

[6621-7.00017-8](https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6621-7.00017-8)

Künzel, F. Grinninger, P. Shibly, S. Hassan, J. Tichy, A. Berghold, P. & Fuchs-Baumgartinger,

A. (2015). Trastornos uterinos en 50 conejos. *Revista de la Asociación Americana de*

Hospitales de Animales. Vol. 51, No. 1, pp. 8-14. Recuperado el 29 de julio de 2019, de

<https://jaaha.org/doi/abs/10.5326/JAAHA-MS-5812>

- Lázaro, L. (2010). Cría rentable de conejos. 2da edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Ediciones continente.
- Li,L., Shi,J., Zhang,Q., Yan, J., Yan, L., Shen, F., Qiao, J., y Feng, H. (2011). Effect of curettage and copper wire on rabbit endometrium: a novel rabbit model of endometrial mechanical injury. Chinese Medical Journal. Recuperado el 12 de abril de 2020, de https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2011/07000/Effect_of_curettage_and_copper_wire_on_rabbit.20.aspx
- Mancinelli, E. (2016). Female reproductive disorders. *Vettimes*. Recuperado el 23 de diciembre de 2019, de <https://www.vettimes.co.uk/article/female-reproductive-disorders/>
- Martín, A. Bonvehí, C. Ardiaca, M. Montesinos, A. (2007). Patologías del aparato reproductor en conejas (*Oryctolagus cuniculus*). Clínica Veterinaria “Los Sauces”, Madrid. *Colvema*, Recuperado el 26 de junio de 2019, de <http://www.colvema.org/PDF/conejas.pdf>
- Milanovic, V., Radovanovic, A., Vasilijic, S., Mrvic, V. y Milosevic, B. (2017). Cambios histológicos e inmunológicos en el útero durante las diferentes etapas reproductivas en el conejo californiano (*Oryctolagus cuniculus*). *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 23, 137-144. Recuperado el 22 de marzo del 2020, de https://www.researchgate.net/publication/305713657_Histological_and_Immunological_Changes_in_Uterus_During_the_Different_Reproductive_Stages_at_Californian_Rabbit_Oryctolagus_cuniculus
- Mirella, L., Barroso, A., Sacchetto, R., Santos, R., Silveira, R. y Carvalho, A. (2019). Intra-abdominal granulomas caused by *Clostridium tertium* in an American Fuzzy Lop rabbit.

- Cienc. Rural [online]. 2019, vol.49, n.1. Recuperado el 13 de abril de 2020, de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782019000100551
- Morales, E., Romero F., Quintal, M., Cortés, J. (2019). Torsión uterina e hidrometra unilateral en una coneja (*Oryctolagus cuniculus*) de compañía. *Clínica Veterinaria: abordaje diagnóstico y terapéutico*. Recuperado el 12 de abril de 2020, de <http://revistas.fmvz.unam.mx/index.php/Clinica-Veterinaria>
- Oana, L. Ober, C. Pestean, C. Mates, N. Bogdan, L. Miclaus, V. Oros, D. Negrea, O. Oros, A. Bindea, T. (2010). The Technique of Ovariohysterectomy in Female Rabbit. *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*. Recuperado el 23 de diciembre de 2019, de <http://journals.usamvcluj.ro/index.php/veterinary/article/view/6033>
- O'Malley, B. (2009). *Anatomía y fisiología clínica de animales exóticos*. 1ª edición. Wicklow, Irlanda. Editorial Servet.
- Quesenberry, K. Carpenter, J. (2004). *Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery*, 2nd ed. pp. 183-184. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders
- Rigau, T., Mora, F., Font, J., Montserrat, M., Rodríguez, J. (2008). Papel de las feromonas en la reproducción de los conejos. *Universidad Autónoma de Barcelona*. Recuperado el 22 de agosto de 2019 de <https://cunicultura.com/pdf-files/2008/6/3966-papel-de-las-feromonas-en-la-reproduccion-de-los-conejos.pdf>
- RSPCA. (2012). The time & costs involved in keeping rabbits. Rspca companion animals pet care factsheet. Recuperado el 23 de febrero de 2020, de <https://www.rspca.org.uk/documents/1494939/7712578/Costs+and+time+involved+in+k>

eeping+rabbits+%28pdf+189kb%29.pdf/9eb4863e-5061-8488-3909-

9324433fd670?version=2.0&t=1559127982853&download=true

Saito, K., Nakanishi, M., Hasegawa, A. (2002). Desórdenes uterinos diagnosticados por ventrotomía en 47 conejos. *Internal medicine, Full papper*. Recuperado el 26 de junio de 2019, de https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/64/6/64_6_495/_pdf/-char/en

Sánchez, F. (2014). Evaluación de la eficiencia reproductiva en conejas sometidas a la inseminación artificial con diferentes diluyentes y la monta natural, en el cantón quero de la provincia Tungurahua. Universidad Estatal de Bolívar. Recuperado el 25 de febrero de 2020, de <http://dspace.ueb.edu.ec/bitstream/123456789/770/1/061.pdf>

Sharma, R., Patil, R., Parimoo, H y Sharma, B. (2013). Histopathology of metastatic uterine adenocarcinoma in a rabbit. *Indian J. Vet. Pathol.*, 37(2) : 210-212. Recuperado el 12 de abril de 2020, de https://www.researchgate.net/publication/262182080_Histopathology_of_metastatic_uterine_adenocarcinoma_in_a_rabbit

Sistema reproductivo de patología sistémica. (2019). The joint pathology center. Sistema reproductivo de patología sistémica JPC. Recuperado el 12 de abril de 2020, de https://www.askjpc.org/vspo/show_page.php?id=VWZSWGxsRXAzcHFZUUY3QitFamxZQT09

Silva, R., Loaiza, A. (2007). Piometra en animales pequeños. Recuperado el 13 de enero de 2020, de <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/downloads/v1n2a08.pdf>

Sladakovic, I., Sánchez, D., Pertritz, O., Charles, F. y McGraw, S. (2014) Aplasia unilateral cervical y segmentaria del asta uterina con hiperplasia endometrial, mucometra y endometritis en un conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*). Recuperado el 12 de

febrero de 2020, de

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1557506314002031>

Suzuki, H y Tsutsumi, Y. (1981). Morphological Studies of Uterine and Cervical Epithelium in Pseudopregnant Rabbits. *Journal of the Faculty of Agriculture, Hokkaido University* = 60(2): 123-132. Recuperado el 12 de abril de 2020, de

https://www.researchgate.net/publication/37552237_Morphological_Studies_of_Uterine_and_Cervical_Epithelium_in_Pseudopregnant_Rabbits

Tsutsumi, Y. (1965). Cyclic Changes in the Female Genital Mucosa of the Normal Estrous Rabbit. *Journal of the Faculty of Agriculture, Hokkaido University*, 54(2), 151-170.

Recuperado el 12 de abril de 2020, de

[https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/12815/1/54\(2\)_p151-170.pdf](https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/12815/1/54(2)_p151-170.pdf)

Walter, B., Poth, T., Böhmer, E., Braun, J., Matis, U. (2014). Uterine disorders in 59 rabbits.

Veterinary Record. Recuperado el 30 de noviembre de 2019 de

https://www.academia.edu/12155437/Uterine_disorders_in_59_rabbits