



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**“CARACTERIZACIÓN DE LA INVOLUCIÓN PROSTÁTICA
POS-CASTRACIÓN: DETERMINACIÓN DE VARIABLES
MORFOMÉTRICAS Y ENDOCRINAS EN PERROS SANOS Y CON
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA”**

Guillermo Cazzuli Antelo

TESIS DE MAESTRIA EN SALUD ANIMAL

URUGUAY

2020



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**“CARACTERIZACIÓN DE LA INVOLUCIÓN PROSTÁTICA POS
CASTRACIÓN: DETERMINACIÓN DE VARIABLES
MORFOMÉTRICAS Y ENDOCRINAS EN PERROS SANOS Y CON
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA”**

Guillermo Cazzuli Antelo

Dra. Paula Pessina

Directora de Tesis

Dr. Juan Pablo Damián

Dra. Estela Molina

Co-directores

2020

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE

DEFENSA DE TESIS

Dr. José Manuel Verdes
Profesor Agregado del Departamento de Patología, Área Patología. Facultad de
Veterinaria – UdelaR

Dr. Danilo Fila
Coordinador Depto. Reproducción Animal. Facultad de Veterinaria. UdelaR

Dra. Alejandra Stornelli
Profesor Asociado de Reproducción Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias.
UNLP. Argentina

ACTA DE DEFENSA DE TESIS



FACULTAD DE VETERINARIA
Programa de Posgrados

ACTA DE APROBACIÓN DE TESIS
DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL

Caracterización de la Involución prostática pos castración:
determinación de variables morfométricas y endócrinas en
perros sanos y con hiperplasia prostática benigna

Por: Dr. Guillermo José CAZZULI ANTELO

Directora de Tesis: Dra. Paula Pessina
Codirectores de Tesis: Dr. Juan Pablo Damián
Dra. Estela Molina

Tribunal

Presidente: Dr. José M. Verdes

Segundo Miembro: Dr. Danilo Fila

Tercer Miembro: Dra. Alejandra Stornelli

Considero que muy especialmente la dificultad adicional que presenta la implementación de investigación que apoye y muestre la confiabilidad del diagnóstico realizado en casos de enfermedad prostática en castrados en

Fallo del Tribunal: VIERNES 9 DE OCTUBRE DE 2020. SALÓN DE POSGRADO Y PLATAFORMA ZOOM el Hospital Veterinario de la FVET-Udeler, y teniendo en cuenta el esfuerzo adicional que implica desarrollar la misma, para lo cual me da el gusto de brindar el Servicio de rutina de Transcendidos en nuestro Hospital Veterinario, se ~~El~~ **Fallo de aprobación de la Tesis puede ser:** Aprobada (corresponde a la nota BBB- en el Acta), o Aprobada con Mención (corresponde a la nota SSS- 12 en el Acta).

Considero que por la afijación de los planes de tesis por el Tribunal luego de la presentación oral del Dr. Cazzuli, esta Tesis de Maestría en Salud Animal merece en opinión del Tribunal su aprobación con mención.

*“... en la puerta de la ciencia, como en la del infierno, debería estamparse esta consigna:
Déjese aquí cuanto sea recelo; mátese aquí cuanto sea vileza”*

Carlos Marx (citando a Dante Alighieri)

AGRADECIMIENTOS

A Paula Pessina por estar desde el día cero bancándome y contribuyendo a la construcción de esta idea, sin ella esto no sería una realidad. A Juan Pablo Damián por su aporte invaluable en todo este tiempo. A ambos por enseñarme desde la humildad, el respeto y la paciencia, si hay un “prototipo” de docente al que aspiro, es al que Uds. representan. A Estela Molina, por ayudarme en la creación de la idea primaria, sin ella este trabajo tampoco sería una realidad.

A mis hijos, Emiliano y Camilo, por el tiempo que les robé, por su amor y ternura, por regalarme una sonrisa o un abrazo cuando más lo necesito. A Ana, por estar.

A mis viejos, Cristina y Daniel, por todo lo que me han enseñado, por su amor y apoyo incondicional.

A Victoria Sorriba y Sergio Larrosa, los que vamos quedando de “la vieja guardia de Imagenología”, manteniendo la llanita encendida, en el acierto o en el error. Sin su apoyo y su tiempo para que yo pudiera avanzar este trabajo no hubiera sido posible. A los que están llegando, Flavia García, David Vásquez, Paola Pascal, Ana Laura Pérez, por bancar mis locuras y colaborar en lo más importante, el día a día.

A mis tesisistas, Stefania Busconi y Emiliano D’Anatro, por el gran laburo que llevaron a cabo, de ellos también aprendí.

A Gonzalo Suárez por su aporte estadístico.

A los integrantes de cirugía de pequeños animales, en especial a Florencia Sollier y Daniela Izquierdo por su contribución quirúrgica, por soportar todos mis pedidos, por bancar mi presencia desestabilizadora en el quirófano.

A Cecilia Menéndez, por colaborar con las punciones de las próstatas.

Al personal de enfermería: especialmente a Silvana, Silvina, Sofía por el tiempo y la ayuda que me prestaron para sacar sangre a mis pacientes.

Al personal de cabina del Hospital de la Facultad de Veterinaria de la UdelaR, en especial a Francisco, por su gran ayuda en la búsqueda y selección de las fichas clínicas.

A “Pérez”, “Bosco”, “Igor”, “Guppy”, “Juan”, “Kimba”, “Pipo”, “Polo”, “Amigo”, “Blacky”, “Chepo”, “Cucho”, “Cookie”, “Garufa”, “Homero”, “Mateo”, “Toro”, “Apoll”, “Arazati”, “Boll”, “Boss”, “Coco”, “Fletcher”, “Floyd”, “Koda”, “Teo” y “Zoom”, por poner el cuerpo, por su aporte invaluable e involuntario a este trabajo. A sus tenedores responsables, por su tiempo y compromiso.

A los integrantes del LEMA y análisis clínicos, por su ayuda y por bancarme cada vez que fui y rompí su paz.

A Enrique Cueto y Ana Costas, por permitirme incluir a los caninos del K-9, por su tiempo y ayuda.

A Islamey y a Fundapas, por el tiempo que me dieron.

A todos los compas con los que compartí estos años de Maestría, este camino hubiera sido duro sin su compañía.

Por último, a la Facultad de Veterinaria y a la Universidad de la República, por ser mi segunda casa, por permitirme encontrar compañeros y amigos con los cuales he construido vida y utopías.

A todos MUCHAS GRACIAS

INDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	VII
2. SUMMARY	VIII
3. INTRODUCCIÓN	1
4. ANTECEDENTES	3
4.1. La próstata	3
4.1.1. Anatomía prostática	3
4.1.2. Histología prostática	4
4.1.3. Fisiología prostática	5
4.2 Evaluación clínica y paraclínica de la próstata en caninos	6
4.3 Patologías prostáticas	10
4.1.4. Hiperplasia prostática benigna	10
4.1.5. Infecciones prostáticas	13
4.1.6. Quistes prostáticos	14
4.1.7. Abscesos prostáticos	15
4.1.8. Neoplasias prostáticas	16
4.1.9. Metaplasia escamosa prostática	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6. HIPÓTESIS	22
7. OBJETIVOS	22
8. MATERIALES Y MÉTODOS	23
8.1. Estudio 1: Factores asociados a la presentación de las diferentes patologías prostáticas en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria.	23
8.2. Estudio 2: Modificaciones eco-estructurales y variaciones hormonales pos castración en caninos con Hiperplasia Prostática Benigna y caninos sanos.....	24

9. RESULTADOS	28
9.1. Estudio 1	
a) Número de casos y proporción de las patologías prostáticas.....	28
b) Frecuencia de las patologías prostáticas.....	28
c) Asociación entre enfermedades prostáticas y variables demográficas.	30
d) Signos clínicos.....	30
9.2 Estudio 2	
a) Efecto de la castración sobre las concentraciones séricas de testosterona y estradiol.....	32
b) Efecto de la castración sobre los parámetros prostáticos en relación al peso corporal.....	33
c) Efecto de la castración sobre parámetros ecográficos: ecoestructura y ecogenicidad de la próstata.....	37
10. DISCUSIÓN	39
11. CONCLUSIONES	47
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
13. ANEXO 1.....	56

INDICE DE TABLAS

1. Signos clínicos observados en los perros con diagnóstico presuntivo de enfermedad prostática atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria (2011 - 2017).....	24
2. Total de caninos machos atendidos, total de caninos machos con patologías prostáticas y porcentaje de las mismas en cada año desde el 2011 al 2017.....	28
3. Número de casos según la patología prostática por año, desde el 2011 al 2017.....	29
4. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y significancia (valor p) de las variables peso corporal (kg), diámetro de la aorta (cm) y longitud del riñón izquierdo (cm) con respecto al largo (cm), altura (cm), ancho (cm) y volumen de la próstata (mL).....	33
5. Efecto del Tratamiento (Tto: HPBC, GSC, Control), Tiempo (día) y la interacción entre Tratamiento y Tiempo (Tto*Tiempo) en las dimensiones prostáticas, la ecoestructura y ecogenicidad.....	34

INDICE DE FIGURAS

1. La próstata y sus relaciones anatómicas en el perro (tomado de Washington State University–College of Veterinary Medicine).....	4
2. Histología de la glandula prostática canina normal.....	5
3. Radiografía de la glándula prostática canina normal.....	7
4. Ultrasonografía de la glándula prostática canina normal.....	8
5. Citología de la prostata canina con HPB.....	12
6. Esquema del diseño experimental.....	27
7. Cantidad de casos por patología prostática (porcentaje del total) en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria en el periodo 2011 – 2017.....	29
8. Media \pm Intervalo de confianza al 95 % de los síntomas clínicos en las patologías prostáticas diagnosticadas en el Hospital de Facultad de Veterinaria de la UdelaR.....	31
9. Promedio (\pm EEM) de testosterona y estradiol en perros castrados y sin castrar.....	32
10. Promedio (\pm EEM) en la altura relativa, ancho relativo, largo relativo, volumen relativo, porcentaje de altura relativa, porcentaje del ancho relativo, porcentaje del largo relativo, porcentaje del volumen relativo en perros castrados y sin castrar.....	36
11. Promedio (\pm EEM) de la ecoestructura y de la ecogenicidad de la próstata en perros castrados y sin castrar.....	37

ABREVIATURAS

HPB: Hiperplasia prostática benigna

HPBC: Grupo Hiperplasia prostática benigna castrados

GSC: Grupo sano castrado

DHT: Dihidrotestosterona

PAAF: Punción con aguja fina

CPSE: Esterasa específica de la próstata canina

HPBQ: Hiperplasia prostática benigna quística

PA: Prostatitis aguda

PC: Prostatitis crónica

QP: Quistes prostáticos

AP: Abscesos prostáticos

NP: Neoplasia prostática

ME: Metaplasia escamosa

QPP: Quistes paraprostáticos

OR: Odds ratio

Tto: Tratamiento

1. RESUMEN

Esta tesis incluye dos estudios, el primero tuvo por objetivos realizar un estudio retrospectivo de la casuística de las patologías prostáticas en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria – UdelaR, entre los años 2011 – 2017; así como también determinar si factores como edad, peso, estado reproductivo se asociaron a la aparición de dichas enfermedades y cuáles fueron los signos clínicos asociados a las mismas. Se registró en cada paciente la edad, raza/mestizo, peso, estado reproductivo, motivo de consulta, datos anamnésticos, signos clínicos, exámenes complementarios y descripción del estudio ecográfico. Del total de caninos machos atendidos el 4% presentó alguna patología prostática. La más frecuentemente diagnosticada fue la Hiperplasia prostática benigna (HPB) (70%), seguida de la prostatitis (24%). Todas las patologías se presentaron entre los 8 y 12 años de edad, preferentemente en animales de talla grande y caninos enteros. Los síntomas urinarios estuvieron asociados únicamente a la prostatitis, siendo el Odds ratio (OR) de que un canino con hematuria presente prostatitis de 2,76. A la prostatitis también se asociaron signos como anorexia (OR= 1,95), decaimiento (OR= 2,17) y dolor a la palpación abdominal (OR= 2,28). Se observó una fuerte asociación entre las neoplasias prostáticas y signos generales como adelgazamiento (OR= 13,6) y decaimiento (OR= 10). En el segundo estudio se investigó el efecto de la orquiectomía bilateral sobre las dimensiones y la ecoestructura prostática en caninos clínicamente sanos y con HPB; así como también los cambios en las concentraciones séricas de testosterona y estradiol. Se trabajó con tres grupos de animales: perros sanos que se castraron el día 0 (inicio del ensayo experimental) (n= 8), perros con diagnóstico de HPB (n=9) a los que se castró el día 0, y caninos sanos intactos (n=10). Se obtuvieron las medidas del tamaño prostático, así como sus características estructurales mediante ecografía. Se realizaron extracciones seriadas de sangre (día 0, 7, 14, 28, 60 y 90 poscastración) para la determinación de la concentración sérica de testosterona y estradiol en ambos grupos castrados y en el grupo Control. La castración generó una disminución de la concentración sérica de testosterona, llegando en la primera semana a valores indetectables (<20 ng/dL). Esta disminución en la concentración de testosterona se acompañó de una disminución gradual en las dimensiones de los parámetros prostáticos relativos al peso, llegando, para el caso de animales con HPB, a dimensiones similares a los animales Control a las 2 semanas poscastración. En relación a los parámetros prostáticos relativos, la disminución fue mayor en los animales con HPB que en los animales sanos castrados. Sin embargo, al evaluar los parámetros como porcentaje del cambio relativo, la disminución en los parámetros fue similar en ambos grupos castrados, con la excepción del porcentaje del largo, que presentó mayor disminución en el grupo HPB que en los sanos castrados. La próstata de los animales con HPB se volvió más homogénea luego de la orquiectomía, aunque a los 90 días todavía no alcanzó la ecoestructura de una próstata normal. A su vez, la próstata de los animales castrados se volvió progresivamente hipoecoica luego de la castración, siendo este proceso más rápido en los animales sanos. La descripción realizada de los cambios ecográficos poscastración permitirá utilizar estos parámetros como una herramienta para valorar la respuesta normal a la castración y la evolución de los pacientes al implementar tratamientos farmacológicos.

2. SUMMARY

This thesis includes two studies, the first one was aimed to carry out a retrospective study of the casuistry of prostate pathologies in canines treated at the Facultad de Veterinaria – Universidad de la República, between the years 2011 - 2017; as well as determining if factors such as age, weight, and reproductive status were associated with the appearance of these diseases and what were the clinical signs associated with them. Age, breed, bodyweight, reproductive status, reason for consultation, anamnestic data, clinical signs, complementary tests, and description of the ultrasound study were recorded for each patient. Of the total number of male canines treated, 4% presented some prostate pathology. The most frequently diagnosed was benign prostatic hyperplasia (70%), followed by prostatitis (24%). All pathologies occurred between 8 and 12 years of age, preferably in large and intact canines. Urinary symptoms were only associated with prostatitis, being the Odds ratio (OR) that a canine with hematuria presents prostatitis of 2.76. Signs such as anorexia (OR = 1.95), depression (OR = 2.17) and abdominal pain (OR = 2.28) were also associated with prostatitis. A strong association was observed between prostate cancer and general signs such as weight loss (OR = 13.6) and depression (OR = 10). The second study investigated the effect of bilateral orchiectomy on prostate dimensions and echostructure in healthy canines and with benign prostatic hyperplasia; as well as changes in serum testosterone and estradiol concentrations. Three groups of animals were used: healthy canines that were sterilized on day 0 (beginning of the experimental trial) (n = 8), canines with a diagnosis of benign prostatic hyperplasia (n = 9) that were sterilized on day 0, and healthy canines intact (n = 10). Prostate size and its structural characteristics were obtained by ultrasound. Serial blood samples were collected (days 0, 7, 14, 28, 60 and 90 post-castration) to determine the serum testosterone and estradiol concentration in both castrated groups and in the Control group. Castration generated a decrease in serum testosterone concentration, reaching undetectable values (<20 ng / dL) in the first week. The decrease in testosterone concentration was accompanied by a gradual decrease in the dimensions of the prostate parameters relative to body weight, reaching in the case of animals with benign prostatic hyperplasia, similar dimensions to the Control animals at 2 weeks post-castration. In relation to the prostate relative parameters, the decrease was greater in the canines with benign prostatic hyperplasia than in those healthy and castrated. However, when evaluating the parameters as a percentage of the relative change, the decrease in the parameters were similar in both castrated groups, with the exception of the relative length percentage, which presented a more pronounced decline in the canines with benign prostatic hyperplasia than in the healthy castrated group. The prostate of the animals with benign prostatic hyperplasia became more homogeneous after orchiectomy, although at 90 days it still did not reach the echostructure of a healthy prostate. Concurrently, the prostate of the castrated animals became progressively hypoechoic after sterilization, being this process faster in healthy animals. The description of the post-castration ultrasound changes will make it possible to use these parameters as a tool to assess the normal response to castration and the evolution of the patients when implementing pharmacological treatments.

3. INTRODUCCIÓN

El perro doméstico (*Canis familiaris*) ocupa importantes espacios en la sociedad como animal de compañía y de trabajo, e incluso como modelo de investigación (Hall y col., 2019). La próstata es la única glándula sexual accesoria del tracto urogenital canino (Evans y Christensen, 1993; Romagnoli, 2007; Christensen, 2018), y al igual que en el hombre, la enfermedad prostática se destaca dentro de las patologías más frecuentes del tracto urogenital en individuos adultos (Swinney, 1998). Es por esto que el perro ha sido ampliamente utilizado como modelo para estudiar el comportamiento biológico de enfermedades como la hiperplasia prostática benigna (HPB) o el cáncer de próstata, así como para desarrollar y evaluar tratamientos para dichas patologías (Lai y col., 2008; Li y col., 2018).

La incidencia de enfermedades prostáticas ha ido creciendo en los últimos años debido a que la expectativa de vida del perro ha aumentado, encontrándose la edad promedio de muerte general en 11 años y con una tendencia a aumentar (O'Neill y col., 2013). Esto puede atribuirse a diferentes factores, que incluyen un mejor manejo y nutrición, educación del propietario y una mejor atención y prevención veterinaria (Mantiziaras y col., 2017).

En los caninos machos enteros a medida que aumenta la edad, se produce un paulatino incremento de peso y tamaño de la glándula, siendo estos cambios, los que en general predisponen a la presentación de enfermedades prostáticas. Por este motivo, las patologías prostáticas se ven más frecuentemente en perros mayores de 6 años y pueden conducir a diferentes manifestaciones clínicas (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008). En general las prostatopatías presentan signos clínicos comunes a alteraciones anatomopatológicas diversas, lo cual hace difícil identificar dichas enfermedades únicamente por los signos clínicos presentes en el perro (Smith, 2008). Dentro de las patologías prostáticas las que se presentan con mayor frecuencia está la HPB, que representa alrededor del 50% de los casos de enfermedad prostática en perros y luego la prostatitis, representando un rango de 20 a 38,5% de los casos. Pueden observarse pero con menor frecuencia abscesos prostáticos (8%), neoplasias (2,6% a 7%), quistes (5%) y metaplasia escamosa (< 2%) (Foster 2012; Polisca y col., 2016). Esta amplia gama de enfermedades presentan o comparten muchos de los signos clínicos que en general se observan, como ser tenesmo, heces en cinta, hematuria, goteo de sangre por pene entre otros, lo que dificulta llegar al diagnóstico etiológico (Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019).

Los métodos utilizados para el diagnóstico de enfermedades prostáticas descritos en la bibliografía son muchos y variados. Estos incluyen el examen físico, cultivo de orina, examen citológico y microbiológico de las secreciones prostáticas, radiografía, ecografía, aspiración con aguja fina y biopsia de la glándula (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008). La ecografía es una excelente herramienta de diagnóstico para estudiar la glándula prostática, siendo quizá la más utilizada para su evaluación clínica (Russo y col., 2012). Permite visualizar la textura externa, la arquitectura interna y las estructuras quísticas dentro de la próstata (Smith, 2008),

así como determinar sus dimensiones y volumen, siendo las mediciones por ecografía más precisas y confiables que las radiológicas (Atalan y col., 1999a). La longitud, el ancho y la profundidad de la glándula se pueden determinar, y estos parámetros pueden evaluarse a lo largo del tiempo (Smith, 2008). Es importante destacar que el tamaño, así como la posición de la glándula, varían con la edad y si el animal está intacto o castrado (Mattoon y Nyland, 2006). En este sentido se sabe que el tamaño prostático en perros intactos se correlaciona con la edad y el peso corporal (Ruel y col., 1998; Atalan y col., 1999b), pero no ocurre así en perros castrados (Mattoon y Nyland, 2006). Cabe señalar que el volumen de la glándula se obtiene a través de fórmulas matemáticas, siendo varias las que se proponen en la literatura (Ruel y col., 1998; Atalan y col., 1999b; Kamolpatana y col., 2000; Nair y col. 2015). La ecografía permite también ser utilizada como guía cuando se realiza una biopsia percutánea o una aspiración por aguja fina (Smith, 2008).

Como se mencionó, la HPB es la patología más frecuente en el perro (Barsanti y Finco, 1986; Parry, 2007; Smith, 2008; Foster 2012; Polisca y col., 2016), y se define como un aumento en el tamaño (hipertrofia) y en el número de las células epiteliales de la próstata (hiperplasia) (Lévy y col., 2014). Si bien la etiopatogenia precisa sigue sin estar clara, los esteroides sexuales han sido implicados en el desarrollo y mantenimiento de la HPB. Se ha asociado esta patología con una alteración en la relación andrógeno/estrógeno que ocurre en perros añosos (Barsanti y Finco, 1986). En ese sentido, es sabido que los estrógenos promueven la HPB al estimular los receptores de andrógeno, siendo aceptada como hormona clave en este proceso, tanto en hombres como en perros, la dihidrotestosterona (DHT). Esta hormona que se forma a partir de la testosterona por acción de la enzima 5α -reductasa, estimula el agrandamiento de la próstata mediante el aumento de tamaño de los compartimentos estromal y glandular (Smith, 2008; Christensen, 2018). La próstata hiperplásica tiende a desarrollar múltiples espacios quísticos pequeños (Barsanti y Finco, 1986), que resultan en un excelente medio para el crecimiento bacteriano, lo que convierte a la HPB en la causa subyacente de la prostatitis, así como también de otros trastornos prostáticos (Johnson, 2010). Por lo tanto, un diagnóstico y tratamiento tempranos de la HPB disminuye la probabilidad de futuras patologías (Lévy y col., 2014). El tratamiento más efectivo y satisfactorio para eliminar la influencia de la testosterona en los perros con HPB es la castración (White, 2000). Si bien se describe que la próstata comienza a disminuir su tamaño dentro de los 7-14 días posteriores a la castración, la involución completa puede requerir hasta 4 meses (Smith, 2008).

4. ANTECEDENTES

4.1. La Próstata

4. 1. 1. Anatomía prostática

La próstata es la única glándula sexual accesoria del tracto urogenital canino (Evans y Christensen, 1993; Romagnoli, 2007; Christensen, 2018). Se encuentra en todos en los mamíferos, presentando marcadas diferencias anatómicas, bioquímicas y patológicas cuando se compara entre distintas especies (Frick y Aulitzky, 1991). En perros machos, es una estructura bilobulada, ubicada casi totalmente en el espacio retroperitoneal (Thibaut y col, 2009; Christensen, 2018), que rodea la uretra proximal, caudal al cuello de la vejiga (Swinney, 1998). La glándula es oval a esférica, tiene un surco dorsal y ventral (el primero puede ser identificado por palpación transrectal), y está rodeada por una cápsula fibromuscular. Está limitada por la vejiga cranealmente, el recto hacia dorsal, la sínfisis púbica en ventral y la pared abdominal lateralmente (Kutzler y Yeager, 2007; Smith, 2008) (Figura 1). En general, la próstata se une al recto dorsalmente por una banda de tejido fibroso, mientras que ventralmente la cubre una capa de grasa (Smith, 2008). Los conductos deferentes entran en la cara craneolateral de cada lóbulo prostático y cursan caudoventralmente antes de entrar a la uretra inmediatamente adyacente al colículo seminal (Smith, 2008).

La posición de la glándula prostática varía con la edad del animal, dependiendo además del estado fisiológico de la misma y del grado de distensión vesical presente. Así, una vejiga muy distendida desplazará a la glándula hacia el abdomen, donde se encuentra ubicada hasta los dos meses de edad, momento en que el vestigio del uraco se desprende. Desde los dos meses hasta la madurez sexual, la glándula yace en el canal pélvico (Kustritz, 1997), y se desplaza hacia craneal en perros geriátricos, debido a la mayor elasticidad del tejido conectivo. Se estima que a los 4 años de edad, el 50% de la glándula se sitúa intraabdominalmente y a los 10 años la totalidad de la misma se ubica en esa región (Dimitrov y col., 2010).

La vascularización de los lóbulos prostáticos es independiente (Stefanov y col., 2004). El suministro arterial de sangre a la glándula prostática está dado por la arteria prostática, que surge de la arteria pudenda interna, e ingresa a la próstata por su superficie dorsal o dorsolateral. El suministro venoso se encuentra muy cerca de los vasos arteriales y el drenaje es a través de la vena prostática y uretral en la vena ilíaca interna (Smith, 2008). La próstata recibe inervación simpática, responsable de la expulsión de líquido prostático, a través del nervio hipogástrico, y parasimpática, encargada del aumento de la secreción glandular a través del nervio pélvico (Freitag y col., 2007; Kutzler y Yeager, 2007). Ambos nervios confluyen formando el plexo pélvico, el cual se encuentra de 5 a 10 mm hacia lateral de la próstata (Gianduzzo y col., 2008). El drenaje linfático tiene lugar en los ganglios linfáticos ilíacos medios y sacros (Freitag y col., 2007).

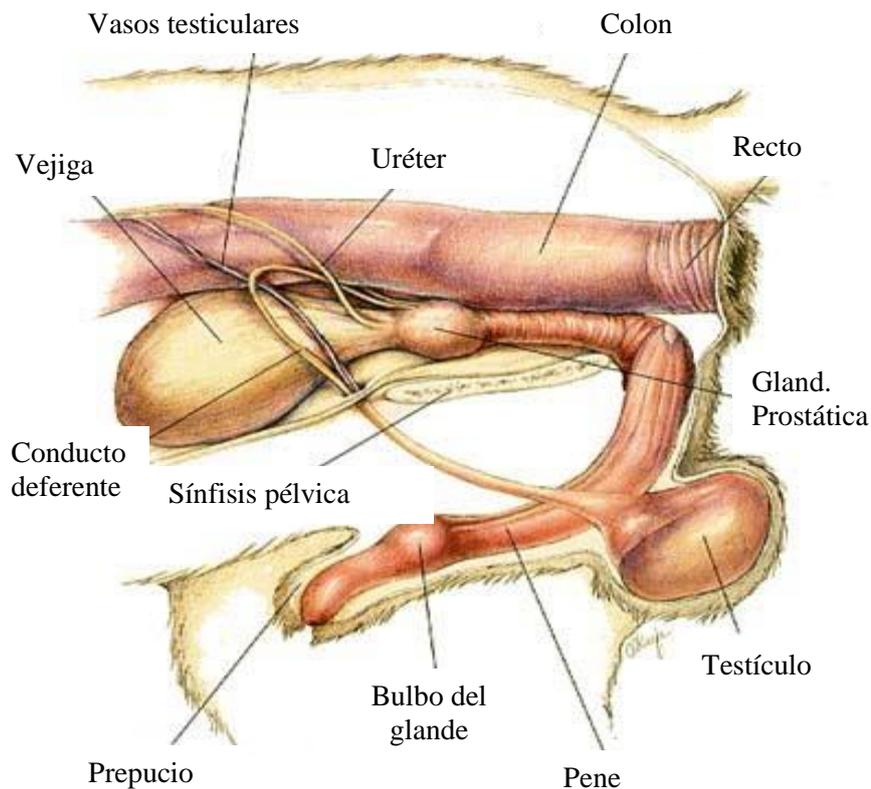


Figura 1. La próstata y sus relaciones anatómicas en el perro (tomado de Washington State University – College of Veterinary Medicine)

4.1.2. Histología prostática

La próstata es una glándula exocrina con una estructura tubuloalveolar compuesta por una parte glandular rodeada por músculo liso y estroma de tejido conjuntivo. En el perro macho joven intacto, los acinos prostáticos contienen células secretoras epiteliales cuboidales a columnares altas. La capa de células basales de la glándula prostática normal es discontinua. (Leav y col., 2001) (Figura 2). El epitelio de los ductos glandulares se transforma en epitelio de transición en los conductos excretores que abren hacia la uretra (Kustritz, 1997). Las células de la uretra son de tamaño variable, cúbicas o columnares, dispuestas como epitelios simples o estratificados (Lai y col., 2008). La cápsula prostática fibromuscular está cubierta parcialmente por la superficie dorsal de las fibras musculares de la vejiga urinaria (Miller y col., 1991). La observación histológica de la próstata varía dependiendo del estado fisiológico del animal. Así, animales prepúberes presentan una glándula inmadura, con conductos y alvéolos poco desarrollados y abundante estroma. Por otro lado, al inicio de la pubertad la forma del lumen de los alvéolos glandulares comienza a aumentar de tamaño hasta las 27 semanas de edad aproximadamente (Prats Esteve, 2009). En animales orquiectomizados, la glándula se atrofia, principalmente por atrofia de los acinos prostáticos. En la atrofia avanzada, solo permanecen las estructuras tubulares con un solo revestimiento de células

epiteliales. La distinción entre las estructuras ductales y los acinos atróficos por microscopía óptica es casi imposible (Lai y col., 2008).

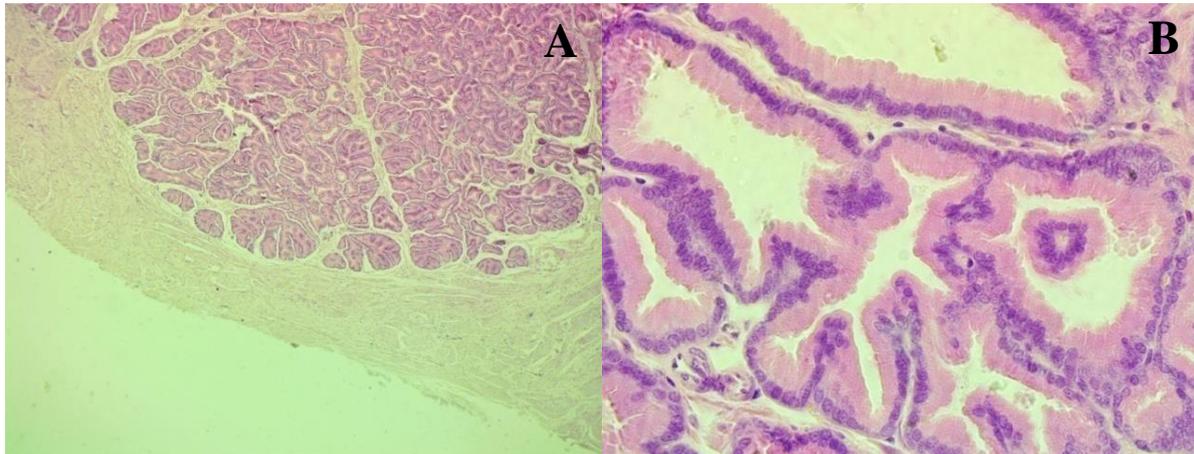


Figura 2. Histología de la próstata normal de un canino adulto joven entero. En A imagen mostrando capsula, trabéculas y tejido glandular (4x. Tinción hematoxilina-eosina). En B las células epiteliales cúbicas a columnares con citoplasma eosinofílico apical están formando estructuras tubulares de una sola capa. (40x. Tinción hematoxilina-eosina). Fuente: Unidad de Histología y embriología – Fvet – UdelarR

4.1.3. Fisiología prostática

La función de la glándula es producir el fluido prostático, que obra como transporte y medio de sostén a los espermatozoides en la eyaculación (Barsanti y Finco, 1986; Kustritz, 1997). Las secreciones producidas por la glándula son ricas en proteínas, enzimas tales como arginina-esterasa, fosfatasa-ácida y antiglutinina-cefálica (Prats Esteve, 2009), así como citrato, lactato y colesterol, pero carecen de azúcares simples como en la mayoría de las especies domésticas (Smith, 2008). La próstata presenta numerosos receptores para múltiples hormonas, como ser andrógenos, estrógenos, prolactina, hormona de crecimiento y progesterona. Su regulación es dependiente de andrógenos, ya que son estos los responsables de su crecimiento constante y de codificar señales moleculares necesarias para mantener su homeostasis (Prats Esteve, 2009). La principal regulación androgénica del crecimiento prostático está dada por la DHT, que es formada a partir de la testosterona por acción de la enzima 5α -reductasa. Tanto la testosterona como DHT estimulan la actividad glandular. Si bien la testosterona es el andrógeno circulante que predomina, el metabolito más activo es la DHT, al igual que en el hombre (Nicholson y Ricke, 2011; Christensen, 2018), y por lo tanto juega un papel relevante en la regulación de la glándula prostática en ambas especies (Shidaifat, 2009). El mayor efecto de la DHT se debe a que se une a su receptor con una afinidad dos veces mayor que la testosterona y posee una tasa de disociación cinco veces menor que la misma (Susuki y col., 1998). El efecto en el crecimiento puede ser debido a que los estrógenos pueden aumentar el número de los receptores de andrógenos en el tejido prostático y pueden formar metabolitos con actividad de radicales libres que dañan el tejido prostático alterando su respuesta a la DHT (Thibaut y col., 2009). Se describen 3 etapas en el

desarrollo evolutivo de la glándula del canino: una de crecimiento normal hasta los 2 años de vida (cuando se estabiliza), con un peso aproximado de 0,66g/kg; otra de crecimiento anormal (hiperplasia) en caninos entre los 3 y los 5 años de vida, pesando de 0,67g/Kg a 1 g/Kg, y un peso mayor a 1 g/Kg en perros de 6 a 16 años, y una última etapa de involución senil (Poulet, 1985). Se considera que es la alteración de la relación estrógeno/andrógeno, en favor de los primeros, la responsable del crecimiento hiperplásico.

4.2. Evaluación clínica y paraclínica de la próstata en caninos

La glándula prostática canina especialmente en perros mayores de 6 años, puede verse afectada por varios procesos patológicos, que a menudo poseen signos clínicos superpuestos, lo que dificulta llegar al diagnóstico correcto (Barsanti y Finco, 1986; Kustritz, 1997; Smith, 2008). Es común que los perros con patología prostática presenten heces en cinta (debido a la compresión del recto por la próstata agrandada) y tenesmo, pudiendo presentar también síntomas urinarios como ser hematuria, goteo de sangre por prepucio o uretra (Barsanti y Finco, 1986; Gobello y Corrada, 2002). Cabe señalar que algunos pacientes presentan signos de enfermedad sistémica como falta de apetito, depresión, letargo, pérdida de peso, fiebre, así como también alteración en la marcha, aunque en otros casos los caninos son asintomáticos (Barsanti y Finco, 1986; Kustritz, 1997). Todo paciente que presente síntomas o signos clínicos que sugieran enfermedad prostática debería contar como punto de partida con una historia clínica detallada, un examen físico completo y palpación digital transrectal para luego profundizar el diagnóstico si la sospecha persiste (Paclikova y col., 2006).

La palpación digital transrectal es el mejor método para el examen físico de la glándula. El abordaje simultáneo por vía rectal y abdominal es el más adecuado. Se evalúa el tamaño, la simetría, el contorno de la superficie, la consistencia, la movilidad y presencia de dolor. La próstata normal debe ser simétrica, lisa, móvil e indolora a la palpación (Barsanti y Finco, 1986). Si luego de esta maniobra continúa la sospecha de enfermedad prostática se deben realizar procedimientos complementarios. Estos incluyen cultivo de orina, examen citológico y microbiológico de las secreciones prostáticas, radiografía, ecografía, aspiración con aguja fina y biopsia prostática (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008).

La radiografía no es la técnica de elección para el diagnóstico de las patologías prostáticas (Atalan y col., 1999b; Smith, 2008). Generalmente no es posible visualizar la glándula juvenil o de animales castrados, y si bien la de animales enteros y sanos sí, la misma presenta poco contraste radiológico. Se observa con densidad de tejido blando, forma ovalada y con demarcación suave (Figura 3), ubicándose justo detrás de la vejiga o cerca de la entrada pélvica (Paclikova y col., 2006; Lattimer y Essman, 2013). El tamaño, la ubicación y el contorno de la glándula prostática se pueden evaluar mediante radiografía abdominal caudal, siendo necesaria, en algunos casos, la cistografía de contraste para delinear la posición de la vejiga y así poder localizarla (Barsanti y Finco, 1986). El tamaño prostático se evalúa comparando su diámetro con respecto a la dimensión de la entrada pélvica, es decir, la distancia entre el borde craneoventral del sacro (promontorio sacro) y el piso de la pelvis. La próstata se considera agrandada cuando el diámetro supera el 70% (lo que equivale a 2/3) de dicha distancia (Paclikova y col., 2006; Dennis y col., 2010; Cunto y col., 2019). Otro de los

usos de las radiografías es evaluar el efecto del agrandamiento prostático en el colon, la vejiga, la uretra, los uréteres y los riñones (Barsanti y Finco, 1986), siendo claramente visible la disminución de la luz del colon debido a su desplazamiento dorsal por una glándula agrandada (Paclikova y col., 2006; Cunto y col., 2019). Por otro lado, el examen radiológico es el de elección para evaluar las complicaciones vertebrales (espondilitis) en caso de que exista rigidez de miembros posteriores o dolor lumbosacro, así como también revelar calcificación de la glándula en caso de neoplasia y detectar sus posibles metástasis regionales (cuerpos vertebrales, linfonódulos sublumbar) o pulmonares (Lévy y col., 2014).

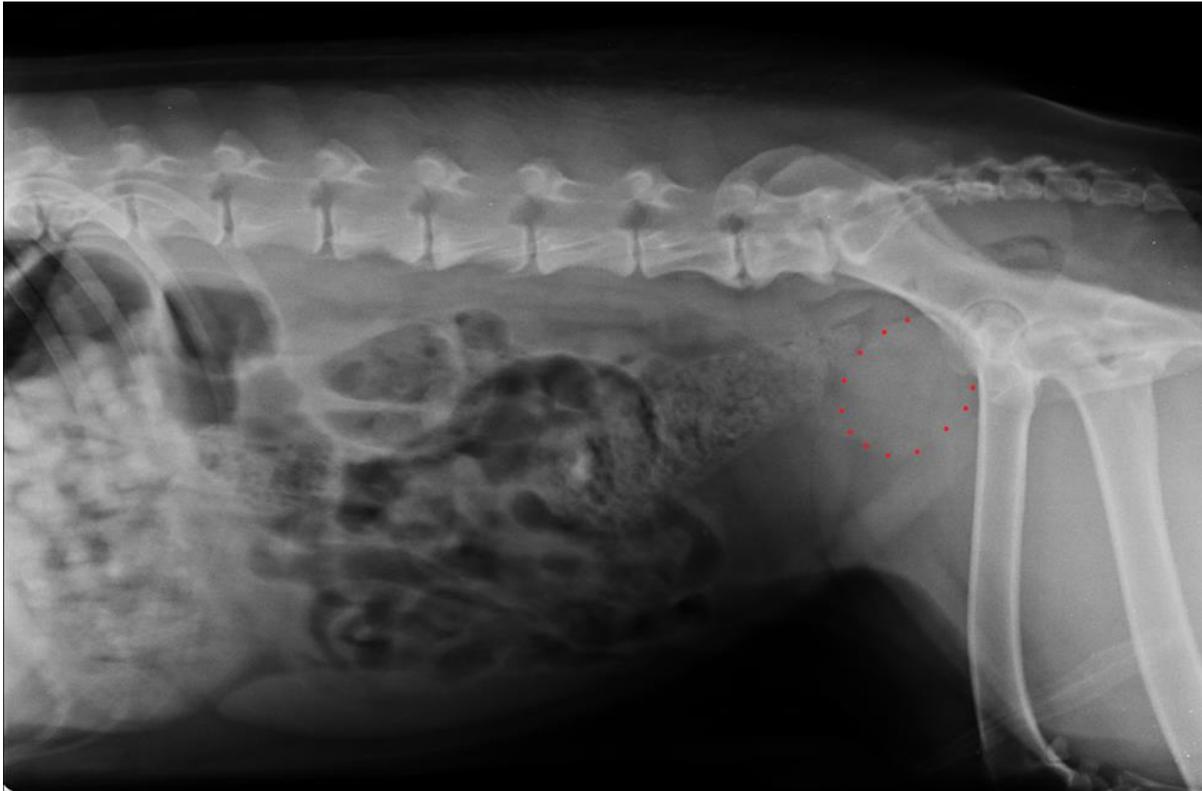


Figura 3. Radiografía de la glándula prostática normal. Puntos rojos delimitan la imagen radiográfica normal de la próstata en una incidencia latero-lateral de una radiografía de abdomen. Fuente: Imágenes pertenecientes al servicio de Imagenología de la Unidad de Imagenología y análisis clínicos – Departamento de Clínicas y Hospital veterinario – Fvet – UdelaR

La ecografía es una excelente herramienta de diagnóstico para estudiar la glándula prostática, siendo utilizada ampliamente para su evaluación clínica (Russo y col., 2012). Es de gran utilidad para visualizar la textura externa, la arquitectura interna, las estructuras quísticas dentro de la próstata, así como para realizar una biopsia percutánea o aspiración eco-guiada (Smith, 2008). A su vez, las mediciones prostáticas realizadas por ecografía son más precisas y confiables que las radiológicas porque los márgenes de la próstata están mejor delineados y porque no hay efecto de magnificación, a diferencia de la radiología (Atalan y col., 1999a). La longitud, el ancho y la profundidad de la glándula se pueden determinar y controlar a lo largo del tiempo. Por lo general, es fácil obtener una imagen ecográfica de la próstata con el perro en decúbito dorsal o lateral, a menudo sin necesidad de sedación (Smith, 2008;

Christensen, 2018). La próstata normal en un perro entero joven o de mediana edad tiene un parénquima homogéneo con una textura de media a fina (Figura 4). La ecogenicidad es variable, de hiperecoica a hipoecoica, aunque la ecogenicidad moderada es la que se observa con mayor frecuencia (Mattoon y Nyland, 2006). La cápsula prostática es relativamente ecogénica y se puede identificar fácilmente cuando se coloca el haz de ultrasonido a 90°. Cuando la glándula prostática se visualiza en un corte transversal, los dos lóbulos aparecen adyacentes entre sí, pero se visualizan por separado en el plano longitudinal, atravesados por la uretra hipoecoica (Christensen, 2018). La uretra se puede identificar como una estructura circular hipoecoica presente dentro de la parte dorsal de la glándula en el plano transversal (Ruell y col., 1998; Russo y col., 2012). El tamaño y la posición de la glándula prostática canina normal varían con la edad y el estatus reproductivo del perro (entero o castrado). En perros sexualmente inmaduros o castrados, la próstata es mucho más pequeña y, a menudo, tiene una apariencia relativamente hipoecoica y homogénea, dificultándose su visualización en estos pacientes. Aumenta de tamaño al alcanzar la madurez sexual debido al influjo hormonal, volviéndose progresivamente más intrabdominal (Mattoon y Nyland, 2006). El tamaño prostático en perros intactos se correlaciona significativamente con la edad y el peso corporal (Ruel y col., 1998; Atalan y col., 1999b), pero no en perros castrados (Mattoon y Nyland, 2006). La ecuación básica más comúnmente utilizada para determinar el volumen de la próstata se basa en un modelo elipsoide ($V = 0,523 \times \text{Largo} \times \text{Ancho} \times \text{Profundidad}$), pero algunos autores han propuesto otras fórmulas matemáticas para calcular su volumen (Ruel y col., 1998; Kamolpatana y col., 2000; Nair y col., 2015).

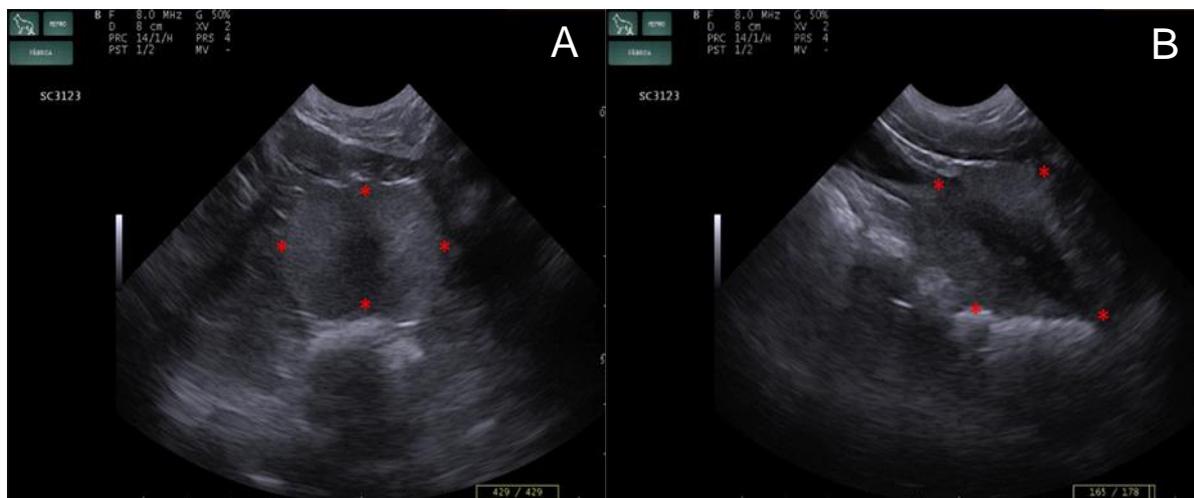


Figura 4. Ultrasonografía de la glándula prostática. En A se muestra corte transversal. En B se observa un corte longitudinal. Asteriscos rojos delimitan imagen ecográfica normal de próstata. Fuente: Imágenes pertenecientes al servicio de Imagenología de la Unidad de Imagenología y análisis clínicos – Departamento de Clínicas y Hospital veterinario – Fvet – UdelaR

Otra herramienta diagnóstica utilizada para diagnosticar ciertas patologías prostáticas es la citología. Provee una precisión diagnóstica de hasta un 80% en comparación con el diagnóstico histopatológico, siendo además muy sensible a la hora de detectar infecciones bacterianas (Powe y col., 2004). Se puede obtener material prostático directamente de la

uretra o bien realizando una punción y aspiración con aguja fina (PAAF). En el primer caso se coloca un catéter a través de la uretra y se aspira material mientras se realiza un masaje manual de la próstata. Se puede extraer mayor cantidad de material si se efectúa un lavado uretral con solución salina (Zinkl, 2008). La PAAF por su parte permite obtener mejores resultados ya que la muestra se encuentra menos contaminada y es posible coleccionar mayor cantidad de células prostáticas. La punción se realiza transabdominalmente guiada por ecografía utilizando agujas calibre 22 G y jeringas de 10mL. Una gota del líquido obtenido se coloca en un portaobjetos, se tiñe y se observa posteriormente con la ayuda de un microscopio óptico (Solano-Gallego, 2010). Citológicamente, en una próstata normal se observan células cúbicas o columnares dispuestas en agregados pequeños o medianos (Vobornik y Nabity, 2016). Los núcleos son centrales y el citoplasma contiene gránulos basófilos y apariencia granulosa. Normalmente también se aprecian otras células como espermatozoides, células escamosas, células uroteliales y otras células epiteliales provenientes de conductos deferentes y epidídimo (Zinkl, 2008).

La prueba de referencia para el diagnóstico de las patologías prostáticas es la histopatología. La misma permite visualizar la arquitectura tisular y los detalles celulares, siendo utilizada cuando otras técnicas no han dado resultados definitivos (Powe y col., 2004). Sin embargo, es una técnica que no se utiliza de rutina dado que requiere anestesia general para la toma de muestra y las complicaciones durante y/o luego de la maniobra pueden ser numerosas. La biopsia se obtiene por vía percutánea perirrectal, transabdominal (con guía ecográfica) o por laparotomía. Se utiliza una aguja Tru-Cut o se incide directamente un lóbulo prostático (Giné Puiggròs, 2010).

En la actualidad, además de las herramientas diagnósticas mencionadas pueden utilizarse biomarcadores séricos para valorar ciertas patologías como la HPB. En este sentido, la esterasa específica de la próstata canina (CPSE) es la principal proteína dependiente de andrógenos producida por la próstata canina (Chapdelaine y col., 1984; Juniewicz y col., 1990). Se han encontrado concentraciones séricas significativamente elevadas de CPSE en caninos con HPB en comparación con perros normales (Bell y col., 1995; Wolf y col., 2012; Pinheiro y col., 2017), aunque Bell y col. (1995) no encontraron diferencias entre perros con HPB, prostatitis bacteriana o carcinoma de próstata. Por lo tanto, la CPSE es un biomarcador potencialmente valioso, y se ha sugerido su uso en el diagnóstico de perros con signos clínicos de HPB, seguimiento de tratamiento de patologías prostáticas y para el chequeo de rutina en pacientes geriátricos (Holst y col., 2017).

En síntesis, el diagnóstico de las enfermedades prostáticas se basa en los signos clínicos y los hallazgos físicos, radiológicos y ecográficos, aunque el diagnóstico definitivo se obtiene por histopatología prostática. La aspiración de células con aguja fina guiada por ecografía permite identificar el o las áreas de tejido que se desea muestrear mejorando la calidad diagnóstica. La evaluación citológica del material obtenido por aspiración prostática ecoguiada es una prueba relativamente sencilla y segura para el diagnóstico de la enfermedad prostática.

4.3. Patologías prostáticas

En los caninos machos enteros a medida que aumenta la edad, se produce un paulatino incremento de peso y tamaño de la glándula, estos cambios, son los que en general predisponen a la presentación de enfermedades prostáticas. Por este motivo, las patologías prostáticas se ven con mayor frecuencia en perros mayores de 6 años y pueden conducir a diferentes manifestaciones clínicas (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008). En general las patologías prostáticas presentan signos clínicos comunes con alteraciones anatomopatológicas diversas, lo cual hace difícil identificar la enfermedad prostática, únicamente por los signos clínicos (Smith, 2008). Dichas patologías se clasifican acorde a su origen en endócrinas (HPB y metaplasia escamosa), inflamatorias sépticas y no sépticas (prostatitis aguda o crónica y absceso prostático), neoplásicas y traumáticas (Ballotta y Cunto, 2018). Las patologías que se presentan con mayor frecuencia son la HPB, que representa alrededor del 50% de los casos de enfermedad prostática en perros y la prostatitis representando entre el 20 y 38,5% de los casos (Foster, 2012; Polisca y col., 2016). Otras enfermedades que pueden presentarse aunque con menor frecuencia son los abscesos prostáticos (8%), las neoplasias (2,6% a 7%), los quistes (5%) y la metaplasia escamosa (< 2%) (Foster, 2012; Polisca y col., 2016).

4.3.1. Hiperplasia prostática benigna

El desarrollo de la HPB tanto en perros como en hombres está relacionado con el envejecimiento y los cambios que se producen, de manera fisiológica, en las hormonas, involucrando a la testosterona, dihidrotestosterona (DHT) y estrógenos (Murakoshi y col., 1998; Nicholson y Ricke, 2011). Es la enfermedad prostática más frecuente en caninos machos no castrados, viéndose afectado el 50% de los perros mayores de 5 años (Johnston, 2001) y aproximadamente el 95% de los perros mayores de 9 años (Johnston, 2001; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no desarrolla signos asociados con HPB (Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Aunque la patogénesis de la HPB no ha sido explicada completamente, la DHT es aceptada como una hormona clave en el desarrollo de la HPB en hombres y perros machos, estimulando el agrandamiento de la próstata mediante el aumento del tamaño de los compartimentos estromal y glandular (Smith, 2008; Cunto y col., 2019). Como ya se ha mencionado, la DHT, formada a partir de la testosterona, interactúa con sus receptores en la glándula prostática, regulando así su crecimiento (Parry, 2007). Si bien la concentración de testosterona disminuye con la edad, los niveles de estrógeno se mantienen estables (aumentando la relación estrógeno/testosterona) estimulando a los receptores nucleares de DHT a nivel prostático (Hedlung, 2008; Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). La DHT provoca el crecimiento de los componentes glandulares y del estroma de la próstata hacia su periferia, a la vez que disminuye la velocidad de apoptosis (Sirinarumitr y col., 2002). La hiperplasia inicialmente es glandular y posteriormente se transforma en hiperplasia quística,

conduciendo a menudo a la formación de estructuras quísticas dentro del parénquima prostático (Kennedy y col., 1998; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). Las razas grandes (Dóberman, Ovejero alemán, Labrador, entre otras) se describen como más predispuestas a padecer la enfermedad (Das y col., 2017).

Los signos clínicos en el perro no aparecen hasta que la patología ha progresado, e incluyen tenesmo, heces en forma de cinta, goteo de sangre por uretra, hematuria y hemospermia (Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Los síntomas mencionados se deben a que la próstata hiperplásica se encuentra muy vascularizada y sangra fácilmente (Romagnoli, 2007). A su vez, la HPB predispone a la aparición de hernias perineales por la presión ejercida a nivel del diafragma pélvico. Además, la HPB es la causa subyacente de la mayoría de los otros trastornos de la próstata, incluida la prostatitis, ya que se acumula líquido prostático el cual resulta un excelente medio para el crecimiento bacteriano (Johnson, 2010).

Puede alcanzarse un diagnóstico presuntivo de HPB por medio de la historia clínica en aquellos animales que presenten signos clínicos como los ya mencionados, el examen físico, hallazgos de laboratorio y estudios imagenológicos (Cunto y col., 2019). La palpación rectal no produce dolor y permite determinar un incremento simétrico en el tamaño del órgano, sin cambios en su consistencia (Hedlung, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Los hallazgos hematológicos y urinarios suelen ser normales, y los cultivos, tanto de orina como de líquido prostático son negativos (Cunto y col., 2019). Las radiografías abdominales pueden confirmar el aumento de tamaño de forma simétrica de la próstata con desplazamiento dorsal del colon y desplazamiento craneal de la vejiga (Barsanti y Finco, 1986; Cunto y col., 2019). De todas maneras, el estudio radiográfico no permite el diagnóstico definitivo de la HPB, siendo imposible diferenciar esta imagen de la producida por otras patologías prostáticas comunes (Lattimer y Essman, 2013). El estudio ecográfico permite realizar mediciones de la glándula, la cual muchas veces aparece simétricamente agrandada, así como evaluar la estructura interna (en general homogénea o con nódulos isoecoicos sin límites claramente definidos y visualizar estructuras quísticas que resultan frecuentes (Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Una técnica no invasiva y fácilmente aplicable durante el estudio ecográfico rutinario, es la evaluación Doppler de la arteria prostática, observándose, en los casos de HPB, un aumento significativo del flujo sanguíneo. Existen técnicas más avanzadas, pero con escasos reportes y no utilizadas en la clínica diaria, para la evaluación prostática, como son la ecografía con contraste y la elastografía (Cunto y col., 2019). Para el diagnóstico definitivo se suele utilizar la citología mediante punción guiada por ecografía. En esta se observan grandes grupos de células epiteliales, morfológicamente similares a aquellas células epiteliales prostáticas normales. Puede presentarse una mayor proporción de citoplasma, lo que le brinda a la célula el aspecto de columna o polígono. El mismo se observa basófilo y ligeramente granular. Los núcleos por su parte son uniformes, redondos, con un patrón fino y granular de cromatina y un nucléolo pequeño o inexistente (Figura 5) (Teske, 2009). Complementariamente, pueden utilizarse biomarcadores en suero para la valoración de la glándula prostática, como la CPSE. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas en caninos con HPB en comparación con perros normales (Bell y col., 1995; Wolf y col., 2012; Pinheiro y col., 2017), transformando a la

CPSE en un biomarcador muy valioso para el diagnóstico de perros con signos clínicos de HPB, seguimiento de tratamiento de patologías prostáticas y para el chequeo de rutina en pacientes geriátricos sin síntomas clínicos, lo que podría derivar en tratamientos preventivos en etapas pre-clínicas de la enfermedad (Holst y col., 2017; Christensen, 2018).

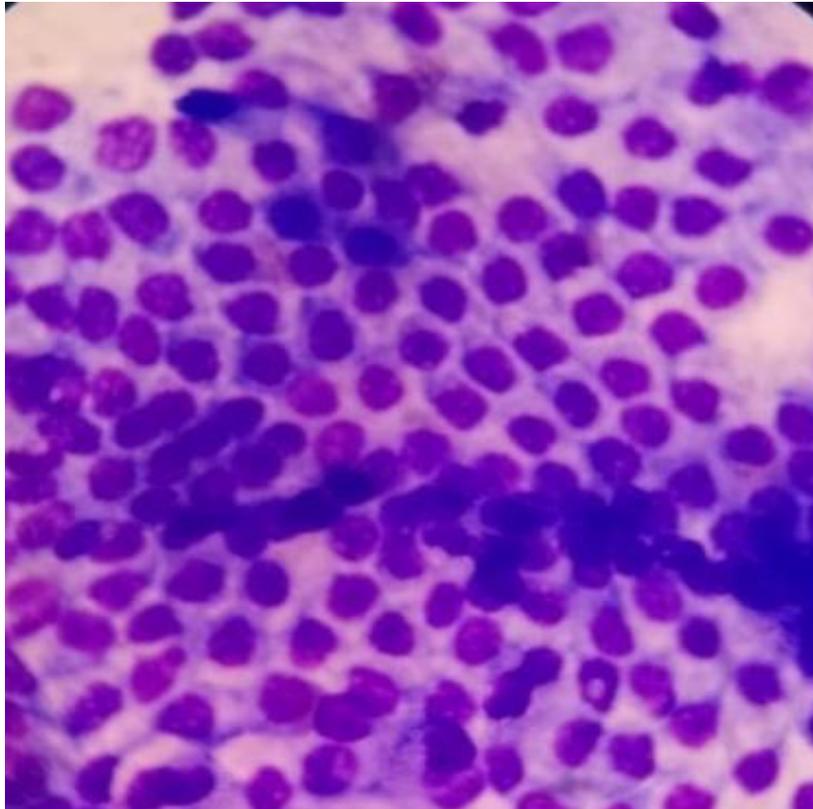


Figura 5. Citología de la prostata de un canino macho entero de 12 años con HPB. Se observan grandes grupos de células epiteliales, morfológicamente similares a las células epiteliales prostáticas normales, de aspecto de columna o polígono, citoplasma basófilo, con núcleos uniformes y redondos. (100x. Tinción Diff-Quik). Fuente: Dra. Cecilia Menéndez, paciente incluido en este trabajo.

La evolución de la HPB es individual y difícil de predecir. Generalmente no se recomienda ninguna terapia cuando hay signos leves o si los síntomas no molestan al paciente y/o al propietario. En este caso, se procede al monitoreo del paciente cada 3 a 6 meses para ver su evolución. Cuando los síntomas sí afecten la calidad de vida del perro se debe recomendar el tratamiento quirúrgico o farmacológico de esta afección (Cunto y col., 2019). El tratamiento más efectivo y satisfactorio para eliminar la influencia de la testosterona en los perros con HPB es la castración (White, 2000). La castración quirúrgica causa una reducción del tamaño del 70% a 80% en 3 a 12 semanas luego de la cirugía (Smith, 2008; Christensen, 2011). Si bien la próstata comienza a reducir su tamaño dentro de los 7-14 días posteriores a la castración, la involución completa puede requerir hasta 4 meses (Smith, 2008). La cirugía está contraindicada cuando exista una prostatitis activa. En estos casos se recomienda la

administración de antibióticos (Romagnoli, 2007). En los casos en que los pacientes sean animales reproductores o presenten riesgo quirúrgico o simplemente sus propietarios no permitan la castración, se pueden recurrir a opciones terapéuticas farmacológicas (Parry, 2007). En este sentido, el Finasteride es un inhibidor de la 5 α -reductasa y es la droga más utilizada en humanos y en caninos para tratar la HPB (Parry, 2007; Christensen, 2011). El protocolo más efectivo con la dosis más baja posible implica la administración de 1,25 mg de Finasteride (independientemente del tamaño del perro y la gravedad de la enfermedad) vía oral cada 24 horas durante 195 días (Cunto y col., 2019). Otra opción farmacológica es la terapia antiandrogénica con acetato de osaterona, un análogo de la testosterona que actúa uniéndose a receptores de andrógenos (Christensen, 2011) y ha demostrado ser eficaz reduciendo el volumen prostático rápidamente, sin presentar efectos secundarios (Prats Esteve, 2009). La dosis recomendada en perros es de 0,2–0,5 mg/ kg por día vía oral por 7 días (Cunto y col., 2019). También se utiliza el acetato de Delmadinona, pero presenta algunos efectos secundarios, entre los que se cuenta la posibilidad de inducir metaplasia escamosa (Parry, 2007). Otros tratamientos incluyen la terapia antiestrogénica, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (Deslorelina) y progestágenos (acetato de medroxiprogesterona) (Prats Esteve, 2009; Christensen, 2011).

4.3.2. Infecciones prostáticas

Las infecciones prostáticas en los caninos pueden ser agudas o crónicas, siendo generalmente secundarias al ascenso de bacterias uretrales como consecuencia de una HPB (Hecht, 2008). Las bacterias también pueden llegar a la glándula, por vía hematógica desde los riñones, de la vejiga por medio de la orina o de los testículos o epidídimo por medio del semen (Smith, 2008). Los microorganismos aerobios son los más frecuentemente aislados, tales como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma canis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pasteurella spp.*, y *Haemophilus spp.* (Johnston y col., 2000). Otros patógenos reportados son organismos anaerobios y el virus del Distemper canino, mientras condiciones fúngicas como blastomycosis y criptococosis son infrecuentes en el perro (Barsanti y Finco, 1986).

La prostatitis aguda (PA) puede ser focal o difusa, muchas veces presentándose con la glándula aumentada de tamaño, de forma asimétrica, congestionada y edematosa. La inflamación aguda puede resolverse o tornarse crónica, especialmente si se obstruyen los conductos excretores que desembocan en la uretra. La prostatitis crónica (PC) también puede ocurrir sin antecedentes y sintomatología previa de PA, debido a alteraciones en la arquitectura prostática que interfieran en la secreción del fluido, como quistes, neoplasias o metaplasia escamosa (Barsanti y Finco, 1986).

Los perros con PA presentan con frecuencia signos de enfermedad sistémica (anorexia, fiebre, depresión, etc.), gastrointestinal (disorexia, heces aplanadas, diarrea) y urinarios (hematuria, estranguria, polaquiuria y piuria) (Smith, 2008; Lévy y col., 2014). La próstata es dolorosa a la palpación, el tamaño puede estar normal a moderadamente aumentado (Barsanti

y Finco, 1986). En la PC puede no haber sintomatología evidente, aunque el paciente puede presentar episodios recurrentes de cistitis o infección del tracto urinario (Barsanti y Finco, 1986), así como peritonitis o septicemia en el caso de que se derrame el contenido de algún absceso preexistente hacia la cavidad abdominal (Cunto y col., 2019).

Puede hacerse un diagnóstico presuntivo de prostatitis por medio de los signos clínicos, así como por la palpación de la próstata, la cual puede detectarse aumentada de tamaño y dolorosa en los casos de PA. Sin embargo, el dolor no siempre es evidente en la PC y se la puede encontrar más pequeña a la palpación debido a procesos de fibrosis (Christensen, 2011). En el estudio ecográfico, la próstata puede estar de tamaño normal o agrandada y generalmente muestra un aspecto heterogéneo en el parénquima prostático (Christensen, 2018). La ecogenicidad se encuentra focal o difusamente disminuida en los casos de PA y aumentada en los de PC (Cunto y col., 2019). Aunque estos cambios ecográficos tienden a ser más severos que los observados en la HPB, la diferenciación ultrasonográfica de estas condiciones a menudo no es posible (Hecht, 2008). La bioquímica sanguínea puede ser normal en casos de PC, pero en los casos agudos se observa aumento de la fosfatasa alcalina y ácidos biliares, así como neutrofilia (Fontbonne, 2015). El diagnóstico definitivo se obtiene con el cultivo de líquido prostático recogido por masaje o punción ecoguiada, así como también por urocultivo (Christensen, 2011). La citología del líquido o tejido prostático (obtenido por punción ecoguiada) también puede ser útil para el diagnóstico, existiendo una correlación muy alta entre la citología del líquido prostático y la valoración histológica en los casos de inflamación (Barsanti y Finco, 1986). No obstante, el riesgo de siembra de patógenos durante la punción y aspiración es muy alta, estando contraindicada en los casos de presencia de abscesos (Smith, 2008).

El tratamiento de elección para las prostatitis es a base de antibióticos por períodos prolongados, 4-6 semanas aproximadamente. La elección de los mismos se realiza en función del resultado del urocultivo y el antibiograma (Sirinarumitr, 2008; Barsanti, 2009; Christensen, 2018). Los antibióticos que permiten una buena penetración de la barrera prostática son aquellos con alta solubilidad en lípidos y baja unión a proteínas (Sirinarumitr, 2008), como las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación, el cloranfenicol, la eritromicina o el trimetoprim con sulfamida (Christensen, 2011; Sirinarumitr, 2008). El tratamiento de la PC en general es más prolongado en el tiempo (pudiendo llevar hasta 9 semanas) y suele tener menos éxito de resolución. Se recomienda la castración o el uso de fármacos que disminuyan el tamaño prostático (principalmente si existe HPB previa) como complemento a la terapia medicamentosa, lo que ayuda a reducir los tiempos de ésta, así como el riesgo de recurrencia de la patología (Fontbonne, 2015; Cunto y col., 2019).

4.3.3. Quistes prostáticos

Los quistes prostáticos (QP) son acumulaciones de líquido aséptico y de volumen variado, cuya prevalencia de aparición es aproximadamente del 5 % (Johnston, 2000; Foster 2012; Polisca y col., 2016). Se forman cuando los canalículos prostáticos se obstruyen a causa de

HPB, prostatitis crónica o metaplasia escamosa, llevando a la acumulación de líquido prostático. Se clasifican como quistes de retención o quistes paraprostáticos (Hedlung, 2008). Los quistes de retención se forman cuando se crean lesiones cavitadas, que se llenan de líquido dentro del parénquima de la próstata, comunicándose normalmente con la uretra (Smith, 2008), y poseen como característica un epitelio transicional, cuboide o escamoso que los rodea completamente (Hedlung, 2008). Cuando se encuentran comunicados con la uretra, el líquido en su interior se vacía en esta continuamente y su tamaño puede aumentar muy lentamente. No obstante, si no existe tal comunicación, el diámetro de esos quistes se incrementa a gran velocidad. Si se contaminan pueden dar lugar a abscesos secundarios (Davidson, 2003). Los quistes paraprostáticos a diferencia de los anteriores, se encuentran por fuera de la próstata, asociados a los vestigios del conducto de Müller (Smith, 2008), pero unidos a ella mediante un pedículo o por adherencias (Johnson, 2010). Estos quistes a menudo son grandes, ubicándose craneolateralmente con respecto a la próstata y extendiéndose por la fosa perineal o abdomen (Smith, 2008).

Los QP suelen ser asintomáticos hasta que su volumen comienza a generar compresión rectal, vesical o uretral (Prats Esteve, 2009). En estos casos se pueden observar signos como tenesmo, constipación, hematuria, disuria, dolor abdominal y, en ocasiones, depresión del sensorio e inapetencia (Davidson, 2003).

En cuanto al diagnóstico, en general son detectados mediante la palpación rectal cuando adquieren un tamaño considerable brindando a la glándula un aspecto asimétrico, con consistencia fluctuante e indoloros (Hedlung, 2008). A nivel radiográfico los quistes paraprostáticos son difíciles de diferenciar de la vejiga urinaria si no se realiza una cistografía. Los quistes de retención en tanto no pueden diferenciarse de los abscesos prostáticos con esta herramienta diagnóstica (Hedlung, 2008; Lattimer y Essman, 2013). Ecográficamente, los quistes de retención se observan como estructuras redondeadas sin ecos en su interior, rodeados por una pared delgada ecogénica y refuerzo acústico posterior, siendo muy variable su número y tamaño (Mattoon y Nyland, 2006). La ecogenicidad varía con las características de su contenido, pudiendo verse anecoicos o presentar algunos detritos celulares, estos últimos más comúnmente observados en los abscesos, por lo que pueden confundirse (Lattimer y Essman, 2013). Los quistes paraprostáticos se confirman por este método sin inconvenientes (Smith, 2008).

El tratamiento recomendado para los quistes de retención pequeños es la orquitectomía. En casos de estructuras de mayor tamaño, así como de quistes paraprostáticos, es conveniente el desbridamiento quirúrgico, omentalización, marsupialización y colocación de drenajes. También se puede hacer drenaje de quistes guiado por ultrasonido. La ventaja de la aspiración guiada por ultrasonido incluye una menor morbilidad, menores costos y mejores resultados en relación a la cirugía (Smith, 2008). Sin embargo, deben considerarse los riesgos de contaminación de los quistes con la aparición de abscesos (Hedlung, 2008).

4.3.4. Abscesos prostáticos

Los abscesos prostáticos (AP) son poco frecuentes (Foster 2012; Polisca y col., 2016) y a

menudo se deben a una complicación de un quiste infectado o prostatitis bacteriana crónica, en la que se desarrollan bolsas de exudado séptico y purulento dentro del parénquima de la glándula prostática (Barsanti y Finco, 1986). Inicialmente se forman microabscesos que con el tiempo y sin tratamiento se van uniendo hasta formar abscesos de mayor tamaño (Fonseca-Alves y col., 2010).

Los signos clínicos a menudo varían, dependiendo del tamaño del absceso y de si la infección se ha vuelto sistémica (Smith, 2008). En perros con AP muy grandes, puede haber signos de tenesmo o disuria, debido a la presión sobre el colon o la uretra. La secreción uretral, ya sea crónica o intermitente, es un hallazgo en perros con abscesos prostáticos (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008), ya que pueden drenar su contenido purulento a través de la uretra, o bien hacerlo en la cavidad abdominal con consecuencias graves, como ser una peritonitis localizada, fiebre, dolor, vómitos e incluso sepsis generalizada (Barsanti y Finco, 1986; White, 2005).

A la exploración, los AP ocasionan dolor, tanto a la palpación rectal, como a la palpación abdominal, de la zona lumbar y de las extremidades (Hedlung, 2008). Si los abscesos se encuentran en la periferia del órgano y se pueden palpar, la próstata se percibe aumentada de tamaño y con zonas fluctuantes (White, 2005; Cunto y col., 2019). El diagnóstico generalmente se realiza con ecografía de la próstata, junto con el cultivo bacteriano de líquido prostático (Smith, 2008). Los abscesos pueden ser únicos o múltiples, con un tamaño que varía de pequeño a grande, forma globosa o multilobulada, aspecto interno hipocóico o anecoico y superficie interna irregular (Cunto y col., 2019). La ecografía permite, además, guiar la punción con aguja fina para poder diferenciarlos de los quistes (Lévy y col., 2014). A nivel citológico se observa un elevado número de neutrófilos y una cantidad baja de macrófagos y células epiteliales (Hedlung, 2008).

El tratamiento del AP está dirigido al drenaje del mismo (si su diámetro es mayor a 1cm), ya sea con cirugía o guía de ultrasonido. Esta última técnica puede conllevar al riesgo de diseminación bacteriana durante la punción (Christensen, 2018). La cirugía ha sido el tratamiento tradicional de elección para los AP. Las opciones quirúrgicas incluyen colocar drenajes de Penrose, prostatectomía parcial y omentalización de la próstata (White, 2000), siendo esta última técnica la recomendada actualmente por algunos autores (Cunto y col., 2019). Todos los tratamientos conllevan como riesgo la aparición de peritonitis e incontinencia urinaria. En todos los casos, se deben usar antibióticos apropiados basados en el cultivo y la sensibilidad antibiótica (Smith, 2008; Christensen, 2018). Se recomienda la orquiectomía bilateral en todos los casos ya que esta medida disminuye el tamaño de la próstata reduciendo así la duración de la infección (Barsanti y Finco, 1986; Lobetti, 2007; Christensen, 2018).

4.3.5. Neoplasia prostática

La neoplasia prostática (NP) es una enfermedad rara tanto en perros intactos como castrados (Axiak y Bigio, 2012), con una incidencia que varía según los diferentes autores, desde 0,43% (Axiak y Bigio, 2012), a 2,6 % y 13 % según Polisca y col. (2016) y Teske y col.

(2002), respectivamente. Las NP más frecuentes son el adenocarcinoma, el carcinoma de células transicionales y el carcinoma indiferenciado (Teske y col., 2002; Smith, 2008; Leroy y Northrup, 2009). Sin embargo, el leiomioma y el hemangiosarcoma también han sido reportados (Hecht, 2008). En caninos el más prevalente es el adenocarcinoma prostático, se presenta en perros machos mayores (10 años promedio), enteros y castrados (Hecht, 2008; Smith, 2008). Cabe señalar que otros autores, reportan una mayor prevalencia en perros castrados, sin embargo, la edad de presentación en perros castrados e intactos es la misma (Teske y col., 2002; Bryan y col., 2007). Aunque la castración no es el factor desencadenante, se cree que favorece la progresión tumoral ya que estimula la aparición de células que se tornan independientes al efecto androgénico que proliferan activamente (Teske y col., 2002; Bryan y col., 2007). Algunos autores mencionan a la próstata canina como modelo para el estudio de las dolencias que involucran a esta glándula en el humano, especialmente de la HPB y las neoplasias (Aquilina y col., 1998; Cornell y col. 2000; Leav y col., 2001). Sin embargo, otros cuestionan su uso como modelo animal en el cáncer debido a la baja incidencia y el largo periodo de latencia de esta enfermedad en los caninos (Pylkkänen y col., 1996), sumado a la posibilidad de aparición de tumores no dependientes de andrógenos, una diferencia clave con la neoplasia prostática en el hombre (Johnston y col., 2000). Estos tumores desarrollan metástasis osteoblásticas del hueso de la pelvis y/o lumbar rápidamente (Leroy y Northrup, 2009). Otros sitios de metástasis, de mayor a menor prevalencia son los pulmones, linfonodos regionales, hígado, uretra, bazo, colon y recto, vejiga urinaria, hueso, corazón, riñón, linfonodos distales y glándulas adrenales (Johnston, 2000).

La presentación clínica de los perros con neoplasia prostática es similar a otras enfermedades prostáticas, incluyendo tenesmo, secreción uretral sanguinolenta, hematuria y estranguria. En casos con mayor tiempo de evolución se observan otros signos clínicos como dolor abdominal, lumbar o caudal, debilidad de las extremidades traseras, pérdida de peso, anorexia y caquexia (Barsanti y Finco, 1986; Teske y col., 2002; Parry, 2007).

El diagnóstico se basa en la anamnesis, exploración física y los estudios paraclínicos. A la palpación rectal, la próstata suele caracterizarse por presentar dolor, estar endurecida, tener superficie irregular y asimétrica y no ser móvil. Los hallazgos radiográficos pueden incluir prostatomegalia, mineralización prostática, contornos irregulares y mal definidos, desplazamiento dorsal del colon, linfadenopatía regional y evidencia de metástasis en los pulmones y el esqueleto (Smith, 2008; Leroy y Northrup, 2009; Lévy y col., 2014). Si la uretra está involucrada en el proceso neoplásico, la cistouretrografía retrógrada puede mostrar discontinuidad o compresión mural (Leroy y Northrup, 2009) El examen ecográfico es el de primera elección, la próstata se observa agrandada, con un contorno irregular y mal definido, con una ecotextura hipoecoica a heterogénea. En la vista transversal, los lóbulos prostáticos suelen ser asimétricos. A menudo se encuentra mineralización del parénquima y las metástasis en los linfonodos ilíacos mediales o hipogástricos son comunes (Hecht, 2008; Lévy y col., 2014; Cunto y col., 2019). El diagnóstico definitivo se puede obtener mediante citología por masaje prostático o punción guiada por ecografía. En la misma se evidencian células con anisocitosis, anisocariosis, núcleos ovalados y nucléolos que varían en forma y tamaño (Lacreta Junior, 2012). La proporción núcleo-citoplasma se encuentra aumentada,

encontrándose en algunos casos doble núcleo y nucléolo (Lacreta Junior, 2012). De no lograr confirmación por citología, se puede realizar una biopsia para histopatología (Smith, 2008; Lévy y col., 2014).

El pronóstico del cáncer prostático es desfavorable ya que la falta de biomarcadores dificulta el diagnóstico temprano de este cáncer en perros y suele ser diagnosticado cuando ya ha metastatizado (Teske y col., 2002). Ante esta situación las opciones terapéuticas son muy limitadas y no se ha podido mejorar el tiempo de supervivencia de los pacientes (Smith, 2008; Leroy y Northrup, 2009). El tratamiento de esta neoplasia entonces no es curativo y se asocia a un mal pronóstico. La prostatectomía total solo está indicada en pacientes donde no haya evidencia de metástasis (Leroy y Northrup, 2009), pero presenta la desventaja de que muchos animales desarrollan incontinencia urinaria secundaria, infecciones urinarias y necrosis colónica (Hedlung, 2008; Axiak y Bigio, 2012). La radioterapia se ha utilizado para reducir el tamaño de la próstata, pero no mejora los tiempos de supervivencia. Los protocolos de quimioterapia tampoco han tenido mucho éxito en el tratamiento de las neoplasias prostáticas. Debido a la etapa de la enfermedad en la que se suele diagnosticar, la falta de terapias efectivas y la imposibilidad de instaurar tratamientos locales agresivos, se recurre a la eutanasia de estos paciente cuando la calidad de vida se afecta notablemente (Smith, 2008).

4.3.6. Metaplasia escamosa prostática

La metaplasia escamosa (ME) se produce por un exceso en la secreción de estrógenos, principalmente dado por una neoplasia de las células de Sertoli, aunque también puede provenir de fuentes exógenas por la administración de estrógenos de forma terapéutica (Prats Esteve, 2009; Lévy y col., 2014). Los estrógenos pueden producir atrofia prostática debido a la inhibición de la testosterona, aunque la exposición crónica provoca prostatomegalia. El desarrollo secundario de quistes o abscesos puede seguir al agrandamiento de la glándula (Parry, 2007). Desde el punto de vista histológico, la ME se evidencia cuando el epitelio glandular de la próstata pasa de ser columnar a escamoso estratificado, debido a la producción de queratina por parte de las células basales (Cunha, 2004), lo que puede llevar a la obstrucción de los conductos y posterior formación de quistes o abscesos prostáticos (Parry, 2007).

Los signos clínicos que se presentan responden al agrandamiento prostático y son similares a los descriptos para la HPB, así como también signos asociados al hiperestrogenismo, como ginecomastia, prepucio péndulo, hiperpigmentación, alopecia simétrica no pruriginosa, eritema extenso de la vaina del pene (Lévy y col., 2014). También se puede observar atrofia testicular bilateral en casos de hiperestrogenismo de origen exógeno o unilateral cuando se trata de un hiperestrogenismo de origen endógeno (Parry, 2007).

El diagnóstico presuntivo de ME se basa en los signos clínicos previamente mencionados, los cuales se relacionan con tumores testiculares o la administración exógena de estrógenos (Lévy y col., 2014). El estudio radiológico y ecográfico permite visualizar el agrandamiento

de la glándula (Korodi y col., 2008), sin embargo, no permiten distinguir entre una prostatitis, un tumor, u otras causas de prostatomegalia de la ME (Lévy y col., 2014). Para confirmar el diagnóstico se realiza una citología, obteniendo la muestra por punción guiada por ecografía (Lévy y col., 2014), en la cual se observan células grandes, planas, con citoplasma que varía entre levemente acidofílico a levemente basofílico. Algunas células ocasionalmente presentan núcleos picnóticos o en cariorrexis (Zinkl, 2008). El tratamiento se basa en la eliminación de la fuente de estrógeno (Korodi y col., 2008), siendo la orquidectomía el método terapéutico de elección para los tumores de células de Sertoli (Chun y Garret, 2005).

En síntesis, las patologías prostáticas en general podrían ser más frecuentes de lo que se reporta debido en parte al curso asintomático de muchas de ellas. Arribar al diagnóstico definitivo no siempre es fácil debido a que los signos clínicos son inespecíficos y se comparten entre las diferentes patologías. No obstante el completo examen clínico del paciente así como la evaluación ecográfica de la próstata son esenciales para el correcto diagnóstico de las enfermedades prostáticas. A pesar de los avances en los diagnósticos, la ecografía continúa siendo la herramienta más precisa y menos invasiva disponible para valorar la glándula.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no se cuentan con datos epidemiológicos nacionales relacionados con la casuística de los desórdenes prostáticos. Se desconoce también en nuestro medio la frecuencia de aparición de las diferentes patologías y su asociación con la edad del animal, el tamaño corporal, estado genital así como tampoco cuales son los principales signos clínicos asociados a dichas dolencias en los caninos.

Como se mencionó, la HPB es la patología más frecuente (Barsanti y Finco, 1986; Parry, 2007; Smith, 2008; Foster 2012; Polisca y col., 2016). Si bien la patogenia no está del todo clara, se asocia con una alteración en la relación andrógeno/estrógeno que ocurre en perros añosos, siendo la DHT, formada a partir de la testosterona por acción de la 5α -reductasa, la hormona clave para su desarrollo (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Muchos son los métodos utilizados para el diagnóstico de las enfermedades prostáticas, siendo la ecografía una excelente herramienta para la evaluación clínica de la glándula (Russo y col., 2012). Es por esta razón, que es cada vez más habitual que el clínico veterinario solicite un estudio ecográfico para evaluar el tamaño y la estructura de la próstata, no solo en los perros que se presentan con signos clínicos compatibles con patología prostática, sino que también en los animales gerontes como parte de una evaluación general de rutina. Sabiendo que el tratamiento más efectivo en la HPB es la orquiectomía (White, 2000), muchas veces el estudio ecográfico define la realización o no de una intervención quirúrgica (con los riesgos asociados a la misma) así como el destino reproductivo de ese paciente. Sin embargo, de acuerdo a nuestro conocimiento, no hay trabajos que hayan abordado en forma metódica los cambios estructurales y dimensionales evidenciables ecográficamente tanto en perros sanos como con HPB luego de la castración. La información que esta tesis presenta es de gran relevancia clínica, dado que tanto de parte del clínico veterinario como de los propietarios de las mascotas es frecuente la consulta sobre el tiempo que debe transcurrir luego de la castración para que el tamaño prostático disminuya y, por lo tanto, reviertan los síntomas clínicos asociados con el aumento de tamaño de la glándula. Si bien en la literatura hay tiempos estimados, no encontramos estudios que detallen el proceso de involución prostática luego de la orquiectomía bilateral.

Este trabajo de tesis tiene por cometidos: 1) Determinar la casuística de los desórdenes prostáticos, así como conocer la frecuencia de presentación de las diferentes patologías y su asociación con la edad, el tamaño corporal, el estado genital y los principales signos clínicos asociados a dichas dolencias en los caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria entre los años 2011 y 2017 inclusive. 2) En la próstata, los esteroides sexuales (testosterona, DHT y en menor medida el estradiol) dirigen el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células epiteliales, sin embargo, también participan en el desarrollo y progresión de patologías como la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata. Es por ello que esta tesis se plantea estudiar la involución del tamaño prostático pos

castración y cómo estas variaciones (morfométricas y ecográficas) se relacionan con las concentraciones séricas de testosterona y estradiol a través del tiempo en caninos sanos y pacientes con HPB.

6. HIPÓTESIS

- 1- Factores como la edad, peso y estado reproductivo (intacto o castrado) están asociados con la frecuencia de presentación de enfermedades prostáticas en el perro, siendo la Hiperplasia Prostática Benigna la patología de próstata más frecuente en los machos caninos.
- 2- La orquiectomía bilateral, tanto en caninos sanos como en pacientes con HPB, produce un descenso en la concentración sérica de testosterona y estradiol, así como también una disminución en las dimensiones prostáticas valoradas por ecografía (largo, ancho, profundidad y volumen).

7. OBJETIVOS

Objetivo General

Contribuir al conocimiento de las principales patologías prostáticas en caninos y su casuística en el Centro Hospital Veterinario – FVet – UdelaR (Montevideo, Uruguay). Caracterizar la morfometría prostática canina mediante ecografía en perros sanos y con patologías prostáticas y los cambios generados por la orquiectomía bilateral.

Objetivos Específicos

- ✓ Realizar un estudio retrospectivo de la casuística de las patologías prostáticas en caninos en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria – UdelaR, de los casos atendidos entre los años 2011 – 2017.
- ✓ Determinar si factores como edad, peso, estado reproductivo (intacto/castrado) se asocian a la aparición de dichas enfermedades y cuáles son los signos clínicos más comúnmente asociados a las mismas.
- ✓ Evaluar el efecto de la orquiectomía bilateral sobre las dimensiones y la ecoestructura prostática en caninos clínicamente sanos y con HPB.
- ✓ Determinar los cambios en las concentraciones séricas de testosterona y estradiol en perros sanos y con HPB antes y luego de la castración.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. *Estudio 1*

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron todas las fichas clínicas de los caninos atendidos en el Hospital de Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República entre los años 2011 y 2017 incluido.

En una primera etapa se seleccionaron todos los casos que coincidían con el siguiente criterio: caninos, machos, con diagnóstico presuntivo o definitivo de patología prostática (confirmado por citología y/o histopatología) o bien sintomatología acorde a ésta (Tabla 1). Se obtuvieron datos acerca del número total de machos atendidos y número total de casos con trastornos de próstata en cada año.

A partir de estas fichas, se registraron para cada caso patológico datos descriptivos específicos que incluyeron edad, raza, peso, estado reproductivo, motivo de consulta, datos anamnésticos aportados por el propietario, signos clínicos, exámenes complementarios realizados y descripción del estudio ecográfico. Debido a que la mayoría de los pacientes no contaba con un diagnóstico definitivo de patología prostática, se definieron tomando como principales criterios diagnósticos la signología clínica y los resultados ultrasonográficos, y a todos aquellos estudios complementarios que posibilitaron llegar a identificar la patología (ANEXO 1). Se registraron las siguientes enfermedades prostáticas: hiperplasia prostática benigna no quística (HPB), hiperplasia prostática benigna quística (HPBQ, incluye quistes y/o abscesos debido a que en el Hospital de Facultad de Veterinaria – UdelaR no se realiza punción de rutina para diferenciarlos), prostatitis, metaplasia escamosa (ME), neoplasia prostática (NP) y quistes paraprostáticos (QPP). Posteriormente se estudió cómo estas patologías se distribuyeron en función de la edad, agrupando a los pacientes en tres rangos etarios ($1 - \leq 6$ años (jóvenes); $> 6 - \leq 11$ (adultos) y mayores de 11 años (gerontes) y del peso de los perros que también se agruparon en tres categorías (menores a 10 Kg (talla pequeña); $\geq 10 - \leq 25$ Kg (talla mediana); mayores a 25 Kg (talla grande). Se registró además la raza (en el caso de no conocerla, se los consideró como mestizo, estado reproductivo (intacto/castrado), principales manifestaciones clínicas. Los signos clínicos se agruparon por sistema o aparato: digestivo (tenesmo, heces en cinta, constipación, vómitos, diarrea, melena/hematoquecia, disquecia, anorexia), urinario (hematuria, goteo de sangre por pene, polaquiuria, estranguria, disuria, anuria, incontinencia urinaria, poliuria / polidipsia), presencia o ausencia de debilidad en miembros posteriores, hernia perineal, dolor a la palpación abdominal, anormalidades al tacto rectal, decaimiento.

Tabla 1. Signos clínicos observados en los perros con diagnóstico presuntivo de enfermedad prostática atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria (2011-2017)

Sistema o Aparato	Signos clínicos
Digestivo	Tenesmo, heces en cinta, constipación, vómitos, diarrea, melena, hematoquecia, disquecia, anorexia, adelgazamiento
Urinario	Hematuria, goteo de sangre por pene, polaquiuria, estranguria, disuria, anuria, incontinencia urinaria, poliuria
Locomotor	Debilidad de miembros posteriores, anormalidades en la marcha.
Otros	Hernia perineal

8.2. Estudio 2

Diseño experimental

El estudio fue aprobado por la CEUA – FVet (980/19111900-001006-19). Los tenedores responsables de los pacientes dieron su consentimiento escrito respecto a la autorización para que sus perros se incluyeran en este estudio. El trabajo se llevó a cabo en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República.

Animales y muestras

Se trabajó con tres grupos de animales: perros sanos que se castraron el día 0 (inicio del ensayo experimental) por decisión de sus tenedores (Grupo 1, GSC), perros con diagnóstico de HPB (Grupo 2, HPBC) a los que se castró el día 0 (inicio del ensayo experimental), y caninos sanos intactos (Grupo 3, Control).

Grupo 1: Caninos sanos poscastración (GSC)

Se obtuvieron las medidas del tamaño prostático mediante ecografía (momento 0) de 8 perros jóvenes sanos, sin sintomatología de enfermedad prostática, cuyos propietarios decidieron practicar la castración por motivos no patológicos (de manejo, agresividad, hiperactividad, etc.). Luego se procedió a la orquiectomía bilateral de los mismos y se tomaron medidas de la próstata a los días 0, 7, 14, 28, 60 y 90 poscirugía. Se realizaron extracciones de sangre para la determinación de la concentración sérica de testosterona y estradiol, con la misma frecuencia con la que se realizan los controles ecográficos.

Grupo 2: Caninos con HPB poscastración (HPBC)

Se realizó una punción por aguja fina guiada por ecografía para confirmar la presencia de HPB en 9 perros en los que la sintomatología y estudios paraclínicos determinaron la sospecha de dicha patología. Confirmada la HPB se procedió a medir ecográficamente la próstata de la misma manera que para los caninos del Grupo 1 (GSC). Se registró además, cuando se presentaron, el número, tamaño, características y ubicación de las estructuras quísticas intraparenquimatosas de más de 0,5 cm de diámetro. Una vez realizada la castración (día 0), se hizo el seguimiento de la involución del tamaño prostático y de sus quistes si estaban presentes, así como también se extrajo sangre para la cuantificación de testosterona y estradiol tomando en cuenta los mismos tiempos que para los perros castrados sanos.

Grupo 3: Caninos sanos intactos (Control)

Conformaron este grupo 10 perros jóvenes sanos intactos, sin sintomatología de enfermedad prostática de los que se obtuvieron las medidas del tamaño prostático mediante ecografía siguiendo los mismos pasos que para la toma de medidas de los caninos del GSC, las que se repitieron a lo largo del tiempo (días 0, 7, 14, 28, 60 y 90). Se realizaron las extracciones de sangre para la determinación de la concentración sérica de testosterona y estradiol, con la misma frecuencia con la que se realizaron los controles ecográficos.

Determinaciones hormonales: Testosterona y Estradiol

Se extrajo sangre a los perros de los tres grupos que conformaron el estudio a los 0, 7, 14, 28, 60 y 90 días en que finalizó el mismo. Para los Grupos 1 (GSC) y 2 (HPBC) el día 0 correspondió al momento de la castración. A su vez, se tomaron muestras de sangre a los caninos del grupo sin castrar con la misma frecuencia de extracción que para los otros 2 grupos. Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena cefálica, se centrifugaron a 3000 rpm por 15 minutos y el suero se almacenó a -20°C hasta su posterior procesamiento. Las determinaciones de la concentración de testosterona y estradiol en suero canino se realizaron por quimioluminiscencia en un equipo Immulite 1000, utilizando kits y controles comerciales de la empresa Siemens.

Ultrasonografía

Las ecografías fueron realizadas por un solo operador, con un equipo fijo de ultrasonografía marca Toshiba Nemio MX (país de origen: Japón), utilizando una sonda microconvexa y/o lineal, con frecuencias que oscilan entre 6 y 12 MHz dependiendo de la sonda a emplear. Para cada perro se obtuvieron imágenes sagitales y transversales de la glándula prostática como ha sido descrito previamente por Ruel y col. (1998). La posición sagital se confirmó cuando se observó el tracto uretral hipoeoico. En dicho corte se midió la longitud, como el diámetro máximo de la glándula a lo largo del eje uretral, y la altura como el diámetro máximo perpendicular al eje de la longitud. A continuación se rotó el transductor 90° para obtener la imagen transversal. En este último corte se midió la altura, como el diámetro en una línea que separa los dos lóbulos de la próstata, y el ancho como el diámetro máximo perpendicular al

eje de la altura. Para cada parámetro se obtuvieron tres medidas consecutivas y se calculó la media de esos tres valores. A su vez, se hizo un promedio entre las medidas de altura obtenidas en los cortes sagital y transversal. El volumen prostático se calculó utilizando la fórmula para una elipse:

$$\text{Volumen} = \text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{altura} \times 0,523$$

Se obtuvieron datos de ecoestructura y ecogenicidad prostática según lo descrito en la bibliografía (Mattoon y Nyland, 2006). Se ponderó una ecoestructura homogénea con un valor de 1, levemente heterogénea 2, moderadamente heterogénea 3 y muy heterogénea 4. Para la ecogenicidad se puntuó con un valor de 1 a las próstatas con ecogenicidad habitual, de 2 para las levemente hipoecoicas y de 3 para las hipoecoicas.

Se midió también en cada perro el diámetro de la arteria aorta a la altura de la bifurcación de las arterias ilíacas y la longitud del riñón izquierdo en un corte sagital para ver si existe una correlación con las medidas de la próstata. Ambas medidas se tomaron por duplicado y se realizó un promedio.

Análisis estadístico

Se analizaron las proporciones de las diferentes patologías de acuerdo a la categoría de edad, peso y signos clínicos, y los análisis de asociación acorde al test de Chi cuadrado de bondad de ajuste. La edad de presentación a consulta por problemas prostáticos fue comparada entre los diferentes diagnósticos por ANOVA.

El peso del animal, el diámetro de la aorta y la longitud del riñón izquierdo fueron correlacionados con el largo, la altura, el ancho y el volumen de la próstata mediante el test de Pearson. Para estos análisis de correlación se utilizó el total de animales sanos (n=18) correspondiente al día 0 (previo a la castración en los respectivos grupos tratados).

Las variables hormonales (testosterona y estradiol) y prostáticas como el largo, altura, ancho y volumen de próstata relativa al peso corporal, así como el porcentaje de cambio del valor relativo respecto al día 0 (previo a la castración) fueron analizados por un ANOVA para mediciones repetidas en el tiempo mediante el procedimiento mixto del paquete estadístico SAS (SAS System, University Edition). El modelo incluyó el efecto del tratamiento (HPBC, GSC, control), el tiempo (días) y la interacción entre tratamiento y tiempo. El animal fue considerado como efecto aleatorio dentro de cada tratamiento. Los análisis de comparaciones múltiples Post hoc fueron realizados con la mínima diferencia significativa de Fisher (LSD). Se consideró como diferencias significativas un alfa $\leq 0,05$ y tendencia con un alfa entre 0,05 y 0,1.

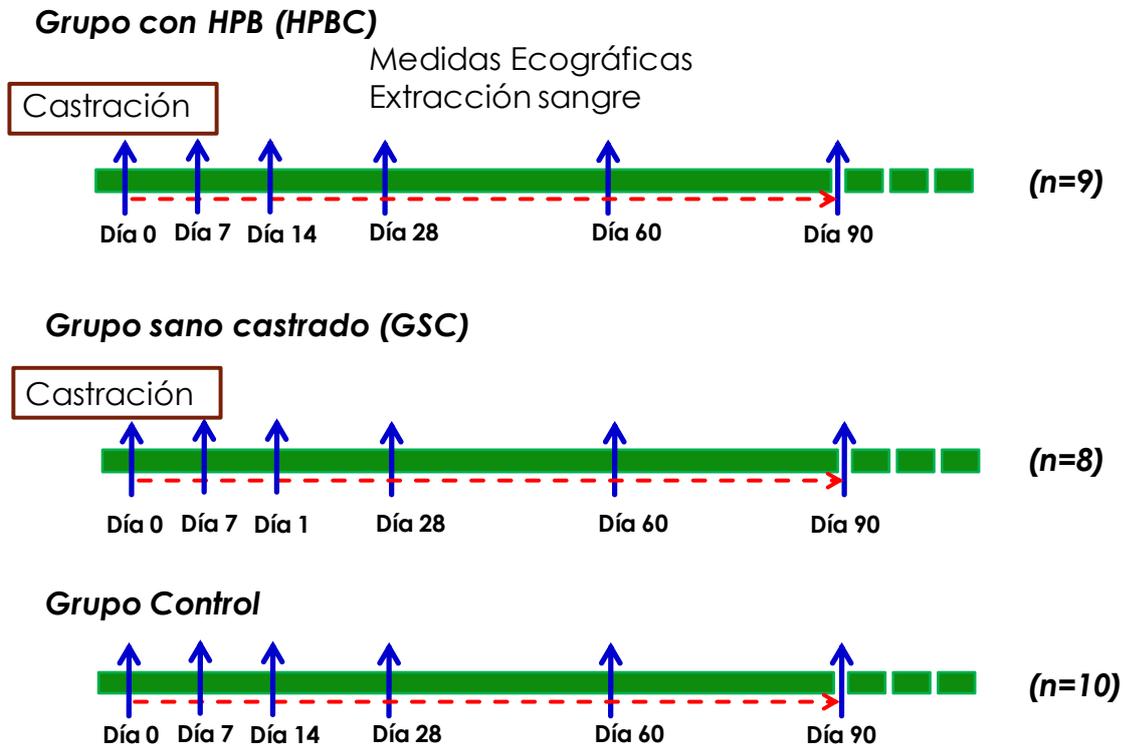


Figura 6. Esquema del diseño experimental para el estudio de la involución prostática

9. RESULTADOS

Estudio 1

“Factores asociados a la presentación de las diferentes patologías prostáticas en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria – UdelaR”.

Número de casos y proporción de las patologías prostáticas

Durante el periodo comprendido entre los años 2011 – 2017 fueron atendidos 6115 caninos machos en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, de los cuales 243 presentaron alguna sospecha de padecer un trastorno prostático, correspondiendo al 4 % del total de los casos atendidos en el periodo mencionado (Tabla 2). La frecuencia de las patologías prostáticas no fue influenciada por el año ($p= 0,15$).

Tabla 2. Número total de caninos machos atendidos por año en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, número total de caninos con patologías prostáticas y porcentaje de las mismas en cada año desde el 2011 al 2017

Año	Total caninos machos	Total pacientes con patologías prostáticas	% de patologías prostáticas
2011	883	49	5,6
2012	724	31	4,3
2013	714	31	4,3
2014	1000	35	3,5
2015	878	36	4,1
2016	985	25	2,5
2017	931	36	3,9
TOTAL	6115	243	4

Frecuencia de las diferentes patologías prostáticas

La presentación de las patologías prostáticas en perros varió de acuerdo con los diferentes diagnósticos de patologías prostáticas ($p < 0,0001$), siendo las de mayor a menor frecuencia la HPB quística (HPBQ), seguido de la HPB sin quistes (HPB), prostatitis, neoplasia, quistes paraprostáticos (QPP) y metaplasia escamosa (ME) (Figura 7).

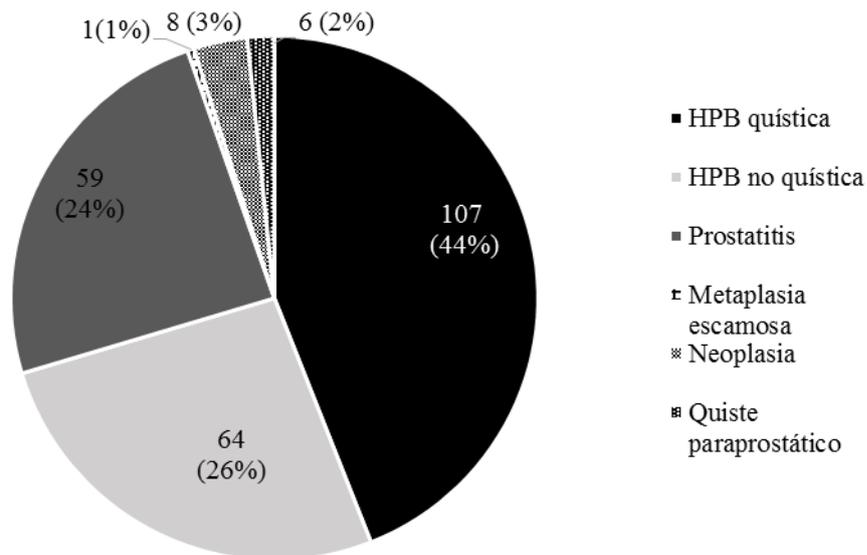


Figura 7. Número de casos de cada patología prostática (porcentaje del total) diagnosticada en los caninos atendidos (n= 243) en el Hospital de la Facultad de Veterinaria (2011 – 2017)

En la tabla 3 se presenta la cantidad de casos por patología (porcentaje) por año. No se observaron diferencias significativas entre años para una misma patología.

Tabla 3. Número de casos según la patología prostática por año en el periodo 2011 - 2017

DIAGNOSTICO	AÑO						
	2011, N= 49	2012, N= 31	2013, N= 31	2014, N= 35	2015, N= 36	2016, N= 25	2017, N= 36
HPB	11 (22%)	5 (16%)	12 (39%)	14 (40%)	7 (19%)	10 (40%)	5 (14%)
HPBQ	27 (55%)	14 (45%)	7 (23%)	10 (29%)	19 (53%)	10 (40%)	20 (56%)
ME	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neoplasia	1 (2,0%)	0 (0%)	3 (9,7%)	0 (0%)	1 (2,8%)	2 (8,0%)	1 (2,8%)
Prostatitis	9 (18%)	11 (35%)	9 (29%)	10 (29%)	9 (25%)	3 (12%)	8 (22%)
QPP	1 (2,0%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,6%)

Patologías prostáticas: HPB: hiperplasia prostática benigna sin quistes; HPBQ: hiperplasia prostática benigna con quistes; ME: Metaplasia escamosa; QPP: quistes paraprostáticos

Asociación entre enfermedades prostáticas y variables demográficas

Edad

La edad de los caninos machos presentados a consulta varió entre los 2 y 19 años, siendo la edad media de aparición de las patologías prostáticas a los 10 ± 2 años.

El rango de edad que presentó mayor número de casos clínicos fue el de 6 a 11 años (133 animales), seguido por el de caninos machos mayores de 11 años (87 animales) y por último los menores de 6 años (13 animales) ($p < 0,0001$). La edad de presentación a consulta por problemas prostáticos no fue afectada por la patología prostática ($p = 0,8$).

Peso

Las patologías prostáticas se observaron con mayor frecuencia en los animales de talla grande (mayores de 25 kg; $n = 104$ pacientes, 65,8% del total de casos), seguidos por el grupo de talla mediana (11 a 25 kg; $n = 41$ pacientes, 26%), y por último los perros de talla pequeña (menores a 10 kg de peso, $n = 13$ pacientes, 8,2% del total) ($p < 0,0001$).

Estado reproductivo

De los 238 pacientes caninos machos atendidos y de los cuales se tenía registro del estatus genital, se vio que el 98,3% (234) de los perros con sospecha de patología prostática estaban intactos, mientras que sólo el 1,7% (4) de ellos estaban castrados ($p < 0,0001$).

Signos clínicos

En la figura 8 se presentan las medias y sus intervalos de confianza al 95% de los principales síntomas clínicos registrados en las patologías diagnosticadas con mayor frecuencia en el periodo de estudio. El tenesmo fue el signo clínico más frecuente en la HPB quística (30%) y no quística (36%), seguido de la anorexia, con una frecuencia de 23% en el caso de la HPB quística y 28% para la HPB (Figura 8 A y B). Sin embargo, en la prostatitis el síntoma más frecuente fue la anorexia (49%), el decaimiento (41%), el dolor a la palpación abdominal (34%) y luego el tenesmo (34%) (Figura 8 C). Así mismo, en la neoplasia el adelgazamiento (75%) y el decaimiento (75%) fueron los síntomas más frecuentes, seguido de la anorexia (62%) (Figura 8 D).

Al estudiar si existía asociación entre los signos clínicos y los diagnósticos de cada enfermedad prostática, se pudo observar que la prostatitis fue la patología con mayor cantidad de síntomas asociados al examen clínico (8), siendo la única a la que se le pudo asociar

síntomas urinarios, como hematuria, disuria e incontinencia urinaria (Figura 8 C). El Odds Ratio (OR) de que un canino con hematuria presente prostatitis es de 2,76 (IC^{95%} 1,15, 6,52; p= 0,02). En cuanto a los síntomas digestivos, la anorexia se asoció a la HPB quística (OR= 0,54, IC^{95%} 0,29 – 0,99; p= 0,05) y a la prostatitis (OR= 1,95, IC^{95%} 0,99 – 3,79; p= 0,05) (Figura 8 A y C). Las heces en cinta se asociaron con la neoplasia (Figura 8 D). A la HPB no quística se asoció la disquecia y el adelgazamiento, el cual también se asoció a la prostatitis y a la neoplasia (OR= 13,6, IC^{95%} 2,6 – 104; p= 0,004) (Figura 8 B, C y D). Por último, la diarrea se asoció con la prostatitis. En cuanto a los síntomas físicos, el dolor a la palpación abdominal se asoció a la HPB no quística y a la prostatitis (OR= 2,28, IC^{95%} 1,15 – 4,47; p= 0,017) (Figura 8 B y C), mientras que el decaimiento estuvo asociado a la HPB quística (OR= 0,3, IC^{95%} 0,28 – 0,93; p= 0,03), a la prostatitis (OR= 2,17, IC^{95%} 1,14 – 4,1; p= 0,017) y a la neoplasia (OR= 10, IC^{95%} 2,21 – 70,5; p= 0,006) (Figura 8 A, C y D).

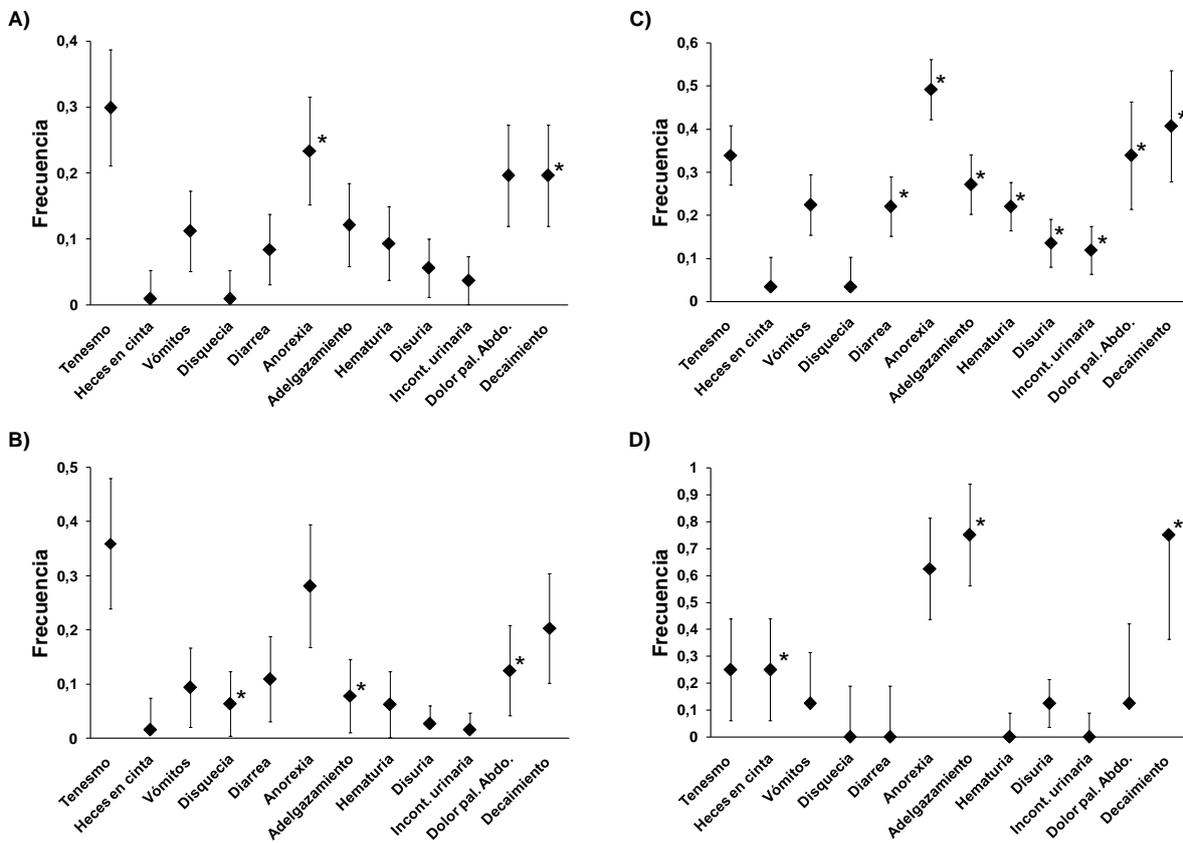


Figura 8. Frecuencia (media \pm intervalo de confianza al 95 %) de los síntomas clínicos en HPB quística (A), HPB no quística (B), prostatitis (C) y neoplasia (D). Los asteriscos indican asociación de ese síntoma con la patología (*: p < 0,05)

Estudio 2

“Variaciones hormonales y modificaciones eco-estructurales pos castración en caninos con Hiperplasia Prostática Benigna y caninos sanos”.

Efecto de la castración sobre las concentraciones séricas de testosterona y estradiol

El tratamiento afectó las concentraciones séricas de testosterona ($p < 0,0001$). No hubo diferencias entre el grupo HPBC (168 ± 55 ng/dl) y GCS (176 ± 59 ng/dl), pero ambos grupos presentaron valores significativamente menores que el grupo Control (571 ± 53 ng/dl).

Las concentraciones séricas de testosterona disminuyeron significativamente con el tiempo ($p < 0,0001$), llegando al día 7 pos castración a valores inferiores a 20 ng/dl (mínimo valor detectado acorde a la sensibilidad del ensayo utilizado) (Figura 9 A).

A diferencia del grupo Control, las concentraciones séricas de testosterona disminuyeron significativamente y de manera similar en el grupo HPBC y GSC desde el momento de la castración (463 ng/dl y 487 ng/dl, respectivamente) al día 7 ($21,3$ ng/dl y $20,3$ ng/dl, respectivamente, $p < 0,0001$), no observándose diferencias entre el día 7 y 14 (Figura 9 A). Luego de la castración, el grupo Control presentó mayor concentración sérica de testosterona que los grupos castrados en todos los tiempos evaluados ($p < 0,0001$) (Figura 9 A).

Las concentraciones séricas de estradiol no se vieron afectadas por el tratamiento, ni por el tiempo, ni tampoco hubo interacción entre el tratamiento y tiempo (Figura 9 B).

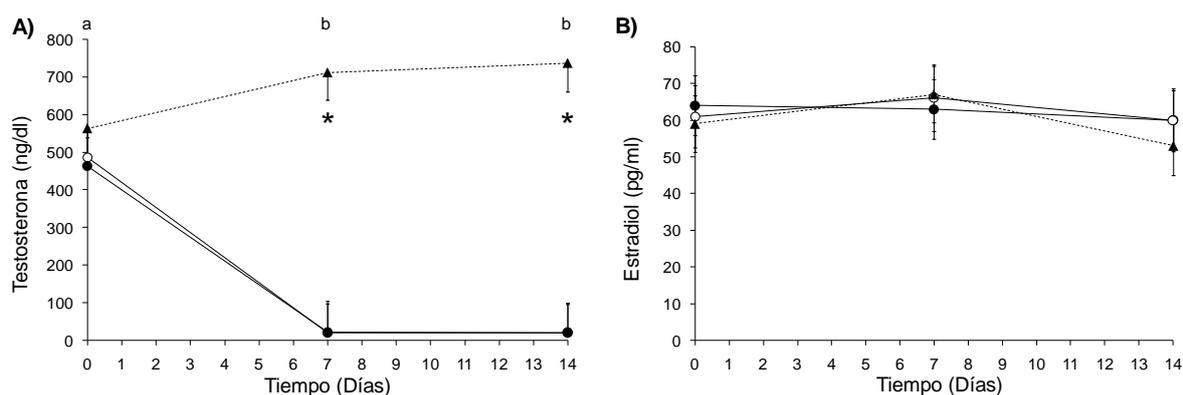


Figura 9. Concentración de testosterona (A) y estradiol (B) promedio (\pm EEM) en perros castrados (círculo negro grupo HPBC y blanco GCS) y sin castrar (triángulo negro). Las diferentes letras indican diferencias en el tiempo (a, b: $p < 0,05$), asteriscos en un mismo tiempo indican diferencias significativas entre tratamientos (*: $p < 0,05$).

Análisis de correlación

Como se muestra en la Tabla 4 hubo una significativa y positiva correlación entre todas las variables analizadas (peso corporal, diámetro de la aorta y longitud del riñón izquierdo con respecto al largo, altura, ancho y volumen de la próstata). El peso corporal presentó el mayor valor de coeficiente de correlación con la mayoría de las variables prostáticas, y por lo tanto para los ítems que se describen a continuación, las variables prostáticas fueron analizadas y expresadas relativas al peso.

Tabla 4. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y significancia (valor p) de las variables peso corporal (kg), diámetro de la aorta (cm) y longitud del riñón izquierdo (cm) con respecto al largo (cm), altura (cm), ancho (cm) y volumen de la próstata (mL)

Variable	Largo (cm)	Altura (cm)	Ancho (cm)	Volumen (mL)
Peso corporal (Kg)(R)	0,79	0,80	0,71	0,80
Valor p	(<0,0001)	(<0,0001)	(0,001)	(<0,0001)
Diámetro de la aorta (cm)(R)	0,73	0,71	0,69	0,68
Valor p	(0,0006)	(0,0009)	(0,002)	(0,002)
Longitud riñón izquierdo (cm)(R)	0,63	0,67	0,72	0,67
Valor p	(0,005)	(0,002)	(0,0008)	(0,002)

Efecto de la castración sobre los parámetros prostáticos en relación al peso corporal

Con la excepción de las variables altura relativa, ancho relativo y largo relativo, en las que no hubo efecto significativo del tratamiento, las demás variables estudiadas presentaron un efecto significativo del tratamiento (Tabla 5). El porcentaje de altura relativo y el porcentaje de volumen relativo no mostró diferencias entre los grupos castrados, pero ambos grupos presentaron valores significativamente menores que el grupo Control (Tabla 5). El porcentaje de largo relativo fue menor en el grupo HPBC, que en el GSC, y ambos grupos presentaron menores valores que los animales Control no castrados (Tabla 5). El porcentaje de ancho relativo fue mayor en el grupo HPBC, que en el GSC, y ambos grupos presentaron menores valores que los animales del grupo control. El volumen relativo fue mayor en el grupo HPBC que en el grupo GSC y en el grupo Control. A su vez, el grupo Control presentó mayor volumen relativo que el grupo GSC, en el cual se evidenciaron los menores valores para esta variable (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto del Tratamiento (Tto: HPBC, GSC, Control), Tiempo (día) y la interacción entre Tratamiento y Tiempo (Tto*Tiempo) en las dimensiones prostáticas, la ecoestructura y ecogenicidad

Variables	Media±EEM			Valor P		
	HPBC	GSC	Control	Tto	Tiempo	Tto*Tiempo
AltRel	0,14±0,019	0,1 ± 0,02	0,12± 0,018	0,33	<0,0001	< 0,0001
PorAltRel	72±1,4a	71±1,5a	100±1,4b	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
An Rel	0,16±0,02	0,11±0,02	0,15±0,02	0,33	<0,0001	< 0,0001
PorAnRel	74±1,5a	69±1,6b	100±1,4c	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
Lar Rel	0,17±0,03	0,14±0,03	0,15±0,02	0,69	<0,0001	< 0,0001
PorLarRel	65±3a	79±3b	100±3c	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
VolRel	1,43±0,15a	0,27±0,16b	1,0±0,14 c	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
PorVolRel	43±1,5a	45±1,5a	101±1,4b	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
Ecoestr	2,6±0,09a	1,0±0,1b	1,0±0,09b	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001
Ecogen	1,9±0,06a	2,3±0,06b	1,0±0,06c	< 0,0001	<0,0001	< 0,0001

Dimensiones prostáticas: AltRel: Altura relativa; PorAltRel: Porcentaje de Altura relativa; AnRel: Ancho relativo; PorAnRel: Porcentaje de Ancho relativo; LarRel: Largo relativo; PorLarRel: Porcentaje de largo relativo; VolRel: Volumen relativo; PorVolRel: Porcentaje de Volumen relativo; Ecoestr: ecoestructura; Ecogen: ecogenicidad; Tratamiento (Tto); HPBC: Grupo con Hiperplasia prostática benigna castrado, GSC: Grupo sano castrado; Control; Grupo sin tratamiento. Las diferentes letras indican diferencias entre los grupos (a, b, c: $p < 0,05$)

Todas las variables estudiadas presentaron un efecto significativo del tiempo como se observa en la Tabla 5. Los valores para dichas variables disminuyeron a lo largo del tiempo ambos grupos castrados (HPBC y GSC), registrándose lo mínimos valores al día 90 en que finalizó el estudio (Figura 10 A, B, C, D, E, F, G y H).

Se observó una significativa interacción entre el tratamiento y el tiempo para todas las variables estudiadas (Tabla 5). Las medidas prostáticas (altura, ancho y largo) relativas al peso, así como el volumen relativo, disminuyeron a lo largo del tiempo en ambos grupos castrados en comparación al grupo Control no castrado (Figura 10, A, B, C y D). En la altura relativa, al día 0 los animales con HPB presentaron mayores valores en comparación con los controles ($p= 0,01$) y tendieron a ser mayores con respecto al GSC ($p= 0,06$). No se observaron diferencias entre el GSC y el grupo Control (Figura 10 A). En ambos grupos castrados los valores de la altura relativa disminuyeron a lo largo del tiempo desde el día 0 al 28 ($p < 0,01$) y permanecieron bajos hasta el día 90 en que finalizó el estudio. En el grupo Control los valores permanecieron constantes durante el tiempo estudiado (Figura 10 A). El largo relativo en el día 0 fue mayor en los perros del grupo HPBC con respecto al grupo Control ($p= 0,005$) y tendieron a ser mayores que en el GSC ($p= 0,06$). No se observaron diferencias entre el GSC y el grupo Control (Figura 10 C). A su vez, también se observó una disminución del largo relativo en el HPBC desde el día 0 al 60 ($p= 0,002$) y en el GSC desde el día 0 al 28 ($p= 0,005$), manteniéndose bajos los valores hasta el día 90 (Figura 10 C). El largo relativo en el grupo Control permaneció con valores constantes a lo largo del tiempo (Figura 10 C). El ancho relativo disminuyó con el tiempo en ambos grupos castrados a diferencia del grupo Control que no varió (Figura 10 B). En el grupo HPBC el ancho relativo

disminuyó desde el día 0 al día 60 ($p= 0,03$), permaneciendo en valores bajos hasta el día 90 (Figura 10 B). En el GSC el ancho relativo disminuyó significativamente desde el día 0 al 14 ($p\leq 0,0001$), y tendió a disminuir desde el día 14 al 28 ($p= 0,06$), volviendo a ser significativa esta disminución desde el día 28 al 60 ($p= 0,001$), permaneciendo luego en valores bajos hasta el día 90 (Figura 10 B). El ancho relativo fue mayor en los perros del grupo Control con respecto al GSC recién al día 60 ($p= 0,04$) y 90 ($p= 0,03$), mientras que el grupo HPBC no presentó diferencias con respecto a los otros grupos en ninguno de los tiempos evaluados (Figura 10 B). El grupo HPBC presentó mayor volumen relativo que el grupo Control y el GSC en los días 0 y 7 ($p< 0,0001$; Figura 10 D). El grupo Control al día 7 también tuvo un mayor volumen relativo que el GSC ($p= 0,005$; Figura 10 D). A partir del día 14 inclusive y hasta el día 90, el GSC tuvo menores valores de volumen relativo que los otros grupos ($p< 0,05$); no observándose diferencias significativas entre el grupo HPBC y el grupo Control en esos mismos tiempos (Figura 10 D). Si bien en ambos grupos castrados el volumen relativo disminuyó a lo largo del tiempo ($p< 0,0001$), en el grupo HPBC el volumen relativo disminuyó desde el día 0 al día 60 ($p= 0,002$), mientras que en el GSC la disminución fue desde el día 0 al día 7 ($p=0,0002$), para continuar con bajos valores hasta el final del experimento. El grupo Control no presentó cambios en el volumen relativo a lo largo del tiempo (Figura 10 D).

El porcentaje de disminución de todas las variables estudiadas fue significativamente menor en los grupos de perros castrados que en el grupo Control, y en todos los momentos a partir del día 7 (Figura 10 E, F, G y H). Tanto para los porcentajes de altura relativa como para volumen relativo, no se encontró diferencias entre los grupos HPBC y GSC en ningún tiempo, y los valores de ambas variables disminuyeron de manera significativa desde el día 0 al día 60 ($p< 0,01$), luego del cual se mantuvieron con valores bajos hasta el día 90 (Figura 10 E y H). En el GSC el porcentaje de ancho relativo disminuyó en mayor proporción que en el grupo HPBC, observándose diferencias significativas entre ellos en los días 14, 60 y 90 ($p< 0,05$; Figura 10 F). En ambos grupos castrados, los porcentajes del ancho relativo tuvieron una disminución hasta el día 60 ($p\leq 0,001$), y luego se mantuvieron bajos hasta el día 90 (Figura 10 F). En cuanto al porcentaje de disminución del largo relativo, este fue menor en todos los tiempos estudiados luego de la castración en los perros del grupo HPBC con respecto al GSC para los días 7, 14, 28, 60 y 90 ($p\leq 0,01$). En ambos grupos castrados el porcentaje de largo relativo disminuyó significativamente desde el día 0 al día 14 ($p= 0,03$), para continuar con valores bajos hasta el final del estudio (Figura 10 G).

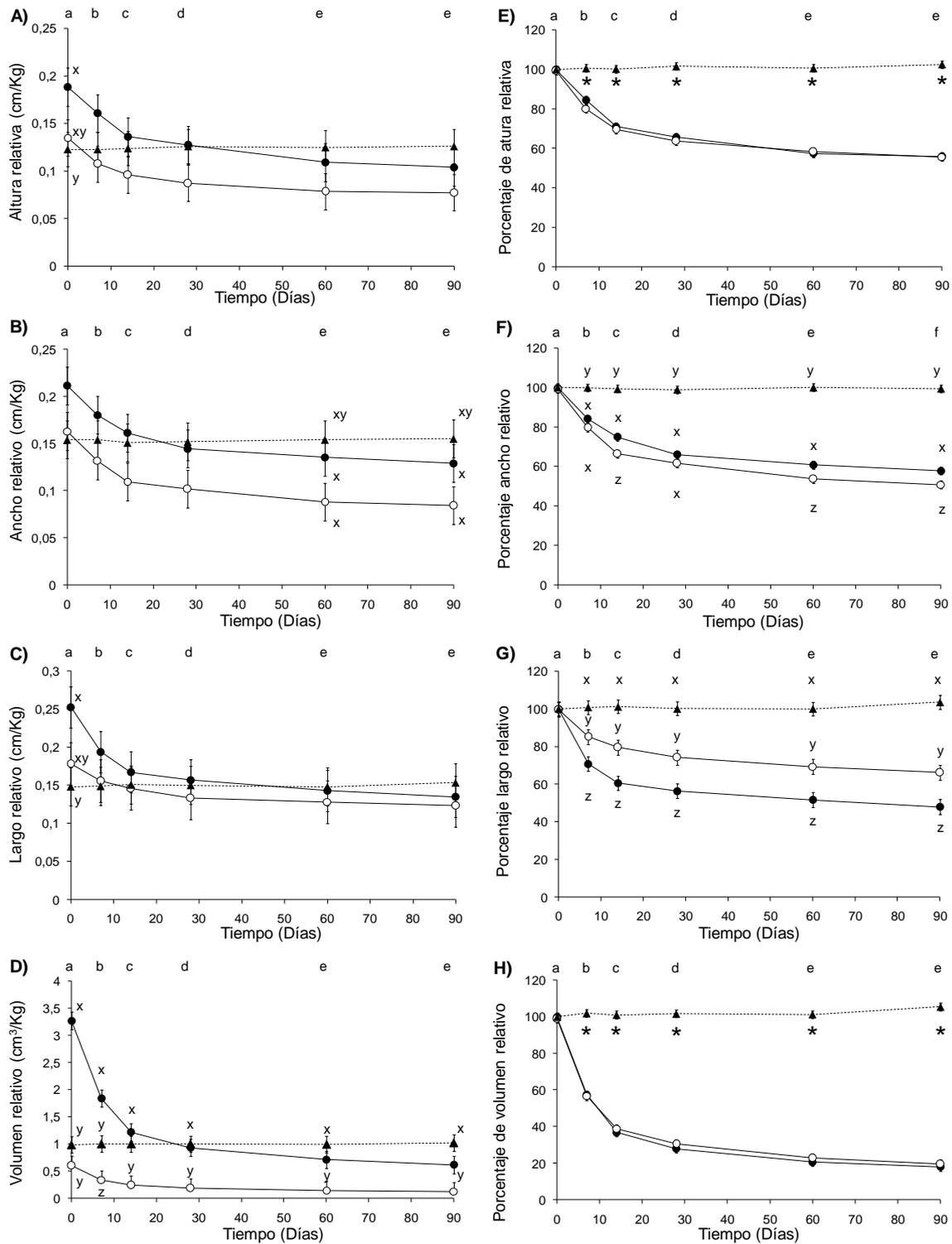


Figura 10. Valores promedio (\pm EEM) en la altura relativa (A), ancho relativo (B), largo relativo (C), volumen relativo (D), porcentaje de altura relativa (E), porcentaje del ancho relativo (F), porcentaje del largo relativo (G), porcentaje del volumen relativo (H) en perros castrados (círculo negro grupo HPBC y blanco GCS) y sin castrar (triángulo negro). Las diferentes letras (a, b, c, d, e, f) indican diferencias en el tiempo ($p < 0,05$), diferentes letras (x, y, z) en un mismo tiempo indican diferencias significativas entre tratamientos ($p < 0,05$), los asteriscos en un mismo tiempo indican diferencias significativas entre tratamientos (*: $p < 0,05$).

Efecto de la castración sobre parámetros ecográficos: ecoestructura y ecogenicidad de la próstata

Los valores de ecoestructura fueron mayores en los animales del grupo HPBC que en el GSC y el grupo Control, no observándose diferencias entre estos últimos grupos (Tabla 5). La ecogenicidad fue mayor en el GSC que en el grupo HPBC, y ambos presentaron valores mayores que el grupo Control (Tabla 5).

Ambas variables ecográficas presentaron un efecto significativo del tiempo (Tabla 5). La ecoestructura disminuyó en el grupo HPBC a lo largo del tiempo, llegando a los mínimos valores al día 90. Mientras que en el GSC y grupo Control se mantuvieron constantes (Figura 11 A). La ecogenicidad aumentó en ambos grupos castrados a lo largo del tiempo, hasta llegar a sus valores máximos al día 90, mientras que en el grupo Control se mantuvo constante a lo largo del estudio (Figura 11 B).

A diferencia de los grupos Control y GSC, el grupo HPBC evidenció al inicio del estudio valores altos en la ecoestructura prostática y fueron significativamente mayores en todos los tiempos estudiados ($p < 0,0001$; Figura 11 A). A lo largo del estudio en el grupo HPBC se registraron cambios en los valores de ecoestructura, observándose una disminución desde el día 0 al 14 ($p = 0,02$), no habiendo diferencias entre el día 14 y 28, para continuar bajando desde el día 28 al día 90 ($p < 0,05$; Figura 11 A). Dichos valores en los otros grupos permanecieron incambiados hasta el final del estudio.

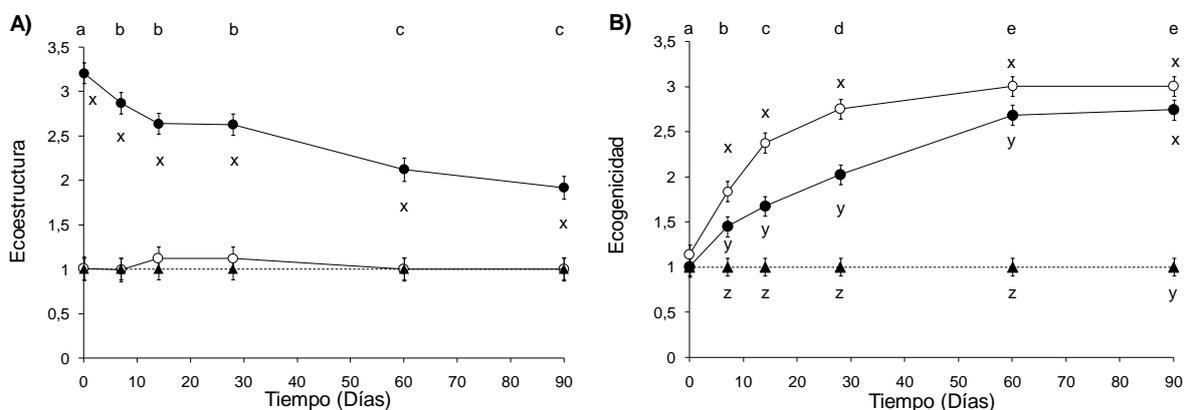


Figura 11. Valores promedio (\pm EEM) de la ecoestructura (A) y de la ecogenicidad de la próstata (B) en perros castrados (círculo negro grupo HPBC y blanco GCS) y sin castrar (triángulo negro). Las diferentes letras (a, b, c, d, e) indican diferencias en el tiempo ($p < 0,05$), diferentes letras (x, y, z) en un mismo tiempo indican diferencias significativas entre tratamientos ($p < 0,05$).

El valor de ecogenicidad obtenido para los grupos GSC y HPBC aumentó significativamente desde el momento de la castración hasta el día 60 inclusive ($p < 0,05$; $p < 0,0001$, respectivamente), y continuaron altos y sin cambios hasta el día 90. Tanto el GSC como el HPBC presentaron valores mayores de ecogenicidad que el grupo control a partir del día 7 ($p < 0,001$; Figura 11 B). El GSC presentó además valores mayores de ecogenicidad que el grupo HPBC en todos los tiempos estudiados desde el día 7 al día 60 inclusive ($p \leq 0,05$), no

encontrando diferencias al día 90. El grupo Control no presentó cambios a lo largo del tiempo (Figura 11 B).

10. DISCUSIÓN

Estudio 1

La frecuencia de aparición de patologías prostáticas en los pacientes atendidos en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2017 fue de 4 % de un total de 6115 caninos machos. El 98% de los mismos correspondió a caninos machos intactos. El diagnóstico de enfermedades prostáticas fue presuntivo ya que no se realizaron otros estudios complementarios, además de la ecografía, para confirmar dichas sospechas. Hasta la fecha, la Facultad de Veterinaria – UdelaR, como en muchos otros centros de atención veterinaria los diagnósticos de patologías prostáticas se basan en los signos clínicos y el estudio ultrasonográfico, lo que nos lleva a pensar que las patologías prostáticas podrían estar subdiagnosticadas. Polisca y col (2016), en un estudio de similares características al nuestro, reportaron dificultades similares, donde más del 50% de los casos carecían de un diagnóstico definitivo. En ese trabajo que comprendió un periodo de 8 años (2002- 2009), en una población muy superior a la de nuestro estudio (72300 perros), la incidencia de los trastornos prostáticos fue de 0,6 %, de los cuales el 98% de los pacientes se encontraba sin castrar. El hecho de que más del 50% de los casos carezca de un diagnóstico definitivo nos lleva pensar que la incidencia de las patologías prostáticas pueda ser subdiagnosticada tanto en nuestro país como en otros (Polisca y col., 2016), y por tanto es aconsejable un control periódico ecográfico, principalmente en machos adultos. Por lo tanto, debido a la similitud en la sintomatología clínica y los hallazgos ecográficos que encontramos entre las patologías prostáticas (especialmente entre la HPB y la prostatitis), arribar a un diagnóstico definitivo es clave para instaurar un tratamiento adecuado y evitar recidivas. Si bien el diagnóstico definitivo se realiza mediante una biopsia para histopatología o citología ecoguiada del tejido prostático, el cultivo de líquido prostático u orina, obtenida por punción aséptica guiada por ecografía, podría ser una herramienta útil, menos costosa y menos invasiva para diferenciar la HPB de la prostatitis (Levy y col., 2014).

Las patologías prostáticas que se presentaron con mayor frecuencia fueron en primer lugar la HPB (quística o no quística), seguida de la prostatitis, lo que coincide con lo reportado a nivel internacional (Johnston, 2001; Smith, 2008; Foster, 2012; Polisca y col., 2016; Cunto y col., 2019). Si bien en nuestro estudio al igual que lo reportado a nivel internacional la HPB fue la patología diagnosticada con mayor frecuencia, el porcentaje de presentación difiere entre autores. En nuestro estudio la HPB representó el 70% de las patologías prostáticas estudiadas, mientras que otros autores reportaron porcentajes menores (Foster, 2012; Polisca y col., 2016). Por otro lado, hay estudios que mencionan porcentajes superiores a los encontrados en nuestro estudio, de hasta un 95 % en una población de perros mayores a 9 años (Johnston, 2001; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). Como se sabe, la HPB inicialmente es glandular y posteriormente se transforma en hiperplasia quística dentro del parénquima prostático (Kennedy y col., 1998; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). En nuestro trabajo, las imágenes

ecográficas permitieron constatar que del 70% de los casos de HPB el 44 % presentaron quistes al momento del diagnóstico.

La segunda patología con mayor frecuencia de aparición en nuestro estudio fue la prostatitis, con un 24%. Estos resultados son coincidentes con reportes internacionales donde se describe a la prostatitis como la segunda patología prostática más frecuente luego de la HPB (Smith, 2008; Foster, 2012; Polisca y col., 2016; Cunto y col., 2019). En este sentido se sabe que, la HPB es la causa subyacente de la mayoría de los trastornos de próstata, incluida la prostatitis, provocada por la contaminación bacteriana del líquido de las estructuras quísticas (Hecht, 2008; Johnson, 2010). Al no contar en la mayoría de los casos con un diagnóstico definitivo, nos surge la interrogante de que tal vez se esté sobrerrepresentando a la HPB y que parte de esa población esté constituida por pacientes con prostatitis que produjeron cambios sutiles en la ecografía y no permitieron diferenciar esa enfermedad.

Las restantes patologías prostáticas diagnosticadas tuvieron una frecuencia de aparición muy baja en nuestro estudio, correspondiendo a la neoplasia un 3 % de los casos, a los quistes paraprostáticos el 2 %, y a la metaplasia escamosa un 1 %, coincidiendo con lo reportado por otros autores (Johnston, 2000; Foster 2012; Polisca y col., 2016). Algunos autores mencionan que la castración aumenta el riesgo de tener cáncer de próstata, observando una prevalencia similar entre animales enteros y castrados (Teske y col., 2002). Sin embargo, en nuestro estudio, sólo 1 de los 8 casos con neoplasia prostática se encontraba castrado. Cabe destacar que estas últimas patologías sí contaban con un diagnóstico definitivo, ya sea por citología ecoguiada, en el caso de las neoplasias y la metaplasia escamosa, así como con la imagen ecográfica característica de “doble vejiga” que presentan los quistes paraprostáticos (Mattoon y Nyland, 2006).

En relación a la edad, en nuestro estudio, la edad media de presentación de las enfermedades prostáticas se encontró en 10 ± 2 años, siendo similar a lo reportado por otros autores, donde la edad media se encontró alrededor de los 9 años (Krawiec y col., 1992; Polisca y col., 2016). Este hecho se describe en la bibliografía, y se debe a que la próstata de los caninos machos enteros incrementa su peso y tamaño paulatinamente a medida que aumenta la edad, siendo estos cambios, los que en general predisponen a la presentación de patologías prostáticas (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008).

En cuanto al peso, Polisca y col. (2016) observaron que las patologías prostáticas se encuentran más representadas en animales de razas medianas y grandes, como el Ovejero Alemán, Rottweiler, American Staffordshire Terrier, Labrador, Berger de Beauce y Boyero de Berna. En este mismo sentido Krawiec y col. (1992) ya mencionan la predisposición de una raza grande como el ovejero alemán a padecer la enfermedad. La representatividad de las razas es relativa a la popularidad de las mismas en cada país. En nuestro estudio se trabajó

con tallas, y la mayoría de los casos con enfermedad prostática se dieron en perros mestizos. Coincidiendo con lo reportado, los animales de talla grande (más de 25 kg) y medianas (11 a 25 Kg) fueron los más afectadas, con casi el 92% de los casos.

Los síntomas observados con mayor frecuencia en nuestro estudio coinciden con lo reportado en la mayoría de los trabajos (Smith, 2008; Lévy y col., 2014; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Los síntomas urinarios, como hematuria, disuria e incontinencia urinaria, fueron asociados solamente a la prostatitis, siendo casi 3 veces más probable que un animal con hematuria presente prostatitis antes que cualquier otra patología prostática (OR= 2,76). Estos resultados coinciden con los de Polisca y col. (2016), que reportan que los síntomas urinarios fueron más frecuentes en pacientes con un proceso inflamatorio/infeccioso de la glándula prostática. Es posible que los síntomas urinarios sean más frecuentemente observados en la prostatitis debido a que muchas veces comparte infección con la vejiga y la uretra (Lévy y col., 2014), e incluso, si la prostatitis se vuelve crónica, los síntomas recurrentes de cistitis e inflamación del tracto urinario pueden ser los únicos observados en el paciente (Barsanti y Finco, 1986). Dentro de los síntomas digestivos, el tenesmo fue uno de los síntomas más frecuentemente observado en todas las patologías, no encontrándose asociado a ningún diagnóstico en particular. La anorexia fue el síntoma más frecuente en los animales con prostatitis. La probabilidad de que un animal con anorexia tuviera prostatitis fue casi 2 veces más alta que la de tener cualquier otra patología (OR= 1,95). Dicha anorexia podría ser explicada por el decaimiento, otro síntoma también asociado a la prostatitis (OR= 2,17), y al fuerte dolor que causa la inflamación de la glándula, observado en este trabajo como dolor a la palpación abdominal (OR= 2,28). Todos estos síntomas de prostatitis coinciden con lo reportado en otros estudios (Barsanti y Finco, 1986; Smith, 2008; Lévy y col., 2014). El adelgazamiento fue uno de los síntomas más frecuentemente observado y asociado con la neoplasia, así como también el decaimiento, y ambos síntomas tuvieron valores de Odd Ratio muy altos para esta patología (13,6 y 10, respectivamente). Estos resultados eran esperables debido a la afectación sistémica que produce el cáncer y a lo avanzado que suele estar al momento del diagnóstico, presentando muchas veces al momento de la consulta metástasis regionales y/o a distancia, causando mucho dolor y falla multiorgánica (Teske y col., 2002; Leroy y Northrup, 2009; Lévy y col., 2014).

En síntesis, la patología prostática más frecuentemente diagnosticada en caninos machos en el Hospital de Facultad de Veterinaria – UdelaR en el período de estudio fue la HPB, seguida de la prostatitis. Todas las patologías se presentaron entre los 8 y los 12 años de edad, preferentemente en animales de talla grande y en caninos enteros. Estos resultados en cierta forma eran esperables y coinciden con la bibliografía internacional. Sin embargo nuestro trabajo hasta donde sabemos es novedoso en lo que hace al análisis de los signos clínicos y su asociación a las diferentes patologías prostáticas. El tenesmo estuvo presente en casi todas las patologías, por este motivo no pudo asociarse a ninguna en particular. La prostatitis fue la patología que presentó más síntomas asociados al examen clínico. Los síntomas urinarios estuvieron asociados únicamente a la prostatitis. En este sentido, pudimos establecer que un

canino macho con hematuria tiene casi 3 veces más chance de padecer prostatitis que cualquier otra patología prostática. También se asociaron signos de afectación sistémica, como ser anorexia, adelgazamiento, decaimiento y dolor a la palpación abdominal con una chance 2 veces mayor de presentarse en las prostatitis que en las otras patologías prostáticas. La neoplasia fue la otra patología que presentó síntomas generales asociados, como el adelgazamiento y decaimiento, con 13,6 y 10 veces más chances, respectivamente, de ser observados en un canino con neoplasia prostática antes que con otra enfermedad de próstata.

Estudio 2

En caninos, el tratamiento más efectivo y satisfactorio para la HPB continua siendo la orquiectomía bilateral (White, 2000). Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo en el que se realiza el seguimiento prostático por ecografía bidimensional post-castración en pacientes con HPB y en perros clínicamente sanos. En general, la castración mejoró los parámetros prostáticos en perros con HPB, evidenciándose cambios en las primeras semanas. La castración generó una rápida disminución de la concentración sérica de testosterona, llegando en la primera semana a valores muy bajos y basales. La disminución en la concentración sérica de testosterona se acompañó por una disminución gradual en las dimensiones de los parámetros prostáticos relativos, llegando a dimensiones similares a los animales control (no castrados) a las 2 semanas pos castración. En relación a los parámetros prostáticos relativos, la disminución fue mayor en los animales con HPBC que en los animales controles castrados. Sin embargo, al evaluar los parámetros como porcentaje del cambio relativo, la disminución en los parámetros fue similar en ambos grupos castrados, con la excepción del porcentaje del largo relativo, el cual presentó mayor disminución en el grupo HPBC que en los controles castrados. Este resultado es interesante, dado que por ecografía se evidencia que la disminución del tamaño prostático cambia de manera diferente según el indicador utilizado. Los animales con HPBC luego de la castración cambian más rápido en las dimensiones del largo que en las de altura y ancho relativo porcentual. Este trabajo evidencia que la involución de la próstata luego de la castración en perros con HPBC no ocurre de igual manera que en perros sanos, y por tanto se necesitan futuros estudios que permitan explicar las causas fisiopatológicas asociadas a los cambios de tamaño de próstata en perros con HPB.

Como ya se ha mencionado, el principal andrógeno circulante en el perro así como en el hombre es la testosterona, participando en varios procesos biológicos dentro de los que se incluyen el desarrollo normal de las glándulas sexuales accesorias (Shidaifat, 2009; Nicholson y Ricke, 2011; Christensen, 2018). Así mismo, esta hormona junto a la DHT y el estradiol participan activamente en el desarrollo de la principal patología prostática, la HPB (Hedlung, 2008; Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Aunque la patogénesis de la HPB no ha sido explicada completamente, la DHT es aceptada como una hormona clave en el desarrollo de la HPB en hombres y perros machos, estimulando el agrandamiento de la próstata mediante el aumento del tamaño de los compartimentos estromal y glandular (Smith,

2008; Cunto y col., 2019). La DHT interactúa con sus receptores en la glándula prostática, regulando así su crecimiento (Parry, 2007). Según algunos autores, si bien las concentración de testosterona en los caninos disminuye con la edad, los niveles de estrógeno se mantienen estables (aumentando la relación estrógeno/testosterona) estimulando a los receptores nucleares de DHT a nivel prostático (Hedlung, 2008; Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Los niveles séricos de testosterona al inicio de nuestro estudio (tiempo 0), tanto en los grupos sanos (GSC y Control) como en el HPBC, fueron similares a los reportados en animales sin patología prostática por otros autores a nivel internacional (Cohen y col., 1995; de Gier y col., 2012; Salavati y col., 2018). A su vez, las concentraciones iniciales de testosterona, tanto en el grupo con HPB como en los grupos sanos, fueron mayores a las observadas por otros autores trabajando tanto con animales sanos (Ferreirade Souza y col., 2004; Ludwig y col., 2009), como con animales con HPB (Goericke-Pesch y col., 2010; Polisca y col., 2013). Incluso, entre los autores mencionados no se observaron menores concentraciones de testosterona en los animales con HPB con respecto a animales sanos (Ferreirade Souza y col., 2004; Ludwig y col., 2009; Goericke-Pesch y col., 2010; Polisca y col., 2013). Por lo tanto, la etiopatogenia precisa de la HPB sigue sin estar del todo clara, es probable que los niveles séricos de testosterona no sean la causa de la enfermedad, si no la forma en que responde la glándula a la misma. Luego de la castración pudimos observar que los niveles de testosterona en los animales del grupo HPBC y GSC disminuyeron abruptamente situándose por debajo de la sensibilidad de la técnica utilizada (< 20 ng/dl) ya en la primera semana (7 días posteriores a la castración), coincidiendo con lo observado por Salavati y col. (2018). Si bien en nuestro diseño experimental no determinamos la concentración de testosterona en los primeros días, Cohen y col. (1995) describieron una caída a niveles indetectables ya al día siguiente de la castración. Estos resultados reafirman el hecho de que las gónadas son la principal fuente de testosterona circulante en perros intactos. Por otro lado, las concentraciones de estradiol en sangre al inicio del ensayo fueron similares a las reportadas en otros estudios (Frank y col., 2003; Salavati y col., 2018). A diferencia de nuestra hipótesis original, no encontramos diferencias en las concentraciones de estradiol entre grupos ni a lo largo del tiempo. Este resultado coincide con lo reportado por Frank y col. (2003), quienes observaron que las concentraciones de estradiol fueron similares entre perros machos intactos y castrados. Sin embargo, se contraponen a lo descrito por Salavati y col. (2018), quienes sí reportaron una disminución en la concentración sérica de estradiol en los animales castrados con respecto a los controles. Debido a esta variabilidad en los resultados obtenidos es que algunos autores sugieren que las concentraciones de estradiol no deben usarse para clasificar a un perro en cuanto a su estado reproductivo (Frank y col., 2003). Esto se explica porque, a pesar de que el estradiol se forma principalmente a partir de los andrógenos por la acción de una enzima denominada aromatasas presente en los testículos, también es posible su síntesis a partir de otros precursores como la androstenediona por la acción de aromatasas presente en otros tejidos, como ser las glándulas adrenales, el tejido adiposo, los folículos pilosos o el hígado (Nelson y Bulun, 2001). De esta manera, la castración no sería una limitante para mantener las concentraciones de estradiol en los perros en niveles basales normales. Estas consideraciones hacen que interpretar las concentraciones de estradiol en el canino macho se torne muy dificultoso. En síntesis, en nuestro estudio se evidenció que la castración disminuyó las concentraciones séricas de testosterona, pero las

concentraciones séricas de estrógeno no fueron afectadas, y en general los cambios hormonales no fueron afectados diferencialmente entre perros con HPB y animales controles castrados.

En este estudio pudimos constatar que el peso corporal fue la variable que presentó el mayor valor de coeficiente de correlación positiva con la mayoría de las variables prostáticas analizadas (largo, altura y volumen de la próstata), coincidiendo con lo reportado por otros autores a nivel internacional (Ruel y col., 1998; Atalan y col., 1999b; Azevedo de Freitas y col., 2015). Para este trabajo se utilizaron animales con un peso promedio de 27 Kg, pero cuya variación era muy grande, con un mínimo de 7 Kg y un máximo de 60 Kg, y distribuidos de manera diferente entre los distintos grupos. Dada la variabilidad individual de pesos dentro de cada grupo, se decidió evaluar los cambios en las variables prostáticas relativos al peso corporal, que además de estar relacionados, ayuda a relativizar la medida en función de eso. Esto nos permitió, a pesar de esas diferencias de peso en los caninos, obtener y evidenciar diferencias claras entre los grupos. El peso promedio de los animales incluidos en el grupo HPBC fue de 32 Kg, lo que coincide con los resultados del Estudio 1 de este trabajo, donde se observó que las patologías prostáticas eran más frecuentes en los animales de más de 25 Kg.

Al inicio del estudio (día 0) el grupo HPBC presentó mayor volumen relativo al peso que los perros del GSC y grupo Control. El mayor volumen relativo de la próstata en pacientes con HPB es debido al aumento en tamaño (hipertrofia) y número de las células epiteliales (hiperplasia) consideradas una manifestación típica de dicha patología (Lévy y col., 2014; Christensen, 2018). En acuerdo con lo reportado previamente, el aumento de volumen ecográficamente se tradujo en próstatas simétricamente agrandadas (Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). Tanto el volumen relativo, así como todas las variables prostáticas (altura, ancho y largo), disminuyeron a lo largo del tiempo en los animales castrados de ambos grupos. Explican estos hallazgos la supresión hormonal que conlleva la orquiectomía bilateral; siendo la testosterona la hormona clave en el desarrollo de la HPB (Cohen y col., 1995; Sirinarumitr y col., 2002; Parry, 2007; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). Los resultados de nuestro estudio permiten afirmar que la involución prostática evaluada por ecografía es muy rápida, dado que los animales del grupo HPBC alcanzan un volumen prostático similar a los caninos sanos sin castrar (Control) ya en la primera y segunda semana poscastración, no encontrándose diferencias entre los animales con HPB y los controles en la segunda semana.

Debido a que muchas características en los perros con HPB espontánea se parecen a las del hombre, perros con esta patología han sido utilizados para evaluar tratamientos farmacológicos (Mahapokai y col., 2000). Puede que esta sea una razón para que no encontremos en la bibliografía trabajos similares al nuestro con que comparar resultados, en los cuales el tratamiento de elección para la HPB sea la orquiectomía. En ese mismo sentido, en caninos se han utilizando fármacos para el tratamiento de la HPB, como implantes con

Desloreliia (Polisca y col., 2013) o uso de Finasteride (Anrgimani y col., 2018), no observándose diferencias en el volumen prostático con respecto a los animales sanos al día 22 y 30 postratamiento, respectivamente. Esto pone en evidencia que la orquiectomía bilateral en caninos, es el tratamiento más efectivo y perdurable para la HPB, provocando una disminución en el volumen prostático más rápida que la observada al emplear tratamientos farmacológicos. Este efecto se traducirá en un alivio más rápido de los signos clínicos asociados al aumento del tamaño de la glándula (Romagnoli, 2007; Smith, 2008; Christensen, 2018; Cunto y col., 2019). De hecho, podríamos suponer que el tenesmo, uno de los síntomas más frecuentes de la HPB y causado por la compresión del recto ubicado dorsalmente a la glándula (Kutzler y Yeager, 2007; Smith, 2008), puede verse aliviado antes del día 7 poscastración. Esto podría en parte estar respaldado por nuestros resultados, los cuales mostraron que al día 7 poscastración no hubo diferencias en la altura relativa de la próstata entre los animales del grupo HPBC y sano Control.

En este estudio observamos que la disminución del tamaño prostático medido por ecografía cambia de manera diferente según la variable utilizada. Se encontraron diferencias en el porcentaje de disminución del ancho relativo, donde el valor fue menor en el GSC al día 14, 60 y 90 con respecto al grupo HPBC, y el del largo relativo, donde el grupo HPBC tuvo menor valor en todos los tiempos poscastración con respecto al GSC. Una posible explicación a estas diferencias encontradas, es que la sensibilidad del tejido prostático a la testosterona y/o DHT no sea igual en toda la glándula y difiera en función de la mayor o menor cantidad o funcionalidad de receptores para ambas hormonas. Otra explicación podría vincularse a la ubicación anatómica de la próstata y dependiendo de los lugares de mayor resistencia anatómica podrían facilitar o no su crecimiento en una u otra dirección. Una tercera explicación podría estar asociada a efectos indirectos de la caída de testosterona y posiblemente también de DHT, las cuales podrían influenciar en el flujo sanguíneo de acuerdo a la zona. Sin embargo, la disminución de la altura relativa y del volumen, medidos en porcentaje relativo, fue similar en ambos grupos castrados. La mayor disminución del volumen prostático en ambos grupos castrados ocurrió en los primeros 7 días, observándose una reducción del 50% con respecto al valor inicial, y llegando al 80% al final del estudio (día 90). Estos datos coinciden con lo reportado por Cohen y col. (1995), quienes calcularon el volumen prostático por resonancia magnética previo a la castración y a la semana 3, 5, 8, 12 y 15 luego de la misma. Los porcentajes de disminución de volumen prostático observados en nuestro trabajo son superiores a los reportado en perros con HPB tratados farmacológicamente. En este sentido, estudios que utilizaron agonistas de la GnRH observaron porcentajes de disminución del 46% a la semana 5 (Ludwig y col., 2009), 52% a la semana 8 y 64% a la semana 26 de iniciado el tratamiento (Goericke-Pesch y col., 2010). Así mismo, Albouy y col. (2008) reportaron una reducción de volumen del 40 % recién a los 120 días de tratamiento con terapias antiandrogénicas como la Osaterona y Delmedinona. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que la velocidad y la magnitud en la disminución del volumen prostático son mayores en los animales castrados que en los tratados farmacológicamente, siendo entonces a la fecha la orquiectomía el tratamiento más eficaz en caninos con HPB.

Se ha descrito que la apariencia ecográfica de la próstata canina tiene una correlación histológica, observándose una zona periférica levemente más hipoeoica que se corresponde con el tejido glandular, y una zona central en forma de “mariposa” más ecogénica que se corresponde con fibras de colágeno rodeando el sistema ductal (Mattoon y Nyland, 2006). Los valores de ecoestructura fueron mayores en el grupo HPBC al inicio del estudio con respecto a los del grupo Control y GSC, y si bien disminuyeron con el tiempo luego de la castración, no alcanzaron valores normales a los 90 días. El aspecto heterogéneo observado por ecografía en próstatas con HPB se explica por el proceso de hiperplasia e hipertrofia que sufre la glándula (Lévy y col., 2014; Christensen, 2018) y a la formación de estructuras quísticas dentro del parénquima prostático (Kennedy y col., 1998; Smith, 2008; Cunto y col., 2019). La ecoestructura disminuyó a lo largo del tiempo, por lo cual la disminución de testosterona no solo disminuye el tamaño de la próstata, sino que también mejora el aspecto estructural observado por ecografía, lo que podría deberse al proceso de atrofia que sufre el tejido prostático luego de la castración. En este sentido, Cohen y col. (1995), extirparon las próstatas a perros (15 semanas poscastración) para estudiarlas histológicamente, reportando que la atrofia se debió a una disminución del tamaño de las células, así como también al aumento en la muerte celular. Dicha atrofia podría explicarse en parte por el menor flujo sanguíneo hacia la próstata debido a la disminución en la concentración de la testosterona observada en trabajos que utilizaron como tratamiento fármacos antiandrogénicos (Polisca y col., 2013; Angrimani y col., 2018). Estos procesos de atrofia prostática probablemente sean los que participen también en los cambios de ecogenicidad del parénquima. Nuestros resultados muestran que la ecogenicidad se vio afectada con el tratamiento. Los perros de ambos grupos castrados presentaron un aumento significativo de su valor desde el momento de la orquiectomía hasta el día 60, alcanzando los mayores valores al finalizar el estudio (día 90). La próstata de los perros de ambos grupos castrados (HPBC y GSC) se volvió más hipoeoica, considerando además que al inicio del estudio la ecogenicidad en los grupos castrados y control no mostraba diferencias (valor de 1, ecogenicidad moderada, la habitual de una próstata normal de un perro entero), coincidiendo con lo mencionado en la bibliografía (Mattoon y Nyland, 2006). También hubo diferencias en los cambios de ecogenicidad entre ambos grupos castrados en todos los tiempos estudiados luego de la castración, hasta el día 60 inclusive, siendo mucho más rápida la disminución de la ecogenicidad en los perros del GSC. Una posible explicación a esto podría estar dada porque la mayor cantidad de células, y su hipertrofia, en animales con HPB (Lévy y col., 2014; Christensen, 2018), sumado a la mayor irrigación con respecto a animales sin patología prostática (Polisca y col., 2013; Angrimani y col., 2018) hagan que el proceso de atrofia observado en la próstata de perros castrados (Cohen y col., 1995) demande más tiempo en animales con HPB con respecto a los perros sanos.

10. CONCLUSIONES

La casuística de las patologías prostáticas en caninos atendidos en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la UdelaR durante el periodo 2011 – 2017 fue de 4%, siendo la HPB la patología más frecuentemente observada con un 70% de los casos, seguida de la prostatitis con el 24%.

Las patologías prostáticas se presentaron con mayor frecuencia en caninos machos enteros, mayores de 8 años y de talla grande (superior a 25 Kg). La presencia de hematuria, anorexia, decaimiento o dolor abdominal en pacientes con sospecha de patología prostática esta directamente asociado a la prostatitis (OR: 2,76, 1,95, 2,17 y 2,28, respectivamente). A su vez, perros con sospecha de enfermedad prostática que presenten adelgazamiento y/o decaimiento tienen más probabilidad de padecer una neoplasia de próstata que otras enfermedades prostáticas (OR: 13,6 y 10, respectivamente).

La orquiectomía es un tratamiento eficaz, rápido y duradero en el tiempo para pacientes caninos con HPB, ya que provoca una rápida disminución (día 7) de las concentraciones de testosterona en sangre y una disminución del volumen glandular. La disminución de las dimensiones prostáticas difirió entre las variables estudiadas (largo, ancho y altura) y entre grupos (HPBC vs GSC).

La próstata de los animales con HPB se vuelve más homogénea luego de la orquiectomía, aunque a los 90 días todavía no alcanza la ecoestructura de una próstata normal sin patología. A su vez, la próstata, tanto de animales sanos como con HPB se vuelve progresivamente hipoecoica luego de la castración, siendo el proceso más rápido en los animales sanos.

El estudio de los cambios ecográficos que sufre la próstata pos castración en caninos clínicamente sanos y pacientes con HPB, tanto en lo que refiere a su estructura y dimensiones, permitirá utilizar los datos obtenidos como una herramienta objetiva al momento de evaluar la respuesta normal a la castración en caninos así como la respuesta a diferentes tratamientos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Albouy M, Sanquer A, Maynard L, Eun HM (2008). Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs. *Veterinary Record*; 163, 179-183

Angrimani DSR, Silvestrini GR, Brito MM, Abreu RA, Almeida LL, Vannucchi CI. Effects of benign prostatic hyperplasia and finasteride therapy on prostatic blood flow in dogs. *Theriogenology* 114: 103 – 108.

Aquilina JW, McKinney L, Pacelli A, Richman LK, Waters DJ, Thompson I, Burghardt WF, Bostwick DG (1998). High grade prostatic intraepithelial neoplasia in military working dogs with and without prostate cancer. *The Prostate*, 36; 189 – 193.

Atalan G, Holt P E, Barr F J (1999b). Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *J Small Anim Pract* 40:119–122.

Atalan G, Barr GF, Holt PE (1999a). Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Vet. Radiol. Ultrasound* 40, 408–412

Axiak, S. M., & Bigio, A. (2012). Canine prostatic carcinoma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 34(10), E1–E5.

Azevedo de Freitas L, Pinto JN, Rodrigues Silva HV, Machado da Silva LD (2015). Two-dimensional and Doppler sonographic prostatic appearance of sexually intact French Bulldogs. *Theriogenology* 83; 1140–1146

Barsanti J, Finco DR (1986). Canine prostatic disease. *Vet Clin North Am* 16:587–99.

Barsanti J (2009). Canine prostatic disease. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italia*, p. 2.

Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, Lund EM, Liebenstein BB, Feeney DA. (1995). Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. *J Vet Intern Med.* 9:149 – 53.

Ballotta G, Cunto M (2018). Clinical approach for prostatic disease in the dog: which are and how to do diagnosis. *Veterinaria (Cremona)*. Vol.32 No.2 pp.73-82

Bryan J N, Keeler M R, Henry C J, Bryan M E, Hahn A W, Caldwell C W (2007). A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. *Prostate*, 67, 1174–1181.

Chapdelaine P, Dubé Y, Frenette G, Tremblay R R. (1984). Identification of arginine esterase as the major androgen dependent protein secreted by dog prostate and preliminary molecular characterization in seminal plasma. *J Androl.* 5: 206 – 210.

Christensen BW (2011). Treatment of Prostatic Disease. Proceedings of the Society for Theriogenology, Wisconsin, EEUU, p. 11.

Christensen B W (2018). Canine Prostate Disease. *Vet Clin Small Anim* 48. 701–719

Chun R, Garret L (2005). Urogenital and mammary gland tumors. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. St. Louis: Elsevier, p.786-787.

Cohen SM, Werrmann JG, Rasmusson GH, Tanaka WK, Malatesta PF, Prahalada S, Jacobs JG, Harris G, Net TM (1995). Comparison of the Effects of New Specific Azasteroid Inhibitors of Steroid 5 α -Reductase on Canine Hyperplastic Prostate: Suppression of Prostatic DHT Correlated With Prostate Regression. *The Prostate* 26:55-71

Cornell KK, Bostwick DG, Cooley DM, Hall G, Harvey HJ, Hendrick MJ, Pauli BU, Render JA, Stoica G, Sweet DC, Waters DJ (2000). Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A Retrospective Analysis of 76 Cases. *The Prostate*, 45; 173 – 183.

Cunha GR, Cooke PS, Kurita T (2004). Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Archives of Histology and Cytology*, 67(5), 417–434.

Cunto M, Mariani E, Anicito Guido E, Ballotta G, Zambelli D (2019). Clinical approach to prostatic diseases in the dog. *Reprod Dom Anim* 54:815–822.

Das M R, Patra R C, Das R K, Rath P K, Mishra B P (2017). Hemato-biochemical alterations and urinalysis in dogs suffering from benign prostatic hyperplasia. *Veterinary World*, 10, 331 – 335.

Davidson EB (2003). How I treat prostatic cysts and abscesses. *The North American Veterinary Conference, Florida, EEUU*, p. 2

de Gier J, Buijtels JJ, Albers-Wolthers CH, Oei CH, Kooistra HS, Okkens AC (2012). Effects of gonadotropin-releasing hormone administration on the pituitary-gonadal axis in male and female dogs before and after gonadectomy. *Theriogenology* 77, 967 – 978.

Dennis R, Kirberger RM, Barr F, Wrigley RH (2010). Urogenital tract. En: Dennis R., Kirberger R.M., Barr F., Wrigley R.H. *Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound*. 2^a ed. Philadelphia, Ed. Elsevier, pp. 322-325.

Dimitrov R, Yonkova P, Vladova D, Kostov D (2010). Computed tomography imaging of the topographical anatomy of canine prostate. *Trakia J Sci*; 8(2):78-82.

Evans H, Christensen G (1993). The urogenital system. *Miller's anatomy of the dog*. Philadelphia: W. Saunders. p. 514 – 5.

Ferreira de Souza F, Pereira Leme D, Uechi E, Trinca LA, Lopes MD (2004). Evaluation testicular fine needle aspiration cytology and serum testosterone levels in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 41:98-105.

Fonseca-Alves CEF, Faleiro MB, Laufer-Amorim R, De Moura VMDB (2010). Avaliação histológica da próstata de cães adultos sexualmente intactos. *Arq Bras de Med Vet Zootec*, Belo Horizonte; 62(3):596-602.

Fontbonne A (2015). What is new in canine prostatic pathology? Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA, Barcelona, España, p. 3.

Foster R A (2012). Common lesions in the male reproductive tract of cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42:527– 45.

Frank LA, Rohrbach BW, Bailey EM, West JR, Oliver JW (2003). Steroid hormone concentration profiles in healthy intact and neutered dogs before and after cosyntropin administration. *Domest. Anim. Endocrinol.* 24, 43 – 57.

Freitag T, Jerram RM, Walker AM (2007). Surgical management of common canine prostatic conditions. *Compend Contin Educ Vet*; 29:656-663. Disponible en: https://vetfoliovetstreet.s3.amazonaws.com/mmah/91/0020d2d9dd432a9cdddbeb4bfb1518/filePV_29_11_656.pdf Fecha de consulta: 07/04/2020.

Frick J, Aulitzky W (1991). Physiologic of the prostate. *Infection.* 19: 115-118.

Gianduzzio T, Colombo J, El-Gabry E, Haber G, Gill I (2008). Anatomical and electrophysiological assessment of the canine periprostatic neurovascular anatomy: perspectives as a nerve sparing radical prostatectomy model. *J Urol*; 179:2025-2029.

Giné Puiggròs J (2010). Enfermedades Prostáticas Caninas. En: Cortadellas O. Manual de Nefrología y Urología Clínica Canina y Felina. Zaragoza, Ed. Servet, pp. 199-210.

Gobello C, Corrada Y (2002). Noninfectious prostatic diseases in dogs. *Compend Contin Educ Vet*; 24: 99–107.

Goericke-Pesch S, Wilhelm E, Ludwig C, Desmoulin PO, Driancourt MA, Hoffmann B. Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology* 73: 920–926.

Hall MI, Plochocki JH, Rodriguez-Sosa JR (2019). Male and female anatomical homologies in the perineum of the dog (*Canis familiaris*) *Veterinary Medicine and Science*, 5, pp. 39–47

Hecht S (2008). Male reproductive tract. In: Penninck D, d'Anjou M A, Atlas of small animal ultrasonography. Iowa State University Press, Iowa – USA. pp 685 – 769.

Hedlung C S (2008). Cirugía del aparato genital y reproductor. En: Fossum T.W. Cirugía en Pequeños Animales. 3ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, pp. 747-759.

Holst BS, Holmroos E, Friling L, Hanås S, Langborg L-M, Franko MA, Hansson K (2017). The association between the serum concentration of canine prostate specific esterase (CPSE) and the size of the canine prostate. *Theriogenology* 93: 33 – 39

Johnson C A (2010). Trastornos del aparato reproductor. En Nelson R.W., Couto C.G. Medicina Interna de pequeños animales. 4ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, pp. 975-982.

Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR (2000). Prostatic disorders in the dog. *Anim. Reprod. Sci.*, v.60, p.405-15

Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001). Canine and Feline Theriogenology. Philadelphia, Ed. WB Saunders, p. 337

Juniewicz PE, Barbolt TA, Egy MA, Frenette G, Dube JY, Tremblay RR(1990).Effects of androgen and antiandrogen treatment on canine prostatic arginine esterase. *Prostate*. 17:101 – 111.

Kamolpatana K, Johnston GR, Johnston SD (2000). Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, Vol. 41, No. I , pp 73-77.

Kennedy P C, Cullen J M, Edwards J F, Goldschmidt M H, Larsen S, Munson L, Nielsen S (1998). Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. Armed Forces Institute of Pathology. In Schulman FY. WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMORS OF DOMESTIC ANIMALS. v. 4. p. 12 – 23

Korodi G, Igna V, Cernescu H, Mircu C, Frunza I, Knop R (2008). Canine Prostate Pathology. Faculty of Veterinary Medicine Timisoara, Romania, p. 8.Disponible en: https://www.usab-tm.ro/vol8MV/31_vol8.pdf. Fecha de consulta: 07/04/2020.

Krawiec D, Heflin D (1992). Study of prostatic disease in the dogs: 177cases. *J Am Vet Med Assoc*; 8: 1119–22.

Kustritz R (1997). Medical treatment of canine prostate disease. In: University of Minnesota College of Veterinary Medicine 50th Anniversary Symposium, St. Paul, Minnesota, USA, pp. 1-11.

Kutzler M A, Yeager A (2007). Enfermedades prostáticas. En: Ettinger S J, Feldman E C. Tratado de Medicina interna veterinaria. 6 ta edición en español. Madrid, España, Elsevier España, S. A., 1809 – 1819.

Lacreta Junior ACC, Botelho de Castro M, Ferreira da Rosa Sobreira L, Canola JC (2012). Aspectos ultrasonográficos e citopatológicos das prostatopatias em 52 cães. *Biotemas*; 25(1):137-149.

Lai C, Van Den Ham R, Van Leenders G, Van Der Lug J, Teske E (2008). Comparative characterization of the canine normal prostate in intact and castrated animals. *Prostate*. 68:498-507.

Lattimer JC, Essman SC (2013). The Prostate Gland. En: Thrall D.E. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 6ª ed. Missouri, Ed. Elsevier, pp. 749-756.

Leav I, Schelling K H, Adams J Y (2001). Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormonestimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *The Prostate*, 48: 210–24.

Leroy B, Northrup, N (2009). Prostate cancer in dogs: comparative and clinical aspects. *Vet J*. 180: 149-162.

Lévy X, Nizanski W, von Heimendahl A, Mimouni P (2014). Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: an update. *Reprod Domest Anim*. 49 (Suppl 2):50–7.

Li J, Tian Y, Guo S, Gu H, Yuan Q, Xie X (2018). Testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms. *PLoS ONE* 13(1): e0191469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191469>

Lobetti R (2007). Canine prostatic disorders. *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Sydney, Australia, p. 4.

Ludwig C, Desmoulins PO, Driancourt MA, Goericke-Pesch S, Hoffmann B (2009). Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly-Nafarelin as a removable implant “Gonazon”; a preclinical trial. *Theriogenology* 71, 1037–1045

Mahapokai W, Van Sluijs FJ, Schalken JA (2000). Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*; 3 (1): 28–33. Epub 2002/12/24. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500391> [pii]. PMID: 12497158.

Mantziaras G, Alonge S, Faustini M, Luvoni GC (2017). Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog. *Theriogenology*. Volume 100, 15 September 2017, 114-119

Mattoon J S, Nyland T G (2006). Próstata y testículos. En: Nyland T G, Mattoon J S, *Diagnóstico ecográfico en pequeños animales*. Multimédica ediciones veterinarias. Barcelona – España, pp. 260–276.

Miller M, Christensen G, Evans H (1991). *Anatomy of the dog*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, USA. 1130 p.

Mostachio G Q, Apparício M, Motheo T F, Alves A E, Vicente W R (2012). Intra-prostatic injection of botulinum toxin type A in treatment of dogs with spontaneous benign prostatic hyperplasia. *Anim Reprod Sci*. 133: 224-8.

Murakoshi M, Ikeda R, Tagawa M, Nakayama T, Honma S, Mieda M (1998). Immunolocalization of androgen receptor in canine prostatic hyperplasia - effect of antiandrogen. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, v.23, p.209-12.

Nair DR, Ghosh AK, Harshan HM (2015). Estimation of Prostatic Size in Dogs using Transabdominal Ultrasonography. *Ind J Anim Reprod*. 33(2):79-81.

Nelson LR, Bulun SE (2001). Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 45: 116–24.

Nicholson T M, Ricke W A (2011). Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation*. 82 (4-5):184-99

O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC (2013). Longevity and mortality of owned dogs in England. *Vet J*; 198: 638-43.

Parry N (2007). The canine prostate gland: Part 1 Non-inflammatory diseases. *Compan Anim*; 12: 37-40.

Pinheiro D, Machado J, Viegas C, Baptista C, Bastos E, Magalhães J, Pires MA, Cardoso L, Martins-Bessa A. (2017). Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia *BMC Veterinary Research* 13:76 – 82.

Placlikova K, Kohout M, Pecado V (2006). Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Vet Med*. 51: 1-13.

Polisca A, Orlandi R, Troisi A, Brecchia G, Zerani M, Boiti C, Zelli R (2013). Clinical Efficacy of the GnRH Agonist (Deslorelin) in Dogs Affected by Benign Prostatic Hyperplasia and Evaluation of Prostatic Blood Flow by Doppler Ultrasound. *Reprod Dom Anim* 48, 673–680.

Polisca A, Troisi A, Fontaine E, Menchetti L, Fontbonne L (2016). A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France. *Theriogenology* 85, 835–840

Poulet F (1985). Evolution de la prostate canine en fonction de l'âge. *Ann. Med. Vet.*, v.129, p.567-84

Powe JR, Canfield PJ, Martin PA (2004). Evaluation of the cytologic diagnosis of canine prostatic disorders. *Vet Clin Pathol*; 33: 150-154.

Prats Esteve A (2009). *Patología prostática canina*. Buenos Aires, Ed. Inter-Médica, p. 140.

Pylkkänen L, Mäkelä S, Santti R (1996). Animal models for the preneoplastic lesions of the Prostate. *Eur Urol*, 30:243-248

Romagnoli S (2007). The Canine Prostate: What it does and why does it grow so much. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congress Nacional AVEPA*, Barcelona, España, p. 1.

Ruel Y, Barthez PY, Mailles A, Begon D (1998). Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 39:212–6.

Russo M, Vignoli M, England GCW (2012). B-mode and Contrast-Enhanced Ultrasonographic Findings in Canine Prostatic Disorders. *Reprod Dom Anim* 47 (Suppl.6), 238–242

Salavati S, Mogheiseh A, Nazifi S, Tabrizi AS, Taheri P, Koochi F (2018). Changes in sexual hormones, serotonin, and cortisol concentrations following oral administration of melatonin in castrated and intact dogs. *Journal of Veterinary Behavior* 27; 27 – 34

Shidaifat F (2009). Age-Dependent Expression of 5 α -Reductase and Androgen Receptors mRNA by the Canine Prostate. *Physiol Res*; 58:155-158.

Sirinarumitr K, Sirinarumitr T, Johnson SD (2002). Finasteride-induced prostatic involution by apoptosis in dogs with benign prostatic hypertrophy. *Am J Vet Res* 63: 495

Smith J (2008). Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology* 70, 375–383.

Solano-Gallego L (2010). Sistema reproductor. En: Raskin R.E. y Meyer D.J. *Citología canina y felina. Atlas en color y guía de interpretación*. 2^a ed. Barcelona, Ed. Elsevier, pp. 291-329.

Susuki K, Okasaki H, Ono Y, Kurakawa K, Susuki T, Onuma E, Takanashi H, Mamiya Y, Yamanaka H. (1998). Effect of dual inhibition of 5- α -reductase and aromatase spontaneously developed canine prostatic hypertrophy. *The Prostate* 37, 70-76

Swinney G (1998). Prostatic neoplasia in five dogs. *Aust Vet J* 76, 669- 674.

Stefanov M (2004). Extraglandular and intraglandular vascularization of canine prostate. *Microsc Res Tech*. 63: 188-197

Teske E, Naan EC, van Dijk EM, van Garderen E, Schalken JA (2002). Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol Cell Endocrinol*; 197:251-255

Teske E (2009). Urogenital Cytology: Part I – Prostatic Diseases. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, San Pablo, Brazil*, 5 p.

Thibaut J, Santander J, Mieres M (2009). Estudio comparativo de la próstata en perros mediante ecografía transrectal y transabdominal. *ArchMedVet*.41: 61-66.

Vobornik S, Nabity MB (2016). Male Reproductive Tract: Prostate, Testes, Penis, and Semen. *Veterinarian Key*. Disponible en: <https://veteriankey.com/male-reproductive-tract-prostate-testes-penis-and-semen/> Fecha de consulta: 06/04/2020.

White R A S (2000). Prostatic surgery in the dog. *Clin Tech Small Anim Pract*, 15:46–51.

White R (2005). Prostatic Disease Update. *Proceedings of the NAVC, Florida, EEUU*, p. 2.

Wolf K, Kayacelebi H, Urhausen C, Piechotta M, Mischke R, Kramer S (2012). Testicular steroids, prolactin, relaxin and prostate gland markers in peripheral blood and seminal plasma of normal dogs and dogs with prostatic hyperplasia. *Reprod Domest Anim*. 47 (Suppl 6): 243 – 6.

Zinkl J (2008). The Male Reproductive Tract: Prostate, Testes and Semen. En: Cowell R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H., DeNicola D.B. Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat. 3^a ed, Missouri, Mosby Elsevier, pp. 369-377.

13. ANEXO 1

Criterios clínicos y paraclínicos considerados para realizar el diagnóstico presuntivo de las patologías prostáticas

Patología	Signos Clínicos	Ecografía	Exámenes Complementarios
HPB no quística	Estreñimiento, tenesmo, heces en cinta, disuria, etc (Romagnoli 2007; Smith, 2008; Johnson, 2010)	Prostatomegalia	Citología compatible (Teske, 2009)
HPB quística	Idem HPB no quística	Prostatomegalia y al menos una estructura anecoica redondeada o levemente irregular, con bordes lisos y refuerzo acústico posterior (Mattoon y Nyland, 2006).	Idem HPB no quística
Prostatitis	Fiebre, letargia, anorexia, etc. (Smith, 2008; Lévy y col., 2014)	Prostatomegalia simétrica o no, aumento de la ecogenicidad, heterogénea, etc. (Mattoon y Nyland, 2006)	Bioquímica sanguínea compatible (Fontbonne, 2015). Citología compatible (Zinkl, 2008)
Metaplasia escamosa	Síndrome de feminización (Johnson, 2010)	Prostatomegalia	Citología compatible (Zinkl, 2008)
Neoplasia	Signos clínicos evocadores de la enfermedad y sus posibles metástasis (Smith, 2008)	Prostatomegalia, heterogénea, irregular, con focos hiperecoicos dispersos o localizados con sombra acústica posterior, etc. (Mattoon y Nyland, 2006)	Citología (Lacreta Junior y col., 2012)
Quistes paraprostáticos	Idem HPB quística	Estructura grande, anecoica, con pared de grosor variable. Posibles septos internos y contenido con ecogenicidades focales (Mattoon y Nyland, 2006)	Citología