



Facultad de Veterinaria

Trabajo de  
Fin de Grado

Endometritis en la yegua:  
diagnóstico y tratamiento.

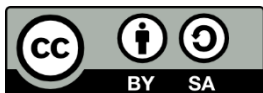
Sara Carnota Martínez

**Grado en Veterinaria**  
Año 2019

Modalidad del Trabajo: Revisión Bibliográfica

# Licencia

Esta obra pertenece a Sara Carnota Martínez, y está sujeta a la licencia Reconocimiento-Compartir Igual 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



## **Resumen**

La endometritis es la principal causa de infertilidad en yeguas. Se trata de un problema reproductivo ya que afecta de forma importante a las tasas de gestación en esta especie. Son muchos los agentes causales que llevan a la instauración de este proceso, se pueden enumerar causas tanto infecciosas como no infecciosas. En general, estos agentes, causarán el proceso cuando los mecanismos de defensa del útero no funcionen adecuadamente. Un buen diagnóstico del proceso y de su causa concreta favorecerá un buen tratamiento y una rápida resolución. Tras la revisión de los métodos de diagnóstico el que parece ser el más apropiado por su facilidad, eficacia y rapidez es la combinación entre citología y cultivo, que podría apoyarse también con el uso de la ecografía, siendo este un método de screening rápido en las yeguas con síntomas clínicos. La combinación del cultivo y la citología nos permite confirmar el proceso y saber la causa del mismo. Existen diferentes métodos para la toma de muestras para ambas pruebas, resultando ser el más adecuado el hisopo, dada la fácil y rápida recogida de la muestra. Tras la confirmación del proceso con el cultivo y la citología lo adecuado es instaurar el tratamiento más apropiado. A pesar de la gran cantidad de tratamientos que se han propuesto a lo largo de estos años frente a esta patología, la conclusión final es que uno de los primeros propuestos, que es el uso del lavado uterino combinado con ecbólicos sigue siendo el más apropiado y el que mejores resultados ofrece. Si bien no debemos de olvidarnos del uso de antibioterapia cuando se confirma que el proceso está causado por bacterias o de antifúngicos si está causado por hongos.

**Palabras clave:** yegua, reproducción, fertilidad, útero, inflamación, diagnóstico, terapia.

## **Resumo:**

A endometritis é a principal causa de infertilidade en eguas. Trátase dun problema reproductivo xa que afecta de forma importante as taxas de preñez nesta especie. Son moitos os axentes causales que levan a instauración deste proceso, pódense enumerar causas tanto infecciosas como non infecciosas. En xeral, estes axentes, causarán o proceso cando os mecanismos de defensa do útero non funcionen adecuadamente. Un bo diagnóstico do proceso e da súa causa concreta favorecerá un bo tratamento e unha rápida resolución. Tras a revisión dos métodos de diagnóstico, o que parece ser máis apropiado pola súa facilidade, eficacia e rapidez é a combinación entre citoloxía e cultivo, que podería apoiarse tamén co uso da ecografía, sendo este un método de screening rápido nas eguas con síntomas clínicos. A combinación do cultivo e da citoloxía permítennos confirmar o proceso e saber cal é a causa do mesmo. Existen diferentes métodos para a toma de mostras para ambas probas, resultando ser o máis adecuado o hisopo, dada a fácil e rápida recollida da mostra. Tras a confirmación do proceso co cultivo e a citoloxía o adecuado é instaurar o tratamento máis apropiado. A pesar da gran cantidade de tratamentos que se propuxeron ao longo dos anos fronte a esta patoloxía, a conclusión final é

que un dos primeiros propostos, que é o uso do lavado uterino combinado con ecbólicos segue sendo o máis apropiado e o que mellores resultados ofrece. Se ben non debemos de esquecernos do uso da antibioterapia cando se confirma que o proceso está causado por bacterias ou de antifúngicos si está causado por fungos.

Palabras clave: egua, reprodución, fertilidade, útero, inflamación, diagnóstico, terapia.

**Abstract:**

Endometritis is the main cause of infertility in mares. It is about reproduction problema that have an efect on significant way to the pregnancy rates in this specie. There are many causal agents that lead to the implantation of this process, both infectious and non-infectious causes can be listed. In general, these agents will cause the process when the uterine defense mechanisms do not work properly. A good diagnosis of the process and its specific cause will favour a good treatment and a quick resolution. After the review of the diagnostic methods, the one which seems to be the most appropriate due to its ease, efficiency and speed, is the combination between cytology and culture, which could also be supported by the use of ultrasound, this being a method of rapid screening in the mares with clinical symptoms. The combination of culture and cytology allows us to confirm the process and know the cause of it. There are different methods for taking samples for both tests, turning out to be the swab the most appropriate, considering the easy and quick collection of the sample. After confirmation of the process with culture and cytology, it is convenient to establish the most appropriate treatment. Although a large number of treatments that have been proposed over these years in the face of this pathology, the final conclusion is that one of the first proposed, which is the use of uterine lavage combined with ecbolics, is still the most appropriate and the one which provides the best results, even though we should not forget the use of antibiotic therapy when it is confirmed that the process is caused by bacteria or antifungal if it is caused by fungus.

Keywords: mare, reproduction, fertility, uterus, inflammation, diagnosis, therapy.

# Índice

<b><u>Resumen</u></b>	3
<b><u>Introducción</u></b>	7
<b><u>Objetivo</u></b>	7
<b><u>Etiopatogenia</u></b>	8
1. Agentes causales	8
1.1 Infecciosos	8
1.1.1 Endometritis bacterianas	8
1.1.2 Endometritis fúngicas	9
1.2 No infecciosos	10
2 Mecanismos de defensa del útero	10
2.1 Mecanismos físicos	10
2.2 Inmunológicos	10
2.2.1 Inmunoglobulinas	10
2.2.2 Polimorfonucleares	11
2.3 Drenaje uterino	12
2.3.1 Contractibilidad del endometrio	12
2.3.2 Cambios vasculares	13
2.3.3 El aparato mucociliar	14
3 Factores de riesgo	14
3.1 Deficiente conformación anatómica de la vulva	14
3.2 Inadecuada higiene durante la inseminación artificial o la monta	15
3.3 Elevada concentración espermática	15
<b><u>Diagnóstico</u></b>	16
1. Examen con espéculo vaginal	17
2. Ecografía	17
3. Laboratorial	18
3.1 Toma de muestras	18
3.1.1 Biopsia	18
3.1.2 Cytobrush	19
3.1.3 Hisopo	20
3.1.4 Lavado uterino	21
3.2 Análisis de muestras	22

3.2.1	Cultivo	22
3.2.2	Citología	22
3.2.3	Histopatología	25
<b><u>Tratamiento</u></b>		27
1.	Preventivo	27
1.1	Caslick	27
2.	Curativo	28
2.1	Lavado uterino	28
2.2	Evitar el crecimiento de microorganismos	30
2.2.1	Antibioterapia	30
2.2.2	Antifúngicos	32
2.3	Aumentar la contractibilidad	34
2.3.1	Ecbólicos	34
2.3.2	Prostaglandina E	35
2.4	Antiinflamatorios	35
2.4.1	Corticoesteroides	35
2.4.2	Antiinflamatorios no esteroideos	36
2.5	Otros tratamientos	37
2.5.1	Mucolíticos	37
2.5.2	Infusión de plasma	37
2.5.3	Compuestos quelantes	38
2.5.4	Infusión de calostro	38
2.5.5	Agentes de legrado químicos	38
2.5.6	Legrado mecánico	39
2.5.7	Inmunomoduladores o inmunoestimulantes	39
2.5.8	Manosa	39
<b><u>Conclusión</u></b>		40
<b><u>Bibliografía</u></b>		41
<b><u>Abreviaturas</u></b>		50

## **Introducción**

Las yeguas son una especie animal de reproducción estacional, concretamente poliéstricas estacionales de días largos. Comienzan a ciclar cuando las horas de luz aumentan. Su época reproductiva dura aproximadamente unos 4 – 5 meses, durante los cuales, presentan ciclos estrales de 21 días de duración. La actividad reproductiva está principalmente regulada por el fotoperíodo, pero también por la nutrición y el clima. Son animales que se caracterizan por no poseer unas muy buenas tasas de fertilidad y, además, dependiendo de la actividad que desarrollen, su vida reproductiva se restringe a un determinado momento, es así como por ejemplo yeguas de deporte no se destinan a la reproducción hasta el momento en el que su rendimiento deportivo decrece. Como consecuencia de ambos factores, la estacionalidad y las bajas tasas de fertilidad, tenemos menos oportunidades para dejar preñadas a las yeguas durante la estación reproductiva, por lo que si a esto se une el padecimiento de un proceso tan común como lo es la endometritis las posibilidades de preñez descienden mucho más.

La endometritis es la inflamación del endometrio y una de las principales causas de infertilidad y subfertilidad en la yegua (Gutjahr et al., 2000), ya que se producen una serie de cambios en el útero que son incompatibles con el establecimiento de la preñez.

Las causas de endometritis son muy variadas y entre ellas se pueden enumerar: disminución en la contractibilidad uterina, infección bacteriana, infección por hongos, alteración en la respuesta hormonal, cambios vasculares en el endometrio, alteración en las interacciones neuromusculares, bajo drenaje linfático y alteraciones estructurales entre otras.

Manejar de forma óptima a la yegua en el momento de la reproducción es importante ya que permite incrementar las posibilidades de un resultado exitoso, es decir, una yegua preñada.

## **Objetivo**

En base a esto, nos hemos propuesto realizar una revisión de dos de los apartados más importantes de la endometritis, el diagnóstico y el tratamiento, que son los que más han evolucionado en estos últimos años. Los métodos de diagnóstico no son muy variados y no han experimentado tantos cambios como el tratamiento, pero son esenciales para llegar a instaurar una terapia adecuada y obtener una resolución rápida del proceso. En esta revisión hemos tratado de esclarecer cual o cuales son los más eficaces. En cuanto al tratamiento son muchos los distintos métodos que se han postulado a lo largo de los años, dada la complicada patogenia de la endometritis, por lo que hemos recogido gran parte de ellos, explicando brevemente en qué consisten y cuáles son sus ventajas e inconvenientes, dándole una mayor importancia a los más efectivos.

## **Etiopatogenia**

Para poder entender el diagnóstico y tratamiento de estos procesos es necesario conocer su etiopatogenia, al menos en sus aspectos más relevantes. Es por eso, que dedicaremos la primera parte de este trabajo a describir estos aspectos.

Generalmente, las endometritis son el resultado de la interacción entre un agente causal, que puede ser de origen infeccioso o no y los mecanismos de defensa uterina. La cantidad de agente causal que penetre en el útero, su virulencia, en el caso de agentes infecciosos, y la presencia de factores predisponentes que reduzcan la efectividad de los mecanismos de defensa serán los que determinen la aparición de esta patología.

### **1. Agentes causales:**

#### **1.1 Infecciosos**

En la mayoría de los casos las endometritis son causadas por bacterias, entre las que destacan *Escherichia coli* y *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* pero también pueden aparecer otras como *Taylorella equigenitalis*, *Klebsiella pneumoniae* y algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, en ocasiones por un uso indiscriminado y rutinario de antibioterapia han comenzado a aparecer endometritis causadas por hongos. Dentro de las especies de hongos que pueden generar una endometritis se encuentran *Candida albicans*, *Aspergillus* spp., *Actinomyces fumigatus*, *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp. y *Mucor* spp.

##### **1.1.1 Endometritis bacterianas:**

Las bacterias pueden dar lugar a infecciones de tipo venérea, crónica o transitoria. Generalmente las endometritis están causadas por bacterias aeróbicas. Dentro de las infecciones venéreas destacan los siguientes microorganismos: *T. Equigenitalis* (metritis equina contagiosa), *K. Pneumoniae* y *P. Aeruginosa* (Platt et al., 1976). Por otro lado, las infecciones crónicas se deben a microorganismos oportunistas, entre los que destaca *S. Equi* subsp. *Zooepidemicus* y *E. Coli* (Katila, 2016)

Los mecanismos de patogenicidad de las bacterias se basan en la adhesión de estas a las superficies epiteliales, impidiendo su extracción física y en generar toxinas que causan irritación en el endometrio contribuyendo a la producción de exudado inflamatorio y dando lugar a la formación de biofilms que les proporcionan una matriz adhesiva. Esto contribuye a la aparición de infecciones persistentes. Estos biofilms les brindan, a mayores, de la sujeción al epitelio, cierta resistencia a los antibióticos y a las defensas celulares y humorales (Olson et al., 2002). Además, la respuesta uterina a los microorganismos permite que la infección se establezca y cronifique ya que cuando la inflamación se encuentra en estado crónico se produce una pérdida

de epitelio y de la capa de moco, por lo que la adhesión bacteriana se va a ver facilitada (Causey et al., 2008).

- a. *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* es un patógeno oportunista que forma parte de la flora que reside en la parte caudal del tracto reproductivo de las yeguas y es el principal causante de endometritis en estos animales. Aunque forme parte de la flora del tracto reproductivo caudal causa infecciones uterinas al llegar a este órgano por vía ascendente (Causey, 2006). Este microorganismo necesita atravesar tres barreras anatómicas, vulva, esfínter vestibulovaginal y cuello uterino para llegar al útero. La llegada de *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* al útero se ve favorecida por alteraciones en los mecanismos de defensa del tracto reproductivo y por una mala conformación anatómica del aparato reproductor que acaba generando una alteración en las barreras mencionadas (Caslick, 1937). Se han estudiado las cepas de *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* que causan endometritis en la yegua, llegando a la conclusión de que las distintas cepas pertenecen a una subpoblación genéticamente distinta, por lo que probablemente la endometritis sea causada por cepas patogénicas endometriales más especializadas (Rasmussen et al., 2013).
- b. *Taylorella equigenitalis* es una bacteria Gram negativa causante de la Metritis Contagiosa Equina (Crowhurst, 1977; Timoney et al., 1977), enfermedad venérea y altamente contagiosa de caballos y otros équidos, tales como asnos, que afecta a la fertilidad de las hembras. La transmisión es especialmente venérea, siendo el semental el principal foco diseminador. Este microorganismo se ubica principalmente en la fosa del clítoris pero también se puede localizar en el útero, donde se encuentra durante un corto período de tiempo. En yeguas *T. equigenitalis* da lugar a una secreción vaginal mucopurulenta y a un grado variable de vaginitis, endometritis y cervicitis que puede causar infertilidad temporal (Nakashiro et al., 1981). Las yeguas infectadas van a desarrollar una respuesta inmune humoral transitoria y de corta duración.

### **1.1.2 Endometritis fúngicas:**

Este tipo de endometritis son poco frecuentes, aunque se dan con mayor frecuencia como consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos (Zafracas, 1975). La colonización del útero por parte de los hongos necesita determinadas condiciones, depende de que este esté significativamente alterado, que los mecanismos de defensa vaginales no respondan de forma normal y que esté aconteciendo un proceso de inmunosupresión en el animal. Estas condiciones pueden ocurrir, por ejemplo, cuando el animal presenta una pneumovagina (Zafracas, 1975) o cuando se está administrando antibioterapia intrauterina de larga duración para tratar una endometritis persistente (Dascanio et al., 2001).

No se conoce con exactitud de qué forma el útero pasa a estar disponible para ser colonizado por los hongos tras la administración de antibióticos, pero lo más probable es que los

antibióticos alteren la flora propia de la vagina por lo que los hongos se ven sin competencia para actuar, junto con cambios que se producen en el pH uterino, de tal forma que el medio se encuentra en las condiciones ideales para el crecimiento de las formas fúngicas (Dascanio et al., 2001).

## **1.2 No infecciosos**

Todas las yeguas experimentan cierto grado de endometritis después de la cubrición. Aquellas que son resistentes eliminan la inflamación de una manera eficaz, mientras que las que son susceptibles prolongan el proceso, afectando así a su capacidad reproductiva (Hughes & Loy, 1969). La endometritis no infecciosa se produce normalmente como respuesta de la hembra a la monta o a la inseminación artificial, lo que se conoce como endometritis postmonta. Cuando el espermatozoide se encuentra en el útero, una porción de este migra hasta el oviducto, pero la mayor parte del mismo es eliminado y no alcanza este punto. Las yeguas que eliminan todos los productos de la monta o inseminación artificial del útero en menos de 24 horas se considera que tienen una reacción normal al semen, sin embargo, hay yeguas que no eliminan estos productos y se consideran susceptibles.

## **2. Mecanismos de defensa del útero**

El útero de la yegua se mantiene libre de contaminantes por medio de mecanismos físicos, inmunológicos y de drenaje.

### **2.1 Mecanismos físicos**

Las barreras físicas que impiden el acceso de microorganismos al útero son la vulva, el anillo vestibular vaginal y el cuello uterino (LeBlanc & Causey, 2009).

### **2.2 Inmunológicos**

Posteriormente al ingreso de agentes bacterianos, se desencadena una rápida liberación de mediadores quimiotácticos dentro de los que se encuentran leucotrienos, productos del complemento y prostaglandinas (PGE y PGF<sub>2</sub>α) que inducen la rápida migración de neutrófilos hacia el lumen. Junto a esta migración ocurre una trasudación y flujo de inmunoglobulinas, las cuales son producidas localmente por células plasmáticas en el endometrio.

#### **2.2.1 Inmunoglobulinas**

El endometrio de las yeguas es considerado parte del sistema inmune porque su mucosa es capaz de producir y secretar inmunoglobulinas. La difusión pasiva de inmunoglobulinas desde la circulación periférica al interior del lumen uterino también puede ocurrir. Las inmunoglobulinas (Ig) están presentes en el epitelio glandular y luminal y también en las secreciones. Aunque se describen tres tipos de inmunoglobulinas en el tracto reproductivo de la yegua: IgG, IgM e IgA, esta última es la que predomina (Mitchell et al., 1982). La presencia de estas Ig está regulada por la producción a nivel de las células plasmáticas y células epiteliales en

estos tejidos, además del paso desde la sangre que representa un aporte importante en casos de reacciones inflamatorias.

La concentración de estos anticuerpos en el útero está regulada por los niveles de hormonas esteroideas, originando un aumento de la concentración de IgA durante la fase estral del ciclo. Normalmente los niveles de IgA en útero son mayores a los niveles séricos, la explicación de ello es que la IgA sería producida básicamente a nivel local, constituyéndose en un factor protector importante en la superficie mucosa al prevenir la adherencia de bacterias a la superficie epitelial y considerando, además, que su producción es estimulada en forma más eficiente por la infección local que por la administración parenteral de antígenos o por infección sistémica.

### **2.2.2 Polimorfonucleares**

La presencia de gérmenes patógenos dentro del útero genera una respuesta inflamatoria caracterizada por la vascularización sanguínea y linfática con infiltración leucocitaria. Los principales leucocitos implicados en la respuesta inmune celular del útero son los polimorfonucleares (PMN). El número de estas células inflamatorias en la luz del útero se eleva drásticamente tras la entrada de los microorganismos y se mantiene durante varios días. Estas células constituyen una barrera fundamental en la defensa uterina a la infección siendo su acción principal la fagocitosis. La migración de PMN al útero se inicia mediante la liberación de factores quimiotácticos en el lugar de la inflamación; el complemento, las prostaglandinas, los leucotrienos, la histamina y algunas enzimas pueden actuar como quimioatrayentes. El proceso de opsonización también desempeña un papel importante en el mecanismo de defensa uterino mediante el aumento de la fagocitosis por parte de los PMN. Las opsoninas se unen a la superficie de los microorganismos proporcionando sitios de unión para que los PMN ataquen al microorganismo; el complemento y la IgG son las principales opsoninas en el fluido uterino.

Se ha demostrado en condiciones *in vitro* que los PMN obtenidos de yeguas susceptibles a la endometritis no son tan eficientes como aquellos recolectados de yeguas resistentes a la endometritis (Liu et al., 1986; Watson et al., 1987).

En un estudio de Fumuso et al. (2007) tras muestrear yeguas resistentes y susceptibles a la endometritis se llegó a la conclusión de que en las yeguas susceptibles hay un mayor número de PMNs en el útero, son positivas a MCH – II (sistema del complemento) y una mayor expresión de interleuquinas 8 (IL-8) durante el estro, lo cual lleva a la inflamación constante del endometrio.

Actualmente, se sabe que los PMN además de fagocitar bacterias, tienen la habilidad de producir trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Lögters et al., 2009). Esto es posible gracias a que los PMN liberan su ADN y complejos moleculares asociados al ADN que a su vez

llevan elementos nucleicos y proteínas citoplasmáticas que se encargan de atrapar y matar a las bacterias en el lugar que están produciendo la infección (Lögters et al., 2009). Este es un proceso activo, que se conoce como NETosis, se diferencia de la necrosis y la apoptosis e implica una respuesta antiinflamatoria y antimicrobiana.

Se sabe que cuando bacterias como *S. Zooepidermicus* o *E. Coli* entran en contacto con los PMN se estimula la liberación de NETs. Por lo tanto se establece que la liberación de NETs por medio de los PMN puede ser uno de los sistemas de defensa de las yeguas frente a la endometritis (Rebordão et al., 2014).

Aunque los NETs pueden funcionar como una primera línea de defensa, evitando la propagación de infecciones bacterianas, también liberan moléculas que contribuyen al daño dentro de los tejidos inflamados (Lögters et al., 2009). Entre estas moléculas se encuentran mieloperoxidasa, elastasa y catepsina G, que son proteínas con propiedades antimicrobianas (Lögters et al., 2009). Por tanto, los NETs a pesar de funcionar como primera línea defensiva, presentan como principal inconveniente la fibrosis endometrial secundaria que pueden causar.

## **2.3 Drenaje uterino**

### **2.3.1 Contractibilidad del endometrio**

La respuesta muscular del útero y el drenaje uterino han sido reconocidos como los principales contribuyentes al mecanismo de defensa uterino (Troedsson & Liu, 1991, 1993; LeBlanc et al., 1994). Las contracciones uterinas son necesarias para la eliminación del fluido, de los restos inflamatorios, de las bacterias y promover el drenaje linfático. La contractibilidad del endometrio está regulada por las diferentes hormonas que participan en la reproducción como son la oxitocina, estrógenos, progesterona y PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y también por interacciones neuronales.

La oxitocina, la liberación de neurotransmisores debido a la estimulación sexual y la liberación intrauterina de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  durante la inflamación desencadenan contracciones del miometrio, que llevan a la eliminación uterina de material después de la reproducción o la infección. A su vez los estrógenos son los responsables de regular la capacidad de contracción del miometrio por medio de la estimulación de receptores para la oxitocina.

Por otra parte la progesterona va a ejercer el efecto contrario, es decir, disminuye la presencia de receptores para la oxitocina, lo que se traduce en una disminución de la contracción del endometrio. Al verse disminuida la contracción del miometrio se va a producir una incompleta eliminación del contenido del útero lo que por lo tanto prolongará la inflamación del mismo. Además los estrógenos favorecen la síntesis de prostaglandinas por parte de las células del endometrio, mientras que se sospecha que la progesterona tiene una acción contraria (Abel & Baird, 1980). Por tanto la presencia de oxitocina tendrá un efecto positivo sobre la

contractibilidad del endometrio, mientras que la existencia de progesterona supondrá un efecto negativo sobre la contractibilidad del mismo.

En 1990 se demostró que las yeguas susceptibles a padecer endometritis postcoital eran incapaces de drenar adecuadamente el útero.

Cuando no hay infección uterina la actividad del miometrio no difiere entre las hembras susceptibles y las resistentes a la endometritis. Sin embargo, con infección, hay un aumento inicial de la actividad uterina, concretamente de la frecuencia e intensidad de las contracciones, que permanece incrementada por un máximo de 20 horas en las yeguas resistentes, pero desaparece entre las 6 y las 10 horas en las yeguas susceptibles (Troedsson et al., 1993). La disfunción miometrial en yeguas puede deberse a un menor número de receptores  $\alpha$  – adrenérgicos, a falta de respuesta de los receptores o a una deficiencia en la traducción de la señal. Se ha demostrado que la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  – adrenérgicos resulta en contracciones en las yeguas resistentes, pero no en las susceptibles, y los agonistas  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  – adrenérgicos mejoran la contractibilidad uterina después del tratamiento con oxitocina en las yeguas resistentes (DeLille et al., 2000; Reitzenstein et al., 2002).

Se ha postulado como una de las causas de la falta de contractibilidad del miometrio una falta de receptores para la oxitocina en este, pero se ha descartado porque el drenaje uterino y la presión intrauterina son similares tanto en las yeguas resistentes como en las susceptibles después de ser tratadas con oxitocina (LeBlanc et al., 1994; Cadario et al., 1999). Además las yeguas susceptibles después de ser tratadas con oxitocina presentan contracciones uterinas, por lo que se sugiere que la causa sea una disfunción en el traslado de la señal eléctrica a través de las células miometriales (Reitzenstein et al., 2002).

### **2.3.2 Cambios vasculares**

El bajo drenaje linfático es también una de las causas que pueden llevar a la aparición de endometritis. Cuando el cérvix se cierra el sistema linfático del útero drena las partículas desde el lumen uterino, de tal forma que limpia, disminuye el edema y elimina las células inflamatorias del endometrio (LeBlanc, 1991). Con la edad se puede dar un fallo en el sistema de drenaje linfático, esto a su vez lleva a una disminución de la capacidad de evacuación y por tanto se ve favorecida la aparición de endometritis. Además, un útero en péndulo, con modificación del drenaje linfático o cervical y atrofia de los pliegues endometriales puede contribuir también a la acumulación de fluido (LeBlanc & Causey, 2009).

La falta de drenaje va a promover la acumulación de líquido y por tanto prolongar en el tiempo la inflamación y el edema.

### **2.3.3 El aparato mucociliar**

El moco juega un importante papel en la protección y en la limpieza de las superficies mucosas (Sleigh et al., 1988). A nivel del tracto reproductivo puede tener un rol similar ya que el endometrio equino está cubierto por una capa mucosa (Causey et al., 2000). La combinación de las contracciones uterinas y la propulsión del moco por los cilios puede prevenir la adhesión bacteriana al endometrio y permite “barrer” las bacterias muertas y células inflamatorias al exterior a través del cérvix (LeBlanc & Causey, 2009). La acumulación de fluido en el útero va a alterar el sistema de defensa uterina y también puede afectar a las corrientes ciliares, algo común en yeguas adultas, asociándose a subfertilidad. Aunque el moco tiene una función protectora su producción en exceso tiene efectos negativos sobre la fertilidad (LeBlanc & Causey, 2009). Mientras tiene lugar el proceso de inflamación del útero se produce un incremento en la producción de moco y en el tamaño de las células epiteliales del endometrio (Causey et al., 2008). En un endometrio crónicamente inflamado se va a producir una pérdida del epitelio, alteración de la arquitectura luminal, y pérdida de la capa mucosa. Todo esto promueve la adhesión de los microorganismos patógenos, contribuyendo así a la persistencia de la infección uterina. Los cambios en la producción y viscosidad del moco y en las funciones de los cilios no solo afectan al vaciado del útero sino que también pueden interferir en la penetración de los antibióticos resultando en un fallo terapéutico o incluso pueden dar lugar a la aparición de resistencias (LeBlanc & Causey, 2009).

Por estos motivos conviene mantener la producción de moco en niveles estables, es decir que no se produzca ni en exceso ni en defecto.

### **3. Factores de riesgo**

Como ya se comentó anteriormente, los factores de riesgo que favorecen la aparición de endometritis serán aquellos que favorezcan la entrada de microorganismos y su diseminación en el útero.

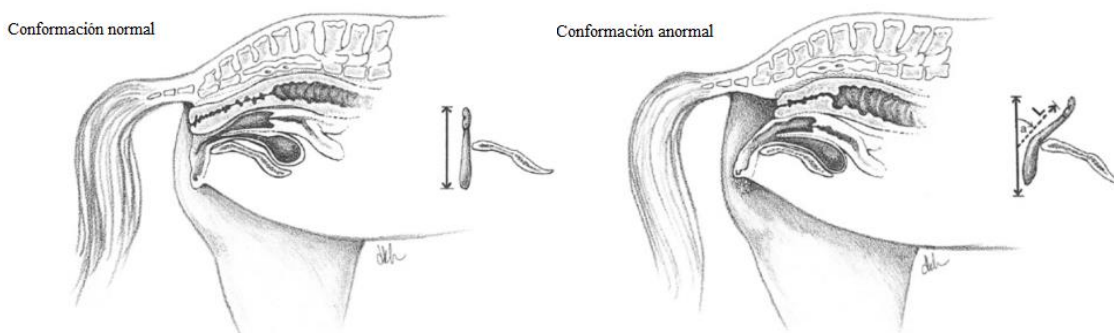
Se definen tres condiciones que serían básicamente las de mayor interés como elementos que favorecen la aparición de esta patología.

#### **3.1 Deficiente conformación anatómica de la vulva**

Se da principalmente en yeguas con baja condición corporal, pero también puede aparecer en yeguas con atrofia muscular por la edad, por una inserción deficiente de la cola o por relajación de los ligamentos pélvicos durante partos sucesivos (Pascoe, 2006). La conformación deficiente lleva al inadecuado cierre de la vulva, exponiéndola a la entrada de material fecal. Igualmente, la entrada de aire (pneumovagina) incrementa de forma severa la predisposición a las infecciones bacterianas del útero.

La mala conformación lleva a cambios en la inclinación de la vulva, como se muestran en la Figura 1.

Tanto la entrada de aire o heces como la estanqueidad de orina predisponen al animal a padecer una endometritis, por contaminación constante del aparato reproductivo, ya que las barreras anatómicas que impiden la contaminación del mismo están alteradas.



**Figura 1.** *Diferencia entre la conformación normal y anormal de la vulva en yeguas* (recuperada de Pierre, J. H. & Blackford, J., 2016).

### **3.2 Inadecuada higiene durante la inseminación artificial o durante la monta**

La inseminación artificial debe de ser un procedimiento lo más aséptico posible, para minimizar la contaminación y en consecuencia la inflamación. El semen usado debe de estar en condiciones óptimas, preparado con un diluyente adecuado que contenga antibióticos de amplio espectro para controlar el crecimiento bacteriano.

La monta puede favorecer la aparición de una endometritis que se prolongue más tiempo de lo debido si se produce un excesivo trauma, si hay una falta de higiene y si se producen demasiadas montas, además el mismo eyaculado del semental puede diseminar un gran número de bacterias. Por este motivo es preferible que antes de la monta se lleve a cabo un lavado del pene del macho con agua y sustancias no irritantes y que la yegua se encuentre en el momento adecuado del ciclo estral, justo antes de ovular para que no se produzca un número excesivo de montas.

### **3.3 Elevada concentración espermática**

El semen tiene un importante papel en la inflamación del endometrio que ocurre después de la monta o inseminación artificial. Los espermatozoides pueden iniciar una respuesta inflamatoria en el útero (Fiala et al., 2007) ya que parecen reclutar PMNs desde la sangre a la luz uterina, por medio de la activación del sistema del complemento (Troedsson et al., 1995).

Además es sabido que la concentración espermática y el número de espermatozoides pueden dar lugar a diferentes grados de inflamación del útero. A diferencia de lo que se puede pensar, se sabe que, el plasma seminal no da lugar a una respuesta inflamatoria como la producida por los espermatozoides, por lo que estos últimos son los únicos responsable de la inflamación que tiene lugar en el útero (Fiala et al., 2007). En el estudio llevado a cabo por Fiala et al. (2007) se concluyó que los componentes de la inseminación provocan una respuesta inflamatoria en el útero que es más rápida cuanto mayor sea la concentración de espermatozoides.

Los espermatozoides llegan al oviducto una hora después de la monta y dos horas después de la inseminación artificial, sea semen refrigerado o congelado. Cuatro horas más tarde hay una gran cantidad de espermatozoides en el oviducto, pero pasadas seis horas se produce una reducción en su número, esto sugiere que se produce una eliminación de espermatozoides en el oviducto y un cese en el transporte del mismo a lo largo del útero. El drenaje por medio de las contracciones uterinas es uno de los mecanismos que explica la reducción del número de espermatozoides en el mismo, tomando este proceso junto a otros un papel decisivo en la duración de la inflamación que se produce en el útero tras la monta o IA pudiendo marcar la diferencia entre una endometritis transitoria o patológica.

## **Diagnóstico**

En muchas ocasiones las yeguas son tratadas de forma empírica sin tener un diagnóstico que lo justifique o por presentar solo un cultivo positivo que no se acompaña de signos de inflamación. Como consecuencia de este diagnóstico poco fiable los resultados del tratamiento no siempre son los esperados. El diagnóstico de la endometritis se basará, principalmente en la historia clínica del animal, si ha presentado episodios anteriores de subfertilidad, acumulación de líquido en útero, etc; la exploración del mismo mediante el examen ecográfico, examen vaginal con espéculo, examen cervical, exámenes complementarios como citología, biopsia endometrial y endoscopia endometrial (LeBlanc & Causey, 2009).

Las yeguas con endometritis clínica son las más fáciles de diagnosticar por la presencia de signos clínicos. Entre los signos más característicos se encuentra la acumulación de líquido intrauterino. Otro de los signos que pueden aparecer en yeguas con endometritis son: vaginitis, flujo vaginal e intervalos cortos entre estros. A diferencia de las anteriores, las yeguas que presentan endometritis subclínica suponen un problema para el veterinario porque en ocasiones el único signo que presentan, a mayores de la subfertilidad, es un pequeño edema uterino. En estos casos será necesario recurrir a otros métodos de diagnóstico como el cultivo, la citología o la biopsia, solos o combinados (Riddle et al., 2007).

## **1. Examen con espéculo vaginal**

El examen con espéculo vaginal nos permite evaluar el flujo vaginal y la situación del orificio externo del cérvix y detectar condiciones patológicas (Greenhoff et al., 1975).

En el examen con espéculo vaginal de las yeguas con endometritis, nos podemos encontrar con los siguientes hallazgos (Brinsko et al., 2011):

- Enrojecimiento, consecuencia de un incremento de la vascularización por la inflamación existente.
- Descarga de contenido a través del cérvix.
- Presencia de orina en el interior de la vagina, esto es consecuencia de una mala conformación de la misma y que a su vez puede generar la endometritis.
- Presencia de heces también en el interior de la vagina, consecuencia también de fallos conformacionales.

Este examen es el más básico pero nos puede ayudar a ver los cambios morfológicos relacionados con la endometritis.

## **2. Ecografía**

En yeguas la evaluación con ultrasonidos del tracto reproductivo se realiza generalmente con una sonda transrectal. Antes del uso de la ecografía, era difícil determinar la presencia, y mucho menos la cantidad de líquido presente en el útero de las yeguas. El uso de la ultrasonografía en la reproducción ha tenido un profundo impacto en la capacidad de detectar la presencia de líquido intrauterino en la yegua, así como la gravedad del proceso. Ser capaces de evaluar el tipo del fluido, y el volumen de fluido acumulado, nos da información importante sobre la presencia y severidad de la endometritis (Liu & Troedsson 2008), tomando especialmente importancia si este se realiza en etapas tempranas de la enfermedad.

Durante el estro se pueden encontrar pequeñas cantidades de líquido sin que este tenga relación con el padecimiento de una endometritis, se trata de un hallazgo normal, siempre y cuando el diámetro de la luz uterina sea inferior a 2 centímetros. Cantidades superiores sugieren que los mecanismos de limpieza uterina son pobres y se asocia con un incremento de la susceptibilidad a una endometritis persistente. Tras la monta si examinamos a la yegua con el ecógrafo y aparece una imagen que revele que el útero acumula más de 2 centímetros de fluido entre las 6 horas anteriores y las 36 horas posteriores a la monta estaremos ante un claro diagnóstico de yegua susceptible a endometritis post cubrición (Brinsko et al., 2003). La presencia de líquido en diestro siempre será indicativo de endometritis. Además, en yeguas con endometritis aguda, puede ser detectado un ligero engrosamiento de la pared uterina.

Está demostrado que la presencia de fluido en el útero durante el período ovulatorio se asocia con una disminución de las tasas de preñez, al no generarse en el útero el medio idóneo para la supervivencia del embrión (Barbacini et al., 2003). La incidencia y la severidad de la

acumulación de líquido intraluminal aumenta con la edad, de tal forma que Zent et al. (1998) reportaron que la incidencia era del 57% en yeguas de 6 años mientras que aumentaba hasta en un 75% en yeguas de 14 años. A pesar de todo ello, la evaluación de la presencia y cantidad de líquido por sí solo no representan un método absoluto para diagnosticar una endometritis. Como ya se comentó, en las endometritis subclínicas no existe líquido en la luz del útero. Sin embargo, la evaluación de este fluido y la densidad ecográfica son útiles para determinar la gravedad y presencia de endometritis clínicas.

### **3. Laboratorial**

El diagnóstico laboratorial de la endometritis se basa en la realización de un cultivo bacteriano, una citología y/o una histología.

La citología consiste en el examen microscópico de las células que aparecen en la luz uterina, la histología se fundamenta en el examen de los tejidos endometriales y el cultivo en la detección e identificación de microorganismos.

#### **3.1 Toma de muestras**

La recogida de muestras para cultivo, citología e histología, independientemente de la técnica que se use, se tendrá que realizar con la mayor asepsia posible. Se procederá a limpiar la zona del periné de la yegua con una solución desinfectante, a continuación se secará la zona con papel de un solo uso, y si es posible se recogerá la cola del animal para facilitar el trabajo.

##### **3.1.1 Biopsia**

La biopsia uterina está indicada para descubrir alteraciones del tracto genital, cuando nos encontramos con yeguas con historia de baja fertilidad, abortos, reabsorción embrionaria, piómetra, mucometra o, incluso, para realizar un pronóstico sobre la fertilidad. La biopsia se utiliza para el estudio histopatológico del endometrio en el cual podremos evaluar: la integridad estructural del endometrio, la dilatación de glándulas endometriales y de los vasos linfáticos, la presencia de infiltrados de células inflamatorias como PMN y linfocitos y el grado de fibrosis endometrial (McCue, 2014).

La técnica para la toma de muestras con biopsia, es la siguiente:

El veterinario que vaya a tomar la muestra debe de colocarse un guante de exploración rectal estéril y lubricarlo con gel lubricante también estéril. Pasará las pinzas de biopsia cerradas, guiándolas con su mano al interior de la vagina y atravesará cuidadosamente el cuello del útero con ellas. En el momento en el que las pinzas ya han pasado el cuello del útero extraerá su brazo de la vagina de la yegua y lo introducirá en el recto para guiar las pinzas de biopsia hacia la ubicación correcta. Una vez que las pinzas de biopsia se localicen en el lugar idóneo para la toma de la muestra se abren, como se ve en la figura 2, y al mismo tiempo se aplica presión

desde el recto para llevar tejido endometrial al interior de la zona de corte de las pinzas. Se cierran las pinzas para recoger la muestra de tejido endometrial (McCue, 2014).



**Figura 2.** *Pinzas de biopsia en el interior del útero, en la zona adecuada para la toma de la muestra (recuperada de McCue, 2014).*

A continuación las pinzas de biopsia serán retiradas y la muestra obtenida se fijará en una solución con un 10% de formol para realizar el examen histopatológico (Doig et al., 1981; Buczkowska et al., 2014). A pesar de realizar la biopsia con la mayor destreza posible existe riesgo de contaminación si la pinza de biopsia no se encuentra recubierta por una camisa protectora cuando la introducimos y retiramos a través del cérvix (Katila, 2016).

La zona ideal para la toma de muestras difiere entre estudios, algunos dicen que la zona de elección es la base del cuerno (Buczkowska et al., 2014), mientras que otros toman como preferente la zona de unión entre el cuerpo del útero y los cuernos (Dearmas, 2014), ya que consideran que es la más representativa. El momento idóneo para la toma de muestras difiere también entre estudios, McCue (2009), afirma que se pueden tomar en cualquier momento del ciclo estral dada la fácil dilatación del cérvix en yeguas, mientras que otros como Ferris (2015), dicen que el mejor momento es cuando la yeguas se encuentran en estro. Sea cual sea el momento del ciclo estral en el que recojamos la muestra debemos tener presente que la histología del útero varía según el momento del ciclo en el que se encuentre (McCue, 2014).

Hoy en día, la biopsia está considerada el método “gold standard” para el diagnóstico de endometritis al ser el que obtiene mejores resultados en comparación con el “cytobrush” y el hisopado (Rua et al., 2018). Si bien, antiguamente, no todos los estudios llegaban a la misma conclusión de tal forma es que Ricketts & Barrelet (1997) aseguraban que la biopsia no permitía la evaluación precisa del endometrio.

### **3.1.2 Cytobrush**

El “cytobrush” se utiliza para la toma de muestras que luego utilizaremos para cultivo y citología.

Para la toma de muestras se pasa el “cytobrush” protegido, a través de la vagina y del cuello uterino hacia el útero con la ayuda de nuestro brazo, previamente lubricado y con un guante de exploración rectal. Tomaremos muestras, haciéndolo rotar contra la pared uterina en el sentido de las agujas del reloj, de la zona deseada que puede ser el cuerno, el cuerpo uterino o la base de los cuernos, según lo deseado. Tras realizar esta operación se extrae el “cytobrush” y se hace rodar su superficie sobre un portaobjetos de vidrio estéril para el examen citológico. Para el examen microbiológico se hace rodar el “cytobrush” sobre el medio de cultivo elegido.

Son varios los estudios en los que se comparan el “cytobrush” con otros métodos para la toma de muestras. En un estudio llevado a cabo por Buczkowska et al. (2014), no se encontraron diferencias significativas, al comparar los resultados obtenidos con la biopsia endometrial y “cytobrush” para su uso en citología o cultivo, tanto en el número de cultivos positivos como en los hallazgos de citología al ser las muestras tomadas por los métodos anteriormente mencionados. Sin embargo si nos referimos a la integridad celular, se han obtenido diferentes resultados según cada estudio, Katila (2016), afirma que cuando se toman las muestras con hisopo las células están intactas a diferencia de si se usa “cytobrush” o lavado con bajo volumen, con el segundo de los métodos las células aparecen fragmentadas y con el tercero alteradas. En contraste se encuentra Cocchia et al. (2012), que afirma que las células obtenidas con “cytobrush” sufren menos alteraciones que las obtenidas por lavado. Una explicación a la mayor alteración celular obtenida con la técnica del lavado es que se lleva a cabo la centrifugación del líquido durante el procesado de la muestra, algo que no ocurre cuando se toma la muestra con “cytobrush”.

Una de las desventajas del “cytobrush” es que sus fibras rígidas pueden ser traumáticas, lo que podría ser responsable de la fragmentación celular (Martin – Hirsch et al., 2000).

### **3.1.3 Hisopo**

Igual que en el caso anterior, los hisopos se utilizan para tomar muestras tanto para cultivo como para citología y su uso es igual de sencillo y rápido. Los hisopos se presentan en un envoltorio de plástico rígido que contiene una mezcla con gotas de solución salina estéril.

El procedimiento para introducir el hisopo en el útero es similar al utilizado con el “cytobrush” o la biopsia. Cuando el hisopo llega al cuerpo uterino se desliza sobre la superficie del endometrio durante unos 15 segundos. Se deja otros 15 segundos el hisopo en el interior del útero para que absorba las secreciones (De Amorin et al., 2012). Pasado este tiempo se retira con cuidado del interior de la yegua y se hace rodar sobre un portaobjetos de vidrio estéril para el estudio citológico de la muestra. Para el examen microbiológico se hace rodar el hisopo sobre el medio de cultivo seleccionado.

### **3.1.4 Lavado uterino**

El examen del líquido procedente de un lavado uterino proporciona un diagnóstico más preciso de las condiciones endometriales que el proporcionado por las muestras tomadas con hisopo o “cytobrush”, dado que además del estudio citológico y el cultivo, podemos evaluar las características del contenido del útero (LeBlanc et al., 2007). En un principio se utilizaban grandes cantidades de líquido, pero actualmente se sabe que con un pequeño volumen de líquido es suficiente. Para obtener este líquido se realiza un lavado con un bajo volumen de suero salino o Ringer Lactato, aproximadamente de 200 a 250 ml. La solución de lavado se introduce en el útero a través de un catéter estéril que atravesará el cérvix, este proceso se realiza con la ayuda del brazo del examinador, el cual estará cubierto por una manga estéril y lubricado también con gel estéril (LeBlanc et al., 2007). La solución de lavado se deja en el útero durante aproximadamente 30 segundos, al mismo tiempo que se manipula y masajea el mismo por palpación transrectal. Luego es recogido por gravedad en el mismo bote que contenía el fluido a través de un sistema cerrado. Cabe mencionar que las cantidades de líquido a recoger difieren según unos estudios y otros, se estipula tomar volúmenes que van de los 60 hasta los 500ml.

En el fluido obtenido se puede evaluar la presencia de PMN y/o realizar su análisis microbiológico. En el segundo caso es necesario su transporte en frío, en un medio especial que contiene recipientes que incorporan hielo, de tal forma que la temperatura no supere los 5°C. Se dejará sedimentar por gravedad durante 30 minutos. Después de sedimentar se recogerán 15mL del mismo, que pasarán a ser centrifugados a 400G durante 10 minutos. Tras la centrifugación el sobrenadante se remueve y el “pellet” es recogido para el cultivo estéril en agar sangre. (Rua et al., 2018).

La toma de muestras con el lavado con bajo volumen se considera mucho más sensible que el muestreado con hisopo o “cytobrush”, porque la muestra comprende toda la superficie endometrial por lo que estamos obteniendo una muestra mucho más representativa que al realizar el hisopado o cepillado de una zona única. Además el lavado con bajo volumen permite aislar más patógenos que el hisopado, por el mismo motivo (LeBlanc et al., 2007). Sin embargo para Ferris et al. (2015), existe un mayor riesgo de contaminación al tomar la muestra por medio de lavado con bajo volumen para cultivo, por lo que esta se debe de interpretar con precaución. Además también indican que categorizar el grado de inflamación representado en una muestra citológica obtenida por lavado con bajo volumen puede ser difícil (Ferris, 2015).

Cuando se evalúan yeguas con problemas crónicos de infertilidad y con citologías y cultivos negativos, el examen de fluido uterino resulta ser una valiosa herramienta de diagnóstico (De Amorin et al., 2012). En un estudio de De Amorin et al. (2012), resultó ser dos veces más sensible la apariencia del fluido uterino que el cultivo por biopsia, por este motivo, la apariencia anormal del fluido uterino debe de alertar al veterinario clínico por la elevada probabilidad que

existe de que ese animal padezca endometritis. A mayores del cultivo y de la citología, la apariencia del fluido uterino se considera diagnóstica (Katila, 2016).

### **3.2 Análisis de las muestras**

#### **3.2.1 Cultivo**

Las muestras obtenidas mediante cualquiera de los métodos anteriores pueden ser utilizadas para evaluar la presencia de microorganismos en el interior del útero, su identificación y la realización de antibiogramas.

El método estándar para cultivar los microorganismos en el diagnóstico de la endometritis en yeguas consiste en incubar las bacterias en placas con Agar Sangre a 37°C, en condiciones aeróbicas. El cultivo se revisará a las 24, 48 y 72 horas si es necesario, para comprobar si existe o no crecimiento bacteriano (Katila, 2016). Las muestras que son tomadas para cultivo deben de conservarse a 5°C tras su recolección hasta su llegada a laboratorio. El diagnóstico se basa en el tamaño de las colonias, la morfología, pigmentación y grado de hemólisis.

Aunque el medio Agar Sangre es el más utilizado, existen muchos otros medios de cultivo que se pueden usar para la identificación de determinados microorganismos. De hecho existe un medio de cultivo específico y disponible para la identificación de los microorganismos causantes de la endometritis equina, que se conoce como Brilliance Urinary Tract Infection Agar (Beehan & Mckinnon, 2009). A pesar de que según la literatura, se puede realizar la toma de muestras en cualquier momento, lo idóneo es que la yegua se encuentre al comienzo del estro ya que el cérvix se encuentra relajado y el útero es más resistente a la infección.

Las bacterias que crecen con mayor frecuencia en los cultivos positivos son: *E. Coli*, *Streptococcus*  $\beta$  – hemolítico y *Pseudomonas spp.* No solo aparecen bacterias sino que en ocasiones nos podemos encontrar con hongos causantes también de endometritis (Katila, 2016).

Si en la placa de cultivo solo se desarrollan dos colonias de coliformes o estreptococos, llegar a determinar su nivel de patogenicidad es complicado, ya que estos además de causar endometritis también se encuentran formando parte de la microbiota normal del tracto genital de las yeguas y sementales (Scott et al., 1971). Se ha estimado que es necesario encontrarse con al menos 10 colonias de microorganismos para confirmar que estos son los causantes de la endometritis (Waelchli et al., 1992).

#### **3.2.2 Citología**

Del mismo modo que para el cultivo, las muestras obtenidas mediante cualquiera de los métodos citados anteriormente pueden ser utilizadas para el examen citológico.

La citología endometrial revela la presencia de células epiteliales, PMNs, glóbulos rojos, detritus, mucus, hifas de hongos, levaduras y bacterias (LeBlanc, 2011). Su uso es eficaz para el diagnóstico de la inflamación uterina y también para la evaluación de la terapia instaurada. En

este tipo de estudio el número de células recogidas es crítico y se ve influenciado por los niveles de inflamación. La citología endometrial es una técnica rápida y barata que permite detectar la presencia de endometritis (Knudsen, 1964; Riddle et al., 2007).

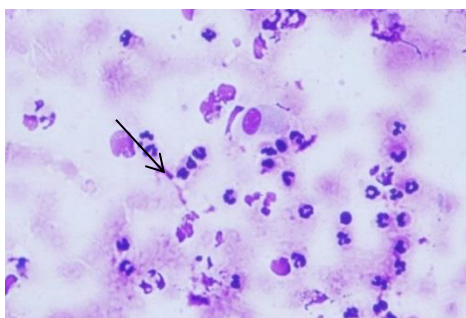
Preparación de la muestra para citología:

Tras colocar la muestra recolectada sobre un portaobjetos, que debe de llevar el nombre del paciente y la fecha, dejaremos secar el conjunto al aire durante unos minutos y posteriormente lo teñiremos con un panóptico rápido tipo Diff Quik (Ferris et al., 2015).

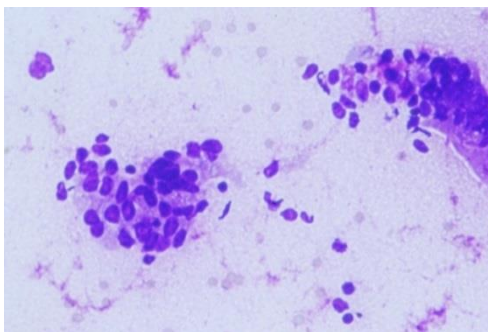
La presencia de células inflamatorias en el interior del útero, en cantidad superior a la normal, indicará la existencia de una inflamación (Katila, 2016). Las más habituales serán los PMN ya que son las primeras en llegar tras la entrada de un agente agresor. Sin embargo, si el problema persiste, aparecerán linfocitos y células mononucleares, permitiéndonos diferenciar la inflamación aguda de la crónica en función de los tipos celulares predominantes (McCue, 2014). Por otra parte, en casos de pneumovagina, infección fúngica o reflujo de orina al útero podemos encontrar eosinofilia en la muestra (Slusher et al., 1984).

Existen varios criterios para establecer que un animal es positivo a la endometritis por medio de la citología, y son los siguientes:

- El número de PMN contabilizados por campo. Si la citología presenta dos o más neutrófilos por campo se considera que la yegua es positiva (Riddle et al., 2007). Véase la figura 3.
- El porcentaje total de PMN sobre el número total de células de la muestra. Cuando los PMN representan más del 2% de las células se considera al animal positivo a la endometritis (Overbeck et al., 2011).



**Figura 3.** Citología positiva, con un elevado número de neutrófilos.



**Figura 4.** Citología negativa.

El endometrio de la yegua tiene una amplia gama de aspectos citológicos normales que fluctúan a lo largo del año. El tipo de células que nos vamos a encontrar dependerá de la fase del ciclo estral en la que se encuentre el animal, por lo que durante el anestro las glándulas endometriales se encuentran inactivas y las células tienen un aspecto cuboide o escomoso, en el estro las células epiteliales tienen un aspecto columnar y hay edema en la lámina propia y en el diestro el epitelio puede tener un aspecto que va de columnar a cuboide (McCue, 2014). Tendremos en cuenta que las células epiteliales escamosas representan un hallazgo que difiere de la normalidad, ya que generalmente están presentes en yeguas postparto y en yeguas que presentan reflujo de la orina al útero (Couto & Hughes, 1984; Slusher et al., 1984; Saltiel et al., 1987).

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que si nos encontramos con un elevado número de células escamosas en la preparación lo más probable es que se trate de una contaminación vaginal. Además si en la muestra hay un gran número de células epiteliales uterinas alteradas o degeneradas es posible que se hayan dado fallos en la preparación, manipulación o almacenamiento de la muestra antes de la tinción, aunque también se puede asociar a una infección uterina crónica (Ferris et al., 2015).

Obtener un cultivo positivo no siempre se traduce en la presencia de células inflamatorias en la muestra citológica. Son diversos los estudios llevados a cabo en los que dependiendo del microorganismo aislado aparecen en un mayor o menor porcentaje células inflamatorias en la citología. Tal es así que Riddle et al. (2007) informaron de que cuando aislaban a *S. equi* subsp. *Zooepidemicus* en el cultivo solo el 65% de las yeguas positivas a este microorganismo presentaban células inflamatorias en la citología. Los cultivos positivos para *E. Coli* y *P. aeruginosa* reportaron menores porcentajes de citologías positivas, concretamente en el 55% y 52% de los casos. Nielsen et al. (2010) notaron que el 50% de las hembras con un cultivo positivo a *E. Coli* presentaban células inflamatorias en su citología y que el 70% de las yeguas positivas a otros microorganismos se asociaban con la presencia de células inflamatorias en el estudio citológico.

Como se ha comentado la toma de muestras para realizar la citología en yeguas se puede realizar por diferentes métodos y se basa en la presencia de PMN. En un estudio llevado a cabo por Katila (2016), se pudo diagnosticar el 75% de las yeguas gracias a la técnica de obtención de bajo fluido uterino, el 50% por medio de hisopado y el 25% por "cytobrush". Sin embargo, para De Amorin et al. (2012), la citología presenta una mayor sensibilidad cuando la muestra se toma por hisopo a diferencia de cuando se toma fluido uterino, porque en las preparaciones citológicas con fluido uterino la preservación de las células es menor y aparecen más desechos lo que dificulta su interpretación. Con esto último también está de acuerdo LeBlanc, en un estudio que realizó en 2007.

Christoffersen et al. (2015) demostró que la sensibilidad de la citología fue mayor cuando se utilizó la biopsia endometrial (0,33) para la toma de muestras, al compararlo con el hisopado del

útero y con el lavado uterino de bajo volumen, obteniendo estos valores de 0,09 y 0,08 respectivamente.

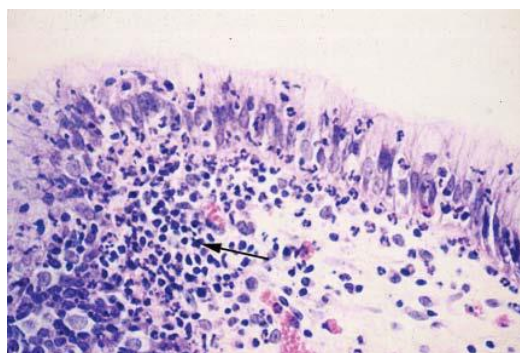
Por otra parte, si tenemos en cuenta la integridad de las células la mejor técnica es el hisopado, ya que las células recolectadas aparecen intactas, mientras que si se toma la muestra con “cytobrush” o por medio de la colecta de fluido uterino las células van a aparecer alteradas (Katila, 2016).

Recientemente se ha validado la colecta de bajo volumen uterino como una alternativa al uso de hisopos endometriales para el examen microbiológico y citológico de la endometritis.

### **3.2.3 Histopatología**

Como ya se comentó, las muestras obtenidas en la biopsia pueden ser utilizadas para citología y cultivo, pero su uso predominante es para el estudio histopatológico del endometrio.

La histopatología es de gran utilidad para el diagnóstico de la endometritis en yeguas, permite detectar alteraciones tisulares inflamatorias, como se puede observar en la figura 6, cambios degenerativos y modificaciones a nivel vascular.



**Figura 6.** *Infiltrado de células inflamatorias* (recuperada de McCue, 2014).

Para la preparación de muestras el proceso es el siguiente (Camacho & Vasconcellos, 2016):

1. Se deshidratan las biopsias endometriales sumergiéndolas en concentraciones crecientes de etanol (70°, 95° y 100°), en cloroformo durante 12 horas y se introducen posteriormente durante 1 hora y media en 3 baños sucesivos de parafina.
2. Se realizan cortes de 5 micrómetros de espesor en un micrótomo. Se colocan en un baño termostático a 37°C. Luego se ponen los cortes en un portaobjetos y se dejan secar en estufa para evitar el desprendimiento.
3. Coloración de Hematoxilina y Eosina: se quita la parafina de los cortes con xilol, se introducen en un medio con hematoxilina durante 1 minuto y a continuación en otro medio con eosina durante 1 minuto. Tras la coloración se colocara sobre las muestras ya teñidas un cubreobjetos para su posterior estudio.

Cuando tenemos las muestras ya preparadas procederemos al estudio de las mismas en microscopio.

Kenney & Doig (1986) establecieron unos patrones a seguir para clasificar histopatológicamente el estado del endometrio, que comprende los siguientes grados:

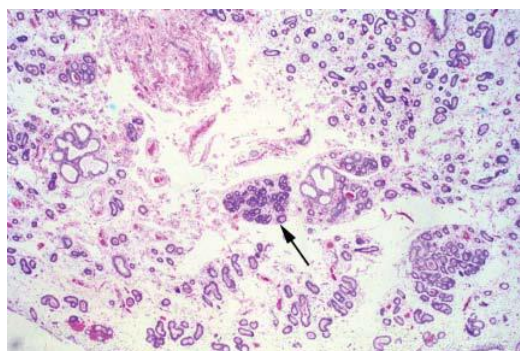
- Grado I: no se observan cambios patológicos en el endometrio y si estos existen son muy leves y esporádicos, como mucho aparece una pequeña inflamación (figura 6) o fibrosis. El endometrio es normal.
- Grado II: presencia de infiltrado inflamatorio difuso, de leve a moderado en el estrato compacto, existencia de focos inflamatorios dispersos en el estrato compacto y en el esponjoso. Se dan cambios fibróticos aislados, con diferente grado de severidad. Atrofia endometrial parcial.
  - o Grado IIA: presencia de uno de estos cambios.
  - o Grado IIB: muestras con más de uno de estos cambios.
- Grado III: inflamación severa difusa y generalizada. Fibrosis periglandular generalizada, lagunas linfáticas palpables e hipoplasia endometrial.

Las tasas de preñez disminuyen y las tasas de pérdida de gestación aumentan a medida que aumentan los grados de condición patológica (McCue, 2014), como se muestra en la tabla 1.

Grado	Grado de cambio endometrial	Tasa de preñez esperada
I	Ausente	80% - 90%
IIA	Leve	50% – 80%
IIB	Moderado	10% – 50%
III	Severo	<10%

**Tabla 1.** *Tasas esperadas de preñez según el grado de cambio endometrial* (recuperada de McCue, 2009).

Los cambios degenerativos se reconocen por la presencia de depósitos de colágeno en forma de fibrosis, como podemos observar en la figura 7, o por la existencia de tejido cicatrizante alrededor de las glándulas endometriales. Otros cambios degenerativos que podemos encontrar incluyen la dilatación quística de las glándulas y la necrosis glandular (McCue, 2014).



**Figura 7.** *Severa fibrosis endometrial. Grado III* (recuperada de McCue, 2014).

Es evidente por los resultados que ninguna de las técnicas proporciona un diagnóstico más preciso de la endometritis que la otra, cada método presenta sus ventajas e inconvenientes en términos de qué tipos de componentes se recolectan y qué diagnóstico se puede determinar a partir de la muestra tomada (Gibson et al., 2001).

## **Tratamiento**

Es necesario tratar a las yeguas con endometritis para que puedan llegar a quedar gestantes, ya que la presencia de líquido en el útero no proporciona un entorno uterino óptimo, y la eliminación de este es necesaria para asegurar la supervivencia del embrión.

No todas las yeguas sufren una endometritis post copula, si no que determinados factores, como la deficiente conformación vulvar, promueve la aparición de líquido intrauterino antes del apareamiento. Estas yeguas deben de ser tratadas antes de que se produzca la monta natural o inseminación artificial, ya que de nada servirá usarlas para la reproducción si antes no eliminamos el líquido acumulado en el útero.

A lo largo de los años las estrategias de tratamiento han variado considerablemente, actualmente se ha producido un aumento en las tasas de preñez gracias a que las estrategias de tratamiento se realizan en base a la fisiopatología de la endometritis y a los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos.

### **1. Preventivo**

#### **1.1 Quirúrgico (Caslick)**

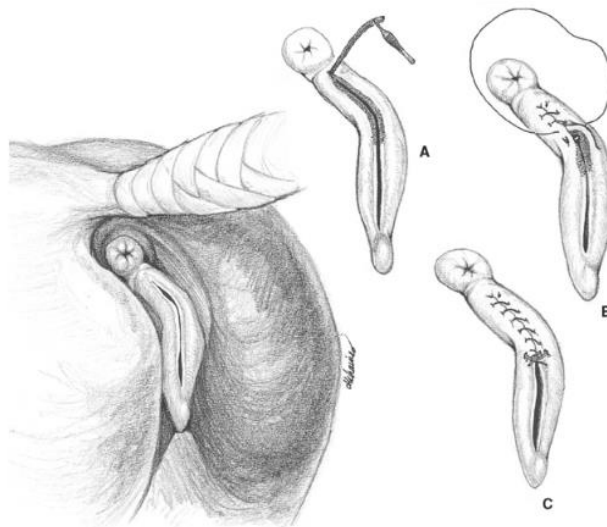
En yeguas con deficiente conformación anatómica es necesario llevar a cabo procedimientos quirúrgicos como la vulvoplastia o también denominada operación de Caslick, para corregir estos problemas.

Antes de realizar la vulvoplastia debemos de seleccionar de forma adecuada a las candidatas, las yeguas a las que se les realice esta cirugía deben de presentar el signo clásico de neumovagina. Tenemos que tener en cuenta que la operación de Caslick es una solución tampón, que no se puede realizar parto tras parto al mismo animal ya que cuantas más veces se lleve a cabo y cuanto mayor sea la cantidad de tejido que se debe de incidir, mayor será la fibrosis que se va a generar a posteriori en la reparación (Hurtgen, 2006).

El proceso a seguir, es el siguiente como recoge la figura 8:

1. Determinar la cantidad de cierre vulvar que se requiere.
2. Se marca el límite distal de la incisión.
3. Se administra anestesia local en el borde submucoso vulvar.
4. Con unos mosquitos se toman los labios vulvares y se colocan generando un triángulo.

5. Se inciden los bordes entre piel y mucosa y se realiza un corte delgado sobre el borde de la mucosa.
6. Se suturan los bordes vulvares.



**Figura 8.** *Procedimiento Caslick* (recuperada de Pierre, J. H. & Blackford, J., 2016)

Posteriormente es necesario realizar la episiotomía a las yeguas intervenidas, bien para que el animal pueda parir sin sufrir daños innecesarios o bien para que la reproducción no se vea dificultada.

Es recomendable administrar a las yeguas algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE), como por ejemplo la Fenilbutazona, durante 3 días por su efecto analgésico, a razón de 4,4mg/kg durante los dos primeros días para luego disminuir la dosis a 2,2mg/kg. No es necesario dar antibioterapia, pero sí se realizarán limpiezas de la zona durante varios días (Godoy, 2015).

## **2. Curativo**

### **2.1 Lavado uterino**

El lavado uterino es una de las técnicas más utilizadas junto con el uso de ecbólicos, en el tratamiento y prevención de la endometritis en las yeguas, ya que estas dos estrategias han demostrado a lo largo del tiempo ser las que mejores resultados proporcionan, disminuyendo la inflamación del endometrio y mejorando las tasas de preñez (Liu & Troedsson, 2008).

Está indicado realizar el lavado uterino en las yeguas en las que se sabe que hayan presentado problemas para eliminar el exceso de líquido, en las que contengan más de 2 centímetros de fluido intrauterino postapareamiento o en las que presentan líquido antes de la monta o inseminación artificial.

Si la acumulación del fluido uterino tiene lugar después del apareamiento realizaremos el lavado uterino entre las 4 y 18 horas posteriores a este. Se realiza 4 horas postapareamiento porque en este momento ya se ha formado el reservorio espermático a nivel de la unión útero tubárica, de tal forma que la población de espermatozoides no se verá afectada por el lavado. No se realiza

pasadas 18 horas del apareamiento porque no es conveniente manipular el cérvix cuando la progesterona plasmática comienza a aumentar ya que las tasas de fertilidad se pueden ver afectadas como consecuencia de la disminución de progesterona (Vega, 2011).

Si exploramos a la yegua antes de que tenga lugar la monta o IA y esta ya presenta líquido acumulado en el útero procederemos a realizar el lavado uterino en ese mismo momento.

Las razones por las que se realiza el lavado incluyen:

1. Eliminación de microorganismos, de neutrófilos no funcionales y otras sustancias como enzimas proteolíticas, que pueden interferir en la función de los neutrófilos útiles o antibióticos.
2. Eliminación del exudado que puede diluir una infusión antimicrobiana hasta una concentración no terapéutica.
3. Para estimular las contracciones uterinas, lo que ayuda en la limpieza del útero.
4. Provoca cierta irritación en el endometrio lo que lleva a la llegada de nuevos neutrófilos a la luz uterina, que van a combatir a los agentes infecciosos.
5. Incrementa el contacto de los agentes terapéuticos con la superficie del endometrio.

El procedimiento consiste en introducir en el interior del útero 1-2 litros de una solución estéril de lavado a una temperatura de 40°C aproximadamente. Para perfundir la solución se utiliza un catéter de dos vías y se aprovecha la fuerza de la gravedad. Es muy importante que el catéter a través del cual se introduce el suero cuente con un balón que actuará como tapón a nivel del cuello uterino para evitar el reflujo de líquido y así poder recogerlo en su totalidad. Además el procedimiento se puede acompañar de un masaje del útero por vía rectal para estimular las contracciones uterinas y que así se distribuya la solución por toda la luz uterina (Brinsko, 2001). Este proceso se repetirá tantas veces como sea necesario. Las yeguas multíparas y viejas suelen necesitar mayores cantidades de solución de lavado al ser su útero de un mayor tamaño.

La solución elegida para el lavado uterino suele ser una solución salina isotónica o un Ringer Lactato. También se pueden usar soluciones que lleven diluidas una pequeña cantidad de povidona – iodada (1L de Ringer Lactato, al que se le ha añadido 5mL de Betadine®). Hay estudios que demuestran que el Betadine® ejerce cierta toxicidad sobre los neutrófilos, esta toxicidad es dosis – dependiente, pero los caballos representan la especie en la que sus neutrófilos tienen una mayor resistencia a los efectos citotóxicos del Betadine®, por lo que aunque tenemos que controlar la cantidad de povidona – iodada que introducimos esta no debería suponer un gran problema (Brinsko et al., 2003).

También está indicado el uso de ecbólicos, ver apartado 2.3.1, como la oxitocina o la prostaglandina, conjuntamente con el lavado uterino, ya que el uso de ambos al mismo tiempo aumenta las contracciones uterinas y mejora el drenaje (LeBlanc et al., 1994).

## **2.2 Evitar el crecimiento de microorganismos:**

### **2.2.1 Antibioterapia**

La antibioterapia elegida para el tratamiento de la endometritis en yeguas deberá acompañarse siempre que sea posible de un cultivo para aislar e identificar la bacteria implicada en el proceso, junto con un estudio de la sensibilidad antibiótica de la misma, para instaurar la antibioterapia más adecuada y evitar la aparición de resistencias. La elección del antibiótico a usar no sólo se basará en la sensibilidad bacteriana, sino que también es muy importante la seguridad del antibiótico para usarlo en el medio uterino (Blanchard et al., 2003).

Así, por ejemplo, la enrofloxacin a pesar de tratarse de un antibiótico de amplio espectro no está indicada para su uso en el tratamiento de la endometritis ya que la perfusión intrauterina de este fármaco causa daño endometrial, concretamente a las 24 horas después de su uso aparecen lesiones compatibles con hemorragia endometrial, edema y necrosis ulcerosa. Posiblemente el causante de la hemorragia y necrosis que se produce en el útero es el pH básico de este fármaco, cáustico para las membranas mucosas (Rodríguez et al., 2012).

La vía de administración elegida será la intrauterina, ya que de esta forma alcanzan una mayor concentración en el lugar de acción, a diferencia de la vía sistémica. A pesar de ello, son varios los detractores de la administración local de antibióticos, ya que pueden interferir en los propios mecanismos de defensa uterinos (Causey, 2006) y porque su uso indiscriminado está llevando a la aparición de endometritis fúngicas (Liu & Troedsson, 2008).

El tiempo de administración de antibióticos dependerá de la gravedad de la endometritis, recomendándose seguir la siguiente pauta:

- Infusión una vez al día durante tres días para las endometritis leves.
- Infusión una vez al día durante cinco días para las endometritis moderadas.
- Infusión una vez al día durante siete días para las endometritis severas.

Para mejorar la eficacia de la antibioterapia, se realizará previamente un lavado uterino con el fin de eliminar el material orgánico.

En los casos de administración local, tendremos que tener en cuenta el pH que presentan los antibióticos, para alterar lo menos posible el pH uterino y evitar daño sobre las membranas mucosas (Brinsko et al., 2011). Debido a esto, algunos antibióticos se deberán administrar acompañados de una solución tampón. Por ejemplo, la amicacina y la gentamicina son antibióticos con un pH ácido que deben de ser amortiguados con bicarbonato sódico para poder usarlos en perfusión en el útero, ya que en caso de ser usados directamente pueden generar una gran irritación en el endometrio.

Otra de las consideraciones a recordar a la hora de elegir un antibiótico es su capacidad de interacción con los neutrófilos para dar muerte a los microorganismos, ya que algunos

antibióticos son capaces de penetrar en los fagocitos y así pueden incrementar la muerte intracelular de bacterias.

La perfusión de antibióticos en el útero no se debe de realizar el día de la monta o IA porque algunos de estos fármacos tienen capacidad espermicida al encontrarse en elevadas concentraciones. Tampoco se recomienda realizar el tratamiento pasados 2 – 3 días de la ovulación porque se puede producir una liberación endógena demasiado elevada de prostaglandinas que tiene como consecuencia una alteración en la función del cuerpo lúteo.

Por último, la administración sistémica puede ser una alternativa a la perfusión en los casos en que no sea posible el uso de esta vía por los motivos arriba mencionados.

La tabla 2 muestra algunos de los antibióticos, y su dosificación, que están indicados para el tratamiento de la endometritis en yeguas.

ANTIBIOTERAPIA		
Droga	Dosificación	Notas
<b>BETALACTÁMICOS</b>		
<b>Penicilina</b>	5 millones UI	Muy eficaz frente a <i>Streptococcus</i> spp.
<b>Ampicilina</b>	1 – 3 g	Se debe de diluir porque puede ser irritante.
<b>Carbencilina</b>	2 – 6 g	Solo se usa frente a microorganismos resistentes como <i>Pseudomonas</i> spp.
<b>Ticarcilina</b>	1 – 3 g	Eficaz frente a <i>Pseudomonas</i> spp. No usar frente a <i>Klebsiella</i> spp.
<b>Timentin</b>	3 – 6 g	Amplio espectro, activo frente a Gram – y Gram+.
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>		
<b>Sulfato de Gentamicina</b>	500 – 1000 mg	Muy eficaz. Se debe de utilizar mezclado con bicarbonato sódico y diluido en solución salina para evitar irritación.
<b>Sulfato de Amikacina</b>	1 – 2 g	Eficaz frente a <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp y otros microorganismos Gram -.
<b>Sulfato de Kanamicina</b>	1g	No utilizar en periodos cercanos a la reproducción porque es tóxica

		para los espermatozoides.
<b>Sulfato de Neomicina</b>	3 – 4 g	Uso frente a las cepas sensibles de <i>Escherichia coli</i> .
<b>CEFALOSPORINAS</b>		
<b>Sodio de Cefazolin</b>	1g	Cefalosporina de primera generación. Eficaz frente a bacterias Gram – y Gram +.
<b>Sodio de Ceftiofur</b>	1 g	Cefalosporina de tercera generación. Eficaz frente a Gram – y Gram +.

**Tabla 2.** Tabla resumen de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de la endometritis en yeguas (modificado de Díaz-Bertrana, 2012).

### 2.2.2 Antifúngicos

Las infecciones por hongos son difíciles de tratar y aparecen en gran medida por un uso indiscriminado de antibióticos. El pronóstico para las yeguas con endometritis fúngica es generalmente desfavorable, porque suelen recaer. Las principales razones por las que se produce un fallo terapéutico son la resistencia de las formas que colonizan el útero a la terapia intrauterina y la recontaminación con un reservorio que se localice en el tracto reproductivo caudal.

El lavado uterino con un gran volumen puede ayudar a disminuir el número de hongos, aumentar la migración de células inflamatorias y llevar a un aumento del tono del miometrio. Algunos de los aditivos que se han usado en un intento de acabar con la contaminación fúngica son el dimetilsulfóxido (DMSO), el ácido acético o el Betadine® (Abou – Gabal et al., 1977).

En estudios in vitro se ha comprobado que el crecimiento de *Candida albicans*, uno de los hongos que mayoritariamente provoca endometritis en la yegua, disminuye cuando la concentración de DMSO está entre el 10 y el 20%, mientras que si la concentración de DMSO es del 30% se produce una inhibición de su crecimiento (Pottz et al., 1967). El problema es que no se puede administrar DMSO en perfusión intrauterina a una concentración superior al 25% porque provoca la ulceración del epitelio (Frazer et al., 1988). En cuanto al uso de povidona - iodada, se debe de realizar con cuidado, ya que se sabe que puede dar lugar a adherencias en la luz uterina (Brinsko et al., 2011). Anecdóticamente se han obtenido resultados favorables mediante la perfusión de vinagre al 2% (Zafracas, 1975; Abou-Gabal et al., 1977; Asbury & Lyle 1993).

A pesar de todo, en muy pocas ocasiones el lavado uterino resulta suficiente para acabar con la endometritis fúngica, en la mayoría de los casos es necesario combinarlo con la administración de antifúngicos después del lavado (Dascanio et al., 2001).

Los antifúngicos usados son principalmente dos, los polienos y los imidazoles. El mecanismo de acción de estos consiste en interferir en la formación de ergosterol en la pared de los hongos (Horowitz et al., 1987). Algunos antifúngicos necesitan de un medio ácido para mejorar su absorción, por lo que se recomienda realizar antes de la perfusión de los mismos un lavado uterino con ácido acético.

ANTIFÚNGICOS		
Droga	Dosificación	Notas
<b>Nistamina</b>	500.000U	Utilizado principalmente frente a las infecciones causadas por <i>Candida Albicans</i> . Se debe de diluir en 100 – 200ml de agua estéril, lo cual produce una suspensión que se aplicará por infusión intrauterina.
<b>Anfotericina B</b>	200mg	Frente a las infecciones por <i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida</i> spp, <i>Histoplasma</i> spp o <i>Mucor</i> spp. Se diluirán los 200mg en 200ml de agua estéril.
<b>Clotrimazol</b>	700mg	Utilizado para el tratamiento de infecciones causadas por <i>Candida</i> spp. Generalmente se infunde después del lavado uterino.
<b>Miconazol</b>	200mg	Es el más eficaz frente <i>Candida</i> spp. Diluir en suero salino estéril de 40 – 60ml antes de la infusión.
<b>Fluconazol</b>	100mg	Administrar diariamente durante 5 – 10 días.

**Tabla 3.** Antifúngicos para el tratamiento de la endometritis (modificada de Díaz – Bertrana, 2012).

Por desgracia a día de hoy aún no existe ningún tratamiento satisfactorio contra la endometritis fúngica. La tabla 3 muestra algunos de los antifúngicos utilizados en el tratamiento de la endometritis.

### **2.3 Aumentar la contractibilidad:**

#### **2.3.1 Ecbólicos**

Un ecbólico es una sustancia que incrementa las contracciones uterinas y que facilita el parto. En ocasiones es necesario el uso de ecbólicos como la oxitocina para favorecer las

contracciones uterinas y así favorecer el drenaje del útero en las yeguas con problemas en la eliminación del contenido uterino. La función de la oxitocina es inducir un aumento en la amplitud de las contracciones uterinas. La mayoría de las yeguas responde rápidamente a este tratamiento, eliminando el fluido.

Las primeras contracciones pueden aparecer entre los 5 y 20 minutos posteriores a la administración. La cantidad aplicada dependerá de la vía de administración del fármaco, que puede ser IV o IM y la dosis a administrar va desde las 10 UI hasta las 25 UI. Se sabe que cuando la oxitocina se administra por vía IM su efecto se prolonga durante más tiempo. Después de la ovulación los efectos de la oxitocina disminuyen por lo que será necesario dar una dosis mayor a las 10UI. La administración de oxitocina se repetirá durante 1 – 2 días más si siguen existiendo evidencias de la acumulación de fluido en el útero.

Por desgracia, no todas las yeguas van a responder de la misma forma a la oxitocina. Hay diferentes factores que afectan en la respuesta del útero a esta, como son una disminución del número de receptores a la misma en el endometrio, un cierre excesivo del cérvix, una dosis en exceso que resulta en contracciones inapropiadas, propagación anormal de las contracciones o prolongación de la inflamación.

Otro ecbólico que se puede utilizar es el cloprostenol, un análogo de la prostaglandina, que también contribuye en la eliminación del líquido contenido en el útero de las yeguas con endometritis (Brinsko et al., 1990; LeBlanc et al., 1994; Troedsson et al., 1995; Combs et al., 1996; Pycock & Newcombe 1996; Knutti et al., 2000; Pycock 2009). También va a inducir la aparición de contracciones uterinas, pero el problema de este es que no se recomienda su aplicación si la ovulación ha tenido lugar. Según Troedsson & Liu (1995) no se debe de usar PGF<sub>2α</sub> durante el periodo periovulatorio, que comprende de 2 – 4 días después de la ovulación, ya que puede provocar un fracaso en la preñez. LeBlanc & Causey (2009) cifran la disminución de la fertilidad en un 50%. Estos datos suscitan cierta controversia, ya que en otros estudios no se presentan los mismos resultados al revelar que el uso de PGF<sub>2α</sub> administrada entre 1 – 2 días después de la ovulación lleva a una disminución transitoria de las concentraciones de progesterona seguidas por un aumento de las mismas (Nie et al., 2003). Realmente son necesarios más estudios para poder llegar a una conclusión clara sobre el efecto de la prostaglandina en la preñez cuando esta sustancia es usada en el período periovulatorio.

A diferencia del cloprostenol, la oxitocina si puede ser usada si se sigue acumulando líquido en el útero tras la ovulación. En contra, las contracciones que se generan cuando aplicamos cloprostenol son de menor intensidad que las generadas al aplicar oxitocina. Otro de los inconvenientes del cloprostenol, aunque se da en pocos casos, es que puede inducir la aparición de dolor tipo cólico, siendo este efecto dosis – dependiente.

### **2.3.2 Aplicación local de prostaglandina E**

Algunas yeguas tienden a acumular fluidos en su útero consecuencia de un déficit en la relajación del cérvix, al no poder relajarse el cuello uterino no se produce el drenaje del útero, lo que predispone a padecer endometritis. Se sabe que las yeguas viejas vírgenes son las que con mayor frecuencia presentan este problema (LeBlanc 1999; Pycock 1999).

Inducir la relajación del cérvix ayuda al vaciado del útero, y por tanto evita la instauración de una endometritis. La prostaglandina E (PGE) es capaz de promover la relajación del cérvix, por lo que se trata del fármaco adecuado para administrar en yeguas con este problema (Nie & Barnes, 2003).

La administración se realiza de forma local, se mezclan 2mg de prostaglandina E1 con 2 – 4 mL de gel lubricante y la mezcla se deposita en el cérvix. Otra forma de aplicar la PGE es por medio de tabletas que contienen de 200µg a 1mg de misoprostol, un análogo sintético de la PGE, que se introducen en el orificio cervical externo una vez al día. El misoprostol se administrará 4 horas antes de la inseminación en las yeguas problema (Aguilar, 2014). Son numerosos los casos en que se ha usado PGE para inducir la relajación del cérvix en yeguas con endometritis post monta, obteniéndose resultados positivos (Nie & Barnes, 2003).

## **2.4 Antiinflamatorios:**

### **2.4.1 Corticoesteroides**

Los glucocorticoides influyen en la respuesta inmune, no solo como supresores, sino que también potencian los mecanismos locales de defensa por medio de la acción inmunomodulatoria (Wolf et al., 2012).

Actualmente se están usando para disminuir la respuesta inflamatoria que aparece en las yeguas susceptibles a la endometritis obteniéndose buenos resultados (Bucca et al., 2008). La administración de glucocorticoides lleva a la disminución del edema del útero, disminución del líquido intrauterino y aumenta la claridad del fluido uterino. Pero tenemos que tener cuidado con el uso de corticoesteroides en caballos ya que su uso puede contribuir a la instauración de una laminitis (Johnson et al., 2002).

Uno de los corticoides indicados en el tratamiento de la endometritis es la dexametasona, este fármaco produce un aumento en las tasas de preñez en las yeguas que presentan tres o más factores de riesgo de susceptibilidad a la endometritis (LeBlanc, 2010). Entre estos factores de riesgo se incluyen: historia reproductiva anormal, mala conformación perineal, vulvoplastia no reparada tras el parto, incompetencia del cuello uterino, cultivos endometriales positivos, presentar más de 2 cm de líquido acumulado en el útero antes de la monta o IA, acúmulo de más de 2 cm de líquido en el endometrio post monta o IA y presencia de fluido endometrial que persiste más de 36h después del apareamiento.

Otro corticoide utilizado con resultados positivos fue el acetato – 9 – alfa – prednisolona, administrándolo con un intervalo de 12 horas durante 4 días, empezando 48h antes de la monta/IA (Papa et al., 2008).

Una sola dosis de dexametasona administrada en la hora posterior a la monta o IA junto con la administración de prednisolona antes y después de la monta o IA se ha visto que aumenta las tasas de preñez en yeguas con líquido uterino y que reducen considerablemente la cantidad de líquido presente en el útero (Bucca et al., 2008).

Sin embargo en algunos casos el uso de dexametasona no mejoró las tasas de preñez de yeguas con antecedentes de retención de líquido en el útero (Vandaele et al., 2010). La posible explicación a esto es que los esteroides bloquean las vías de la ciclooxigenasa y la 5 – lipooxigenasa, lo que implica la inhibición de la síntesis del leucotrieno B, un factor quimiotáctico de los neutrófilos. La falta de neutrófilos consecuente al bloqueo de la vía de la 5 – lipooxigenasa lleva a disminuir la intensidad y duración de la respuesta inflamatoria, por una parte algo positivo, ya que permite que la endometritis persistente no se instaure pero si el animal presenta una endometritis por contaminación bacteriana la falta de neutrófilos lleva a agravar la infección.

#### **2.4.2 Antiinflamatorios no esteroideos**

Los AINES inhiben, igual que los corticoides, aunque sin sus efectos secundarios, la enzima ciclooxigenasa (COX) en cualquiera de sus dos isoformas conocidas, la COX – 1 y la COX – 2. La COX – 1 se expresa en la mayoría de los tejidos de manera habitual, a diferencia de la COX – 2 que aparece en las zonas de inflamación, neoplasia o en determinadas circunstancias. Al ser la COX – 2 una de las precursoras de la inflamación del endometrio (Palm et al., 2008), entre otros factores, se ha demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos al inhibir esta enzima disminuyen la inflamación del endometrio. Otro mecanismo de acción de los AINES es la inhibición de la migración de los PMN al endometrio. Los AINES parecen ser seguros y efectivos en la inhibición de la inflamación del endometrio (Koblischke et al., 2008).

Son múltiples los AINES que se pueden utilizar en yeguas como por ejemplo el vedaprofeno o el flunixin de meglumine. El vedaprofeno se administra dos veces al día, en una cantidad de 2mg/kg/día. Se comienza a administrar cuando se nota la presencia de líquido en el útero y la duración del tratamiento es hasta un día después de la ovulación. Este fármaco reduce la infiltración del útero con PMN y la expresión de la COX – 2 (Aurich et al., 2010).

#### **Otros tratamientos:**

##### **2.5.1 Mucolíticos**

El exceso en la acumulación de mucus o de exudados puede interferir en la penetración de los antibióticos, puede hacer que los aminoglucósidos sean inertes o dificultar el transporte de los

espermatozoides (LeBlanc, 2010). El tratamiento con agentes mucolíticos puede ayudar a limpiar el exceso de moco al actuar los antimucolíticos sobre los puentes de disulfuro de los polímeros de mucina. De esta forma se evitan los efectos negativos anteriormente mencionados. Los agentes mucolíticos también pueden ser de utilidad para eliminar los biofilms generados por las bacterias, hongos y levaduras. Los biofilms son una sustancia mucoide producida por las bacterias y que impiden una buena penetración de los antibióticos. Las bacterias que provocan endometritis y que se caracterizan por producir biofilms son *P. Aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* y *E. cloacae* (Costerton et al., 1995).

Los agentes utilizados incluyen el DMSO, queroseno y N – acetilcisteína (NAC). La forma de aplicar estos mucolíticos es por medio de la dilución de los mismos en fluidos de irrigación. Se sabe que la perfusión uterina, después de la monta, con agentes mucolíticos a yeguas problemáticas incrementó las tasas de preñez (LeBlanc, 2010).

El queroseno disminuye la cantidad de moco y exudado por medio de la destrucción del epitelio uterino. La infusión de queroseno se recomienda en yeguas con problemas crónicos de endometritis por bacterias Gram negativas u hongos. En el ciclo estral posterior al uso del queroseno, las yeguas pueden quedar más fácilmente preñadas gracias a la rápida regeneración de las células epiteliales. Aun así el uso del queroseno presenta cierta controversia y necesita de más investigación (LeBlanc et al., 2009).

La NAC reduce la viscosidad del moco rompiendo los puentes de disulfuro entre los polímeros de mucina. Además tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas (Gores – Lindholm et al., 2013). La aplicación de la NAC es, también, intrauterina y se administra entre 24 – 36 horas antes de la monta o inseminación artificial. La NAC se diluye en solución salina estéril, a razón de 30 mL de NAC al 20% en 150 mL de solución salina.

Aun así, también se necesitan más investigaciones para confirmar el impacto de NAC en el aumento de las tasas de gestación en yeguas con un historial de infertilidad (LeBlanc & Causey, 2009).

### **2.5.2 Infusión de plasma.**

Su mecanismo de acción se basa en una mejora de la fagocitosis de las bacterias por medio de la suplementación de opsoninas presentes en el suero (Liu & Troedsson, 2008).

La infusión de plasma intrauterino combinado con el lavado es un tratamiento adecuado para los casos de endometritis crónica. Se recomienda usar plasma autólogo porque la infusión de plasma heterólogo puede llevar a la transmisión de agentes infecciosos o dar lugar a incompatibilidades inmunológicas (Asbury, 1984).

Se administran de 50 a 100mL de plasma, una vez al día durante 4 – 5 días.

### **2.5.3 Compuestos quelantes.**

Los agentes quelantes permiten una mejor acción de los antibióticos sobre los microorganismos productores de biofilms. Uno de estos compuestos es el EDTA – Tris, efectivo en el tratamiento de las endometritis crónicas por *Pseudomonas spp* en yeguas (Wooley et al., 1984; Youngquist et al., 1984; Farca et al., 1993; Fumuso et al., 2007; LeBlanc & Causey, 2009).

La infusión intrauterina de EDTA – Tris causa una respuesta inflamatoria en este órgano. Hay estudios que han demostrado que la combinación de EDTA – Tris y gentamicina incrementa significativamente la muerte de *Pseudomonas aeruginosa* respecto a la administración únicamente de gentamicina (Buczowska et al., 2014).

Los agentes quelantes deben de contactar directamente con la pared bacteriana para poder acabar con estos microorganismos. El volumen de la infusión variará de 200 – 500 mL, según el tamaño del útero (LeBlanc, 2010).

El agente quelante al provocar la muerte bacteriana resulta en la acumulación de detritus celulares en el útero, por lo que 24 horas después de la administración de estos compuestos es necesario realizar un lavado uterino para drenar el contenido. Se comprobará la turbidez del líquido extraído tras el lavado, si el líquido presenta turbidez se recomienda perfundir de nuevo el útero con EDTA – Tris, pasadas otras 24 horas se administran los antibióticos. Estos últimos por un período de tiempo mínimo de 5 días (LeBlanc, 2010).

### **2.5.4 Infusión de calostro.**

El calostro es una abundante fuente de inmunoglobulinas, pero pobre en opsoninas. Ha resultado ser eficiente en el tratamiento de las endometritis infecciosas en las yeguas, ya que ayuda a la respuesta inmune en su acción antimicrobiana (Dewes, 1980).

A día de hoy el calostro raramente se utiliza, ya que con el conocimiento de la fisiopatología de la endometritis, el papel de las inmunoglobulinas se ha trasladado a un segundo plano. Se ha usado principalmente en yeguas con endometritis crónica (Liu & Troedsson, 2008).

### **2.5.5 Agentes legrado químico**

Dentro de este grupo podemos incluir sustancias tales como el DMSO, el agua oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el queroseno y el sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) entre otros. Se caracterizan porque todos producen una gran inflamación en el endometrio al entrar en contacto con este. (Liu & Troedsson, 2008).

Su uso se reserva a yeguas con endometritis persistente, cuyos tratamientos anteriores no han dado resultado.

Los resultados obtenidos con estas sustancias se atribuyen principalmente a la inducción de una fuerte respuesta inflamatoria en el endometrio y estimulación de la contractibilidad del miometrio que facilita el drenaje uterino (Liu & Troedsson, 2008).

### **2.5.6 Legrado mecánico**

El legrado mecánico rara vez se utiliza como tratamiento para la endometritis crónica en la yegua a día de hoy. Es un tratamiento muy invasivo y agresivo, y su efectividad está siendo cuestionada. Además, se puede sustituir por los agentes de legrado químico, menos invasivos (Ley, 2014).

El legrado mecánico debe de realizarse durante el diestro. El abordaje se lleva a cabo a través de vagina, por lo que es necesario limpiar previamente el periné.

### **2.5.7 Inmunomoduladores o inmunoestimulantes.**

Los inmunomoduladores restauran los mecanismos inflamatorios locales homeostáticos por medio de la disminución de las citoquinas proinflamatorias (LeBlanc, 2010).

Es sabido que en las yeguas viejas y gordas la producción de citoquinas inflamatorias está aumentada (Adams et al., 2008, 2009), por lo que el uso de inmunomoduladores en estas está totalmente justificado cuando nos encontramos con problemas para que queden preñadas, al ser capaces de disminuir la inflamación uterina.

A día de hoy, hay dos inmunomoduladores disponibles para su uso en caballos, uno de ellos es un extracto de la pared celular de *Mycobacterium phlei*, que ha sido probado como un tratamiento complementario a las endometritis causadas por *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidermicus*. (Fumuso et al., 2007) y *E. Coli* (Christoffersen et al., 2012).

El otro inmunoestimulador es *Propionibacterium acnes*, su uso en yeguas infértiles a causa de la endometritis crónica que padecían ha dado buenos resultados (Rohrbach et al., 2006).

### **2.5.8 Manosa**

Se sabe que ciertos azúcares inhiben por mecanismos de competición la adhesión bacteriana a los tejidos endometriales, entre ellos destaca la manosa (King et al., 1997).

Los estudios que se han realizado sobre la acción de este azúcar a pequeña escala han generado resultados prometedores (Young et al., 1995; Ko et al., 1987).

El tratamiento consiste en la administración de 50g de D - Manosa que se diluirán en 1 litro de solución salina estéril. La administración de esta solución así como del lavado uterino será durante 1 – 5 días.

Si la endometritis está causada por *Pseudomonas* spp entonces la cantidad de D – Manosa a administrar se incrementará en 25g (King et al., 1996).

## Conclusión

La endometritis es un proceso común a un gran número de yeguas, una patología que se encuentra usualmente en la clínica equina. Los métodos de diagnóstico van desde los más sencillos, examen con espéculo vaginal, a los más complejos, histología, citología o cultivo, pero aun así cualquier diagnóstico puede ser realizado a nivel de campo por un veterinario. Un adecuado diagnóstico es el punto principal de partida para la instauración de una terapia apropiada. La ecografía representa el método diagnóstico inicial, para un screening rápido del proceso, ya que con su uso podemos hacer una valoración rápida de los animales que precisan el consiguiente uso del cultivo y la citología. El único problema de la ecografía es que no nos permite detectar a las yeguas subclínicas, ya que estas, como se ha mencionado anteriormente, no presentan acúmulo de líquido en el útero, en estos casos lo ideal sería conocer la historia reproductiva del animal y decidirse a realizar el cultivo y la citología si se dan episodios continuos de infertilidad. La combinación del cultivo y la citología nos permite confirmar el proceso y saber la causa del mismo, siendo por tanto un método de diagnóstico fácil y rápido. Existen distintos métodos para la toma de muestras para ambas pruebas, siendo el más adecuado, a la vista de los trabajos consultados, el hisopo, dada la facilidad y rapidez de colecta. Tras la confirmación del proceso con el cultivo y la citología lo adecuado es instaurar el tratamiento más apropiado. Las técnicas de tratamiento han evolucionado a lo largo de los años, se han investigado diferentes alternativas de tratamiento pero no se llegaron a obtener los resultados esperados, por lo que tras lo consultado, hemos llegado a la conclusión de que la terapia más acertada para la resolución de la endometritis es la realización de lavados uterinos junto con la administración de ecbólicos. No debemos de olvidarnos del uso de antibioterapia local cuando se confirma que el proceso está causado por bacterias o de antifúngicos si se confirma la presencia de hongos.

## Bibliografía

1. Abel, M. H., & Baird, D. T. (1980). The effect of 17  $\beta$ -estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. *Endocrinology*, *106*(5), 1599-1606.
2. Abou-Gabal, M., Hogle, R. M., & West, J. K. (1977) Pyometra in a mare caused by *Candida rugosa*. *J. Am. vet. med. Ass.* *170*(2), 177-178.
3. Adams, A. A., Breathnach, C. C., Katepalli, M. P., Kohler, K., & Horohov, D. W. (2008). Advances age in horses effects divisional history of T cells and inflammatory cytokine production. *Mech Ageing Dev* *129*(11), 656 – 664.
4. Adams, A. A., Katepalli, M. P., Kohler, K., Reedy, S. E., Stilz, J. P., Vick, M. M., Fitzgerald, B. P., Lawrence, L. M., & Horohov, D. W. (2009). Effect of body condition, body weight and adiposity on inflammatory cytokine responses in old horses. *Vet Immunol Immunopathol* *127*(3-4), 286 – 294.
5. Aguilar, C. G. C. (2012). Manejo reproductivo de la yegua vieja virgen. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, *6*(2), 122-125.
6. Asbury, A. C. (1984). Uterine defense mechanisms in the mare: the use of intrauterine plasma in the management of endometritis. *Theriogenology*, *21*(2), 387–93.
7. Asbury, A. C., & Lyle, S. K. (1993). Infectious causes of infertility. In: *Equine Reproduction*, Eds: A.O. McKinnon and J.L. Voss, Lea & Febiger, Philadelphia. 381-391.
8. Aurich, C., Rojer, H., & Walter, I. (2010). Treatment of estrous mares with the non-steroidal anti inflammatory drug vedaprofen reduces the inflammatory response of the endometrium to insemination. *Anim Reprod Sci* *121*,104.
9. Barbacini, S., Necchi, D., Zavaglia, G., & Squires, E. L. (2003): Retrospective study on the incidence of postinsemination uterine fluid in mares inseminated with frozen/thawed semen. *J Equine Vet Sci* *23*, 493-496.
10. Beehan, D. P., & McKinnon, A. O. (2009). How to diagnose common equine reproductive tract bacterial pathognes using chromogenic agar. In *Proc Am Assoc Eq Pract*, *55*, 320 – 325.
11. Blanchard, T. L., Varner, D. D., Schumacher, J., Love, C. C., Brinsko, S. P., Rigby, S. L., & Schumacher, J. (2003). Endometritis. *Manual of equine reproduction*, 59-68.
12. Brinsko, S. P., Rigby, S. L., Varner, D. D., & Blanchard, T. L. (2003). A practical method for recognizing mares susceptible to post-breeding endometritis. In *Proceedings of the 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans, Louisiana, USA, 21-25 November 2003* (363-365). American Association of Equine Practitioners (AAEP).

13. Brinsko, S. P., Varner, D. D., Blanchard, T. L., & Meyers, S. A. (1990). The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, *33*(2), 465-475.
14. Brinsko, S., Blanchard, T., Varner, D., Schumacher, J., Love, C. H., & Hinrichs, K. (Ed.) (2011) *Manual of Equine Reproduction*, third ed. Maryland Heights, Missouri Editorial: Mosby.
15. Bucca, S., Carli, A., Buckley, T., Dolci, G., & Fogarty, U. (2008). The use of desamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, *70*, 1093 – 1100.
16. Buczkowska, J., Kozdrowski, R., Nowak, M., Raś, A., Staroniewicz, Z., & Siemieniuch, M. J. (2014). Comparison of the biopsy and cytobrush techniques for diagnosis of subclinical endometritis in mares. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *12*(1), 27
17. Buczkowska, J., Kozdrowski, R., Sikora, M., Dzieńcioł, M., & Matusz, A., (2015). Non-traditional treatments for endometritis in mares. *Bulg. J. Vet. Med.*, *18*(4), 285–293.
18. Cadario, M. E., Merrit, A. M., Archbald, L. F., Thatcher, W. W., & LeBlanc, M. M. (1999). Changes in intrauterine pressure after oxytocin administration in reproductively normal mares and in those with a delay in uterine clearance. *Theriogenology*, *51*(5), 1017-1025.
19. Camacho Benítez, A. L., & Vasconcellos Quevedo, R. L. (2016). *Análisis morfológico y determinación de proteínas de shock térmico HSP90 en endometrio de yeguas adultas*. (Tesis de grado). Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
20. Caslick, E. A. (1937). The vulva & vulvo – vaginal orifice and its relation to genital health of the thoroughbred mare. *Cornell Vet*, *27*(2), 178-187.
21. Causey, R. C. (2006). Making sense of equine uterine infections: the many faces of physical clearance. *The Veterinary Journal*, *172* (3), 405-421.
22. Causey, R. C., Ginn, P. S., Katz, B. P., Hall, B. J., Anderson, K. J., & LeBlanc, M. M. (2000). Mucus production by endometrium of reproductively healthy mares and mares with delayed uterine clearance. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, *56*, 333-339.
23. Causey, R. C., Miletello, T., O'Donnell, L., Lyle, S. K., Paccamonti, D. L., Anderson, K. J., & LeBlanc, M. M. (2008). Pathologic effects of clinical uterine inflammation on the equine endometrial mucosa. In *AAEP Proc* *54*, 267-277.
24. Christoffersen, M., Brandis, L., Samuelsson, J., Bojesen, A. M., Troedsson, M. H. T., & Petersen, M. R. (2015). Diagnostic double-guarded low-volume uterine lavage in mares. *Theriogenology*, *83*(2), 222-227.
25. Christoffersen, M., Woodward, E. M., Bojesen, A. M., Petersen, M. R., Squires, E. L., Lehn-Jensen H., & Troedsson M. H. (2012). Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares. *Theriogenology*, *78* (5), 991– 1004.

26. Cocchia, N., Paciello, O., Auletta, L., Uccello, V., Silvestro, L., Mallardo, K., & Pasolini, M. P. (2012). Comparison of the cytobrush, cottonswab, and low-volume uterine flush techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*, *77*(1), 89-98.
27. Combs, G. B., LeBlanc, M. M., Neuwirth, L., & Tran, T. Q. (1996). Effects of prostaglandin F2 alpha, cloprostenol and fenprostalene on uterine clearance of radiocolloid in the mare. *Theriogenology*, *45*, 1449–1455.
28. Costerton, J. W., Lewandowski, Z., Caldwell, D. E., Korber D. R., & Lappin- Scott, H. M. (1995). Microbial biofilms. *Annual Review of Microbiology*, *49*(1), 711–745.
29. Couto, M.A. & Hughes, J.P. (1984) Technique and interpretation of cervical and endometrial cytology in the mare. *J. Equine Vet. Sci.* *4*(6), 265-273.
30. Crowhurst, R. C. (1977). Genital infection in mares. *Vet. Rec.*, *100*, 476.
31. Dascanio, J. J., Schweizer, C., and Ley, W. B. (2001). Equine fungal endometritis. *Equine Veterinary Education*, *13*(6), 324-329.
32. De Amorin, M. D., Gartley, C. J., Foster, R. A., Hill, A., Scholtz, E. L., Hayes, A., & Chenier, T. S. (2012). Comparison of clinical signs, endometrial culture, endometrial cytology, uterine low-volume lavage, and uterine biopsy and combinations in the diagnosis of equine endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, *44*, 54-61.
33. Dearmas Méndez, A. M. (2014). *Efecto de la inmunomodulación sobre la expresión de la ciclooxigenasa 2 y el contenido y distribución de células inmunes en endometrio de yeguas resistentes a endometritis*. (Tesis de grado). Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
34. DeLille, A., Silvers, M. L., Cadario, M. E., Tran, T. Q., Cage, C. L., & LeBlanc, M. M. (2000). Interactions of xylazine and acepromazine with oxytocin and the effects of these interactions on intrauterine pressure in normal mares and mares with delayed uterine clearance. *J Reprod Fertil Suppl* *56*, 373-379.
35. Dewes, D. F. (1980). Preliminary observations on the use of colostrum as an uterine infusion in thoroughbred mares. *N Z Vet J* *28*(1-2), 7–8.
36. Díaz-Bertrana Sánchez, M. L. (2012). *Estudio microbiológico de infertilidad en yeguas*. (Tesis doctoral). Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
37. Doig, P. A., McKnight, J. D., & Miller R. B. (1981). The Use of Endometrial Biopsy in the Infertile Mare. *Can. Vet. J.* *22*, 72 – 76.
38. Farca, A. M., Nebbia P., & Re G. (1993). Potentiation of the in vitro activity of some antimicrobial agents against selected Gram-negative bacteria by EDTA-tromethamine. *Veterinary Research Communications*, *17*(2), 77–84.
39. Ferris, R. A. (2015). Mating-Induced Endometritis. In *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition)* 692-694.

40. Fiala, S. M., Pimentel, C. A., Mattos, A. L. G., Gregory, R. M., & Mattos, R. C. (2007). Effect of sperm numbers and concentration on sperm transport and uterine inflammatory response in the mare. *Theriogenology*, 67(3), 556-562.
41. Frazer, G. S., Rossol, T. J., Threlfall, W. R., & Weisbrode, S. E. (1988). Histopathologic effects of dimethyl sulfoxide on equine endometrium. *American journal of veterinary research*, 49(10), 1774 – 1781.
42. Fumuso, E. A., Aguilar, J., Giguere, S., Rivulgo, M., Wade, J. & Rogan, D. (2007). Immune parameters in mares resistant and susceptible to persistent post – breeding endometritis: effects of immunomodulation. *Vet Immunol Immunopathol.* 118 (1-2), 30 – 9.
43. Gibson, C. A., Trask, C. E., House P., Smith, S. F., Foley, M. & Nicholas C. (2001). Endocervical sampling: a comparasion of endocervical brush, endocervical curette, and combined brush with curette techniques. *Journal of Low Genit Tract Dis* 5 (1), 1 – 6.
44. Godoy, A. (2015). Neumovagina: ¿un problema real de yeguas en competencia hípica?. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 30(1-2), 30 - 37.
45. Gores-Lindholm, A. R., LeBlanc, M., Causey, R., Hitchborn, A., Fayrer-Hosken, R. A., Kruger, M., Vandenplas M. L., Flores, P. & Ahlschwede, S. (2013). Relationships between intrauterine infusion of Nacetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. *Theriogenology*, 80(3), 218–227.
46. Greenhoff, G. R., & Kenney, R. M. (1975). Evaluation of reproductive status of nonpregnant mares. *Journal American Veterinary Medical Association*, 167, 449 – 458.
47. Gutjahr, S., Paccamonti, D. L., Pycock, J. F., Taverne, M. A. M., Dieleman, S. J., & Van der Weijden, G. C. (2000). Effect of dose and day of treatment on uterine response to oxytocin in mares. *Theriogenology*, 54(3), 447-456.
48. Horowitz, B.J., Edelstein, S.W., & Lippman, L. (1978). Sexual transmission of *Candida*. *Obstet. Gynecol.* 69, 883 – 886.
49. Hughes, J. P., & Loy, R. G. (1969, December). Investigations on the effect of intrauterine inoculations of *Streptococcus zooepidemicus* in the mare. In *Proc Am Assoc Equine Pract* (Vol. 15, pp. 289-292).
50. Hurtgen, J. P. (2006). Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: a review. *Theriogenology* 66 (3), 560-566.
51. Johnson, P. J., Sligh, S. H., Ganjam, V. K., & Kreeger, J. M. (2002) Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18 (2), 219–236.
52. Katila, T. (2016) Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reproductive Biology* 16 (3), 189 – 196.
53. Kenney, R. M., & Doig, P. A. (1986). Equine endometrial biopsy. *Current therapy in theriogenology*, 2(3), 723-729.

54. King, S. S., Carnevale, E. M., Nequin, L. G., & Crawford, J. J. (1998). Inhibition of bacterial endometritis with mannose. *Journal of Equine Veterinary Science*, 18(5), 332-334.
55. King, S. S., Young, D. A., Nequin, L. G., & Carnevale E. M. (2000). Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro. *Am J Vet Res.* 61 (4), 446 – 9.
56. Knudsen, O. (1964) Endometrial cytology as a diagnostic aid in mares. *Cornell Vet.* 54, 415-422.
57. Knutti, B., Pycock, J. F., Van der Weijden G. C., & Kupper U., (2000). The influence of early post-breeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulations after breeding. *Equine vet. Educ.*, 12 (5), 346–349.
58. Ko, H. L., Beuth, J., Solter, J., Schrotten, H., Uhlenbruck, G., & Pulverer, G. (1987) In vitro and in vivo inhibition of lectin mediated adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* by receptor blocking carbohydrates. *Infection*, 15 (4), 237-240.
59. Koblishke, P., Kindahl, H., Budik, S., Aurich, J., Palm, F., Walter, I., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hoppen, H-O., & Aurich, C. (2008). Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Theriogenology*, 70 (7) ,1147–1158.
60. LeBlanc, M. M. (1991). Disease of the reproductive system: the mare. *Equine medicine and surgery*, 949-1082.
61. LeBlanc, M. M. (2009). The current status of antibiotic use in equine reproduction. *Equine Veterinary Education*, 21(3), 156-167.
62. LeBlanc, M. M. (2010). Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post-mating-induced endometritis in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, 21–27.
63. LeBlanc, M. M. (2011). Uterine cytology. *Equine Reproduction. 2nd ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell*, 1922-1928.
64. LeBlanc, M. M., & Causey, R. C. (2009). Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 44,10–22.
65. LeBlanc, M. M., Magsig, J., & Stromberg, A. J. (2007). Use of a low-volume uterine flush for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*, 68(3), 403-412.
66. LeBlanc, M. M., Neuwirth, L., Asbury, A. C., Mauragis, D., Tran, T., & Klapstein, E. (1994). Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. *Equine VetJ*, 26 (2) ,109 - 113.
67. LeBlanc, M. M., Neuwirth, L., Mauragis, D., Klapstein, E., & Tran, T. (1994). Oxytocin enhances clearance of radiocolloid from the uterine lumen of reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Equine Vet J* 26 (4), 279-282.

68. Ley, W. (2004). *Broodmare Reproduction for the Equine Practitioner*. New York: TeTon NewMedia.
69. Liu, I. K. M., & Troedsson, M. H. T. (2008). The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: yesterday and today. *Theriogenology*, *70*(3), 415-420.
70. Liu, I. K. M., Cheung, A. T. W., Walsh, E. M., & Ayin, S. (1986). The functional competence of uterine-derived polymorphonuclear neutrophils (PMN) from mares resistant and susceptible to chronic uterine infection: a sequential migration analysis. *Biology of reproduction*, *35*(5), 1168-1174.
71. Lögters, T., Margraf, S., Altrichter, J., Cinatl, J., Mitzner, S., Windolf, J., & Scholz, M. (2009). The clinical value of neutrophil extracellular traps. *Medical microbiology and immunology*, *198*(4), 211.
72. Martin – Hirsch, P., Jarvis, G., Kitchener, H., & Lilford, R. (2000). Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*.
73. McCue, P. M. (2009). Ovarian disease. In *Current Therapy in Equine Medicine*. Ed. Eds. Robinson, N.E. and K. A. Sprayberry, Saunders. 811 – 815.
74. McCue, P. M. (Ed.) (2014). Endometrial Biopsy. *Equine Reproductive Procedures*. Editorial Wiley Blackwell.
75. Mitchell, G., Liu, I. K., Perryman, L. E., Stabenfeldt, G. H., & Hughes, J. P. (1982). Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, *32*, 161 – 168.
76. Nakashiro, H., Naruse, M., Sugimoto, C., Isayama, Y., & Kuniyasu, C. (1981). Isolation of *Haemophilus equigenitalis* from an aborted equine fetus. *National Institute of Animal Health Quarterly (Japan)*.
77. Nie, G. J., & Barnes, A. J. (2003). Use of prostaglandine E1 to induce cervical relaxation in a Maiden mare with post breeding endometritis. *Equine vet. Educ.*, *15* (4), 172 – 174.
78. Nie, G. J., Johnson, K. E., Wenzel, J. G., & Braden, T. D. (2003). Effect of administering oxytocin or cloprostenol in the periovulatory period on pregnancy outcome and luteal function in mares. *Theriogenology*, *60*(6), 1111-1118.
79. Nielsen, J. M., Troedsson, M. H., Pedersen, M. R., Bojesen, A. M., Lehn-Jensen, H. & Zent, W. W. (2010). Diagnosis of endometritis in the mare based on bacteriological and cytological examinations of the endometrium: comparison of results obtained by swabs and biopsies. *Journal of Equine Veterinary Science*, *30* (1), 27-30.
80. Olson, M. E, Ceri, H., Morck, D. W., Buret, A. G., & Read, R. R (2002). Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *66* (2), 86-92.
81. Overbeck, W., Witte, T. S., & Heuwieser, W. (2011). Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. *Theriogenology*, *75*(7), 1311 – 1318.

82. Palm, F., Walter, I., Budik, S., Kolodziejek, J., Nowotny, N., & Aurich, C. (2008). Influence of different semen extenders and seminal plasma on PMN migration and on expression of IL-1b, IL-6, TNF-a and COX-2 mRNA in the equine endometrium. *Theriogenology*, 70(5), 843–851.
83. Papa, F. O., Junior, J. A. D. A., Alvarenga, M. A., Melo, C. M., Zahn, F. S., & Lopes, M. D. (2008). Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde*, 24(1), 79.
84. Pascoe, R. R. (2006). *Vulvar conformation*. In *Current Therapy in equine reproduction*. St. Louis, Missouri, United States: Saunders. 140 – 145.
85. Pierre, J. H. & Blackford, J. (2018/06/21). *Surgical Correction of Abnormalities of the Female Reproductive Organs*. Veterian Key. Recuperado de <https://veteriankey.com/surgical-correction-of-abnormalities-of-the-female-reproductive-organs/>
86. Platt, H., Atherton, J. G., & Øskov, I. (1976). Klebsiella and Enterobacter organisms isolated from horses. *Epidemiology & Infection*, 77(3), 401-408.
87. Pottz, G. E., Rampey, J.H. & Benjamin, F. (1967). The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms: preliminary report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 141(1), 261-272.
88. Pycock, J. F. (1999). Management of the problem-breeding mare. *The Society for Theriogenology*, 79-89.
89. Pycock, J. F. (2000). Breeding management of the problem mare. *Equine breeding management and artificial insemination*, 1, 195-228.
90. Pycock, J. F., & Newcombe, J. R. (1996). Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare. *Vet Rec* 138 (14), 320–323.
91. Rasmussen, C. D., Haugaard, M. M., Petersen, M. R., Nielsen, J. M., Pedersen, H. G., & Bojesen, A. M. (2013). *Streptococcus equi subsp. Zooepidemicus* isolates from equine infectious endometritis belong to a distinct genetic group. *Veterinary Research*, 44(1), 26.
92. Rebordão, M. R., Carneiro, C., Alexandre-Pires, G., Brito, P., Pereira, C., Nunes, T., & Ferreira-Dias, G. (2014). Neutrophil extracellular traps formation by bacteria causing endometritis in the mare. *Journal of reproductive immunology*, 106, 41-49.
93. Rebordão, M. R., Pereira, C., Galvão, A., Pinto, P. B., Szóstek, A., Dariusz, J. S., & Ferreira – Dias, G. (2014). What is new on the physiopathology of endometrosis in the mare? *Pferdeheilkunde* 30, 15 – 18.
94. Reitzenstein, M. V., Callahan, M. A., Hansen, P. J., & LeBlanc, M. M. (2002) Aberrations in uterine contractile patterns in mares with delayed uterine clearance after administration of detomidine and oxytocin. *Theriogenology*, 58(5), 887-898.

95. Ricketts, S. W., & Barrelet, A. (1997) A retrospective review of the histopathological features seen in series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period. *Pferdeheilkunde*, 13(5), 525-530.
96. Riddle, W. T., LeBlanc, M. M., & Stromberg, A. J. (2007) Relationships between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a Thoroughbred practice. *Theriogenology*, 68(3), 395-402.
97. Rodriguez, J.S., Han, S., Pearson, L.K., Nielsen, S., Gay, J.M., & Tibary, A. (2012). Consequences of Intrauterine Enrofloxacin Infusion on Mare Endometrium. *Theriogenology*, 32(2), 106 – 111.
98. Rohrbach, B., Sheerin, P., Steiner, J., Matthews, P., Cantrell, C., & Dodds, L. (2006). Use of *Propionibacterium acnes* as adjunct therapy in treatment of persistent endometritis in the broodmare. *Anim Reprod Sci*, 94, 259-60.
99. Rojer, H., & Aurich, C. (2010). Treatment of Persistent Mating-Induced Endometritis in Mares with the Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Vedaprofen. *Reproduction in domestic animals*, 45(6), 458-460.
100. Rua, M. A. S., Quirino, C. R., Ribeiro, R. B., Carvalho, E. C. Q., Bernadino, M. D. L. A., Junior, A. B., & Barreto, M. A. P. (2018). Diagnostic methods to detect uterus illnesses in mares. *Theriogenology*, 114, 285-292.
101. Saltiel, A., Gutierrez, A., de Buen-Llado, N. & Sosa, C. (1987). Cervico-endometrial cytology and physiological aspects of the post-partum mare. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 35, 305-309.
102. Scott, P., Daley, P., Baird, G. C., Sturgess, S., & Frost, A. J. (1971). The aerobic bacterial flora of the reproductive tract of the mare. *Vet Rec*, 88 (3), 58 – 61.
103. Sleigh, M. A., Blake, J. R., & Liron, N. (1988). The propulsion of mucus by cilia. *American Review of Respiratory Disease*, 137(3), 726-741.
104. Slusher, S.H., Freeman, K.P., & Roszel, J.F. (1984). Eosinophils in equine uterine cytology and histology specimens. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 184(6), 665-670.
105. Timoney, P. J., Ward, J., & Kelly, P. (1977). A contagious genital infection of mares. *The Veterinary Record*, 101(5), 103.
106. Traub-Dargatz, J. L., Salman, M. D., & Voss J. L. (1991). Medical problems of adult horses, as ranked by equine practitioners. *J Am Vet Med Assoc*, 198,1745-7.
107. Troedsson, M. H. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 52(3), 461-471.
108. Troedsson, M. H., & Liu, I. K. (1991). Uterine clearance of non-antigenic markers (51Cr) in response to a bacterial challenge in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infections. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 44, 283-288.

109. Troedsson, M. H., & Liu, I. K. (1993). Correlations between histologic endometrial lesions in mares and clinical response to intrauterine exposure with *Streptococcus zooepidemicus*. *American journal of veterinary research*, 54(4), 570-572.
110. Troedsson, M. H., Liu, I. K., Ing, M., Pascoe, J., & Thurmond, M. (1993). Multiple site electromyography recordings of uterine activity following an intrauterine bacterial challenge in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection. *Journal of reproduction and fertility*, 99(2), 307-313.
111. Troedsson, M. H., Scott, M. A., & Liu, I. K., (1995). Comparative treatment of mares susceptible to chronic uterine infection. *Am J Vet Res* 56(4), 468–472.
112. Vandaele, H., Daels, P., Piepers, S., & LeBlanc, M.M. (2010). Effect of post – insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Anim Reprod Sci*, 121, 110-112.
113. Vega, F. J. P. (2011). Veterinaria: Causas de infertilidad en la yegua: Complejo Endometritis. *ExtremaduraPRE: la revista de la Asociación Extremeña de Criadores de Caballos de Pura Raza Española*, (10), 25-29.
114. Volkmann, D. H., Bertschinger, H. J., & Schulman, M. L. (1995). The Effect of Prostaglandin E2 on the Cervices of Diestrous and Prepartum Mares. *Reprod Dom Anim* 30, 240 – 244.
115. Waelchli, R. O., Corboz, L., & Doebeli, M. (1992). Streptomycin – resistant *Escherichia Coli* as a marker of vulvovestibular contamination of endometrial culture swabs in the mare. *Can J Vet Res*, 56(4), 308 – 312.
116. Watson, E. D., Stokes, C. R., & Bourne, F. J. (1987). Cellular and humoral defence mechanisms in mares susceptible and resistant to persistent endometritis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 16(1-2), 107-121.
117. Wolf, C. A., Maslchitzkyb, E., Gregorya, R. M., Jobima, M. I. M., & Mattosa, R. C. (2012). Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis. *Theriogenology* 77(7), 1351 – 1359.
118. Wooley, R. E., Jones M. S., & Shotts, E. B. (1984). Uptake of antibodies in Gram-negative bacteria exposed to EDTA-Tris. *Veterinary Microbiology*, 10(1), 57–70.
119. Young, D. A., Nequin, L. G., King, S. S., & Carnevale E. M. (1995). In vitro inhibition of *Escherichia coli* attachment to endometrial tissue by treatment with D (+)mannose. *Biol Reprod* 52, 115-115.
120. Youngquist, R.S., Blanchard, T.L., Lapin, D., & Klein, W. (1984). The effects of EDTA-Tris infusion on the equine endometrium. *Theriogenology*, 22(5), 593–599.
121. Zafracas, A.M. (1975) *Candida* infection of the genital tract in Thoroughbred Mares. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 23, 349-351.

122. Zent, W. W., Troedsson, M. H., & Xue, J. L. (1998). Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. In *Proc Am Assoc Equine Pract* 44, 64-65.

## **Abreviaturas**

1. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.
2. COX: ciclooxigenasa.
3. DMSO: dimetilsulfóxido.
4. Ig: inmunoglobulinas.
5. IL: interleuquinas
6. NAC: n – acetilcisteína.
7. NETs: trampas extracelulares de neutrófilos.
8. PGF2 $\alpha$ : prostaglandina 2 – alfa.
9. PGE: prostaglandina E.
10. PMN: polimorfonucleares.