



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Infertilidad en yeguas: Endometritis.

Infertilidad en mares: Endometritis

Autor/es:

Laura González Díaz

Director/es:

Arantza Vitoria Moraiz
Antonio Romero Lasheras

Facultad de Veterinaria
2018

INDICE.

1. Listado de abreviaturas.....	pág. 3
2. Resumen.....	pág. 4
3. Abstract.....	pág. 4
4. Introducción.....	pág. 5
5. Justificación y objetivos.....	pág. 5
6. Metodología.....	pág. 6
7. Resultados y discusión.....	pág. 6
7.1.1. Agentes infecciosos	pág. 6
7.1.2. Mecanismos de defensa	pág. 9
7.1.3. Patogenia.....	pág. 10
7.1.4. Tipos de endometritis.....	pág. 11
7.2. Signos clínicos.....	pág. 12
7.3. Diagnóstico.....	pág. 13
7.4. Tratamiento.....	pág. 18
8. Conclusiones.....	pág. 25
9. Conclusions.....	pág. 25
10. Valoración personal.....	pág. 26
11. Bibliografía.....	pág. 27

1. LISTADO DE ABREVIATURAS.

CME: Metritis Contagiosa Equina.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

EDO: Enfermedad de Declaración Obligatoria.

EPIS: Endometritis Persistente Inducida por el Servicio.

IA: Inseminación Artificial.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

IM: Intramuscular.

IV: Intravenoso.

IVIS: International Veterinary Information Service.

LVF: Lavado de Bajo Volumen (de sus siglas en inglés Low Volumen Flushing).

MSCs: Células Madre Mesenquimales (de sus siglas en inglés Mesenchymal Stem Cells).

OIE: Organización mundial de la sanidad animal.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGF2: Prostaglandina F2.

PMN: Neutrófilos Polimorfonucleares.

PRPs: Plasma Rico en Plaquetas.

PTR: Palpación Transrectal.

RD: Real Decreto.

RL: Ringer Lactato.

SSF: Solución Salina Fisiológica.

UI: Unidades Internacionales.

2. RESUMEN. Infertilidad en yeguas: Endometritis.

La endometritis se define como la inflamación/infección persistente de la mucosa uterina o endometrio que provoca una disminución de los índices de gestación. Es la causa principal de infertilidad en yeguas y supone grandes pérdidas económicas en el ámbito de la cría caballar. Esta patología está causada por defectos conformacionales, procesos infecciosos, inmunogénicos, degenerativos y por transmisión venérea. La endometritis se clasifica en: endometritis infecciosa aguda; endometritis infecciosa crónica; endometritis persistente inducida por el servicio (EPIS) y endometriosis (endometritis crónica degenerativa). El diagnóstico se basa en la historia clínica, los síntomas, los hallazgos ecográficos, citológicos e histológicos. Los diferentes tratamientos están encaminados fundamentalmente a incrementar las defensas uterinas, neutralizar los agentes patógenos y controlar la inflamación post-cubrición.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se realiza una exhaustiva revisión bibliográfica sobre esta patología, describiendo las estrategias diagnósticas y terapéuticas, así como el manejo reproductivo de las yeguas susceptibles de padecerla.

Palabras clave: “endometritis”, “yegua”, “utero”, “lavado uterino” y “reproducción”.

3. ABSTRACT. Infertility in mares: Endometritis.

Endometritis is defined as a persistent uterine mucosa or endometrium inflammation/infection, which decreases pregnancy rates. It is the main cause of infertility in mares and it supposes great economic losses in the horse breeding field. This pathology is caused by conformational defects, infectious, immunogenics, degeneratives processes and venereal transmissions. Endometritis is classified as: acute infectius endometritis; chronic infectius endometritis; persistent mating induced endometritis (PMIE) and endometriosis (chronic degenerative endometritis). The diagnosis is based on the clinical history and clinical, ecographic, citological and histological findings. The different treatments are mainly aimed to increase the uterine defenses, to neutralize patogens and to control the post-breeding inflammation.

In the following End of Degree Project, an exhaustive bibliographic review is performed in this pathology, in order to describe the diagnostic and therapeutic strategies, as well as the equine breeding management of susceptible mares.

Key words: “endometritis”, “mare”, “uterus”, “flushing” and “reproduction”.

4. INTRODUCCIÓN.

La causa principal de infertilidad en yeguas es la endometritis o infección/inflamación persistente del endometrio. Las endometritis provocan infertilidad debido a que crean un ambiente uterino incompatible con el desarrollo del blastocisto; inducen la liberación de prostaglandinas que lisan el cuerpo lúteo produciendo un fallo muy precoz de la gestación, así como placentitis, posibles infecciones o septicemias de los fetos en gestaciones avanzadas y los consecuentes abortos.

Los estudios demuestran que la mortalidad embrionaria precoz es tres veces mayor en las yeguas que sufren endometritis que en las yeguas normales, produciendo así grandes pérdidas económicas en el sector (Jeffcott, Rozadle, Frestone, Frank y Towers-Clark, 1982; Watson, 2000; Christoffersen y Troedsson, 2017).

Las fuentes de contaminación incluyen el parto, el examen reproductivo, la inseminación artificial (IA) o monta natural y la contaminación por anomalías conformacionales.

Es importante saber que todas las yeguas experimentan un grado de endometritis tras la cubrición y a partir de este momento, nos encontramos con dos tipos de yeguas; las yeguas resistentes, que eliminan los exudados inflamatorios, es decir, poseen un eficaz sistema de “drenaje uterino”, mientras que aquellas que son susceptibles no lo hacen, prolongando el proceso y afectando su capacidad reproductiva.

Las razones por las que una yegua se comporta como susceptible o resistente ha sido objeto de estudio durante años, existiendo diversas hipótesis propuestas que lo expliquen.

El principal factor del que depende el control de esta patología es el correcto funcionamiento de los mecanismos de defensa que eliminan los contenidos uterinos tras el apareamiento o el parto.

5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Dado que, debido a su importancia económica, esta patología es el principal problema al que el veterinario equino se va a enfrentar durante la época reproductiva, es de interés realizar una revisión sobre las principales causas y fuentes de contaminación, así como el diagnóstico y los tratamientos existentes en la actualidad.

Así pues, el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es la elaboración de una revisión bibliográfica sobre la etiopatogenia, el diagnóstico, los tratamientos y la prevención de la endometritis en yeguas.

6. METODOLOGÍA.

La metodología utilizada para realizar la revisión bibliográfica ha consistido en la consulta de la literatura científica disponible sobre el tema. Para ello, se consultaron libros básicos de editoriales científicas, actas de congresos de sociedades científicas relacionadas, bases de datos (como Pubmed, Science Direct, Web of Science y Google Scholar) así como el repositorio IVIS (International Veterinary Information Service).

Las palabras clave de la búsqueda han sido "endometritis", "mare", "uterus", "flushing" "reproduction", "mare endometrium", "uterine clearance", "uterus citology", "uterus biopsy", "mare infertility", "foal abortus". Solo se consultaron trabajos redactados en inglés o en castellano.

En lo que se refiere a los criterios de inclusión, se consultaron trabajos científicos desde 1972 hasta la actualidad, teniendo solo en cuenta, en base al título y resumen, aquellas publicaciones que han resultado ser una base empírica para la endometritis en yeguas, con cierto grado de relevancia clínica, así como trabajos de investigación que incluían un número de animales elevado. Además, también se han tenido en cuenta revisiones bibliográficas recientes y aquellos artículos que han aportado técnicas de diagnóstico o tratamientos novedosos para esta enfermedad.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Una vez recopilados los trabajos científicos que se ajustaban a las estrategias de búsqueda y criterios de inclusión, a partir de los términos mencionados anteriormente en la metodología, se procedió a la comparación entre los títulos con el objetivo de descartar aquellos duplicados. Así, se han obtenido un total de 105 trabajos científicos, entre los cuales hay 95 publicaciones periódicas, 9 libros y una tesis doctoral.

De esta recopilación de literatura científica, 17 publicaciones son anteriores a 1990, casi la mitad (51 trabajos) se publicaron durante los 90 y la primera década de los 2000. El resto de los trabajos científicos (37) se han publicado desde el 2010 hasta la actualidad.

7.1. ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRITIS EQUINA.

7.1.1. Agentes infecciosos.

El útero en condiciones normales presenta un ambiente estéril, pero en ocasiones puede contaminarse debido principalmente a la monta, parto, procedimientos realizados por el veterinario durante la IA u otros procedimientos de aspecto ginecológico.

Según el agente infeccioso podemos clasificar las endometritis en:

Endometritis bacterianas:

En las endometritis bacterianas, las especies se clasifican en contaminantes y comensales, oportunistas y de transmisión venérea (Paccamonti y Pycock, 2009). Cabe destacar que la mayoría de las bacterias que causan endometritis son oportunistas y son más típicas en yeguas viejas, multíparas y/o con un fallo en las defensas uterinas (Ricketts, Young y Medici, 1993).

En la bibliografía consultada los principales microorganismos bacterianos causantes de la endometritis son *Escherichia coli* y estreptococos beta-hemolíticos (Urosevic, M., Lako, Milanov, Urosevic, I. y Aurich, 2010), siendo de estos últimos *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* y *Streptococcus equi* subsp. *equi* los más destacados, aunque existe cierto grado de controversia entre los autores sobre la prevalencia de estos agentes bacterianos (Urosevic *et al.*, 2010; Casagrande *et al.*, 2011; Overbeck, Witte y Heuwieser, 2011).

Los tipos de microorganismos son:

Microorganismos gram +: *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* es el patógeno oportunista extracelular que se encuentra en los genitales externos, tanto de hembras como de machos, aislado con mayor frecuencia en las endometritis equinas (22-54% de todos los casos) (Welsh, 1984; Watson, 2000; Blanchard *et al.*, 2003). Es el responsable del 15-20% de los abortos observados en la yegua (Welsh, 1984). El resto de las especies de estreptococos aparecen de manera esporádica en el caballo (Casagrande *et al.*, 2011).

Por otra parte, en este grupo de Gram + se encuentran los estafilococos, situando a *Staphylococcus aureus* (Szeredi, Tenk, Schiller y Revesz, 2003; Frontoso *et al.*, 2008) y a *Staphylococcus epidermis* entre los más prevalentes asociados a endometritis (Frontoso *et al.*, 2008; Urosevic *et al.*, 2011).

Microorganismos gram -: la enterobacteria *E. coli* se aísla con frecuencia en yeguas infértiles con endometritis (Albihn, Baverud y Magnusson, 2003; Urosevic *et al.*, 2010; Overbeck *et al.*, 2011).

Otros microorganismos gram - de relevante importancia son los de transmisión venérea, como *Pseudomonas aeruginosa* (Atherton y Pitt, 1982; Blanchard, Kenney y Timoney, 1992) y *Klebsiella pneumoniae*, que se encuentran muchas veces formando parte de la flora natural del prepucio y, por lo tanto, es de fácil introducción en el tracto genital de la hembra durante la monta (Crouch, Atherton y Platt, 1972).

También se han aislado en el tracto reproductivo de las yeguas diversas especies de micoplasma, concretamente *Mycoplasma equigenitalium* y *Mycoplasma subsolum*, asociadas frecuentemente con problemas de infertilidad, endometritis, vulvitis, aborto en yeguas, hembras con fertilidad reducida y balanopostitis en sementales (Moorthy, Spradbrow y Eisler, 1977; Heitmann, Kirchoff, Petzholdt y Sonnesnschein, 1979). Sin embargo, su presencia en el tracto genital no siempre origina problemas reproductivos (Moorthy *et al.*, 1977; Heitmann *et al.*, 1979; Bermúdez, Miller, Rosendal y Hohnson, 1988).

Dentro del grupo de los gram – merece una mención especial *Taylorella equigenitalis*, agente causal de Metritis Contagiosa Equina (MCE) (Crowhurt, 1977).

La MCE es una enfermedad venérea que se describió por primera vez en 1977 (Crowhurt, 1977). Se disemina por contacto directo o indirecto (Crowhurst, 1977; Platt *et al.* 1977; Ricketts *et al.*, 1977; Powell, 1981), siendo más probable la transmisión por monta natural. También puede transmitirse mediante el uso de materiales contaminados (espéculos vaginales, forceps, mangas obstétricas, etc), por lo que también se puede transmitir mediante IA si no se tienen las medidas higiénico-sanitarias oportunas. El principal vector de transmisión de esta enfermedad es el semental asintomático (Duquesne, Pronost, Laugier y Petri, 2007), siendo las zonas preferidas de asentamiento la fosa uretral, el seno uretral, la uretra distal, la superficie externa del pene y el prepucio. Sin embargo, las yeguas si manifiestan un cuadro clínico (Heath y Timoney, 2008).

La MCE es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO), sujeta a un programa de control sanitario oficial para sementales y para yeguas reproductoras en el que existen las siguientes calificaciones sanitaria oficiales: MCEO (se desconoce el estado sanitario del animal), MCE1 [diagnóstico positivo mediante técnicas analíticas fijadas por la Organización mundial de la sanidad animal (OIE)] y MCE2 (diagnóstico negativo mediante las técnicas analíticas fijadas por el OIE). Todo esto está recogido en el plan sanitario equino previsto en el Real Decreto 804/2011 por el que se regula la ordenación zootécnica sanitaria y de bienestar animal de las explotaciones equinas.

Endometritis fúngicas:

En el caso de micosis del endometrio, las más típicas son las causadas por *Aspergillus spp.* y *Candida albicans*, estos agentes se encuentran generalmente después de terapias largas con antibióticos intrauterinos, lavados constantes y en úteros afectados con inflamación crónica (Blanchard *et al.*, 2003).

7.1.2. Mecanismos de defensa.

El principal factor del que depende el control de esta patología es la existencia de mecanismos de defensa que eliminen los contenidos uterinos tras la monta, una IA o el parto.

Barrera externa (conformación): una buena conformación anatómica de la zona anal, perianal, vulva, del vestíbulo vaginal y del cérvix va a impedir/disminuir la contaminación a nivel uterino.

La primera barrera contra la infección es la vulva, su ángulo en relación al ano es importante ya que cuando el animal defeca su correcta conformación impide la contaminación por heces del tracto reproductivo (Figura 1) (Pycock, 2006). La segunda barrera es el pliegue vestibulovaginal, cerca de la entrada vaginal, entre los labios y el cérvix. La tercera barrera es el cérvix, ya que una incompetencia de esta estructura impide el drenaje de los detritus inflamatorios en el proceso de la endometritis o bien permite la entrada de contaminantes desde la zona vaginal al útero (McKinnon, 2009).



Figura 1: Izquierda: conformación normal. Derecha: defecto en la conformación vulvar (Papa *et al.*, 2016).

Barreras internas (mecanismos de defensa uterinos): los tres mecanismos de defensa principales son:

Respuesta humoral: en el tracto genital de la yegua se han descrito tres tipos de inmunoglobulinas: Inmunoglobulinas A, M y G (IgA, IgM, IgG), las cuales se producen a nivel local a partir de células plasmáticas y epiteliales endometriales o a través del aporte plasmático uterino. Durante el estro las hembras incrementan de forma considerable los niveles de IgA en el ambiente uterino, por lo que estos son mucho mayores en el útero que a nivel sérico. Este fenómeno confiere una especial protección inmunitaria al útero en esta fase del ciclo, en la que la yegua es más susceptible a la contaminación bacteriana (Díaz-Bertrana, 2013).

Respuesta celular: la presencia de gérmenes y espermatozoides dentro del útero genera una respuesta inflamatoria caracterizada por un aumento de vascularización sanguínea y linfática con infiltración leucocitaria, en su gran mayoría neutrófilos polimorfonucleares (PMN), hacia el lumen uterino, siendo su acción principal la fagocitosis (Troedsson, Loset, Alghamdi, Dahms y Crabo, 2001).

Otros mecanismos no inmunológicos: el aumento de secreciones, la apertura del cérvix y la capacidad de contracción uterina durante el celo, debidas a la acción hormonal principalmente de prostaglandinas, incrementan el efecto de drenaje. Este aumento de secreciones (moco uterino) contiene lisozimas, un pH ligeramente ácido (6,4) y propiedades antimicrobianas que confieren una cierta protección frente a la contaminación bacteriana (McKinnon, 2009).

Cabe destacar el papel del plasma seminal en la inflamación uterina, ya que este modula la respuesta inflamatoria frente a los espermatozoides. Este fenómeno ha permitido entender el aumento de la prevalencia de endometritis aguda en yeguas sanas cuando eran inseminadas con semen refrigerado o congelado debido a que estos dos tipos de semen carecen normalmente de plasma seminal o lo contiene en una pequeña proporción (Troedsson *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2015).

7.1.3. Patogenia.

La respuesta inflamatoria aguda que aparece después del apareamiento o de la IA no debe asociarse únicamente a la posible entrada de agentes infecciosos, se trata de un proceso mucho más complejo.

Tras el apareamiento o IA, solo unos pocos espermatozoides alcanzan el oviducto, el resto de los componentes seminales (plasma seminal, espermatozoides, bacterias y otros elementos) van a ser los responsables de la reacción inflamatoria aguda endometrial caracterizada por el aumento de la actividad miometrial (Katila, Sankari y Maleka, 2000) y reacciones inmunomediadas locales (Troedsson, 1999). Estas últimas se caracterizan por la liberación de prostaglandinas E2 (PGE2) y leucotrieno B4, cuya liberación incrementan la permeabilidad vascular permitiendo la llegada de PMN a la luz uterina, mostrando un pico de concentración alrededor de las 8 horas post-cubrición/IA (Pycock y Allen, 1990; Katila, 1995). Los PMN fagocitan principalmente espermatozoides y bacterias presentes dentro de la luz endometrial tras ser opsonizadas por las IgG y el complemento (Troedsson, Liu y Thurmond, 1993). A su vez, la liberación de prostaglandinas F2 (PGF2) incrementa la actividad miometrial favoreciendo el drenaje uterino (Troedsson, 1999). En las yeguas sanas, 48 horas después de la IA o cubrición no debe detectarse ecográficamente líquido dentro de la luz

uterina (Pycock y Newcombe, 1996) y, además, el sistema linfático se encarga de eliminar el edema y las células inflamatorias del endometrio (Le Blanc, Johnson, Calderwood, Mays y Valderrama, 1995).

Cuando alguno de los mecanismos de defensa citados anteriormente está alterado, el líquido y edema uterinos se mantienen durante más tiempo (4-5 días) una vez acabada la fase estral, es decir, durante el diestro. Este ambiente inflamatorio será incompatible para la supervivencia embrionaria, ya que el blastocisto, a partir del día 5,5 del diestro va a descender para su posterior implantación (Causey, 2006).

La persistencia de esta reacción inflamatoria determina la liberación de más prostaglandinas, que actúan sobre el cuerpo lúteo, disminuyendo los niveles plasmáticos de progesterona y dando lugar a un acortamiento del diestro (Troedsson, 1999). Además, la actividad miometrial juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad (Causey, 2006), ya que durante la fase inflamatoria se produce una acumulación de óxido nítrico en el lumen uterino, que amortigua la capacidad mioeléctrica del mismo (Woodward *et al.*, 2013).

El acúmulo de líquidos inflamatorios unido a un déficit de la contractibilidad miometrial continuada y el acortamiento del diestro conducen a la instauración de la endometritis crónica (Troedsson, 1999).

7.1.4. Tipos de endometritis.

La endometritis, como hemos visto hasta ahora, es una patología de naturaleza multifactorial, clasificándose, según Troedsson (1999) y Watson (2000), en:

Endometritis infecciosa:

Endometritis infecciosa aguda que aparece después de la cópula o se asocia con infección venérea: las infecciones venéreas o enfermedades de transmisión sexual hacen referencia a aquellas infecciones agudas inducidas por la monta natural con sementales portadores de *Taylorella equigenitalis*, algunos serotipos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* tipo 1,2 y 5 (Platt *et al.*, 1997).

Endometritis infecciosa crónica: puede aparecer como consecuencia de una EPIS o ser independiente. Es la causa más frecuente de pérdida embrionaria en los primeros 35 días de gestación. *E. coli*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* junto con las levaduras son los microorganismos más comunes en este tipo de infección, aunque se han aislado también

Pseudomonas aeruginosa y *Klebsiella pneumoniae*. Las yeguas que manifiestan defectos conformacionales en vulva, vagina o cérvix están más predisuestas a manifestar este tipo de endometritis (Watson, 2000).

Endometriosis (endometritis crónica degenerativa): se trata de una degeneración del endometrio que en teoría es irreversible (Kenney y Doig, 1986; Allen, 1993). Actualmente se ha demostrado que los cambios endocrinos estacionales o cíclicos no influyen en el progreso de esta enfermedad, sino que es la propia inflamación, es decir, la endometritis es la que activa el proceso. También se ve influenciada por el número de gestaciones (inflamación repetida) y por la edad de la yegua (Allen, 1993). Sin embargo, la causa inicial detrás de la endometriosis sigue siendo desconocida (Woodward, Christoffersen, Campos, Squires y Troedsson, 2012).

Endometritis persistente inducida por el servicio (EPIS): como ya se ha explicado anteriormente, se trata de una respuesta inflamatoria fisiológica a los materiales exógenos introducidos durante la monta o la IA (Troedsson *et al.*, 2001), incluyendo todos los componentes del eyaculado, los contaminantes que se introducen durante la monta o en el caso de IA, las sustancias que forman parte del diluyente, tanto en semen congelado como refrigerado, así como bacterias y otros exudados inflamatorios. (Troedsson, 1999; Troedsson *et al.*, 2001; Causey, 2006). Se asocia a tasas reproductivas más bajas (Adams, Kastelic, Bergfelt y Ginther, 1987).

7.2. SIGNOS CLÍNICOS.

Los signos clínicos varían según la intensidad de la invasión, el tiempo de duración de la infección hasta el momento del examen, así como del tipo de agente que se encuentre en el útero (Causey, 2006).

El signo clínico distintivo de la endometritis es la acumulación de líquido intrauterino después de la cubrición o IA (Troedsson, 1999). Otros indicios a tener en cuenta son la presencia de vaginitis, secreción vaginal o intervalos de interestro corto. Esta acumulación de líquido intrauterino puede detectarse ecográficamente o mediante palpación transrectal (PTR) (Troedsson, 2001).

En el examen vaginoscópico se puede apreciar un cierto grado de exudado en la vagina, saliendo por el cérvix y/o hiperemia de ambos. Las yeguas con endometritis subclínica pueden no presentar ninguno de estos síntomas, dificultando así el diagnóstico (Troedsson, 1999).

En el caso de MCE, la sintomatología cursa con secreción vaginal abundante mucopurulenta durante el periodo de incubación (2-13 días) y un grado variable de vaginitis, endometritis y cervicitis que provoca infertilidad temporal y, en ciertos casos abortos precoces. Existen ocasiones en las que estas yeguas infectadas pueden ser asintomáticas (Matsuda y Moore, 2003). Independientemente de que esta endometritis curse de manera sintomática o asintomática, entre un 20 y 25% de yeguas serán portadoras tras ser infectadas (Wood, Cardwell, Castillo-Olivares e Irwin, 2007).

7.3. DIAGNÓSTICO.

Para realizar un buen diagnóstico, establecer un pronóstico y un tratamiento adecuado, el veterinario debe seguir un protocolo exhaustivo y ordenado, comenzando con la historia clínica del animal, seguido de un examen físico general y reproductivo, una ecografía transrectal, un examen vaginal y cervical. Además de un diagnóstico laboratorial que incluya citología, cultivo uterino y biopsia endometrial. Como prueba complementaria se puede realizar también una evaluación endoscópica del endometrio (Le Blanc y Causey, 2009).

Debido a que la endometritis es una inflamación/infección focalizada, no existen alteraciones a nivel sistémico, por lo que los leucogramas y los marcadores inflamatorios suelen ser normales. Así por ejemplo, las proteínas de fase aguda no están afectadas tras la IA de las yeguas, por lo que no sirven para el diagnóstico predictivo de endometritis (Tuppits, Orro, Einarsson, Kask y Kavak, 2014).

A continuación, nos centraremos en explicar las diferentes técnicas de diagnóstico, comparando y definiendo la de elección, así como la interpretación de los resultados.

Ecografía: tras conocer la historia clínica del animal, realizar la exploración física y reproductiva pertinente, se realiza una ecografía vía transrectal siendo la herramienta que más facilita el diagnóstico de la endometritis en yeguas, debido a que permite detectar la presencia, el volumen y las características del líquido intrauterino de un modo precoz (Figura 2). Además, en aquellas hembras que presentan la patología en su forma subclínica, se puede evaluar la presencia de patrones anormales de edema (Samper, 2009). La ecografía es en este caso una herramienta de diagnóstico más objetiva que la palpación vía transrectal, sin embargo, el tamaño, el tono, la posición del útero y del cuello uterino se examinan mejor mediante PTR (Le Blanc y Causey, 2009).



Figura 2: imagen ecográfica del útero (corte transversal del cuerno uterino) con acumulación de fluidos (zona anecoica) y presencia de detritus inflamatorios. (Larson, 2015).

Citología y cultivo: el examen citológico permite evaluar la presencia de células inflamatorias en el interior del útero mientras que el cultivo facilita información sobre la presencia y el tipo de microorganismos patógenos.

El examen citológico permite de una forma rápida visualizar la presencia de células inflamatorias. Es una técnica económica y fácil de realizar, pero no proporciona mucha información sobre la causa de la inflamación (Liu, 2011).

La evaluación se basa en la determinación del número o porcentaje de PMN presentes, cuyas muestras se pueden recolectar de diferentes maneras: hisopo de algodón, raspado con cepillo, lavado uterino de bajo volumen (LVF) o frotis a partir de una biopsia endometrial (Nielsen 2005; Overbeck *et al.*, 2011; Walter, Neuberg, Failing y Whrend, 2012).

En relación al cultivo, cuyas muestras se recolectan del mismo modo que en la citología, la interpretación debe de tener en cuenta siempre posibles falsos positivos o falsos negativos. Los falsos positivos son generalmente debidos a la contaminación del instrumento, los genitales externos y la vagina por lo que es importante utilizar técnicas protegidas para no arrastrar desde otras áreas del tracto reproductivo. Los falsos negativos se asocian a un muestreo inadecuado del endometrio (Le Blanc y Causey, 2009). Así, si el cultivo microbiológico da un resultado positivo y en la citología se visualizan más de dos neutrófilos por campo a 400 aumentos (2cél. /campox400), el diagnóstico de endometritis es considerado como positivo (Riddle, Le Blanc y Stromber, 2007).



Figura 3: De izquierda a derecha: cepillo con doble protección, hisopo con doble protección e hisopo. Recogen muestras endometriales para citología y cultivo (producto de la empresa MOFA).

Tanto la interpretación de la citología como del cultivo a veces pueden generar cierto grado de controversia si difieren en el resultado. El clínico siempre da por válido el resultado de la citología ya que es capaz de identificar el doble de casos que con el cultivo bacteriológico cuya sensibilidad es mayor cuando el hisopado se realiza con la técnica correcta (Riddle *et al.*, 2007).

Tal y como se ha explicado previamente, existen diferentes técnicas para recoger las muestras citológicas y cultivo. Se considera que la técnica menos sensible para ambas es el hisopado, aunque se sigue realizando debido a su bajo coste y facilidad de recolección (Walter *et al.*, 2012; Overbeck, Jager, Schoon, y Witte, 2013; Christoffensen *et al.*, 2015). Sin embargo existen discrepancias a la hora de elegir el diagnóstico ideal. Varios autores consideran el raspado con cepillo como la mejor técnica ya que es rápida, segura y fácil de recoger a nivel de campo, siendo además capaz de diagnosticar endometritis subclínicas en celo y diestro (Overbeck *et al.*, 2011; Walter *et al.*, 2012 y Bukzkowska, Kozdrowski, Sikora, Dzieciol y Matusz, 2015).

El LVF se trata de una técnica en la que se infunden 60-150 ml de solución salina y se recogen con un tubo 50 ml. Esta técnica tiende a subestimar el grado de inflamación ya que el volumen recolectado es poco representativo, sin embargo, en el caso de que la apariencia de líquido sea turbia, el diagnóstico de endometritis es indiscutible (Walter *et al.*, 2012).

Biopsia: se trata de un método utilizado con frecuencia para el diagnóstico de la endometritis en yeguas. Hay que tener en cuenta el largo tiempo entre el muestreo y los resultados de laboratorio, siendo una desventaja frente a la citología. Además, esta técnica precisa de cierta

experiencia por parte del veterinario y se requiere de material especial (Figura 4 y 5) (Kenney y Doig, 1986).



Figura 4: Pinza de toma de biopsia. Material de HVUZ.



Figura 5: Toma de muestra para biopsia endometrial (Lofstedt, 2014).

Los parámetros histológicos que se evalúan son los siguientes:

Patrón inflamatorio: puede ser aguda, con predominio de PMN, afectando al estrato compacto o al epitelio luminal, o también puede ser crónica, caracterizada por la presencia de infiltración linfocitaria y, en ocasiones, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos.

La evaluación citológica del endometrio ha de basarse en el recuento de PMN en relación a las células epiteliales estableciéndose el umbral en el 2% de PMN para el raspado y en el 1% de PMN para el frotis de biopsia, lo que indica que estos últimos tienen una sensibilidad mayor (Kozdrowski *et al.*, 2015).

Patrón de fibrosis: hay que tener en cuenta que la fibrosis es irreversible, convirtiéndose en un importante factor limitante de la capacidad reproductiva de la yegua.

Presencia de quistes endometriales y quistes glandulares: son estructuras que acumulan líquido, de origen glandular o linfático, estos últimos tienen consecuencias graves alterando el endometrio, en algunos casos incluso el miometrio. Alteran la fijación de la vesícula embrionaria y la placentación.

Presencia de lagunas linfáticas: son derivadas de los ductus linfáticos de la lámina propia y pueden contener material eosinofílico en su interior (Doig y Waelchli, 1993). Se desconoce su papel en esta enfermedad, pero es desfavorable para llevar a término una gestación, sobretodo si son palpables por PTR.

Según los cambios histológicos, podemos clasificar las muestras en las siguientes categorías, desde el tipo I, siendo un endometrio normal, hasta el tipo III, el cual es un endometrio gravemente alterado (Tabla 1) (Kenney y Doig, 1986).

Grado	Alteraciones histopatológicas	Lesiones	Índice de preñez (%)
I	-Sin cambios patológicos	Ausente	80-90
IIA	-Infiltración inflamatoria difusa en estrato compacto. -Focos inflamatorios dispersos y frecuentes en estrato esponjoso. -Compromiso glandular. -Fibrosis cada cuatro campos. -Atrofia parcial del endometrio.	Leve	50-80
IIB	-Focos inflamatorios diseminados en epitelio luminal, estrato compacto y esponjoso. -Fibrosis severa. -Un nido por campo. -Dilatación glandular quística. -Atrofia diseminada.	Moderado	10-50
III	-Fibrosis periglandular generalizada. -Cinco nidos cada cuatro campos. -Inflamación severa. -Endometrio hipoplásico.	Severo	<10

Tabla 1: Alteraciones hitopatológicas uterinas según categorización de Kenney y Doig (1986).

La biopsia resulta ser el mejor método diagnóstico en endometritis equina según la literatura publicada, es capaz de determinar cualquier tipo de endometritis ya que examina procesos tanto inflamatorios como degenerativos (Overbeck *et al.*, 2011). Además, algunos autores afirman que una biopsia es representativa de todo el útero (Blanchard, Garcia, Kinter y Kenney, 1987; Waelchi y Kenney, 1989), sin embargo otros lo ponen en duda recomendando realizar tomas de muestra de varias zonas para su máxima precisión (Dybdal, Dales, Couto, Hughes y Kenedy, 1991; Fiala *et al.*, 2010).

Otros autores plantean que el mejor diagnóstico ha de realizarse con varias pruebas, pero siempre entre ellas debe estar la biopsia. Por ejemplo, mediante un LVF (citología y cultivo) seguido de

biopsia (histología) ya que el LVF no va a afectar a los resultados de la biopsia siempre que esta última se realice en los primeros 15 minutos tras el lavado (Linton y Sertich, 2016).

Endoscopia (histeroscopia): se define como la visualización del endometrio utilizando un endoscopio de fibra óptica, es el único método por el cual se puede evaluar la extensión real de las lesiones intrauterinas (adherencias, cuerpos extraños, pus, líquido, zonas focales de infección y otras), su gravedad y establecer con mayor precisión el potencial reproductivo de la hembra (Bracher y Alle, 1991; Bracher, Mathias y Allen, 1992). Es de gran utilidad en el caso de endometritis subclínicas, pero de difícil aplicación a nivel de campo y de elevado coste económico. Es importante saber que esta técnica ha de realizarse durante el diestro, para así evitar resultados erróneos debido al edema. Se realiza llenando el lumen uterino con aire (se visualiza mejor, pero es irritante para el endometrio) o solución estéril (Le Blanc y Causey, 2009).

Serología: en el caso de endometritis causadas por *C. albicans*, se puede determinar su presencia por medio de ELISA, inmunofluorescencia y aglutinación en partículas de latex (Katila, 2016).

7.4. TRATAMIENTO.

El tratamiento de las endometritis está basado en tres principios que son: corregir los defectos de las barreras físicas externas, neutralizar los agentes patógenos y controlar la inflamación post-cubrición, existiendo diferentes fármacos y técnicas para lograrlos (Le Blanc y Causey, 2009).

Antiguamente, se consideraba una fertilidad del 50-60% en yeguas como aceptable, pero debido al mayor conocimiento sobre las endometritis, su etiopatogenia, la capacidad diagnóstica, y las mejoras en el tratamiento, se ha superado estas tasas de fertilidad considerando normal ahora, tasas de entre 75-85% (Le Blanc, 2010).

Las técnicas clásicas consisten en la corrección quirúrgica de defectos anatómicos conformacionales, la mejora del drenaje uterino tras la cubrición y la administración de antibióticos. Sin embargo, existen nuevas estrategias que implican el uso de mucolíticos, agentes quelantes y esteroides para modular la respuesta inmune (Liu, 2011).

El éxito en la resolución de la endometritis y, por lo tanto, en la mejora de los resultados reproductivos se basan en el lavado uterino con soluciones salinas isotónicas y el uso de fármacos ecbólicos (10-25 UI IV o IM) o cloprostenol (250µg IM), entre 4 y 8 horas post-cubrición basándose

su eficacia en la respuesta inflamatoria post-cubrición, la contractibilidad uterina y el efecto de la irrigación uterina (Brinsko, Vamer, Blanchard y Meyers, 1990; Katila, 1995).

Las estrategias más frecuentes para el tratamiento de endometritis son:

Correcciones quirúrgicas: sirve para corregir defectos de barrera externa (conformación) como la pneumovagina, urovagina, laceraciones cervicales y fístulas rectovaginales, que son causas predisponentes para las endometritis.

Entre las técnicas descritas destaca la vulvoplastia de *Caslick*, las extensiones uretrales o las reparaciones de cérvix.

Vulvoplastia: es una técnica quirúrgica consistente en corregir la pneumovagina, la cual se presenta debido a una mala conformación vulvar que permite la aspiración involuntaria tanto de aire, orina y exudados contaminados desde el vestíbulo-vaginal al útero (Figura 6).

Siempre que se efectúe una vulvoplastia, se debe realizar una episiotomía antes del parto para disminuir el riesgo de daño perineal, desgarro o incluso fístula recto-vaginal.

Para la elección del tratamiento se recurre al cálculo del índice Caslick, producto de la multiplicación del largo efectivo de la vulva (distancia entre la pelvis y la comisura dorsal de la vulva) por el ángulo de inclinación de esta (Pascoe, 1979).

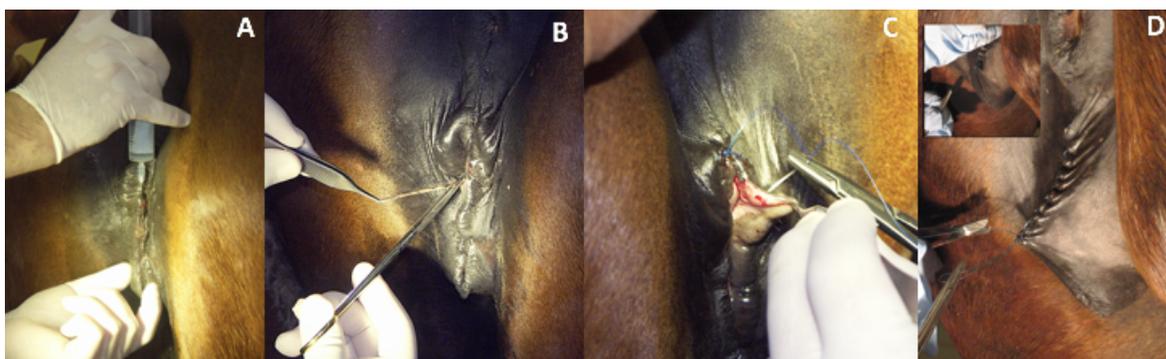


Figura 6: Anestesia local en los bordes vulvares (A). Eliminación de una pequeña porción de labio vulvar (B). Sutura de la zona con sutura continua (C). Resultado final de la cirugía *Caslick* (D) (Lofstedt, 2014).

Extensión uretral: se trata de una técnica quirúrgica indicada en la resolución de la urovagina (Figura 7). La urovagina o reflujo vesicovaginal es una patología ginecológica que se caracteriza por el acúmulo de orina en el interior de la vagina. Esta alteración genera irritación local, vaginitis, y por contigüidad irrita el cérvix, habiendo por ello una mayor predisposición a la endometritis

(vaginitis/cervicitis/endometritis). La conformación externa de la vulva o la disposición del útero en la cavidad abdominal, son determinantes en la aparición de urovagina.

Prácticamente todas las técnicas descritas para corregir los defectos conformacionales se basan en realizar una prolongación uretral que acerque hacia el exterior el meato uretral externo. Se puede realizar con la yegua en estación, con anestesia local o mejor aun con anestesia epidural baja (Jalim y McKinnon 2010).

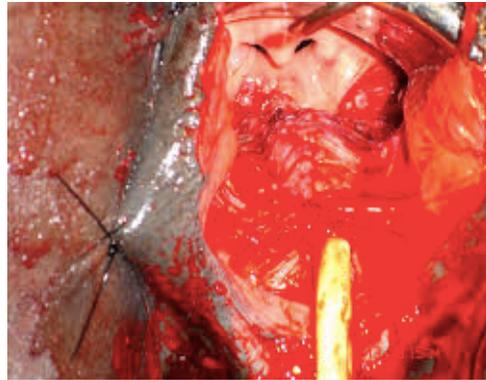


Figura 7: Extensión de la uretra en una yegua con urovagina (Auer y Stick, 2012)

El éxito de la cirugía es variable, la principal complicación es la dehiscencia de las suturas por el efecto corrosivo de la orina que pueda filtrarse (Patrick, 2012).

Reconstrucción de laceración o fistula recto-vaginal: estas laceraciones ocurren muy a menudo en partos de yeguas primíparas, a menudo distócicos (Mehdi-Ghamsari, Mehdi-Malekshahi y Moradi, 2008) en las que el potro lesiona el techo de la vagina y el suelo del recto. Las lesiones se clasifican según el grado en I, II y III. Las últimas suponen el desgarramiento total y con ello la entrada de heces al vestíbulo vaginal, lo que pueden contaminar a su vez el útero (Mehdi-Ghamsari *et al.*, 2008). Consiste en una reparación en dos fases, primero se repara la base rectovestibular y después, a las 3-4 semanas se repara el cuerpo perineal (Mosbah, 2012).

Lavado uterino: gracias al lavado uterino o *flushing*, se eliminan los fluidos retenidos y demás productos de la inflamación (Troedsson *et al.*, 1995; Combs, Le Blanc, Neuwirth y Tran, 1996; Pycock y Newcombe, 1996). Esto va a favorecer la función fagocitaria y la eficacia de los antibióticos. Por otra parte, la distensión uterina consecuente, sumado al estímulo térmico derivado de la adecuada temperatura de la solución (42°C) provoca contracciones uterinas, eliminando el exceso de líquidos y gracias a un suave efecto irritante endometrial, atrae neutrófilos al endometrio (Allen, 1991).

Se realiza preferiblemente con solución salina fisiológica (SSF) o Ringer Lactato (RL) estériles mediante la introducción de un catéter que dispone de un globo hinchable en el extremo, lo que permite que no se salga la solución estéril una vez introducida (Figura 8 y 9). Se infunde 1 litro cada vez, después se recupera el contenido por gravedad. El veterinario debe valorar el aspecto, el contenido y, eventualmente, puede utilizar el volumen recogido para realizar una citología, un cultivo y un antibiograma. Es importante confirmar la eliminación total del volumen infundido ecográficamente (Le Blanc, 2010).



Figura 8: Sonda de lavado Foley (con globo hinchable en el extremo). Producto de la empresa Serproen.

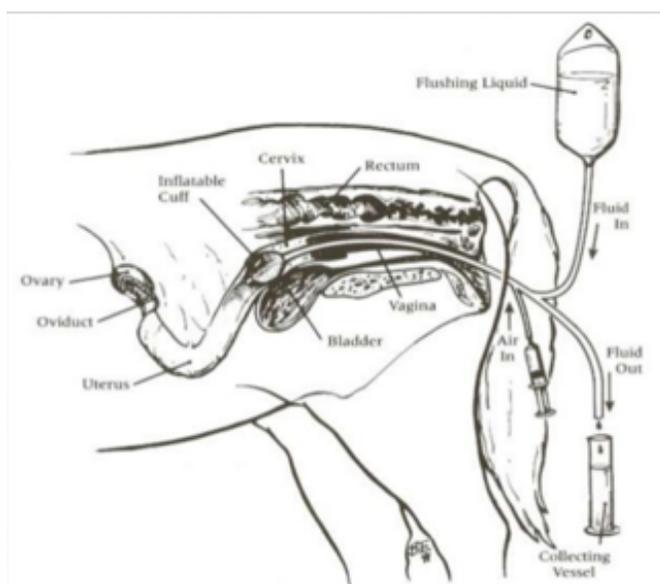


Figura 9: Ilustración de la técnica llevada a cabo para realizar un *flushing*. Recuperada de: <https://tecnologareproductiva.wordpress.com/2010/05/07/>

Fármacos ecbólicos: los más utilizados son la oxitocina y las prostaglandinas. De estos, la oxitocina es la de elección en el tratamiento de endometritis. Es una hormona que provoca contracciones uterinas en yeguas preñadas, cíclicas o en el post-parto ya que estimula el drenaje uterino en aquellas hembras en las que esta función se vea disminuida. Es sencillo de aplicar y puede

provocar la evacuación completa del contenido uterino. La dosis no puede ser superior a 25 UI, ya que se ha relacionado con menores tasas de gestación (Allen, 1991).

Se puede utilizar también un análogo de mayor vida media, la carbetocina (0.14 mg/yegua 12 y 24 horas tras la IA). Esta hormona estimula la liberación de prostaglandinas F₂α (PGF₂α) (Le Blanc, Neuwirth, Mauragis, Klapstein y Tran, 1994; Paccamonti *et al.*, 1999) ayudando a las contracciones miométriales (Cadario, Tatcher, y Le Blanc, 1995; Paccamonti, Gutjahr y Pycock, 1997).

Otro análogo sintético es el cloprostenol, especialmente indicado en yeguas con linfagiectasias (250 microgramos 12 y 24 horas tras la IA) (Brinsko, *et al.*, 1990; Le Blanc *et al.*, 1994; Troedsson *et al.*, 1995; Combs *et al.*, 1996; Pycock y Newcombe, 1996; Rasch, Schoon, Sieme y Klug, 1996; Knutti, Pycock, Weijden y Kupper, 2000; Pycock, 2009), evitando su aplicación tras la ovulación.

Antibioterapia intrauterina: este tratamiento tiene importantes efectos secundarios como son un efecto irritante en el endometrio, la inhibición de los mecanismos de defensa del útero (Causey, 2006), el riesgo de la aparición de resistencias y el incremento de la incidencia de las endometritis fúngicas (Hinrichs, Spensley y McDonough, 1992); a pesar de ello, su utilización es una práctica muy extendida en la clínica reproductiva equina (Albihn *et al.*, 2003).

Algunos estudios muestran la sensibilidad a la penicilina de muchas de las cepas aisladas (Urosevic *et al.*, 2010). Otros artículos recomiendan antibióticos como la enrofloxacin, una fluoroquinolona de segunda generación (González *et al.*, 2010) dado su amplio espectro. El ceftiofur, cefalosporina de tercera generación, es de amplio espectro de acción, muy eficaz en infecciones de Gram + y Gram - (Salmon, Watts y Yancey, 1996; Haggett y Wilson, 2008).

Antifúngicos intrauterinos: indicados en el caso de endometritis micóticas. Se pueden emplear distintos tipos de antifúngicos, antibióticos poliiónicos, como Anfotericina B o nistatina, que alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática del hongo. Otros antifúngicos ampliamente utilizados mediante infusión intrauterina son los derivados del imidazol (ketoconazol, fluconazol o clotrimazol) (Dascanio, Schweize y Ley, 2001).

Otras sustancias como la povidona yodada diluida y el vinagre al 2% (en SSF) son utilizadas de forma muy habitual, sobre todo en casos de micosis producidas por levaduras (Salmon *et al.*, 1996). Por último, destacar el uso de lufenuron (antiparasitario externo en perros y gatos), cuya eficacia radica en que destruye la quitina, por lo que se especula que en el caso de los hongos, altera su pared e inhibe su crecimiento, siendo seguro para las yeguas ya que las células de mamíferos carecen de quitina (Hess, Parker, Purswell y Dascanio, 2002).

Existen pocos datos sobre recomendaciones que consideren los patrones de sensibilidad, dosis o frecuencia, pero todos coinciden en que el tratamiento debe ser como mínimo de 7-15 días (Le Blanc, 2010).

Mucolíticos y agentes quelantes: es una estrategia ideal cuando estamos ante infecciones recidivantes que no responden a antibioterapia establecida, ya que esta es inactivada por degradación enzimática de los exudados uterinos o por la formación de biofilms (Donlan y Costerton, 2002). El biofilm es una población de células que crecen unidas a una superficie envueltas en un matriz de exopolisacáridos que las protege del ataque de los antibióticos. Los mucolíticos y quelantes mejoran la actividad antibiótica, eliminan los exudados y rompen el biofilm (Bukzkowska *et al.*, 2015).

Los mucolíticos más utilizados son: dimetilsulfóxido (DMSO) y N-acetilcisteína. Este último, a parte de eliminar el moco, posee propiedades antimicrobianas. Generalmente, se aplica en irrigación intrauterina en solución al 0,6 o al 3,3% (Le Blanc, 2010). El quelante más utilizado es EDTA-TRIS [ácido etilendiaminotetracético 50 mM Trometramina (Tris) 3.5 M].

Inmunoestimulantes: su función es normalizar la respuesta inflamatoria uterina, la involución uterina y la reducción bacteriana en el útero mediante una respuesta inmunológica inespecífica durante la endometritis en la yegua. Existen varios productos en el mercado y normalmente están compuestos por extractos de pared celular de *Mycobacterium* o suspensiones bacterianas no viables como el *Propionibacterium acnés* (Rohrbach, Sheerin, Steiner, Matthews, Cantrell y Dodds, 2006).

Esteroides: la modulación de la respuesta inmune con esteroides cerca o en el momento de la monta ha incrementado la tasa de fertilidad en yeguas susceptibles a padecer EPIS (Morrey, Causey y Le Blanc, 2010).

La administración de una única dosis de dexametasona (0,1 mg/kg IV) en la hora siguiente a la inseminación mejora la fertilidad en yeguas con factores de riesgo de sufrir endometritis (Le Blanc, 2010). El uso de corticosteroides debe de ser objeto de estudio ya que su utilización aún es controvertida (Aurich, Rojer y Walter, 2010).

Aplicación intrauterina de células madre mesenquimales (MSCs): las MSCs secretan una amplia gama de moléculas bioactivas, algunas de ellas modulan la respuesta inmune inflamatoria y otras están implicadas en la regeneración y remodelación del tejido lesionado con un efecto únicamente positivo (Carrade *et al.*, 2012; Mambelli *et al.*, 2013; Ferris, Frisbie y McCue, 2014). Se necesitan más

estudios y ensayos clínicos para desarrollar una terapia biológica eficaz para esta patología (Falomo, Ferroni, Tocco, Gardin y Zavan, 2015).

PRPs (Plasma rico en plaquetas): indicado en endometritis crónica degenerativa, reduce la afluencia de PMN en la luz uterina y previene de la retención de líquidos intrauterinos. Se están realizando estudios adicionales para determinar los efectos del PRP sobre las tasas de fertilidad en yeguas tratadas con PRPs (Reghini *et al*, 2016; Segabinazzi *et al.*, 2017).

Antisépticos: se trata de una alternativa ante los tratamientos antimicrobianos y su utilización está muy extendida en la clínica equina (Blanchard *et al.*, 2003). Su uso es controvertido ya que neutralizan la acción de los PMN activos y pueden causar irritación endometrial o incluso destrucción de este si se utilizan en concentraciones elevadas. Sin embargo, si se utilizan adecuadamente pueden ser otra herramienta terapéutica a tener en cuenta (Fraser *et al.*, 2016).

Curetaje químico: se realiza con sustancias altamente irritantes, que incluyen el peróxido de hidrogeno (H₂O₂), sulfato de magnesio (MgSO₄) y queroseno entre otros. Se indican en el tratamiento de endometritis crónica. Su mecanismo de acción consiste en inducir una respuesta inflamatoria fuerte aguda para que regenere el endometrio. Su uso se reserva a yeguas estériles en las que ningún otro tratamiento ha tenido éxito (Blanchard *et al.*, 2003). Es importante destacar que solo funcionará en aquellas yeguas que no tienen afectada la contractibilidad uterina (Blanchard *et al.*, 2003).

Infusiones de calostro: en la década de los 80 se realizó algún estudio clínico en un intento de demostrar la eficiencia terapéutica del uso del calostro en la endometritis debido a su elevada concentración de inmunoglobulinas. Hoy en día, el uso de esta herramienta terapéutica en las endometritis está en desuso ya que el foco terepeútico está encaminado sobretodo a mejorar los mecanismos de drenaje uterino por la especial relevancia que tienen en la fisiopatología de esta enfermedad (Dewes, 1980).

Electroacupuntura: se ha usado clínicamente para aumentar la contractibilidad uterina en yeguas con drenaje uterino retrasado. Se necesita más investigación para confirmar su eficacia (Liu, 2011).

8. CONCLUSIONES.

I. La endometritis es una patología que cursa con una inflamación/infección de la mucosa uterina siendo la principal causa de infertilidad en la yegua.

II. La endometritis es una patología de naturaleza multifactorial producida frecuentemente por alteraciones o deficiencias en el drenaje uterino de los exudados inflamatorios consecuencia de la respuesta inflamatoria fisiológica tras la monta o la IA.

III. Con el fin de mejorar las tasas de fertilidad en yeguas y prevenir la endometritis es importante corregir los defectos conformacionales que alteren las barreras físicas y detectar la susceptibilidad de cada individuo a esta patología.

IV. Aunque existen diferentes métodos de diagnóstico para la detección de esta patología (ecografía, hisopado, cepillado, LVF, etc), la técnica de elección es la biopsia endometrial, por su sensibilidad y especificidad.

V. En la actualidad todos los tratamientos de esta patología están encaminados a modular la respuesta inflamatoria y a mejorar los mecanismos que intervienen en el drenaje uterino.

9. CONCLUSIONS.

I. Endometritis is a pathology that involves an inflammation/infection of the uterine mucosa being the main cause of infertility in mares.

II. Endometritis is a pathology of a multifactorial nature, it is frequently produced by alterations or deficiencies in the uterine clearance of the inflammatory exudates, as a consequence of the physiological inflammatory response after mating or AI.

III. In order to improve fertility rates and to prevent endometritis in mares, it is important to correct the conformational defects that alter the physical barriers and to detect the mare individual susceptibility to this pathology.

IV. Although there are different diagnostic methods for the detection of this pathology (ultrasound, swab, brush, LVF, etc), the goal standard technique is the endometrial biopsy, because of its sensitivity and its specificity.

V. Nowadays, all treatments of this pathology are focused on modulating the inflammatory response and improving the uterine clearance mechanisms.

10. VALORACIÓN PERSONAL

Tras haber pasado varios meses dedicándome en la mayoría de tiempo a la realización del Trabajo Fin de Grado, he sido consciente de su importancia real.

Por una parte, me ha supuesto una oportunidad de profundizar en un tema muy importante en la clínica equina, concretamente en la reproducción equina, ámbito que adoro desde que comencé la carrera y al que, en un futuro muy próximo, me gustaría dedicarme.

Por otra parte, en cuanto a conocimientos se refiere, ha significado un gran reto. He mejorado mis habilidades de búsqueda, gestión e interpretación de artículos científicos, conociendo bases como Pubmed, de gran utilidad para mi futuro profesional como veterinaria. Al tratarse de artículos científicos que, en su mayoría, están escritos en inglés, he podido practicar y mejorar la comprensión lectora en este idioma.

Al mismo tiempo, ha sido una experiencia muy enriquecedora que me ha enseñado con más detalle la importancia del trabajo de la reproducción equina, así como la importancia de realizarlo del modo más adecuado e higiénico.

Finalmente quería dar las gracias a mis tutores Antonio Romero y Arantza Vitoria, los cuales me han brindado la oportunidad de ver cómo trabajan y por los que he crecido profesional y personalmente, y me gustaría agradecerles su amabilidad, su tiempo, sus consejos, su enseñanza y su paciencia infinita durante estos meses.

También quiero dar las gracias a mi padre, hermano y amigos, por apoyarme en todo momento.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Adams, G.P., Kastelic, J.P., Bergfelt, D.R. y Ginther, O.J. (1987). Effect of uterine inflammation and ultrasonically-detected uterine pathology on fertility in the mare. *Journal of reproduction and fertility*, (35), 445-454.
- Albihn, A., Baverud, V. y Magnusson, U. (2003). Uterine microbiology and antimicrobial susceptibility in isolated bacteria from mares with fertility problems. *Acta Vet Scand*, 44(3-4), 121-129.
- Allen, W.E. (1991). Investigations into the use of oxytocin for promoting uterine drainage in mares susceptible to endometritis. *Veterinary Record*, (128), 593- 594.
- Allen, W.E. (1993). Proceedings of the John P. Hughes International Workshop on Equine Endometritis. *Equine Veterinary Journal*, (25), 184-193.
- Atherton, J.G. y Pitt, T.L. (1982). Types of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from horses. *Equine Veterinary Journal*, (14), 329-332.
- Auer, J.A. y Stick, J.A. (2012). *Equine Surgery* (4ª edición). Missouri, USA: Elsevier-Saunders.
- Aurich, C. Rojer, H. y Walter, L. (2010) Treatment of Estrous mares with the non-steroidal anti-inflammatory drug vedaprofen reduces the inflammatory response of the endometrium to insemination. *Animal Reproduction Science*, 121(1-2), 104-106.
- Bermúdez, V., Miller, R., Rosendal, S. y Hohnson, W. (1988). In vitro cytopathic effect of *Mycoplasma equigenitalium* on the equine uterine tube. *Recent Advances in Mycoplasmaology*. Sentralbl Bakteriol Supple (20),419-428.
- Blanchard, T.L., Kennedy, R.M. y Timoney, P.J. (1992). Veneral disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, (81), 91-203.
- Blanchard, T.L., García, M.C., Kinter, L.D. y Keney, R.M. (1987). Investigations of the representativeness of a single endometrial sample and use of thichome staining to aid in the detection of the endometrial fibrosis in the mare. *Theriogenology*, (28), 445-450.
- Blanchard, T.L., Varner, D.D., Schumacher, J., Love, C.C., Brinsko, S.P. y Rigby, S.L. (2003). *Manual of Equine Reproduction*. doi: <https://doi.org/10.1016/B0-323-01713-4/X5001-8>
- Bracher, V. y Allen, W.R. (1991). Videoendoscopic evaluation of the mares' uterus: I. Findings in normal fertile mares. *Equine Veterinary Journal*, (24) 274-278.
- Bracher, V., Mathias, S. y Allen, W.R. (1992). Videoendoscopic evaluation of the mare's uterus: II. Findings in subfertile mares. *Equine Veterinary Journal* (24), 279-284.

- Brinsko, S.P., Varner, D.D., Blanchard, T.L. y Meyers, S.A. (1990). The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, (33), 465-475.
- Buczowska, J., R. Kozdrowski, M., Sikora, M., Dzięcioł y Matusz, A. (2015). Non-traditional treatments for endometritis in mares. *Journal Veterinary Medicine*, 4(18), 285–293.
- Cadario, M.E., Thatcher, M.J.D. y Le Blanc, M.M. (1995). Relationship between prostaglandin and uterine clearance of radiocolloid in the mare. *Biology of Reproduction Monograph*, (1), 495.
- Carrade, D.D., Lane, M.W., Kent, M.S., Clark, K.S., Walker, N.J. y Borjesson, D.L. (2012). Comparative analysis of the immunomodulatory properties of equine adult-derived mesenchymal stem cells. *Cellular Medicine*, 4(1), 1–11.
- Casagrande, P., Bietta, A., Coppola, G., Felicetti, M., Cook, R.F., Coletti, M., Marenzoni, M.L., Passamonti, F. (2011). Isolation and characterization of β -haemolytic-Streptococci from endometritis in mares. *Veterinary Microbiology*, (152), 1–2, 126–130.
- Causey, R.C. (2006). Making sense of equine uterine infections: the many faces of physical clearance. *Veterinary Journal*, (172), 405-421.
- Christoffersen, M. y Troedsson, M.H.T. (2017). Inflammation and fertility in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*. (52), 14-20. doi: 10.1111/rda.13013.
- Christoffersen, M., Brandis, L., Samuelsson, J., Bojesen, A.M., Troedsson, M.H.T. y Petersen, M.R. (2015). Diagnostic double-guarded low-volume uterine lavage in mares. *Theriogenology*, (83), 222–227.
- Combs, G.B., Le Blanc, M.M., Neuwirth, L. y Tran, T.Q. (1996). Effects of prostaglandin F₂alpha, cloprostenol and fenprostalene on uterine clearance of radiocolloid in the mare. *Theriogenology*, (45), 1449-1455.
- Crouch, J.R., Atherton, J.G. y Platt, H. (1972). Veneral transmission of *Klebsiella aerogenes* in a thoroughbred stud from a persistently infected stallion. *Veterinary Record*, (90), 21-24.
- Crowhurst, R. (1977). Genital infection in mares. *Veterinary Record*, (100), 476.
- Dascanio, J.J., Schweize, C. y Ley, W.B. (2001) Equine fungal endometritis. *Equine Veterinary Education*, 13, 324-329.
- Dewes, D.F. (1980). Preliminary observations on the use of colostrum as an uterine infusion in thoroughbred mares. *New Zealand Veterinary Journal*, 28, 7-8.

- Díaz-Bertrana Sanchez, M.A. (2013) *Estudio microbiológico de infertilidad en yeguas* (tesis doctoral no publicada) Universidad de las Palmas de Gran Canaria: Instituto Universitario de Sanidad Animal y Seguridad Alimentaria, Gran Canaria.
- Doig, P. y Waelchi, R. (MacKinnon, A. y Voss, J.) (1993). *Equine reproduction*. USA: Lea and Febiger.
- Donlan, R.M. y Costerton, J.W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, (15), 167-193.
- Duquesne, F., Pronost, S., Laugier, C. y Petry, S. (2007). Identification of *Taylorella equigenitalis* responsible for contagious equine metritis in equine genital swabs by direct polymerase chain reaction. *Research in Veterinary Science*, (82), 47-49.
- Dybdal, N.O., Dales, P.F., Couto, M.A., Hughes, J.P. y Kennedy, P.C. (1991). Investigations of the reliability of a single endometrial biopsy sample, with a note on the correlation between uterine cysts on biopsy grade. *ISER Proc*, (5), 697.
- Falomo, M.E., Ferroni, L., Tocco, I., Gardin, C. y Zavan, B. (2015). Immunomodulatory Role of Adipose-Derived Stem Cells on Equine Endometriosis. *Biomedical Research International*, 2015, 1-6.
- Ferreira, J.C., Ignácio, F.S., Rocha, N.S., Thomson, Jr. D.L., Pinto, C.R. y Meira C. (2015). Real-time characterization of the uterine blood flow in mares before and after artificial insemination. *Animal Reproduction Science* (160), 90-96.
- Ferris, R. A., Frisbie, D.D. y McCue P.M. (2014). Use of mesenchymal stem cells or autologous conditioned serum to modulate the inflammatory response to spermatozoa in mares. *Theriogenology* (82), 36-42.
- Fiala, S.M., Esmeraldino, A., Jobin, M.I.M., Garbade, P., Wolf, C.A., Richter, G., Gegory, R.M. y Mattos, R.C. (2010). Endometrial fibrotic changes. Is one biopsy enough to diagnose degenerative changes? *Animal Reproduction Science*, (121), 89-90.
- Fraser, N.S., Johnson J.A., Wilborn, R.R., Dujovne, G.A. Nuehring, L. (2016) Evaluation of chlorhexidine hydrochloride treatment on endometrial health of normal mares. *Theriogenology*, (88), 61-66.
- Frontoso, R., De Carlo, E., Pasolini, M.P., van der Meulen, K., Pagnini, U., Iovane, G. y De Martino, L. (2008). Retrospective study of bacterial isolates and their antimicrobial susceptibilities in equine uteri during fertility problems. *Research in Veterinary Science*, (84), 1-6.
- González, C., Moreno, L., Fumuso, E., García, J., Rivulgo, M., Confalonieri, A., Sparo, M. y Sánchez Bruni, S. (2010). Enrofloxacin-based therapeutic strategy for the prevention of endometritis in susceptible mares. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(3), 287-94.

- Hagget, E.F. y Wilson, W.D. (2008). Overview of the use of antimicrobials for treatment of bacterial infections in horses. *Equine Veterinary Education*, (20), 433-448.
- Heath, P. y Timoney, P. (2008). Contagious Equine Metritis. *Manual for Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Paris, France: Office International des Epizooties.
- Heitmann, J., Kirchoff, H., Petzholdt, K. y Sonnesnschein, B. (1979). Isolation of acheloplasmas and mycoplasmas from aborted horse fetuses. *Veterinary Record*, (104), 305.
- Hess, B.M., Parker, N.A., Purswell, B.J. y Dascanio, J.D. (2002). Use of lufenuron as a treatment for fungal endometritis in four mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2), 267.
- Hinrichs, K., Spensley, M.S. y McDonough, P.L. (1992). Evaluation of progesterone treatment to create a model for equine endometritis. *Equine Veterinary Journal*, (24), 457-461.
- Jalim, S.L. y McKinnon, A.O. (2010) Surgical results and fertility following correction of vesico-vaginal reflux in mares. *Australian Veterinary Journal*, (88), 182-185.
- Jeffcott, L.B., Rozadle, P.D., Freestone, J., Frank, C.J. y Towers-Clark, P.F. (1982). An assessment of wastage in thoroughbred racing from conception to 4 years of age. *Equine Veterinary Journal*, (14), 185-198.
- Katila, T. (1995). Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. *Biology of Reproduction Monograph*, (1), 515-517.
- Katila, T. (2016). Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reproductive Biology*, (16), 189-196.
- Katila, T., Sankari, S. y Makela, O. (2000). Transport of spermatozoa in the mare's genital tract studied by a scintigraphic method. *Journal of Reproduction and Fertility*, (56), 571-578.
- Kenney, R.M. y Doig, P.A. (1986). Equine endometrial biopsy. *Current Therapy in Theriogenology* 2. 723-729.
- Kozdrowski, R., Sikora, M., Buczkowska, J., Nowak, M., Ras, A. y Dziecioł, M. (2015). Effects of cycle stage and sampling procedure on interpretation of endometrial cytology in mares. *Animal Reproduction Science*, (154), 56-62.
- Kuntti, B., Pycocck, J.F., van der Weijden, G.C. y Kupper, U. (2000). The influence of early post-breeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulation after breeding. *Equine Veterinary Journal*, (5), 346-349.
- Larson, E. (2015). Breeding the problem mare with endometritis. *The Horse Magazine*.

- Le Blanc, M.M. (2010) Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post mating induced endometritis in the mare. *Reproduction in Domestic Animals* 2(45), 21-27.
- Le Blanc, M.M. y Causey, R.C. (2009). Clinical en subclinical endometritis in the mare: Both threats to fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 3(44), 10-22.
- Le Blanc, M.M., Johnson, R.D., Calderwood, Mays, M.B. y Valderrama, C. (1995). Lymphatic clearance of India ink in reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Biology of Reproduction Monograph*, (1), 109-113.
- Le Blanc, M.M., Neuwirth, L., Mauragis, D., Klapstein, E. y Tran, T. (1994). Oxytocin enhances clearance of radiocolloid from the uterine lumen of reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Equine Veterinary Journal*, (26), 279-282.
- Linton, J.K. y Sertich, P.L. (2016). The impact of low-volume uterine lavage on endometrial biopsy classification. *Theriogenology*, (86), 1004–1007.
- Liu, I.K.M. (2011). The diagnosis, causes and treatment of persistent endometritis in the mare. *Reproduction Animal*, 35(2), 256-261.
- Lofstest, R. (2014). *Library of Reproduction Illustration*. Recuperado de <https://lorimainsection.blogspot.com>
- Mambelli, L.I. Winter, G.H.Z., Kerkis, A.Z, Malschitzky, A.E., Mattos, R.C. y Kerkis, I. (2013). A novel strategy of mesenchymal stem cells delivery in the uterus of mares with endometrosis. *Theriogenology*, 79(5), 744–750.
- Matsuda, M. y Moore, J.E. (2003). Recent advances in molecular epidemiology and detection of *Taylorella equigenitalis* associated with contagious equine metritis (CEM). *Veterinary Microbiology*, (97), 111-112.
- McKinnon, A.O. (2009). Selected reproductive surgery of the brood mare. *Proceeding of the A.A.E.P., annual resort symposium*. Colorado, U.S.A.
- Mehdi-Ghamsari, S., Mehdi-Malekshahi, M.y Moradi, O. (2008). Evaluation of Modified Surgical Technique in Repair of Third-Grade Perineal Lacerations in Mare. *Journal Veterinary Surgery*, 3(3), 71 – 76.
- Morrey, P.R., Causey, R.C. y Le Blanc M.M. (2010). Scanning electron microscopy of ciliated endometrial cells from reproductively normal mares and from mares with delayed uterine clearance. *Animal Reproduction Science*, (121), 94-95.

- Mosbah, E. (2012). A Modified One-Stage Repair of Third-Degree Rectovestibular lacerations in Mares. *Journal of Equine Veterinary*, (32), 211-215.
- Moorthy, A., Spradbrow, P. y Eisler, M. (1977). Isolation of mycoplasmas from the genital tract of horses. *Australian Veterinary Journal*, (53), 167-169.
- Nielsen, J.M. (2005). Endometritis in the mare: a diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. *Theriogenology*, (64), 510-518.
- Overbeck, W., Jager, K., Schoon, H.A. y Witte, T.S. (2013). Comparison of cytological and histological examinations in different locations of the equine uterus and in vitro study. *Theriogenology*, (79), 1262–1268.
- Overbeck, W., Witte, T.S. y Heuwieser, W. (2011). Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. *Theriogenology*, (75), 1311-1318.
- Paccamonti, D.L. y Pycock, J. (2009). *Infertility and subfertility in the mare. In: Veterinary Reproduction Obstetrics*. Noakes, Parkinson, England: Elsevier-Saunders.
- Paccamonti, D.L., Pycock, J.F., Taverne, M.A., Bevers, M., Van Der Weijden, G.C., Schams, D. y Blouin, D. (1999). PGFM response to exogenous oxytocin and determination of the half-life of oxytocin in nonpregnant mares. *Equine Veterinary Journal*, (31), 285-288.
- Paccamonti, E.L., Gutjahr, S. y Pycock, J.F. (1997). Does the effect of oxytocin on intrauterine pressure vary with dose or day of treatment? *Pferdeheilkunde*, (13), 553.
- Papa, F.O., Melo, C.M., Monteiro, G.A., Papa, P.M., Guasti, P.N., Maxiero, R.R.D., Derusi, A.A.P, Malgalhaes, L.C.O., Martin, J.C. y Martin, I. (2014). Equine Perineal and Vulvar Conformation Correction Using a Modification of Pouret's Techniques. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(3), 459-464.
- Pascoe, R.R. (1979). Observations on the length and angle of declination of the vulva and its relation to fertility in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*, (27), 299-305.
- Patrick, J.P. (2012). A fresh look at vesicovaginal reflux in mares. *Vetery Record*, 618-619 doi:10.1136/vr.e4121
- Platt, H., Atherton, J.G., Simpson, D.J., Taylor, C.E., Rosenthal, R.O., Brown, D.F.J. y Wreghitt, T.G. (1977). Genital infection in mares. *Veterinary Record*, (101), 20.
- Powell, D.G. (1981). Contagious equine metritis. *Advance in Veterinary Science and Comparative Medicine*, (25), 161-184.

- Pycock, J (2006). How to Maximize the Chances of Breeding Successfully From the Older Maiden Mare. *AAEP proceedings*, 52, 245-249.
- Pycock, J.F. (2009). Breeding management of the problem mare. *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5234-0.X0001-3>
- Pycock, J.F. y Allen, W.E. (1990). Inflammatory components in uterine fluid from mares with experimentally induced bacterial endometritis. *Equine Veterinary Journal*, (22), 422-425.
- Pycock, J.F. y Newcombe, J.R. (1996). Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare. *Veterinary Record*, (138), 320-323.
- Rasch, K., Schoon, H.S., Sieme, H. y Klug, E. (1996). Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares. *Equine Veterinary Journal*, (28), 455-460.
- Reghini, M.F., Neto, C.R., Segabinazzi, L.G., Castro Chaves, M.M.B., Dell'Aqua, C.P.F., Bussiere, M.C., Dell'Aqua Jr, J.A., Papa, F. y Alvareng, M.A. (2016). Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology*, 2(86), 516-522.
- Ricketts, S.W., Rossdale, P.D., Wingfield, Digby, N.J., Falk, M.M., Hopes, R., Hunt, M.D.N. y Peace, C.D. (1977). Genital infection in mares. *Veterinary Record*, (101), 65.
- Ricketts, S.W., Young, A. y Medici, E.B. (1993). Uterine and clitoral cultures. *Equine Reproduction*. doi: [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(07\)80017-7](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(07)80017-7)
- Riddle, W.T., Le Blanc, M.M. y Stromber, A.J. (2007). Relationships between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a Thoroughbred practice. *Theriogenology*, (68), 395-402.
- Rohrbach, B., Sheerin, P., Steiner, J., Matthews, P., Cantrell, C. y Dodds L. (2006). Use of Propionibacterium acnes as adjunct therapy in treatment of persistent endometritis in the broodmare. *Animal Reproduction Science*, 94, 259-260.
- Salmon, A.S., Watts, J.L. y Yancey, R.J. Jr. (1996). In vitro activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* (8), 332-336.
- Samper, J.C. (2009). *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. St Louis, USA: Saunders-Elsevier.
- Segabinazzi, L.G., Friso, A.M., Correal, S.B., Crespilho, A.M., Dell'Aqua Jr. J.A., Miro, J., Papa, F.O. y Alvarenga, M.A. (2017). Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2

protein levels in the endometrial tissue of susceptible mares treated with platelet-rich plasma before and after AI. *Theriogenology* (104), 120-126.

Szeredi, L., Tenk, M., Schiller, I., Revesz T. (2003). Study of the role of *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* and other microaerophilic and aerobic bacteria in uterine infections of mares with reproductive disorders. *Vet Hungar*, 1(51), 45-52.

Troedsson, M.H.T. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, (52), 461-471.

Troedsson, M.H.T., Liu, I.K.M. y Thurmond, M. (1993). Function of uterine and blood-derived polymorphonuclear neutrophils in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection: phagocytosis and chemotaxis. *Biology Reproduction*, (49), 507-514.

Troedsson, M.H.T., Steiger, B.N., Ibrahim, N.M., King, V.L., Foster, D.N. y Crabo, B.G. (1995). Mechanism of sperm-induced endometritis in the mare. *Biology Reproduction*, 1(52), 507.

Troedsson, M.H.T., Loset, K., Alghamdi, A.M., Dahms, B. y Crabo, B.G. (2001) Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen. *Animal Reproduction Science*, (68), 273-278.

Tuppits, U., Orro, T., Einarsson, S., Kask, K. y Kavak, A. (2014). Influence of the uterine inflammatory response after insemination with frozen-thawed semen on serum concentrations of acute phase proteins in mares. *Animal Reproduction Science*, (140), 182-186.

Urosevic, M., Lako, B., Milanov, D., Urosevic, I. y Aurich, C. (2010). Results of bacteriological and cytological examinations of the endometrium of subfertile mares in stud farms in Serbia. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 9(123), 365-368.

Urosevic, M., I., Stojanovic, D., Lako, B., Jajic, I., Milicic, Z., Pusic, I. y Prodanov-Radulovic, J. (2011). Research on reproductive performance of mares in Serbia using bacteriological examination. *Biotechnology in Animal Husbandry*, (3), 883-892.

Waelchi, R.O. y Kenney, R.M. (1989). Distribution of histological lesions in the equine endometrium. *Veterinary Record*, (124), 271-273.

Walter, J., Neuberger, K.P., Failing, K. y Whrend, A. (2012). Cytological diagnosis of endometritis in the mare: Investigations of sampling techniques and relation to bacteriological results. *Animal Reproduction Science*, (132), 178-186.

Watson, E.D. (2000). Post-breeding endometritis in the mare. *Animal Reproduction Science*, (60-61), 221-232.

- Welsh, R.D. (1984). The significance of *Streptococcus zooepidemicus* in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine practice*, (6), 6-16.
- Wood, J.L.N., Cardwell, J., Castillo-Olivares, J. y Irwin, V. (Samper JC, Pycock J, McKinnon AO) (2007). Transmission of diseases through semen. IN: *Current Therapy in Equine Reproduction*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders, 266-274.
- Woodward, E.M., Christoffersen, M., Campos, J., Squires, E.L. y Troedsson, M.H.T. (2012). Susceptibility to persistent breeding-induced endometritis in the mare: Relationship to endometrial biopsy score and age, and variations between seasons. *Theriogenology*, (78), 495-501.
- Woodward, E.M., Christoffersen, M., Campos, J., Horohov, D.W., Scoggin, K.E., Squires, E., y Troedsson, M.H.T. (2013). An Investigation of Uterine Nitric Oxide Production in Mares Susceptible and Resistant to Persistent Breeding-Induced Endometritis and the Effects of Immunomodulation *Reproduction in Domestic Animals*, (48), 554–561. doi: 10.1111/rda.12124