



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Endometritis en la yegua: nuevos métodos diagnósticos y tratamientos

Endometritis in the mare: new diagnostic tools and treatments

Autor/es

Miriam Pons Dot

Director/es

Victoria Luño Lázaro

Lydia Gil Huerta

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. DEFINICIÓN DE ENDOMETRITIS Y SU IMPORTANCIA EN EL SECTOR EQUINO	4
3.2. ETIOPATOGENIA	4
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	5
5. METODOLOGÍA	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
6.1. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRITIS	6
6.1.1 <i>Historia clínica y exploración</i>	7
6.1.2 <i>Examen con espéculo vaginal</i>	7
6.1.3 <i>Ecografía</i>	8
6.1.4 <i>Endoscopia</i>	9
6.1.5 <i>Pruebas laboratoriales</i>	9
6.1.5.1 Citología.....	10
6.1.5.2 Cultivo bacteriológico.....	12
6.1.5.3 Biopsia del endometrio e histopatología	13
6.2. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRITIS	16
6.2.1. <i>Reparación de las barreras externas</i>	16
6.2.2. <i>Agentes ecbólicos</i>	18
6.2.3. <i>Prostaglandina E de acción local</i>	19
6.2.4. <i>Lavado uterino</i>	19
6.2.5. <i>Agentes antimicrobianos</i>	20
6.2.6. <i>Agentes antifúngicos</i>	23
6.2.7. <i>Agentes mucolíticos y quelantes</i>	24
6.2.8. <i>Ejercicio</i>	25
6.2.9. <i>Agentes inmunomoduladores</i>	25
6.2.10. <i>Antiinflamatorios</i>	26
6.2.10.1. Corticoides.....	26
6.2.10.2. No esteroideos	27
6.2.11. <i>Otros tratamientos</i>	27
6.2.11.1. Manosa.....	27
6.2.11.2. Infusión de calostro	27
6.2.11.3. Aplicación de células madre mesenquimales.....	28
6.2.11.4. Estudio del microbioma endometrial.....	28
7. CONCLUSIONES	29
8. VALORACIÓN PERSONAL	30
9. BIBLIOGRAFÍA	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ecografía en modo B del útero de la yegua.	8
Figura 2. Hisopo endometrial y citobrush.....	9
Figura 3. Citología normal. (a) Células endometriales organizadas en colgajos; (b) Células endometriales aisladas; (c) Núcleos desnudos. Tinción de Romanowsky	12
Figura 4. Endometritis severa. (a) Lisis celular; (b) Neutrófilos pignóticos; (c) Eritrocitos; (d) Células plasmáticas. Tinción de Giemsa.	12
Figura 5. (A) Pinza de biopsia, (B) Pinza de biopsia divisible, (C) Espéculo de biopsia de acero inoxidable, (D) Barra de hisopo desechable.	14
Figura 6. Histología endometrial, grado I. No se observan alteraciones histológica	15
Figura 7. Histología endometrial, endometritis de grado IIB. (A) Linfocitos y células plasmáticas en el estrato compacto y esponjoso; (B) Grupos inflamatorios periglandulares; (C) Nidos glandulares fibróticos.	16
Figura 8 y 9. Cirugía de Caslick.....	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados totales (T) y artículos seleccionados (S).	6
Tabla 2. Sistemas de conteo de PMN	11
Tabla 3. Modificaciones histopatológicas del útero	15
Tabla 4. Antibióticos empleados en el tratamiento de la endometritis en la yegua	22
Tabla 5. Antifúngicos empleados en el tratamiento de la endometritis en la yegua	24

1. RESUMEN

La endometritis es la inflamación interna del útero, propia del endometrio, y en la especie equina se produce de forma fisiológica como reacción a la entrada del semen tras la monta natural o la inseminación. La patología se origina cuando se produce un fallo en el equilibrio entre los mecanismos inflamatorios, moduladores y la evacuación del contenido uterino, provocando una inflamación persistente. Se trata de una de las patologías más importantes y con mayores repercusiones en la yegua, ya que produce infertilidad, así como mortalidad embrionaria temprana. Es necesario entender la etiopatogenia que conduce a la endometritis para poder llegar al diagnóstico definitivo y establecer el tratamiento adecuado. El diagnóstico se fundamenta en una exhaustiva anamnesis, seguida de una exploración general y reproductiva, así como en el uso de pruebas complementarias. De entre estas últimas destaca la ecografía como técnica inicial por su rapidez y sencillez. Seguidamente, la citología y el cultivo son claves en la confirmación e identificación de la patología y su causa. Una vez establecido el diagnóstico, se debe instaurar el tratamiento más adecuado. A día de hoy, existen múltiples tratamientos destinados al drenaje físico del útero, así como a la regulación de la respuesta inflamatoria. Las técnicas terapéuticas mayormente empleadas son el lavado uterino, junto a agentes ecbólicos, mucolíticos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antimicrobianos y antifúngicos.

Palabras clave: endometritis, inflamación, yegua, fertilidad, útero, diagnóstico, tratamiento.

2. ABSTRACT

Endometritis is the internal inflammation of the uterus, characteristic of the endometrium, and in the equine species it occurs physiologically as a reaction to the entrance of semen after natural mating or insemination. The pathology originates when there is a failure in the balance between the inflammatory and modulating mechanisms and the evacuation of the uterine content, causing persistent inflammation. There are multiple agents that can establish such an event, both infectious and non-infectious in nature. It is one of the most important pathologies with the greatest economic repercussions in the equine sector, because it produces infertility in the mare, as well as early embryonic mortality. It is necessary to understand the etiopathogenesis that leads to endometritis in order to reach a definitive diagnosis and, subsequently, to establish the appropriate treatment. Diagnosis is based on an exhaustive anamnesis, followed by a general and reproductive examination, as well as the use of complementary tests. Ultrasonography is the initial technique due to its speed and simplicity. Next, cytology and culture are key in the confirmation and identification of the pathology. Once

the diagnosis has been determined, the most appropriate treatment must be established. Today, there are multiple treatments aimed at physical drainage of the uterus, as well as regulation of the inflammatory response. The most commonly therapeutic techniques utilized are uterine lavage, together with ecboic, mucolytic, immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial and antifungal agents.

Key words: endometritis, inflammation, mare, fertility, uterus, diagnosis, treatment.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFINICIÓN DE ENDOMETRITIS Y SU IMPORTANCIA EN EL SECTOR EQUINO

La endometritis es una patología muy común en la especie equina, representando la principal causa de infertilidad o subfertilidad en yeguas. Se define como la inflamación interna del útero, concretamente del endometrio, como consecuencia del contacto de la mucosa con agentes procedentes del exterior.

Cabe destacar que en la yegua puede llegar a producirse de forma fisiológica como respuesta a la cubrición o al parto, y de forma patológica debido a agentes de origen infeccioso o no infeccioso. En todos los casos, se origina debido a la entrada de un agente externo, junto con la respuesta del útero que se induce frente a él (Morris, McCue & Aurich, 2020).

3.2. ETIOPATOGENIA

Para la correcta comprensión de los distintos diagnósticos y tratamientos existentes de la endometritis es importante conocer la etiopatogenia de la misma. La endometritis es consecuencia de la interrelación entre un agente causal y los mecanismos de defensa del útero. Puede ser instaurada por múltiples agentes causales, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa. El establecimiento de la patología va a depender del agente causal que entre en el útero, de la cantidad del mismo y de su virulencia, además de la presencia de factores predisponentes en la yegua que disminuyan o inhiban la eficacia de los mecanismos de defensa uterina (Martín & Ortega, 2020).

Existen distintos criterios para llevar a cabo la clasificación de los diversos tipos de endometritis. En primer lugar, se clasificarán según el agente causal, sea de origen infeccioso o no infeccioso. Las endometritis infecciosas, a su vez, pueden clasificarse en agudas o crónicas según el tiempo que lleve instaurada la infección y el daño producido en la mucosa del útero (Canisso & Coutinho Da Silva, 2015). Los agentes causales pueden ser de naturaleza bacteriana o fúngica, siendo las bacterias más comunes *Streptococcus Equi subsp. Zooepidemicus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*

y *Pseudomonas aeruginosa* (Katila, 2016). Mientras que entre los hongos más habituales cabe destacar *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, y *Mucor spp.*

En cuanto a la endometritis no infecciosa, se hace referencia a la endometritis persistente inducida por el servicio (EPIs) o a las producidas por la entrada de aire u orina. Se produce la endometritis persistente en el momento en el que se genera una respuesta inflamatoria local considerablemente superior a la normal, persistiendo durante más de 72 horas tras la monta o inseminación, y creando un entorno impropio para la gestación (Troedsson et al., 2001; Morris, McCue & Aurich, 2020). Tras la cubrición la mayoría de las yeguas sufren cierto grado de endometritis. Se evidencia cierta eficacia para la eliminación de la inflamación cuando hacemos referencia a aquellas que son más resistentes, a diferencia de aquellas que presentan mayor susceptibilidad, prolongándose el proceso y viéndose afectada la capacidad reproductiva (Hughes & Loy, 1969).

Como se ha mencionado anteriormente, la endometritis es una patología multifactorial y existen distintos factores de riesgo que pueden contribuir en la aparición de la patología en la yegua. Los factores de riesgo son aquellos que favorecen la introducción de microorganismos y su posterior diseminación en el útero. Se identifican varias circunstancias en las cuales se favorece el desarrollo de la endometritis: la falta de integridad de las barreras de defensa físicas (vulva, esfínter vestíbulo-vaginal, cérvix), la incapacidad de los mecanismos uterinos (contracción miometrial normal, relajación cervical, drenaje linfático) de eliminar los subproductos de la inflamación, así como, la insuficiente higiene en el proceso de inseminación artificial o monta, y la alta concentración espermática (Sneider, Montoya & Villa, 2018).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La endometritis es la inflamación del endometrio y una de las principales causas de infertilidad y subfertilidad en la yegua (Gutjahr et al., 2000). A causa de ésta se producen cambios en el útero, lo cual imposibilita la preñez, dado que provoca un fallo en el equilibrio entre los mecanismos inflamatorios, moduladores y la evacuación del contenido uterino. Existen numerosos agentes que pueden llegar a producir esta patología, tanto de origen infeccioso como no infeccioso.

Por ello, **el objetivo** del trabajo es profundizar en las distintas pruebas diagnósticas que existen actualmente, a la vez que describir los nuevos tratamientos, determinando sus ventajas e inconvenientes, dándole una mayor importancia a los más efectivos.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha basado en una revisión bibliográfica exhaustiva, por medio de la búsqueda de distintos artículos y revistas científicas publicados desde el año 1980 hasta la actualidad, empleando bases de datos especializadas como Alcorze Unizar, PubMed, Google Scholar, o Proquest.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se contemplan los resultados totales que se han obtenido en las distintas búsquedas, así como, los artículos que han sido seleccionados de entre ellos. Los artículos elegidos abogan al tema central del trabajo, nuevos diagnósticos y tratamientos en la endometritis equina.

Tabla 1. Resultados totales (T) y artículos seleccionados (S).

	ALCORZE		PUBMED		GOOGLE ACADÉMICO		PROQUEST	
	T	S	T	S	T	S	T	S
Endometritis and mare and diagnosis	280	25	3114	7	4770	32	510	21
Endometritis and mare and treatment	559	24	3738	5	5450	27	781	12
Endometritis + mare + infertility	226	16	236	11	2850	19	427	17

Además, se han introducido las siguientes palabras clave, a modo de complementar la información obtenida: “uterus”, “citology”, “biopsy”, “uterine lavage”, “stem cells”, “reproduction”, “antifungal”, “antimicrobial”, “mucolitic”, “ecbolics”.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRITIS

Para poder establecer un tratamiento adecuado, es necesario disponer de un diagnóstico evidenciado, no siendo suficiente la presencia de una única prueba, sino el requerimiento de una evaluación sistemática y completa, no basada solo en la ausencia o presencia de signos clínicos. Para realizar un diagnóstico, hay que considerar la historia clínica del animal, además de ser necesaria una correcta exploración mediante la implementación de pruebas clínicas, como el examen vaginal con espéculo o el examen cervical, y pruebas complementarias tales como la citología y la biopsia del endometrio. Finalmente, hay ocasiones en las que hay que

realizar exámenes de diagnóstico por imagen, concretamente, la ecografía junto a la endoscopia del endometrio (LeBlanc & Causey, 2009).

6.1.1 Historia clínica y exploración

Existe mayor facilidad en el establecimiento de un diagnóstico positivo a endometritis en aquellas yeguas que presentan signos clínicos. Entre los más comunes se encuentran intervalos cortos entre estros, flujo vaginal y vaginitis, siendo el signo más distintivo la acumulación de líquido en el útero (Troedsson, 1999; Causey, 2006). Además, pueden no salir en celo las yeguas o tener dificultad para quedar gestantes. Por lo tanto, la endometritis subclínica supone una mayor dificultad en el ámbito clínico por la ausencia de signos característicos, mostrando la yegua exclusivamente un ligero edema del útero (Riddle, LeBlanc & Stromberg, 2007).

Con respecto a los signos a los que hay que considerar como predisponentes, destacan los siguientes: edad superior a 16 años, yeguas vírgenes mayores de 8 años, yeguas multíparas y con imposibilidad de quedarse gestantes, mala conformación anatómica de la zona vulvar así como yeguas con historia clínica previa de endometritis o patologías uterinas (Martín & Ortega, 2020).

Se debe realizar una exploración general exhaustiva que ayude a valorar el estado general de la yegua, así como problemas de conformación anatómica de la vulva, el Índice de Caslick, laceraciones perineales o urovagina, entre otros (Pycocock, 2006). Además, es importante llevar a cabo una palpación rectal minuciosa para detectar modificaciones del útero, tales como aumento de tamaño o disminución de la consistencia (Troedsson et al., 2001).

6.1.2 Examen con espéculo vaginal

La observación mediante el espéculo vaginal proporciona información sobre el estado de la vagina y las características del flujo vaginal, además de ayudar a la localización de alteraciones que conducen a la aproximación de un posible diagnóstico patológico (Greenhoff y Kenney, 1975). No obstante, de forma previa al examen con espéculo vaginal se debe realizar el tacto del vestíbulo vaginal y el tacto del cérvix para ver funcionalidad y la presencia de adherencias, fibrosis, entre otros.

En el caso particular de la endometritis, los hallazgos característicos de la misma incluyen (Brinsko et al., 2011):

- Inflamación y enrojecimiento a causa del aumento de la vascularización
- Contenido en el cuello uterino
- Acumulación de orina en el interior de la vagina
- Presencia y/o acumulación de heces en el interior de la vagina

6.1.3 Ecografía

En la endometritis se pueden diferenciar como componentes distintivos la inflamación de la mucosa uterina y la aparición de líquido en la luz del útero, a consecuencia del impedimento en el drenaje uterino. La acumulación de líquido uterino durante la ovulación se relaciona con un descenso de las tasas de preñez. Asimismo, la valoración mediante ultrasonidos posibilita la evaluación del alcance de este problema y la correspondencia con el ciclo reproductivo de la yegua, facilitando así el establecimiento de un diagnóstico positivo o negativo de endometritis (Tibary & Ruiz, 2018).

En el comienzo del estro, la presencia de líquido es un hallazgo que se considera fisiológico, debido a que el cérvix aún no permanece completamente abierto. No obstante, la presencia de más de 2 cm de líquido en el estro es indicativo de un aumento de la susceptibilidad a endometritis persistente. Del mismo modo, la acumulación de más de 2 cm de líquido entre las 6 y las 36h tras la inseminación o monta natural es un signo de susceptibilidad a endometritis postcubrición (Brinsko et al., 2003).

Por otra parte, Adams et al., (1987) determinaron que la presencia de líquido durante el diestro es un claro indicativo de endometritis.

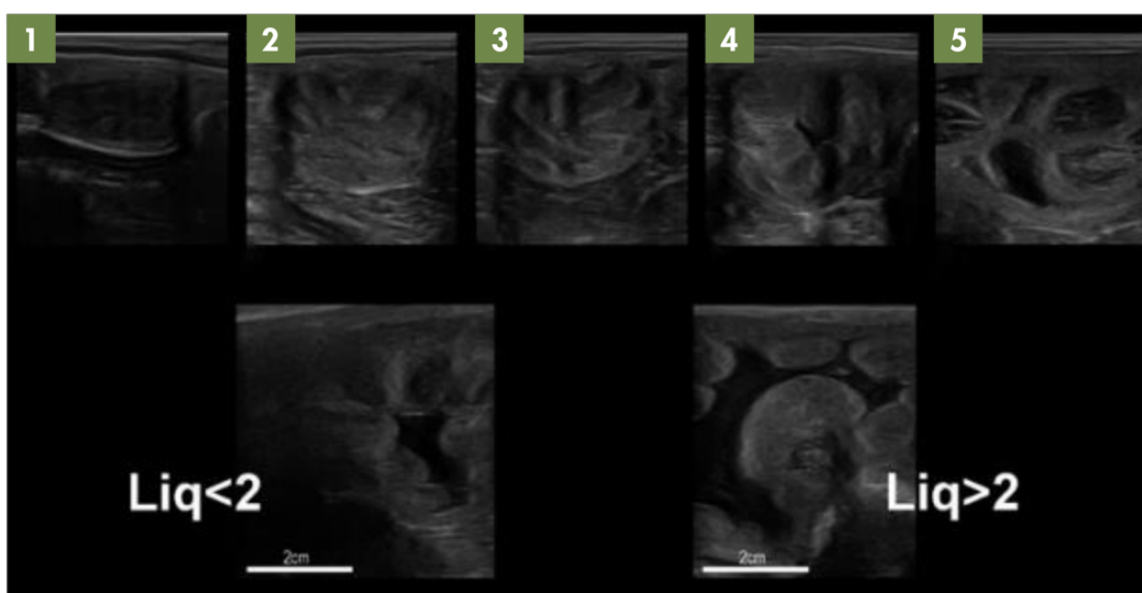


Figura 1. Ecografía en modo B del útero de la yegua. (Martín & Ortega, 2020).

En la fila superior de la Figura 1 se puede observar los distintos grados de edema uterino, partiendo del grado 1 en el que no existe acumulación de líquido, hasta el grado 5, en el cual se aprecia la presencia de un importante edema o acúmulo excesivo de fluido. Por otra parte, en la fila inferior se representa un edema uterino de grado 4, con la diferencia que la ecografía de

la izquierda presenta una acumulación de fluido inferior a 2 cm y la de la derecha superior a 2 cm (Martín & Ortega, 2020).

6.1.4 Endoscopia

El examen endoscópico posibilita la visualización directa de las estructuras que componen la cavidad uterina. Se emplea para ello un endoscopio de fibra óptica mediante el cual se valora la magnitud real de las distintas lesiones uterinas, tales como la presencia de cuerpos extraños, quistes endometriales, retención de cálices endometriales, adherencias intrauterinas, entre otras. Asimismo, facilita la observación del estado de la mucosa, los pliegues del endometrio y la evaluación del líquido intrauterino (Bracher & Alle, 1991; Bracher, Mathias & Allen, 1992). Al introducir el endoscopio y dilatar la luz uterina es posible dañar el endometrio, por lo cual debe de realizarse con precaución y de forma rápida (LeBlanc & Causey, 2009). Puede llevarse a cabo tanto en estro como en diestro.

A pesar de tratarse de una técnica muy útil para el diagnóstico de las endometritis, en especial las subclínicas, consta de inconvenientes que la convierten en una prueba diagnóstica no rutinaria. El alto coste económico que supone realizarla y la complicada puesta en práctica a nivel de campo son los principales obstáculos anteriormente mencionados.

6.1.5 Pruebas laboratoriales

La citología, el cultivo bacteriológico y la histopatología son las técnicas principales en el diagnóstico laboratorial de la endometritis.

La citología permite la visualización, diferenciación y cuantificación de células inflamatorias que se hallan en el interior del útero, mientras que el cultivo bacteriológico permite identificar la presencia o ausencia de microorganismos patógenos. La histopatología, en cambio, aporta información sobre las alteraciones inflamatorias de los tejidos y anomalías estructurales del endometrio, ayudando así a establecer un diagnóstico. La toma de muestras para citología, cultivo bacteriológico e histopatología debe llevarse a cabo con la máxima asepsia posible, indistintamente de la técnica empleada. Las técnicas principales de obtención de la muestra son el hisopado, el citobrush (Figura 2) y el lavado a bajo volumen (Canisso, Stewart & Coutinho Da Silva, 2016).

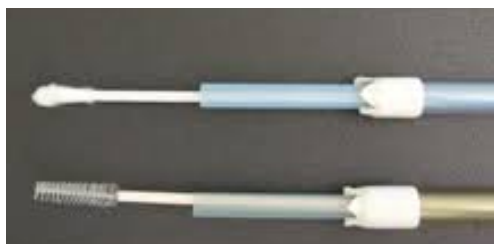


Figura 2. Hisopo endometrial y citobrush (Dascanio & McCue, 2014).

El hisopo endometrial es un mecanismo integrado por un hisopo de algodón aséptico que garantiza la toma de la muestra de un modo estéril en el interior del útero. Para su correcta realización, debe de introducirse el hisopo en distintas partes y en distintas direcciones del epitelio de la mucosa del endometrio durante unos 15 segundos cada vez, con el objetivo de recoger una muestra significativa (De Amorin et al., 2012). Seguidamente se extrae del interior de la yegua con precaución y se extiende sobre un portaobjetos para la posterior tinción y visualización al microscopio o se utiliza para un cultivo bacteriano.

Por otra parte, en el citobrush la metodología que se emplea para la toma de muestras es similar a la que se utiliza con el hisopo, con la diferencia que en el citobrush solo debe rotarse en el sentido de las agujas del reloj para evitar la pérdida de parte de la muestra (Cocchia et al., 2012). Se obtiene una muestra con una mayor cantidad de células, debido a que penetra más en el endometrio. No obstante, la muestra recogida puede presentar glóbulos rojos.

El lavado a bajo volumen es la técnica de elección en los casos en los cuales hay indicios de endometritis crónica y en yeguas con úteros péndulos. Consiste en tomar la muestra mediante una sonda de lavado uterino conectada a 100-250 ml de una solución salina estéril o Ringer Lactato que se introduce mediante una sonda Foley a través del cérvix (LeBlanc, Magsig & Stromberg, 2007). La solución permanece durante 30-60 segundos en el interior del útero y, posteriormente, se extraen por gravedad 50 ml para su valoración. A continuación, se procede al centrifugado del líquido a 400g durante 10 minutos (LeBlanc, Magsig & Stromberg, 2007). Mediante un hisopo se toma la muestra del fondo del tubo. Se suele utilizar la mitad del pellet para cultivo microbiológico, mientras que la otra mitad para citología (Cocchia et al., 2012). Para la citología, la muestra se extiende en un portaobjetos y se evalúa en el microscopio óptico. Dicha muestra debe ser teñida con anterioridad empleando la tinción de panóptico rápido de tipo Diff Quick (Ferris, 2015).

Con el lavado a bajo volumen se obtiene la muestra de una mayor extensión del endometrio en comparación con la técnica del hisopado o el citobrush, por consiguiente, se recoge una muestra más representativa.

6.1.5.1 Citología

La citología del endometrio es una prueba diagnóstica que se efectúa sistemáticamente en la clínica veterinaria equina. Da a conocer la existencia de un proceso inflamatorio evaluando la naturaleza de las células que están presentes (Figura 3). Además de la detección de células inflamatorias, también se observan células epiteliales, glóbulos rojos, mucus y microorganismos, tales como levaduras, hongos y bacterias (LeBlanc, 2010). Es una técnica que ayuda en la clasificación del tipo de endometritis instaurada en la yegua. Según el tipo y el número de células visualizadas al examinar la muestra al microscopio, se clasifican en (LeBlanc & Causey, 2009):

- Endometritis aguda al observarse más de dos neutrófilos por campo
- Endometritis crónica al observarse linfocitos
- Endometritis fúngica al observarse hifas y esporas
- Endometritis irritativa al observarse eosinófilos

Cabe destacar que la citología obliga a llevarse a cabo en estro, concretamente entre el tercer y quinto día, debido a que en cualquier otro momento del ciclo estral se podría producir un falso negativo por la acción de la progesterona al disminuir la salida de las células (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, entre otras) a la luz del útero (Walter et al., 2012).

Al analizar una citología, el componente principal que se toma en consideración es la presencia de células polimorfosnucleares (PMN), y en especial los neutrófilos (Figura 4). Existen dos sistemas de contaje (Riddle, LeBlanc & Stromberg, 2007) (Tabla 1):

Tabla 2. Sistemas de contaje de PMN (Riddle, LeBlanc & Stromberg, 2007; Overbeck, Witte & Heuwiever, 2011).

	Nº total de PMN/nº total de células en la preparación	Nº total de PMN/campo del microscopio
No inflamatorias	<2 % PMN	0-2 PMN/campo
Inflamación leve	2-15% PMN	-
Inflamación moderada	15-30 % PMN	2-5 PMN/campo
Inflamación grave	>30% PMN	>5 PMN/campo

Adicionalmente a los neutrófilos, también se identifican eosinófilos, basófilos, macrófagos, linfocitos, entre otros. La presencia de eosinófilos indica una posible infección por hongos, alergia causada por la administración de antibióticos o una endometritis irritativa producida por la presencia de aire u orina. En cambio, la identificación de linfocitos y monocitos indica un proceso crónico, en contraposición a los neutrófilos, los cuales aparecen en situaciones agudas (Cocchia et al., 2012).

Es importante tener en cuenta que se debe realizar un cultivo, independientemente del resultado de la citología para conocer si la endometritis es de origen infeccioso o no infeccioso. Además, hay endometritis infecciosas que producen poca migración de PMN, como es el caso de *E. coli*, y por consiguiente, la citología suele ser negativa.

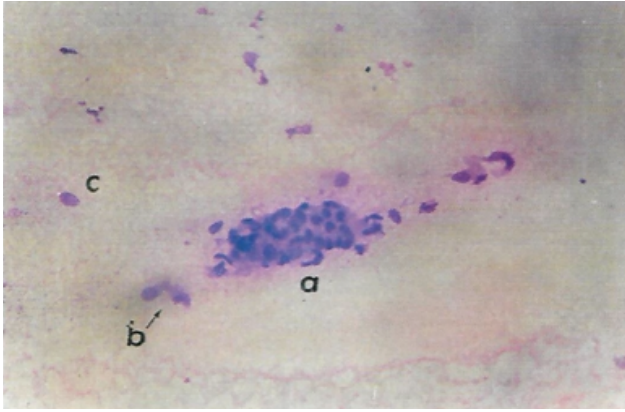


Figura 3. Citología normal. (a) Células endometriales organizadas en colgajos; (b) Células endometriales aisladas; (c) Núcleos desnudos. Tinción de Romanowsky (Vásquez-López et al., 2000).

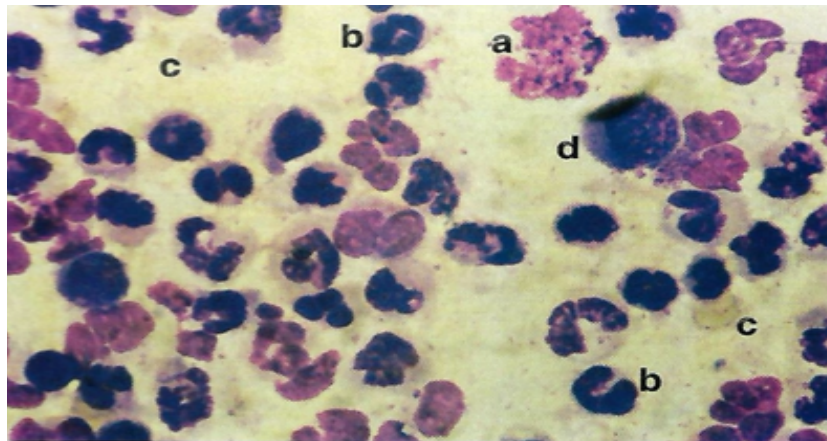


Figura 4. Endometritis severa. (a) Lisis celular; (b) Neutrófilos pignóticos; (c) Eritrocitos; (d) Células plasmáticas. Tinción de Giemsa (Vásquez-López et al., 2000).

6.1.5.2 Cultivo bacteriológico

El cultivo es la técnica de diagnóstico más importante en las endometritis de origen infeccioso porque nos permite identificar el agente causal (Overbeck, Witte & Heuwiever, 2011). Es esencial para una terapia efectiva establecer los géneros de bacterias que colonizan inusualmente el interior del útero de la yegua y determinar la sensibilidad al antibiótico. Existe la posibilidad de obtener falsos negativos o falsos positivos, por lo que es necesario a la hora de interpretar los resultados del cultivo ser consciente de ello, asegurarse que se han tomado las muestras de forma correcta y contrastar la información obtenida. Los falsos negativos suelen darse cuando se realiza un muestreo de forma errónea, mientras que los falsos positivos son a consecuencia del uso de material contaminado, o de la contaminación de la vulva y de la vagina (LeBlanc & Causey, 2009). Por ello, debe realizarse en las máximas condiciones de esterilidad posible, asegurándose de limpiar la zona perianal previo a la toma de muestra.

Contrariamente a la citología, el cultivo del endometrio no es indispensable efectuarse en un periodo del ciclo estral en concreto, aunque suele realizarse al principio del estro debido a que el cuello del útero se encuentra más relajado.

El principal medio de cultivo que se emplea es el Agar Sangre, en el cual se incuban las bacterias en las placas de Petri a 37 °C en aerobiosis. Se cultivan en condiciones aeróbicas porque en la endometritis la mayoría de los microorganismos involucrados son de naturaleza aeróbica. A continuación, se comprueba el cultivo a lo largo de tres días, cada 24 horas, para observar la ausencia o presencia del crecimiento bacteriano (Katila, 2016). A la hora de establecer un diagnóstico, se debe evaluar el tamaño de la colonia, la morfología, la pigmentación y la hemólisis. Además, si se quiere profundizar en la identificación de determinados microorganismos se pueden emplear agares especiales y tinciones de Gram. El medio de cultivo Brilliance Urinary Tract Infection Agar es específico para la detección de los microorganismos responsables de las infecciones del tracto urinario y a la vez permite identificar los microorganismos involucrados en la endometritis (Beehan & Mckinnon, 2009). Los cultivos se clasifican como positivos o negativos según haya habido crecimiento o no, mientras que las colonias se dividen en función del tipo de bacterias u hongos que haya proliferado. Se dividen en organismos potencialmente patógenos o no patógenos.

En cuanto a los patógenos más comunes, encontramos *Streptococcus β- hemolítico*, *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*, y en menor medida *Stafilococos*, *Klebsiella*, hongos y levaduras (Tibary, Pearson & Fite, 2014). Existen microorganismos comensales de la piel que no son patógenos por sí mismos, pero es posible que estén involucrados en situaciones donde se produzca disminución en las tasas de preñez, como es el caso de la neumovagina.

El *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* es el microorganismo más frecuente (Nielsen, 2005) y se relaciona con citologías positivas y con un incremento del pH superior a 5,8 en el fluido del lavado uterino. En cambio, el *E. coli* no modifica el pH del líquido uterino y tampoco se evidencia en la citología, debido a que no atrae a los PMN (LeBlanc, Magsig & Stromberg, 2007; Pasolini et al., 2016). Su presencia frecuentemente es debida a una contaminación en la toma de la muestra, aunque si se evidencia un crecimiento masivo se puede verificar que se trata de una infección causada por dicho patógeno (Overbeck, Witte & Heuwiever, 2011). Por otra parte, *Pseudomona aeruginosa* está relacionada con endometritis crónica y le caracteriza la fabricación de biofilms, biopelícula que recubre a la bacteria (LeBlanc, 2010). Por ello, para su identificación será necesario romper previamente el biofilm y luego coger la muestra.

6.1.5.3 Biopsia del endometrio e histopatología

La biopsia endometrial proporciona información sobre las alteraciones que se producen en el endometrio. Se utiliza para detectar cambios degenerativos y para determinar la distribución y la gravedad de los procesos inflamatorios (Cocchia et al., 2012). Debe ir acompañada de la historia clínica completa de la yegua, en la que se incluye su edad, el número de partos que ha tenido y cuando fue el último.

La biopsia es la técnica ideal para realizar posteriormente el estudio histopatológico del útero, en concreto del endometrio. Se puede obtener la muestra en cualquier periodo del ciclo, no obstante, es preferible en estro, debido a que se produce una mayor dilatación del cérvix y se facilita la introducción de la pinza de biopsia (Ferris, 2015). Cabe destacar que siempre hay que tener en consideración el momento del ciclo estral en el que se ha tomado la muestra, ya que la histología uterina se va modificando y los resultados pueden variar.

El procedimiento de toma de muestra es el siguiente (Overbeck, Witte & Heuwiever, 2011):

- En primer lugar, el veterinario debe lubricar con gel los guantes de exploración rectal, ambos estériles.
- El siguiente paso es introducir las pinzas de biopsia (Figura 3), a través de un espéculo estéril, por la vagina hasta llegar al cuello uterino. Es importante que las pinzas estén cerradas.
- Una vez dentro del cuello uterino, se posiciona la pinza en la ubicación elegida.
- Se abren las pinzas y se vuelven a cerrar llevándose consigo un fragmento de tejido endometrial.
- Por último, se extraen las pinzas del útero cerradas con precaución.

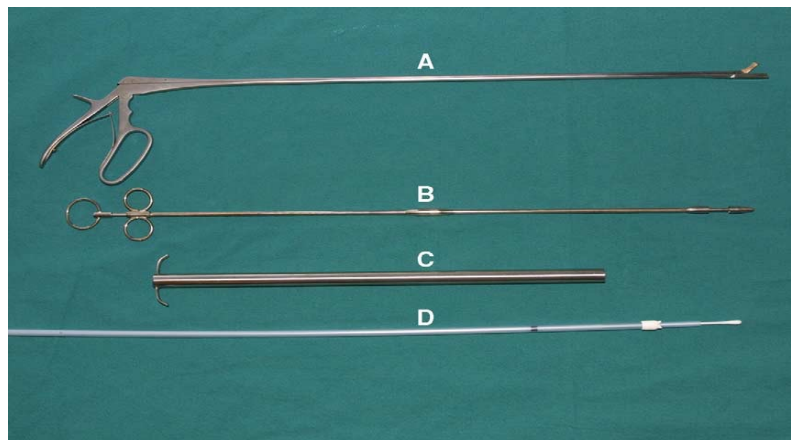


Figura 5. (A) Pinza de biopsia, (B) Pinza de biopsia divisible, (C) Espéculo de biopsia de acero inoxidable, (D) Barra de hisopo desechable (Nielsen, 2005).

La localización idónea para tomar la muestra aún no se ha determinado, ya que estudios indican que la muestra debe ser recogida de la base del cuerno, en contraposición a otros que aseguran que debe tomarse en el punto de unión entre el cuerpo y los cuernos del útero (Buczowska et al., 2014). Una vez obtenida la muestra, se fija en una solución de formol al 10% para su posterior evaluación histopatológica (Nielsen, 2005).

La histopatología resulta de gran ayuda en el diagnóstico de la endometritis en la yegua, debido a que confiere la posibilidad de identificar modificaciones inflamatorias del tejido y alteraciones de carácter degenerativo.

La muestra obtenida mediante biopsia, además de para el estudio histopatológico, se emplea para la realización del cultivo bacteriológico.

Histológicamente, la endometritis se presenta como la infiltración de PMN en el epitelio luminal y en el estrato compacto del endometrio (Nielsen, 2005).

Kenney & Doig (1986) determinaron unos patrones para clasificar histopatológicamente en diversos grados el estado del endometrio (Figura 6 y 7). En la tabla 3 se muestran las categorías que existen según los resultados obtenidos en la biopsia:

Tabla 3. Modificaciones histopatológicas del útero según Kenney & Doig (1986).

Grado	Cambios histopatológicos	Lesión	Pronóstico fertilidad
I	Endometrio normal. Cero o mínimas alteraciones	Leve	> 80%
IIA	Cambios inflamatorios leves	Leve-moderado	50 – 80%
IIB	Cambios inflamatorios moderados	Moderado	10 – 50%
III	Cambios inflamatorios degenerativos	Severo	< 10%

Adicionalmente, la histología proporciona información sobre la existencia de lesiones distintas a las de naturaleza inflamatoria y clasifica a las de naturaleza inflamatoria según su cronicidad.

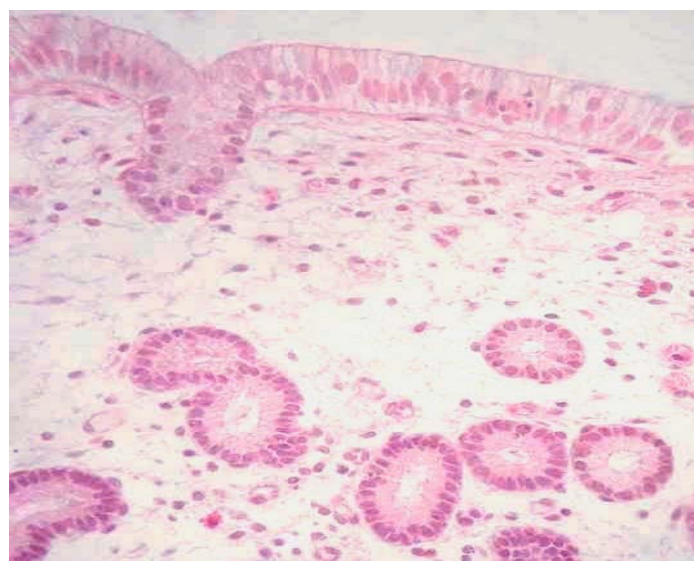


Figura 6. Histología endometrial, grado I. No se observan alteraciones histológicas (Rivera-Cantero, 2003).

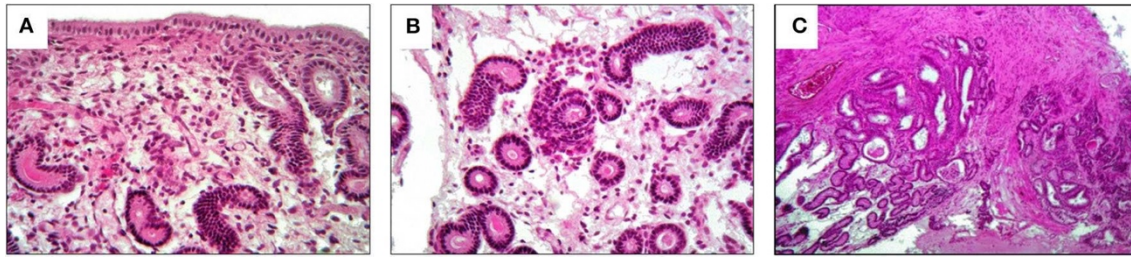


Figura 7. Histología endometrial, endometritis de grado IIB. (A) Linfocitos y células plasmáticas en el estrato compacto y esponjoso; (B) Grupos inflamatorios periglandulares; (C) Nidos glandulares fibróticos (Lange-Consiglio et al., 2020).

6.2 TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRITIS

El éxito en el tratamiento de la endometritis es establecer un entorno adecuado para la gestación en la yegua. Para ello, se hace hincapié en tres objetivos fundamentales: reparación de los defectos en la defensa del útero, neutralización de bacterias y otros agentes virulentos, y control de la inflamación (LeBlanc & Causey, 2009).

Actualmente, los porcentajes de fertilidad en yeguas con endometritis varían entre un 75-85%, alcanzando porcentajes mayores del 90%. Asimismo, se ha conseguido un aumento en las tasas de preñez de más del 30% con respecto a las tasas reflejadas años atrás, atribuido a una mayor comprensión de la fisiopatología de la endometritis, y a un abordaje más eficaz y específico del tratamiento (Liu & Troedsson, 2008).

La complejidad del tratamiento en la endometritis radica en que no existe un procedimiento estandarizado, considerando que cada tipo de endometritis y cada yegua requieren un cuidado específico. Por consiguiente, es conveniente reducir los factores predisponentes en yeguas de riesgo, así como entender el funcionamiento de los mecanismos de resistencia innatos en la misma (Hurtgen, 2006).

6.2.1. Reparación de las barreras externas

El tracto genital de la yegua consta de tres mecanismos de defensa físicos: la vulva, el vestíbulo vaginal y el cérvix (Canisso et al., 2016). El fallo en estas barreras anatómicas externas del útero obliga a llevar a cabo técnicas quirúrgicas para su reparación. La principal técnica que se emplea es la vulvoplastia o cirugía de Caslick. Caslick detectó en el año 1937 la conexión que existía entre la conformación vulvar y las infecciones del tracto genital de la yegua, estableciendo un índice que mide el ángulo y la longitud del perineo.

Para la realización de la cirugía es necesario que las yeguas presenten cierto grado de inclinación craneal de la vulva, el cual se calcula con el índice de Caslick. El valor resulta de multiplicar la longitud de la comisura dorsal de la vulva al piso del isquion con el ángulo de inclinación existente. Resultados inferiores a 100 representan la óptima fertilidad y correcta conformación anatómica, frente a resultados iguales o superiores a 150 que indican idoneidad de intervención.

Valores intermedios exigen la evaluación por parte del veterinario (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

El procedimiento quirúrgico tiene como objetivo la sutura de los labios de la vulva a excepción de un orificio distal para posibilitar la micción. Los pasos a seguir son los siguientes (Figura 3 y 4):

1. En primer lugar, se establece la longitud de sutura vulvar necesaria.
2. Se infiltra un anestésico local, concretamente lidocaína, en ambas comisuras vulvares.
3. Se colocan mosquitos en los labios de la vulva en forma de triángulo.
4. A continuación, se procede al recorte entre la piel y la mucosa de los bordes derecho e izquierdo.
5. Por último, se realiza la sutura de los bordes abiertos.

El postoperatorio es sencillo debido a que la herida sana correctamente en pocas semanas.



Figura 8 y 9. Cirugía de Caslick (Boeta, 2013; Mercedes-Sánchez, 2015).

La cirugía de Caslick es una medida preventiva ante la posibilidad de instauración de endometritis, la cual puede ser temporal o definitiva. La problemática recae en que no se puede efectuar con frecuencia, a causa de la generación de tejido fibrótico al repararse el tejido incidido (Hurtgen, 2006).

Además de la vulvoplastia existen otras técnicas preventivas de reparación de las barreras externas como son la restauración de laceraciones perineales, extensión uretral como rectificación de la urovagina, y la uteropexia como tratamiento frente al útero péndulo (Jalim & McKinnon, 2010; Mosbah, 2012).

En endometritis leves, la implementación de medidas preventivas seguidas de un lapso de tiempo de reposo sexual suele significar la remisión de la patología. En contraposición, en endometritis moderadas a graves, la yegua suele convertirse en susceptible a endometritis persistente, lo que requiere la implantación de un tratamiento que permita la salida del

contenido uterino, la supresión de la inflamación y la curación de la infección existente (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

6.2.2. Agentes ecbólicos

Ante la imposibilidad de eliminación del contenido uterino a través del cérvix en yeguas susceptibles a endometritis, el tratamiento de elección es la administración de agentes ecbólicos. Un agente ecbólico es una sustancia que favorece la contracción del miometrio, promoviendo así la salida y el drenaje del contenido del útero. Los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia son la oxitocina, el cloprostenol y la carbetocina.

La oxitocina es el fármaco que se emplea habitualmente en la clínica equina por su alta efectividad en la producción de contracciones uterinas intensas, así como en el aumento de su magnitud. Es de acción rápida y su intervalo de efecto es de solo 20-30 minutos (Gutjahr et al., 2000). Con respecto a la posología, se debe administrar entre 10-25 UI dependiendo de si se aplica vía intravenosa o intramuscular. Hay estudios que indican que la aplicación de la oxitocina vía intramuscular prolonga la duración del fármaco sobre las contracciones uterinas en otras especies. Posteriormente a la ovulación, concretamente en el diestro, los efectos de la oxitocina disminuyen, debido a que la síntesis de receptores se reduce. Por esa razón, se aconseja aumentar levemente la dosis de administración del fármaco (LeBlanc & Causey, 2009). El tratamiento se continúa durante uno o dos días en caso que se detecte mediante la ecografía fluido en el interior del útero. Se desconoce si la administración de varias dosis en un mismo día y de forma sistemática resulta beneficioso o perjudicial, debido a que no existen estudios que indiquen la capacidad que tiene el útero para responder al fármaco. Por otra parte, se ha planteado que administrar dosis elevadas en un periodo de menos de 4 a 6 horas induce a la generación de contracciones espasmódicas, en lugar de contracciones peristálticas, lo cual perjudica en el drenaje del líquido uterino (Brinsko et al., 2011).

El cloprostenol o prostaglandina F₂ es un análogo de la prostaglandina que induce contracciones uterinas menos intensas que la oxitocina, sin embargo, es de mayor duración (Brinsko et al., 1990). La acción de este fármaco se prolonga a las 2/4 horas y su vía de administración es la intramuscular. En cuanto a la dosis, se administra 250 µg cada 6/8 horas si es necesario. El cloprostenol es ideal en los casos en los que existe un fallo en el drenaje linfático (Le Blanc et al., 1995). No obstante, posteriormente a la ovulación no se aconseja su administración debido a que puede resultar perjudicial sobre las tasas de preñez al reducir las concentraciones séricas de progesterona durante el siguiente diestro.

Se comprobó que las tasas de preñez disminuían en un 50% cuando se administraba la prostaglandina F_{2α} el día de la ovulación y/o un día después, en comparación con la administración de oxitocina en el mismo período de tiempo (LeBlanc & Causey, 2009). Están

descritos pocos efectos secundarios relacionados con el cloprostenol, aunque puede aparecer sudoración, seguida de calambres abdominales, instaurando un dolor semejante al cólico. Estos efectos son dosis-dependientes (Brinsko et al., 2011).

Además de la oxitocina y el cloprostenol, existe otro agente ecbólico, análogo sintético de la oxitocina, de vida media superior. La carbetocina está indicada para el tratamiento en yeguas que requieren contracciones miométricas de menor intensidad, pero de mayor duración, induciendo la liberación de prostaglandinas F2 α . Se administra cada 12 horas a una concentración de aproximadamente 0,14 mg/animal (LeBlanc et al., 1994).

Es importante tener en cuenta que la efectividad de estos fármacos es posible que esté comprometida en situaciones en las que existen alteraciones anatómicas y/o fisiológicas, tales como la presencia del cuello uterino completamente cerrado, útero péndulo, yeguas en diestro, entre otros.

La combinación del uso de agentes ecbólicos junto con otros tratamientos, en particular el lavado uterino, es una estrategia terapéutica que optimiza los resultados posteriormente obtenidos (Hurtgen, 2006).

6.2.3. Prostaglandina E de acción local

La incapacidad en el drenaje del contenido uterino predispone a la instauración de la endometritis en la yegua, comprometiendo así la fertilidad de la misma. Las razones por las cuales no es posible eliminar el líquido ubicado en el interior del útero pueden deberse a una insuficiente contractibilidad del miometrio, a una mala conformación anatómica reproductiva, o a un cérvix cerrado que impide la salida del fluido (Pycock, 1999). Aunque el lavado uterino, junto con la administración de agentes ecbólicos suele ser la terapia de elección, en los casos en los que el cérvix permanece cerrado a lo largo del celo resulta ineficaz (Nie & Barnes, 2003).

Por ello, la prostaglandina E (PG E) aplicada localmente ayuda a la relajación y dilatación del cérvix, lo cual permite la evacuación del líquido uterino. Resulta de utilidad en yeguas con contenido acumulado en el lumen (Díaz-Bertrana, 2012) e incapaces de eliminarlo.

Se administra 2 mg de prostaglandina E1 mezclada con unos mililitros de gel lubricante localmente en el cérvix.

6.2.4. Lavado uterino

El lavado uterino, conjuntamente con el uso de agentes ecbólicos, es una herramienta terapéutica primordial para el tratamiento de las infecciones del útero. El propósito principal es el drenaje físico del útero, junto con la eliminación de bacterias, neutrófilos no funcionales, y otras sustancias, tales como enzimas proteolíticas (Troedsson et al., 1995). Además, contribuye a una mejor estimulación de la contractibilidad uterina y al reclutamiento de opsoninas y neutrófilos, mediante la irritación mecánica del endometrio (Brinsko et al., 2011).

El lavado uterino está indicado en los casos en los que la yegua posea un historial clínico previo de dificultad en el drenaje del fluido uterino, en los que exista acumulación de fluido anterior a la inseminación, así como, en los que la yegua presente más de 2 centímetros de líquido en el útero posterior a la monta o a la inseminación artificial.

Es posible realizar el lavado uterino previamente a la inseminación si se observa fluido en el interior del útero, en concreto, hasta una hora antes (LeBlanc & Causey, 2009).

Por otra parte, si se produce el almacenamiento de líquido en el útero posteriormente a la cubrición, se realiza el lavado entre las 4 y las 18 horas tras esta. El motivo radica en que el reservorio espermático ya se ha establecido a las 4 horas en la unión útero tubárica, por lo cual, el lavado uterino no interfiere en la concentración espermática transcurrido ese tiempo. El límite está instaurado a las 18 horas tras la inseminación porque no es aconsejable la manipulación del cérvix en el momento en el que la progesterona plasmática está en aumento. Además, las tasas de fertilidad reflejadas son inferiores pasadas las 18 horas y óptimas entre las primeras 4 y 6 horas (Vega, 2011).

Para llevar a cabo el lavado uterino, se introduce de 1 a 2 litros de solución estéril dentro del útero a una temperatura de 42 a 45°C para favorecer la contracción del miometrio, a través de un catéter de unos 8mm de diámetro interno. La cantidad de solución a introducir puede variar según la cantidad y el tipo de fluido que se encuentre en el útero, por lo cual, debe infundirse hasta que el fluido recuperado presente ausencia de turbidez. Se debe repetir el proceso durante múltiples días hasta el momento en el que el líquido obtenido sea fisiológico. En cuanto a los medios de lavado empleados, los más comunes son la solución salina isotónica y el Ringer Lactato (Hurtgen, 2006).

Este procedimiento se complementa con un masaje del útero por vía rectal que ayuda en la estimulación de las contracciones.

6.2.5. Agentes antimicrobianos

Cuando existe un diagnóstico claro de endometritis infecciosa y se ha realizado el correspondiente antibiograma con el fin de identificar la bacteria implicada, el tratamiento mediante el uso de antibióticos intrauterinos o sistémicos es recomendable. No obstante, se debe evitar el uso de antibióticos de forma profiláctica, dado que, de lo contrario, pueden crearse resistencias y aumenta la incidencia de endometritis fúngica (Canisso et al., 2016).

La endometritis infecciosa debe tratarse teniendo en cuenta los resultados del antibiograma y, en caso de que la infección persista, se tienen que realizar cultivos de seguimiento (LeBlanc, Magsig & Stromberg, 2007). El principal problema de este tratamiento es el tiempo que transcurre entre la toma del cultivo hasta obtener los resultados del mismo. Por esta razón, para

evitar el uso de antibióticos de amplio espectro, es preferible realizar lavados uterinos simples o con sustancias antisépticas o mucolíticas (Blanchard et al., 2003).

Tal y como veremos en apartados posteriores, los agentes mucolíticos son beneficiosos antes de tratamiento con antibióticos, ya que contribuyen en la eliminación del exceso de moco y/o biofilm producido por bacterias Gram negativas y hongos, lo cual desemboca en una mayor eficacia y absorción de los antibióticos.

En cuanto al tratamiento, la vía de administración preferible es la intrauterina para alcanzar una mayor concentración en la zona de acción y debe realizarse durante la época del celo (estro). Las endometritis agudas suelen tratarse de forma local y los antibióticos aplicados tienen que ser solubles en agua y no irritantes. Como regla general, los aminoglucósidos deben ir tamponados con bicarbonato y se tienen que evitar las quinolonas locales.

En cambio, durante el diestro es mejor administrar los antibióticos de forma sistemática para asegurar una difusión más homogénea en el útero y reducir las posibilidades de contaminación iatrogénicas.

En los casos de endometritis crónica se deben utilizar antibióticos intrauterinos que posteriormente se pueda aplicar sistémicamente cuando la yegua entre en diestro, ya que es necesario un tratamiento más prolongado. En este supuesto hay que tomar muestras de la fosa del clítoris y, si los resultados coinciden con los cultivos endometriales, la fosa del clítoris debe tratarse localmente con el mismo antibiótico (Canisso et al., 2015).

La principal ventaja de la administración sistémica de antibióticos es que su distribución es más homogénea a nivel de tracto reproductivo, reduciendo el riesgo de contaminación uterina e irritabilidad del endometrio, además se puede administrar durante periodos más largos sin que el ciclo de la yegua interfiera.

El tiempo de administración de antibióticos dependerá de la gravedad de la endometritis. No obstante, el tratamiento antibiótico debe administrarse durante al menos 5-7 días, aunque puede ser necesaria su administración hasta 10-14 días en infecciones complejas (Liu & Troedsson, 2008). Tras el tratamiento de endometritis crónica se recomienda dejar un periodo de descanso sexual de hasta 45 días en casos graves.

Uno de los inconvenientes de las endometritis crónicas es la producción de biofilms, los cuales están formados por agregados complejos de microorganismos que crecen en simbiosis y sintetizan una matriz extracelular de mucopolisacáridos que les otorga protección frente a los antibióticos (Ferris, 2015).

Además, algunos antibióticos tienen un pH muy ácido que puede ser bastante irritante para el endometrio si no están amortiguados a un pH más neutro antes de la perfusión. La gentamicina y la amikacina tienen un pH ácido, pero cuando se amortiguan con bicarbonato de sodio, se pueden

infundir con una irritación mínima al endometrio. Por el contrario, la enrofloxacin tiene un pH básico (Brinsko et al., 2011), pero ésta es menos eficaz contra las bacterias.

La perfusión de antibióticos en el útero no se debe realizar el día de la monta, ya que algunos tienen capacidad espermicida cuando están presentes en altas concentraciones (Haggett y Wilson, 2008). Tampoco es recomendable realizar el tratamiento pasados 2 o 3 días desde la ovulación, ya que se puede producir una liberación endógena demasiado elevada de prostaglandinas, lo cual puede provocar una alteración en la función del cuerpo lúteo (Liu & Troedsson, 2008).

Los antibióticos más usados están reflejados en la Tabla 4.

Tabla 4. Antibióticos más comunes empleados en el tratamiento de la endometritis en la yegua (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

Antibiótico	Vía intrauterina	Vía sistémica	Indicaciones
Sulfato de amikacina (250mg/ml)	1-2 g tamponado con 10-20 ml NaHCO ₃ al 8,4% con 60 ml de solución salina	10 mg/kg IV o IM cada 24 h	Gram-
Ampicilina (vial de 1g)	1-3 g con 60 ml de solución salina	29 mg/kg IV o IM cada 12-24 h	Gram+ y -, <i>E. coli</i>
Ceftiofur (tercera generación)	1 g con 20-60 ml de solución salina	1,1-2,5 mg/kg IV o IM cada 12 h	Amplio espectro
Ceftiofur ácido libre cristalino	-	3 mg/kg IM retratar en 4 días	Amplio espectro
Enrofloxacin (50 o 100 mg/ml)	-	5,5 mg/kg IV lento o 7,5 mg/kg VO cada 24 h	Gram-, bacterias resistentes
Gentamicina (100 mg/ml)	1-3 g tamponado con 10-20 ml de NaHCO ₃ al 8,4%	6,6 mg/kg IV o IM cada 24h	Gram -
Neomicina	4 g en 60 ml de solución salina	-	Gram - y algunos Gram +
Penicilina (Potasio)	5x10 ⁶ UI en 60 ml de solución salina	25.000 IU/kg cada 6h	Grampositivo, <i>S. zooepidemicus</i>
Penicilina (Procaína)	4,5-6x10 ⁶ UI en 60 ml de solución salina	25.000 IU/kg cada 12h	Gram+
Ticarcilina con ácido clavulánico	3-6 g en 60 ml de solución salina	-	Amplio espectro, combinación Gram+ y <i>P. aeruginosa</i>

6.2.6. Agentes antifúngicos

La incidencia de infecciones fúngicas en yeguas suele ser mucho menor, alrededor de 1-5% (Dascanio, Schweize & Ley, 2001), que la de infección bacteriana, y presenta signos clínicos muy diversos. Además, este tipo de infecciones suelen producirse a causa de los tratamientos antibióticos intrauterinos repetidos. Las infecciones pueden ser producidas por diferentes tipos de hongos (incluidas levaduras y hongos filamentosos).

El diagnóstico suele obtenerse principalmente mediante citología (Scott, 2020), ya que los cultivos pueden dar resultados negativos. No obstante, a veces es posible identificar la presencia de hongos mediante la observación del líquido obtenido de los lavados intrauterinos.

En cuanto a los tratamientos, suelen ser prolongados y muchas veces tienen un pronóstico desfavorable. Las infecciones por hongos filamentosos suelen tener un peor diagnóstico que las infecciones por levaduras, dada su penetración en tejidos, lo cual requiere tratamientos locales y sistémicos.

Antes de comenzar con el tratamiento mediante antifúngicos es recomendable realizar lavados uterinos junto con agentes ecbólicos, con el fin de reducir el número de hongos y promover la infiltración celular inflamatoria. Se debe tener en cuenta que en muy pocas ocasiones el lavado uterino es suficiente para combatir la endometritis fúngica, por lo que se combinará con la administración de antifúngicos (Nielsen, Fog & Bojesen, 2021).

Existen pocos estudios sobre fármacos antifúngicos y su aplicación, y su eficacia en yeguas, siendo las dosis y pautas de muchos de estos agentes extrapolados de otras especies.

Uno de los tratamientos más usados es la acidificación del medio mediante infusión intrauterina con una solución de vinagre al 2% durante 7 o 10 días, de forma previa a un antimicótico específico. La infusión intrauterina de DMSO (dimetilsulfóxido) al 20-30% también se utiliza contra infecciones por *Candida albicans* junto al peróxido de hidrogeno al 1-3% (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

Los antifúngicos que se usan principalmente son los polienos y los imidazoles, los cuales interfieren en la formación de ergosterol en la pared de los hongos.

A continuación, en la tabla 5 se indican los anti-fúngicos principalmente empleados:

Tabla 5. Antifúngicos más comunes en el tratamiento de la endometritis en la yegua (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

Antimicótico	Vía intrauterina	Vía sistémica	Indicaciones
Anfotericina B	100-200 mg/24h durante 7 días	0,3-0,9 mg/kg IV cada 24-48h	
Clotrimazol	400-700mg/24h durante 7 días	-	Levadura
Fluconazol	100 mg/24h durante 7 días	14 mg/kg de carga, luego 5mg/kg IV o VO cada 24h	Levadura
Itraconazol	-	5mg/kg IV o VO cada 12-24h	Amplio espectro
Ketoconazol	-	20 mg/kg cada 12h por intubación nasogástrica 1-2h	Amplio espectro
Miconazol	500-700 mg/24h durante 7 días	-	Amplio espectro
Nistatina	0,5-2,5x10 ⁶ UI/24h durante 7 días	-	Levadura

6.2.7. Agentes mucolíticos y quelantes

No todas las infecciones responden a los lavados uterinos y/o antibióticos, lo cual puede tener como causa una anomalía anatómica que favorece la reinfección. La hipersecreción de mocos y desarrollo de biofilms bacterianos o fúngicos pueden interferir en la penetración de los antibióticos, inactivar los aminoglucósidos e interferir el transporte espermático hasta el oviducto (Buczowska et al., 2015).

En yeguas con los mecanismos de defensa uterinos comprometidos también se observa un incremento del moco uterino, así como en yeguas con endometritis crónica en las que hay un aumento en el grosor de la capa mucosa que cubre el endometrio (Vega, 2011). Por ello se utilizan los agentes mucolíticos, que tienen como objetivo ayudar a eliminar o reducir el moco o exudado minimizando sus efectos negativos y favoreciendo la eficacia de los antibióticos. Las sustancias mucolíticas se usan como tratamiento en yeguas con endometritis postcubrición (exceso de producción de moco), endometritis irritantes (urovagina, pneumovagina) y en yeguas infectadas con agentes productores de biofilms generados por las bacterias, hongos y levaduras (Costerton et al., 1995).

Los agentes más utilizados son la N-acetilcisteína y el DMSO (LeBlanc, 2010). Por una parte, el DMSO al 5-30% se emplea en el tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas, no obstante, se trata de un agente irritante. Por otra parte, la N-acetilcisteína (NAC) es uno de los mucolíticos

más utilizados, el cual reduce la viscosidad del moco y tiene propiedades antioxidantes, y se suele administrar a una concentración del 3,33% en un volumen (Buczowska et al., 2015). Asimismo, los agentes quelantes, contribuyen en el efecto de la antibioterapia sobre los microorganismos que generan biofilms. Se ha verificado que las sustancias quelantes tamponadas ayudan en la reducción de la supervivencia de *Pseudomonas aeruginosa* (Fumuso et al., 2007; LeBlanc & Causey, 2009). El más comúnmente empleado es el EDTA-Tris. Aunque se desconoce el mecanismo de acción con exactitud, se estima que inciden en la permeabilidad de la pared celular de la bacteria al formar complejos iónicos con el magnesio y/o el calcio. Posteriormente, se lleva a cabo un lavado para limpiar el endometrio del acúmulo de células (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

6.2.8. Ejercicio

La actividad física, junto a otros métodos terapéuticos anteriormente mencionados, estimula la evacuación del líquido acumulado en el interior del útero incrementando el tono uterino y la contractibilidad del útero (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020).

6.2.9. Agentes Inmunomoduladores

Se ha observado que las yeguas susceptibles a endometritis manifiestan niveles inferiores de citocinas antiinflamatorias, a diferencia de las yeguas resistentes a la patología. El objetivo que persigue el uso de agentes inmunomoduladores es regular la respuesta inflamatoria del útero de la yegua, por lo cual, contribuyen al restablecimiento de los mecanismos inflamatorios locales homeostáticos reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias (LeBlanc, 2010). Las yeguas de edad avanzada son susceptibles de padecer un incremento en la generación de las citoquinas inflamatorias, debido a que las células mononucleares, concretamente linfocitos y monocitos, aumentan su producción. También se ha comprobado que el peso del animal interviene en la presencia de citoquinas inflamatorias, puesto que yeguas con sobrepeso presentan mayores niveles que yeguas con bajo peso. En un estudio se determinó que la pérdida de peso en yeguas con sobrepeso disminuía el porcentaje de linfocitos y monocitos positivos a las citocinas IFN γ junto con los niveles séricos de la proteína TNF α (Adams et al., 2009).

Los agentes inmunomoduladores más usados son los siguientes (Gaitskell-Phillips & Ortega-Ferrusola, 2020) :

- **Glucocorticoides:** neutralizan la respuesta del sistema inmune a la vez que reducen la manifestación de las citocinas IL-1ALFA, IL-6, IL-8. De esta forma se optimizan los mecanismos de defensa de la yegua. Una única dosis de 50 mg de dexametasona inyectada por vía intravenosa (0,1 mg/kg) una hora después de la monta natural o de la inseminación artificial junto con el tratamiento posterior a ello, como son la irrigación del útero o la administración de antibioterapia, optimiza los resultados en las tasas de

preñez (Bucca et al., 2008). Otro glucocorticoide utilizado es la prednisolona, que debe ser administrada diariamente tanto previo a la inseminación, como posterior a la misma. En ambos casos es necesario realizar el monitoreo de la yegua. Es aconsejable este tratamiento en endometritis persistente postcubrición.

- El segmento de pared celular de *Mycobacterium phlei* es un elemento biológico integrado por distintas moléculas con características que estimulan el sistema inmunológico, por lo que se emplea en el tratamiento de la endometritis persistente postcubrición. Un estudio reciente analizó el efecto de la fracción de *Mycobacterium phlei* en la arquitectura histológica del endometrio en un periodo del ciclo estral, concretamente en el diestro, tanto en yeguas susceptibles como resistentes a la endometritis persistente postcubrición. El estudio concluyó que no se modifica la arquitectura del tejido endometrial, no obstante, se observó que el tratamiento se enfocaría en estimular la respuesta inmunitaria celular y humoral modulando la liberación de citocinas del endometrio (Herrera et al., 2020). Asimismo, puede emplearse un segmento de pared celular de *Propionibacterium acnés* que contiene las mismas características estimulantes del sistema inmunitario que el *Mycobacterium phlei*.
- El plasma rico en plaquetas (PRPs) es un tratamiento que se considera adecuado para mejorar las tasas de preñez en yeguas susceptibles a endometritis. Estudios indican que su administración previa a la inseminación favorece la fagocitosis uterina, así como la quimiotaxis de las células polimorfonucleares (Liu & Troedsson, 2008). Se describe su uso en endometritis crónica justo con el lavado. Generalmente se utiliza plasma autólogo porque la infusión de plasma heterólogo puede llevar a la transmisión de agentes infecciosos o dar lugar a incompatibilidades inmunológicas (Asbury, 1984). Suelen administrarse entre 50 y 100 ml durante 4/5 días.

6.2.10. Antiinflamatorios

6.2.10.1. Corticoides

Como se ha mencionado anteriormente, la terapia con corticoides está descrita en yeguas susceptibles a endometritis para ayudar en la modulación de la respuesta inflamatoria uterina. La administración previa a la inseminación incrementa las tasas de preñez (Wolf et al., 2012). Se emplean corticoides tales como la dexametasona o la prednisolona (Dell'Aqua et al., 2006).

La dexametasona es un corticoesteroide que reduce significativamente la turbidez del flujo posterior a la monta, así como el edema del endometrio al administrarse en el momento de la

cubrición. Su administración en el momento de la inseminación no altera el ciclo reproductivo (Bucca et al., 2008).

Una única dosis de dexametasona una hora antes aproximadamente de la cubrición combinado con otros tratamientos (lavado uterino, agentes ecbólicos, antibioterapia, etc.) aumenta las tasas de preñez en yeguas susceptibles a padecer endometritis (LeBlanc, 2010).

En cuanto a la posología, se administran 50 mg vía intravenosa aproximadamente (0,1 mg/kg). Otro corticoide que ha mostrado un aumento de las tasas de preñez es el acetato 9-alfa-prednisolona. Se administra vía oral 0,1 mg/kg durante 4 días en intervalos de 12 horas, siendo la primera dosis 48 horas antes de la cubrición (Papa et al., 2008).

6.2.10.2. No esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), del mismo modo que los corticoides, inhiben la enzima ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). La COX-1 interviene en gran parte de los tejidos, mientras que la COX-2 solo afecta a determinados tejidos, tales como zonas inflamadas o neoplásicas. La COX-2 es, entre otros, la causante de la inflamación del endometrio (Palm et al., 2008). Por consiguiente, los AINES actúan inhibiendo esta enzima disminuyendo la inflamación del endometrio. Además, intervienen en la migración de los PMN hacia el endometrio inhibiéndola.

Algunos de los AINES más comunes son el vedaprofeno (Aurich, Rojer & Walter, 2010) o el firocoxib (Friso et al., 2019).

6.2.11. Otros tratamientos

6.2.11.1. Manosa

Estudios indican que un método eficaz para prevenir y tratar la endometritis bacteriana en la yegua es la administración de azúcares, entre los cuales resalta la manosa. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la adhesión bacteriana al tejido del endometrio mediante mecanismos de competición. La presencia de lectinas en la superficie bacteriana por parte de azúcares exógenos impide la adhesión y la posterior colonización de bacterias tales como *E. coli*, *S. zooepidemicus* y *P. Aeruginosa* (King et al., 2000). La dosis recomendada es de 50 mg de D-manosa/ml (King et al., 1997).

6.2.11.2. Infusión de calostro

En la década de los 80 autores como Dewes (1980) indicaban que el tratamiento de la endometritis infecciosa con calostro resultaba eficiente, dado que ayudaba a la respuesta inmunológica en la acción antimicrobiana.

Recientemente, Álvarez et al. (2019) determinaron que el calostro posee varios compuestos activos como lactoferrina, lactoperoxidasa y lisozimas con propiedades antibacterianas y

antiinflamatorias que pueden aportar protección contra la endometritis persistente inducida por el servicio, siendo una alternativa óptima para evitar que el proceso se desencadene.

Asimismo, una tesis doctoral basada en el tratamiento autólogo con calostro en cerdas afirma que su administración intrauterina a lo largo de tres días seguidos al parto a una dosis de 15 ml es un tratamiento óptimo para evitar problemas reproductivos tales como metritis, vaginitis o endometritis. Se estimula al sistema inmune, junto con los mecanismos de defensa local al proporcionar inmunoglobulinas de origen calostrado (Ramos, 2014). Este estudio proporciona información sobre el potencial de uso del tratamiento con calostro en yeguas.

6.2.11.3. Aplicación de células madre mesenquimales

La aplicación de células madre mesenquimales ayudan en el tratamiento de la endometritis persistente poscubrición en la yegua (Morris, McCue & Aurich, 2020). Sus efectos inmunomoduladores reducen la inflamación del endometrio a los espermatozoides, a la vez que disminuyen significativamente la afluencia de PMN y aumentan la inducción de citoquinas antiinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, CCL5, TLR4) en el útero (Rink et al., 2018). El método de administración puede realizarse con una inyección histeroscópica o una infusión uterina (Ferris, 2015; Rink et al., 2018).

No obstante, se necesitan más estudios para determinar con exactitud los mecanismos de acción y la efectividad del tratamiento.

6.2.11.4. Estudio del microbioma endometrial y uso de nanogeles

Actualmente se están realizando avances en microbiología y desarrollo de técnicas de secuenciación masiva, lo cual permite identificar bacterias en órganos que se consideraban estériles como el útero.

La sensibilidad de las pruebas diagnósticas tradicionales es variable y puede estar reducida por los biofilms. En un estudio reciente se caracteriza el microbioma uterino de yeguas sanas en celo a través de metagenetismo (alternancia en la secuencia regular de los métodos de reproducción asexual y sexual en la misma especie) con el uso de hisopos de doble protección del orificio cervical externo y del útero, de lavado a bajo volumen uterino y de muestras de biopsia tisular. Los resultados indican que el interior del útero alberga un microbioma constituido por poblaciones semejantes a las encontradas en el orificio cervical externo. El uso de la metagenética ha permitido identificar especies bacterianas no cultivadas anteriormente, no obstante, la repercusión clínica de estos taxones en la fertilidad de la yegua no se conoce y resulta un área de investigación futura. Asimismo, a partir de estos resultados sería posible desarrollar una prueba PCR altamente sensible y específica para identificar de forma rápida a las yeguas sanas previo a la cubrición (Heil et al., 2018).

Otro estudio enfocado en los beneficios del uso de la nanotecnología, en concreto nanogeles, en la reproducción equina presenta un tratamiento alternativo e innovador a los tratamientos convencionales. Un nanogel es un nanomaterial polimérico formado por redes poliméricas que combinado con un agente entrecruzante crean estructuras tridimensionales esféricas. Está recubierto por un gel visco-elástico formado integrado por proteínas, sales, carbohidratos, anticuerpos, bacterias y restos celulares, siendo la glucoproteína principal la mucina. Se administra localmente, en la mucosa del útero, lo que evita los posibles efectos adversos vinculados a la vía sistémica. El tratamiento con nanogeles puede ayudar en la resolución de la endometritis de distintas formas (Funes et al., 2020):

- Mecanismos de mucoadhesión y/o mucopenetración con el objetivo de obtener tiempos de permanencia más prolongados y niveles de distribución endometrial de la sustancia activa superiores.
- Protección de la sustancia activa mediante encapsulación para evitar su degradación.
- Liberación de la sustancia activa al epitelio o glándulas endometriales.
- Mecanismos contra bacterias productoras de biofilms.

7. CONCLUSIONES

1. En la gran mayoría de los casos, la endometritis se detecta inicialmente mediante la ecografía, ya que constituye un método de diagnóstico rápido y sencillo. Posteriormente, la citología y el cultivo permiten la confirmación del proceso, así como la identificación de la causa que la produce. Por ello, realizar una correcta anamnesis, seguida de una completa evaluación reproductiva de la yegua y las pruebas complementarias adecuadas es fundamental para identificar y diagnosticar la endometritis, así como permitir la instauración del tratamiento idóneo.

2. Las técnicas terapéuticas han ido cambiando y progresando a lo largo de los años, debido a que cada vez se conoce más la fisiopatogenia que define la endometritis. Actualmente se usan tratamientos encaminados al drenaje físico del útero, así como la regulación de la respuesta inflamatoria. Para ello se hace uso de agentes ecbólicos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antimicrobianos y antifúngicos, entre otros. No obstante, la elección del tratamiento depende del diagnóstico realizado previamente, ya que según el caso es más efectivo un tratamiento específico.

3. Actualmente, se está investigando en tratamientos basados en el uso de células madre mesenquimales, en el estudio del microbioma, así como en el uso de nanogeles, con el objetivo de crear nuevos tratamientos y sobretodo, tener una alternativa a los antibióticos.

CONCLUSIONS

1. In most cases, endometritis is initially detected by ultrasound, since it is a quick and simple diagnostic method. Subsequently, cytology and culture allow confirmation of the process, as well as identification of the cause. Therefore, a correct anamnesis, followed by a complete reproductive evaluation of the mare and the appropriate complementary tests are essential to identify and diagnose endometritis, as well as to allow the establishment the appropriate treatment.

2. Therapeutic techniques have been changing and progressing over the years as the pathophysiology that defines endometritis has become better understood. Currently, treatments aimed at physical drainage of the uterus are used, as well as regulation of the inflammatory response. For this purpose, ecbolic, immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial and antifungal agents are utilized. However, the choice of treatment depends on the diagnosis previously performed, since depending on the pathogenic agent a specific treatment is more effective.

3. Currently, research is being done on treatments based on the use of mesenchymal stem cells, on the study of the microbiome, as well as on the use of nanogels, with the aim of developing new treatments and above all, to use an alternative to antibiotics.

8. VALORACIÓN PERSONAL

La elección del tema del Trabajo de Fin de Grado ha sido consecuencia de varias circunstancias. Por una parte, desde siempre el caballo ha sido un animal presente en mi vida, debido a que, en Menorca, mi lugar de nacimiento, es un animal muypreciado. En todas las fiestas tradicionales de pueblo, el caballo es el elemento principal.

Por otra parte, mi amor por los animales me llevó a estudiar Veterinaria, sin tener muy claro a qué sector dedicarme al acabar la carrera. Al cursar las asignaturas relacionadas con la clínica equina se despertó aún más mi interés por este ámbito, lo que me llevó a realizar las prácticas curriculares con una veterinaria equina de campo. La experiencia que obtuve fue muy gratificante, ya que se trataba de un trabajo muy dinámico, con un animal muy noble y clínicamente muy interesante. Dentro de este mundo, en el trabajo me he basado en la endometritis, concretamente en su diagnóstico y tratamiento, porque resulta una de las principales patologías reproductivas equinas y motivo de importantes pérdidas económicas.

Gracias a este trabajo, he podido profundizar en la materia, así como adquirir otras habilidades como la búsqueda e interpretación de información en artículos y revistas científicos, uso de bases de datos y optimizar mi vocabulario técnico en inglés.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis tutoras, Victoria Luño y Lydia Gil, las cuales siempre han estado presentes en cada paso de mi trabajo, guiándome en su realización.

En segundo lugar, quisiera agradecer a todas aquellas personas que han contribuido y/o ayudado a desarrollarme como persona y me han impulsado a estudiar esta carrera, la cual tenía claro desde mi infancia.

En concreto, dar las gracias a mi familia que siempre ha creído en mí y me ha apoyado para llegar hasta aquí.

A mis amigos por estar ahí y ser un gran soporte.

9. BIBLIOGRAFÍA

Adams, G.P., Kastelic, J.P., Bergfelt, D.R. & 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.

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. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127(3-4), 286 – 294.

Álvarez,C., Luño, V., González, N., Guerra, P. & Gil, L. (2019). Effect of mare colostrum in extenders for freezing stallion semen. *Journal of Equine Veterinary Science*, 77,23-27.

Aurich, C., Rojer, H. & 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.

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.

Beehan, D.P. & McKinnon, AO. (2009). How to diagnose common equine reproductive tract bacterial pathogens using chromogenic agar. In Proceedings of the 55th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.

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.

Boeta, M. (2003). Manual de la práctica de la profundización en reproducción equina. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Bracher, V. y Allen, W.R. (1991). Videoendoscopic evaluation of the mares's 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. & Meyers, S. A. (1990). The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, 33(2), 465-475.

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.

Brinsko, S., Blanchard, T., Varner, D., Schumacher, J., Love, C. H. & Hinrichs, K. (2011) Manual of Equine Reproduction. Third ed. Maryland Heights, Missouri Editorial: Mosby.

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.

Buczowska, 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.

Buczowska, J., Kozdrowski, R., Sikora, M., Dzięcioł, M. & Matusz, A., (2015). Non- traditional treatments for endometritis in mares. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 18(4), 285–293.

Canisso, I. F. & Coutinho Da Silva, M. A. (2015). Bacterial Endometritis. En Robinson's Current Therapy in Equine Medicine, Elsevier.

Canisso, I. F., Stewart, J., & Coutinho da Silva, M. A. (2016). Endometritis: Managing persistent post-breeding endometritis. *Equine Practice*, 32(3), 465–480.

Causey, R. C. (2006). Making sense of equine uterine infections: the many faces of physical clearance. *The Veterinary Journal*, 172 (3), 405-421.

- 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.
- 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.
- Dascanio, J.J., Schweize, C. & Ley, W.B. (2001) Equine fungal endometritis. *Equine Veterinary Educacion*, 13, 324-329.
- Dascanio, J. & McCue, P. (2014). Equine reproductive procedures. In: *Equine reproductive procedures*.
- 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.
- Dell'Aqua J. A., Papa F. O., Lopes M. D., Alvarenga M. A., Macedo L. P. & Melo C. M. (2006). Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Animal Reproduction Science*, 94, 270-273.
- Dewes, D. F. (1980). Preliminary observations on the use of colostrum as an uterine infusion in thoroughbred mares. *New Zeland Veterinary Journal*, 28(1-2), 7–8.
- Díaz-Bertrana, M. L. (2012). Estudio microbiológico de infertilidad en yeguas. (Tesis doctoral). Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
- Ferris, R. A. (2015). Mating-Induced Endometritis. In *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition)* 692-694.
- Friso, A. M., Segabinazzi, L. G. T. M., Cyrino, M., Correal, S. B., Freitas-Dell'Aqua, C. P., Teoro do Carmo, M. & Alvarenga, M. A. (2019). Periovarian administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*, 138, 24–30.

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. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 118 (1-2), 30 – 39.

Funes, J., Soriano Pérez, M. L., Molina, M. & Alustiza, F. (2020). Nanogeles, uso potencial en endometritis crónicas y endometriosis en yeguas (Vol. 7). *Revista de Divulgación Técnica Agropecuaria, Agroindustrial y Ambiental. Facultad de Ciencias Agrarias*, (4), 192-202.

Gaitskell-Phillips, G. & Ortega-Ferrusola, C. (2020). Nuevos avances en el tratamiento de la endometritis en la yegua. *Revista Equinus*, 34, 22-29.

Greenhoff, G. R., & Kenney, R. M. (1975). Evaluation of reproductive status of nonpregnant mares. *Journal American Veterinary Medical Association*, 167, 449 – 458.

Gutjahr, S., Paccamonti, D. L., Pycocock, 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.

Hagget, E.F. & Wilson, W.D. (2008). Overview of the use of antimicrobials for treatment of bacterial infections in horses. *Equine Veterinary Education*, (20), 433-448.

Heil, B., Thompson, S., Kears, T.A., Devolli, G.M., King, G. & Sones, J. (2018). Metagenetic Characterization of the Resident Equine Uterine Microbiome Using Multiple Techniques. *Journal of Equine Veterinary Science*, 66,11.

Herrera, M. F., Otermin, M., Herrera, J. M., Simoy, M. V., Bianchi, C. P., Aguilar, J. J. & Fumuso, E. A. (2020). Effect of Mycobacterium cell wall fraction on endometrial histomorphometry of mares resistant and susceptible to persistent breeding-induced endometritis. *Theriogenology*, 156, 2–10.

Hughes, J. P. & Loy, R. G. (1969). Investigations on the effect of intrauterine inoculations of *Streptococcus zooepidemicus* in the mare. In Proceedings of the 12th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.

Hurtgen, J. P. (2006). Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: a review. *Theriogenology*, 66 (3), 560-566.

- Jalim, S.L. & McKinnon, A.O. (2010) Surgical results and fertility following correction of vesico-vaginal reflux in mares. *Australian Veterinary Journal*, (88), 182-185.
- Katila, T. (2016) Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reproductive Biology*, 16 (3), 189 – 196.
- Kenney, R. M. & Doig, P. A. (1986). Equine endometrial biopsy. *Theriogenology*, 2(3), 723-729.
- 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.
- 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. *American Journal of Veterinary Research*, 61(4), 446–449.
- Lange-Consiglio, A., Funghi, F., Cantile, C., Idda, A., Cremonesi, F. & Riccaboni, P. (2020). Case report: Use of amniotic microvesicles for regenerative medicine treatment of a mare with chronic endometritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 347.
- Le Blanc, 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 Veterinary Journal*, (26), 279-282.
- Le Blanc, M.M., Johnson, R.D., Calderwood, Mays, M.B. & Valderrama, C. (1995). Lymphatic clearance of India ink in reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Biology of Reproduction Monograph*, (1), 109-113.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Martín-Cano, F. E. & Ortega-Ferrusola, C. (2020). ¿Qué técnicas tenemos para diagnosticar la endometritis? *Revista Equinus*, 34, 112-117.

Mercedes-Sánchez, R. (2015). Manejo Reproductivo Equino. Recuperado de <http://manejoreproductivoequino.blogspot.com/2015/02/>

Morris, L. H A., M McCue, P. & Aurich, C. (2020). Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. *Reproduction*, 160(5), 95–110.

Mosbah, E. (2012). A Modified One-Stage Repair of Third-Degree Rectovestibular lacerations in Mares. *Journal of Equine Veterinary*, (32), 211-215.

Nie, G. J. & Barnes, A. J. (2003). Use of prostaglandine E1 to induce cervical relaxation in a Maiden mare with post breeding endometritis. *Equine Veterinary Education*, 15 (4), 172 – 174.

Nielsen, J.M. (2005). Endometritis in the mare: a diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. *Theriogenology*, (64), 510-518.

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.

Nielsen, J. M., Fog, P. & Bojesen, A. M. (2021). Impact of yeast endometritis on fertility in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, 99(103409), 103409.

Overbeck, W., Witte, T. S. & Heuwieser, W. (2011). Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. *Theriogenology*, 75(7), 1311 – 1318.

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.

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.

Pasolini, M., Del Prete, C., Fabbri, S. & Auletta L. (2016). Endometritis and Infertility in the Mare. In: Darwish, Genital Infections and Infertility: IntechOpen.

Pycock, J. F. (1999). Management of the problem-breeding mare. *The Society for Theriogenology*, 18, 79-89.

Pycock, J (2006). How to maximize the chances of breeding successfully from the older maiden mare. In Proceedings of the 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.

Ramos, W. A. (2014). Tratamiento autologo con calostro en cerdas con manipulación obstétrica durante el parto. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de la Salle, Bogotá.

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.

Rink, B. E., Beyer, T., French, H. M., Watson, E., Aurich, C. & Donadeu, F. X. (2018). The fate of autologous endometrial mesenchymal stromal cells after application in the healthy equine uterus. *Stem Cells and Development*, 27(15), 1046–1052.

Rivera-Cantero, G. A. (2003). Caracterización histopatológica del edometrio de yeguas con antecedentes clínico reproductivos de subfertilidad. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidas Austral de Chile, Chile.

Scott, C. J. (2020). A review of fungal endometritis in the mare. *Equine Veterinary Education*, 32(8), 444–448.

Sneider, R., Montoya, T. V. & Villa, K. J. (2018). Descripción diagnóstica de la endometritis aguda en yeguas. *Revista Sinergia*, 24, 36-41.

Tibary, A., Pearson, L.K. & Fite, C.L. (2014). *Equine Infectious Diseases (Second Edition)*, W.B. Saunders, St. Louis.

Tibary, A. & Ruiz, P. (2018). Trastornos uterinos en la yegua: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *SPERMOVA*, 8(1), 1–24.

Troedsson, M.H.T. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the

mare. *Theriogenology*, (52), 461-471.

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

Vásquez-López, M., Maffrand, C., Losinno, L. & Maldonado, J. G. (2000). Manual de citología endometrial en yeguas. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 13, 25-29.

Vega, F. J. P. (2011). Veterinaria: Causas de infertilidad en la yegua: Complejo Endometritis. *Extremadura PRE: la revista de la Asociación Extremeña de Criadores de Caballos de Pura Raza Española*, (10), 25-29.

Walter, J., Neuberger, K.P., Failing, K. & 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.

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.