

Artículo de revisión

NUEVOS TRATAMIENTOS EN CLÍNICA Y SUB-CLÍNICA DE ENDOMETRITIS EN EQUINOS

New treatments in clinic and sub-clinic of endometritis in mare

*J. S. Rodríguez**

** DVM, MS, Diplo. ACT, Colorado State University, USA.*

E-mail: jacobosrodriguez@yahoo.com.ar

E-mail: Jacobo.Rodriguez@colostate.edu

INTRODUCTION

Endometritis en yeguas es la principal causa de infertilidad en los equinos representando un 25-60% de las pérdidas económicas en la industria equina. Las pérdidas se ven reflejadas en falla de la concepción, pérdidas fetales tempranas, abortos en el estadio temprano de la gestación, placentitis, metritis post- parto, o retrasos en el servicio (Asbery y Lyle, 1993). El diagnóstico temprano y el uso de nuevos tratamientos, que se han mejorado en los últimos tiempos, han hecho posible que yeguas con inflamación uterina estén disponibles nuevamente para poder ser preñadas. Problemas de conformación anatómica, contracción miometrial, drenaje linfático and problemas vasculares y conformación cervical son algunas de las causas que predisponen a endometritis. Las yeguas que son susceptibles a endometritis generalmente son yeguas de edad con mala conformación anatómica y tienen fallas en el clearance uterino. De lo contrario las yeguas resistentes a endometritis presentan control en el funcionamiento uterino que permite la eliminación de exudado y restos celulares rápidamente. El diagnóstico de inflamación uterina puede ser en base al examen

clínico con colecta de líquido en el útero, descarga vaginal, citologías uterinas positivas y cultivos uterinos. Sin embargo, estos signos pueden estar ausentes en casos de endometritis subclínica. La secreción de fluidos y presencia de neutrófilos son característico en endometritis causada por estreptococos. De lo contrario la producción de “biofilm” con excesivo edema uterino es característica de endometritis subclínica. Cultivo de tejidos uterinos tomados de biopsias o muestras tomadas de pequeños volumen en lavajes uterinos son más sensitivas que muestras tomadas con hisopados. Las biopsias uterinas detectan inflamaciones uterinas sub epiteliales así como también cambios en la estructura anatómica en la deposición de colágeno o tejido conectivo. El uso de nuevos tratamientos sumados a los tratamientos convencionales como lavajes uterinos post-servicios, tratamientos con tocolíticos, infusión uterina con antibióticos, dilatadores cervicales, antibióticos sistémicos, quelantes intrauterinos, mucolíticos, kerosene, corticoesteroides e inmunomoduladores nos permiten resolver casos de endometritis en equinos.

Manejo de las Yeguas con Problemas Uterinos

Toda yegua que se sospeche de tener endometritis subclínica deben ser monitoreadas constantemente durante todo el ciclo estral durante las primeras 24-48 horas después de ser servidas (Leblanc y Mckinnon, 2011). Esto nos permite detectar ovulación y además la presencia de edema uterino, colecta de líquido, ovulación y respuesta al tratamiento inicial. De esta forma también podemos evaluar problemas anatómicos como por ejemplo colecta de líquido en el cuerpo uterino durante el ciclo estral nos da una pauta de que el cérvix no se dilata normalmente. También por ejemplo yeguas de avanzada edad pueden coleccionar líquido debido a cambios anatómicos o cambios en el drenaje vascular. El objetivo de todo tratamiento es corregir los defectos de defensas uterinas, neutralizar los microorganismos y controlar la respuesta inflamatoria uterina. El primer tratamiento es hacer un lavado uterino y empezar con la administración de oxitocina (10-20 IU i.v. o i.m.) o cloprostenol (250µg, i.m.) a las 4-6 horas después de realizado el servicio. Los lavajes uterinos a las 4 horas después de servir la yegua no tienen ningún efecto negativo en los porcentajes de preñez (Brinsko *et al.*, 1991).

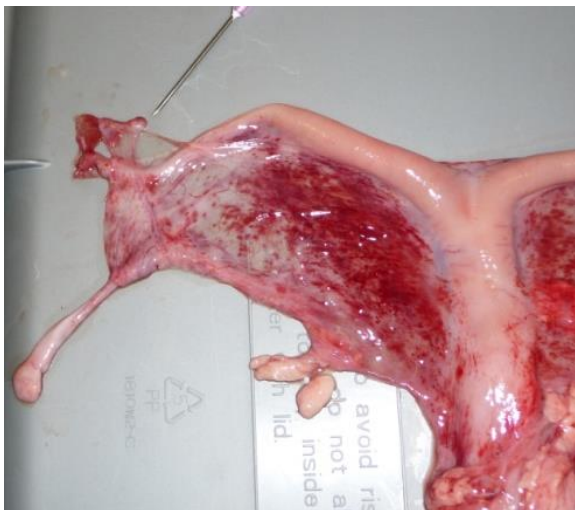


Figura 1. Ovarios hipoplásicos. Nótase el pequeño tamaño del ovario sin ninguna estructura folicular. Generalmente van acompañados de úteros no desarrollados.

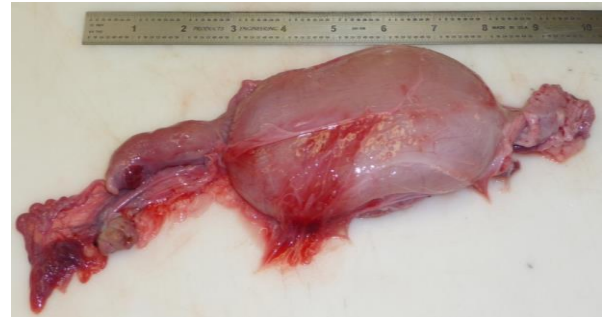


Figura 2. Útero unicornio. Se puede observar la falta total del cuerno uterino izquierdo así como también colecta de líquido.

Es más común en yeguas que coleccionan más de 2 cm de líquido intrauterino post servicio. Si este líquido acumulado es de menos de 2 cm e hipocoeico se puede iniciar un tratamiento con oxitocina o cloprostenol. En yeguas que presentan líquido antes de ser servidas se recomienda hacer un lavado uterino con solución de Ringer Lactato una hora antes de ser servidas sin afectar la fertilización o la preñez. Con este lavaje podemos remover todos los restos celulares y líquido mucoso que afectaría la movilidad y fertilidad del espermatozoide. La principal diferencia entre el uso de oxitocina y cloprostenol es la duración del efecto de las mismas. Oxitocina tiene un rápido y más fuerte mecanismo de acción por unos 30 minutos y puede ser administrado antes o después de la ovulación sin afectar la fertilización. Carbetocina es una oxitocina que tiene mayor duración, pero no se encuentra disponible en Europa, Canadá y México. La mayoría de las yeguas responden rápidamente pero en caso de no hacerlo se puede administrar cloprostenol, la cual produce contracciones menos fuertes pero más constantes durante prolongado periodo de tiempo (4-5 horas). Esto también permite la eliminación de líquido a través de los vasos linfáticos. Algunas yeguas pueden tener diarrea o sudoración después de la administración de cloprostenol. O se recomienda usar cloprostenol después de la ovulación porque disminuye los niveles de progesterona en plasma.



Figura 3. Mucometra. Nótase el tamaño uterino más distendido que lo normal. Pueden colectar desde pocos mililitros hasta varios litros de pus.

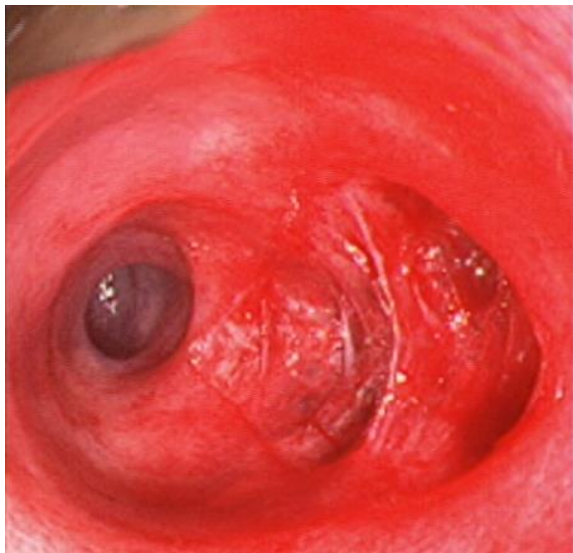


Figura 4. Importante lesión uterina causada post servicio y diagnosticada con el uso de un examen histeroscópico.

Las yeguas con problemas cervicales pueden ser administradas misoprostol (prostaglandina E1 sintética). Administración local de misoprostol 2-4 horas antes del servicio causa relajación cervical ayudando en la evacuación de líquido. El uso de antibióticos es recomendado cuando se sospecha que la presencia de bacterias es la causa de la excesiva producción de líquido uterino. Las

endometritis generalmente son tratadas con infusión intrauterina de antibióticos por 3-5 días durante el estro. Toda infusión con antibióticos debe ser realizada previa a un lavado uterino debido a que los restos celulares presentes en el líquido uterino inactivarían el efecto del antibiótico o diluiría la concentración del mismo. El uso de antibióticos sistémicos también debe ser considerado para tratar endometritis.

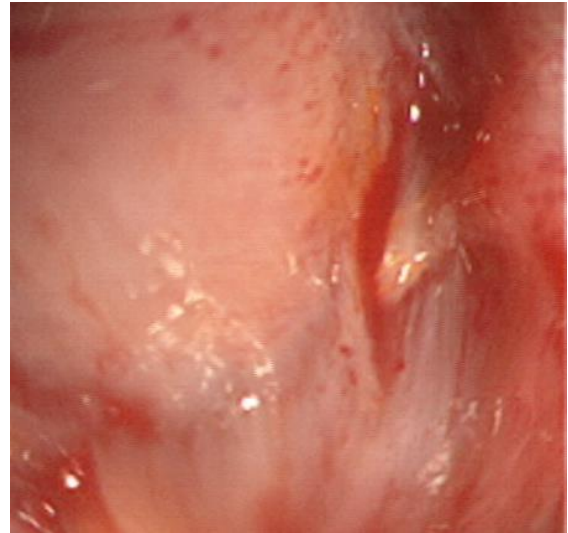


Figura 5. Zonas de adherencias. Se puede observar el remplazo de la mucosa uterina por áreas de fibrosis y adherencias.



Figura 6. Examen histeroscópico que revela la presencia de material mucopurulento en la luz uterina.



Figura 7. Evaluación laparoscópica exploratoria que nos permite determinar la actividad ovárica y las estructuras normales del aparato reproductivo.

No todas las endometritis responden a un lavaje uterino y tratamiento con antibióticos. Las fallas en el tratamiento pueden ser debido a una contaminación continua del útero debido a anomalías anatómicas del tracto reproductivo, neutralización de los antibióticos por el exudado uterino o por la presencia de biofilm producidas por las bacterias. Este biofilm es una sustancia mucosa producida por bacterias y hongos que permiten la colonización de los mismos en la superficie del endometrio aislándolas de la luz uterina y evitando la penetración y contacto con los antibióticos creándoles a las mismas un mecanismo de protección y resistencia (Wooley *et al.*, 2004).

Las bacterias como *Pseudomonas aureoginosas*, *Staphylococcus*, *E. coli* son grandes productoras de biofilm en la luz uterina. El uso de solventes y agentes mucolíticos durante los lavajes uterinos permitiría la eliminación del biofilm y restos celulares y así un mejor mecanismo de acción del antibiótico en la luz uterina. Los agentes mucolíticos y sustancias quelantes más usados en los tratamientos de endometritis son:

- DMSO (solución al 30%. Equivalente a 33cc de una solución de DMSO al 99% mezclado con 64cc de solución salina) (Santos *et al.*, 2003; Frazer *et al.*, 1988; Ley *et al.*, 1989; Potz *et al.*, 1967).

- N- acetylcysteina (30cc de 20% de N-acetylcysteina en 150 cc de solución fisiológica) (Estany *et al.*, 2007; Duru *et al.*, 2008; Leblanc, 2012).
- Solución EDTA-tris (250cc de 3.5mM de EDTA-tris) (Youngquist *et al.*, 1984; Kirkland *et al.*, 1983; Farca *et al.*, 1997).
- Ácido acético, vinagre blanco (una solución al 2%. Equivalente a 10cc de vinagre blanco mezclado en 450 cc de solución salina)
- Solución de yodo povidona (solución al 0.01-0.05%, diluir 1-5cc de solución povidona al 10% en 1L de solución salina)
- Agua oxigenada, H₂O₂ (solución al 1%, equivalente a 20cc de agua oxigenada al 3% en 60cc de solución de Ringer Lactato) (Cardone *et al.*, 2003; Dolezel *et al.*, 2010)
- Plasma, 100cc de plasma autógeno (Asbury, 1984; Pascoe, 1995)
- Kerosene (50 cc) (Bracher *et al.*, 1991)

Generalmente son usados después de un lavaje uterino dejándolos actuar por un lapso de 6- 12 horas aproximadamente. Luego se hace un segundo lavaje para remover los restos celulares y así hacer la infusión con el antibiótico correspondiente. Es recomendado el uso de antiinflamatorios como una única dosis de dexametasona (50mg, i.v.) al momento del servicio o acetato de prednisolona (0.1mg/kg) cada 12 horas por un periodo de 4 días empezando 2 días antes del servicio (Papa *et al.*, 2008; Bucca *et al.*, 2008; Vandaele *et al.*, 2010) El uso de corticoesteroides disminuiría la reacción inflamatoria intrauterina post servicio, pero así también podrían tener efectos secundarios como laminitis. Por último, algunos clínicos recomiendan el uso de inmunomoduladores en tratamientos uterinos (Rohrbach *et al.*, 2007). Extracto celular de *Mycobacterium phlei* o *Propionibacterium acnes* han sido implementados en casos de infecciones causadas por *S. equi* ssp. *Zooepidemicus* ayudando a controlar los mecanismos inflamatorios locales reduciendo la producción de citoquinas en el útero.

CONCLUSIÓN

En conclusión el nuevo uso de tratamientos intrauterinos en endometritis subclínicas y clínicas ha permitido mejorar los porcentajes de preñez en yeguas problemáticas durante la temporada reproductiva. Si bien el uso de estos tratamientos incrementaría el costo comparado con los tratamientos convencionales se podría decir que disminuiría el tiempo que se usaría para poder obtener una preñez de una yegua problema.

REFERENCIAS

- Asbury AC, Lyle SK: Infectious causes of infertility. In: McKinnon AO, Voss J, editors. *Equine reproduction*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 381-391.
- Leblanc MM, McKinnon AO: Breeding the problem mare. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, et al, editors. *Equine reproduction*. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2011. p. 2620-2642.
- Brinsko SP, Varner DD, Blanchard TL: The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares. *Theriogenology* 1991; 35:1111-1119.
- Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, et al: Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1035-1041.
- Frazer GS, Rosol TJ, Threlfall WR: Effect of serial intrauterine dimethyl sulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology* 1988; 29:1091-1098.
- Ley WB, Bowen JM, Sponenberg DP, et al: Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology* 1989; 32:263-276.
- Pottz GE, Rampey JH, Benjamin F: The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms: preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 141:261-272.
- Estany S, Palacio JR, Barnadas R, et al: Antioxidant activity of N-acetylcysteine, flavonoids and α -tocopherol on endometrial cells in culture. *J Reprod Immunol* 2007; 75:1-10.
- Duru M, Nacar A, Yönden Z, et al: Protective effects of N-acetylcysteine on cyclosporine-A-induced nephrotoxicity. *Ren Fail* 2008; 30:453-459.
- Leblanc MM: Effect of intra-uterine infusion of N-acetylcysteine on equine endometrium, neutrophil function and pregnancy rates. *Personal communication*, 2012.
- Youngquist RS, Blanchard TL, Lapin D, Klein W. The effects of EDTA-Tris infusion on the equine endometrium. *Theriogenology* 1984; 22:593-599.
- Kirkland KD, Fales WH, Blanchard TL, Youngquist RS, Hurtgen JP. The in vitro effects of EDTA-tris, EDTA-tris-lysozyme, and antimicrobial agents on equine genital isolants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Theriogenology* 1983; 20:287-295.
- Farca AM, Nebbia P, Robino P, Re G. Effects of the combination antibiotic-EDTA-Tris in the treatment of chronic bovine endometritis caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Pharmacol Res* 1997; 36:35-39.
- Cardone A, Zarcone R, Borrelli A, Di Cunzolo A, Russo A, Tartaglia E. Utilization of hydrogen peroxide in the treatment of recurrent bacterial vaginosis. *Minerva Ginecol*, 2003; 55:483-492.
- Dolezel R, Palenik T, Cech S, et al: Bacterial contamination of the uterus in cows with various clinical types of metritis and endometritis and use of hydrogen peroxide for intrauterine treatment. *Vet Med (Praha)* 2010; 55:504-511.
- Asbury AC: Uterine defense mechanisms in the mare: the use of intrauterine plasma in the management of endometritis. *Theriogenology* 1984; 21:387-393.
- Pascoe DR: Effect of adding autologous plasma to an intrauterine antibiotic therapy

after breeding on pregnancy rates in mares. *Biol Reprod Mono* 1995; 1:539-543.

- Bracher V, Neuschaefer A, Allen WR: The effect of intra-uterine infusion of kerosene on the endometrium of mares. *J Reprod Fertil* 1991; 44 (Suppl):706-707.
- Papa FO, Dell'Aqua JA Jr, Alvarenga MA, et al: Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde* 2008; 24:79-82.
- Bucca S, Carli A, Buckley T, Dolci G, Fogarty U. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology* 2008; 70:1093-1100.
- Vandaele H, Daels P, Piepers S, et al: Effect of post-insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Anim Reprod Sci* 2010; 121(Suppl 1):110-112.
- Rohrbach BW, Sheerin PC, Cantrell CK, Matthews PM, Steiner JV, Dodds LE. Effect of adjunctive treatment with intravenously administered *Propionibacterium acnes* on reproductive performance in mares with persistent endometritis. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231:107-113.
- Wooley RE, Ritchie BW, Burnley VV: Antibiotic resistance: seeking a solution. *Vet Forum* 2004; 21:36-43.